

8TH INTERNATIONAL
AEGEAN
CONFERENCE ON NATURAL
& MEDICAL SCIENCES

September 23-25, 2023
IZMIR, TÜRKIYE

PROCEEDINGS BOOK

INTERNATIONAL AEGEAN CONFERENCES

on Natural & Medical Sciences-VIII

September 23-25, 2023 / Izmir, Türkiye



PROCEEDINGS BOOK

EDITOR

Assoc. Prof. Dr. Mehmet Emin KALGI

All rights of this book belong to IKSAD Global Publishing House

Authors are responsible both ethically and juridically

IKSAD Global Publications

Issued: 04.10.2023

ISBN: 978-625-367-308-6

CONFERENCES ID

CONFERENCES TITLE

- **INTERNATIONAL AEGEAN CONFERENCES**
- **on Natural & Medical Sciences**

DATE AND PLACE

- September 23-25, 2023 / Izmir, Türkiye

ORGANIZATION

- IKSAD- INSTITUTE OF ECONOMIC DEVELOPMENT AND SOCIAL RESEARCHES
- ATLAS INTERNATIONAL JOURNAL ON SOCIAL SCIENCES
ISSN - 2616 - 936X

HEAD OF ORGANIZING COMMITTEE

- Assoc. Prof. Dr. Mehmet Emin KALGI

COORDINATOR

- Assoc. Prof. Dr. Mehmet Emin KALGI

- Turkey (40), Saudi Arabia (2), China (2), Pakistan (7), Morocco (4), Nigeria (3), India (10), Bangladesh (1), Albania (1), Tunisia (4), Azerbaijan (2), Bulgaria (1), Indonesia (1), Algeria (3).

• **NUMBER of ACCEPTED PAPERS- 81**

• **NUMBER of REJECTED PAPERS- 28**

- **Double blinded evaluation process*

SCIENTIFIC COMMITTEE BOARD

Dr. Cmil Əliyev - *Member of the Presidium of ANAS, Director General of the National Oncology Center*

Dr. Əhliman Əmiraslanov - *Azerbaijan Medical University*

Dr. Nuru BAYRAMOV - *Azerbaijan Medical University*

Dr. Trlan MMMDOV – *Akdeniz University*

Dr. Ulduz HEŞİMOVA - *Institute of Physiology of ANAS named after Academician Abdulla Garayev*

Dr. Arif MMMDOV - *Corresponding member of ANAS*

Dr. Zhihuan MENCHUANG - *Renmin University of China*

Dr. Maha Hamdan ALANAZI - *Riyad King Abdullah University*

Dr. Tamalika SULTANA - *Dakka University of Bangladesh*

Dr. Dilek BAYKAL - *İstanbul Atlas University*

Dr. Firas ALALI - *University of Kerbala*

Dr. Hüseyin ASLAN - *Kahramanmaraş Stc imam University*

Dr. D. Volkan KARABOĞA - *Süleyman Demirel University*

Dr. Ferhat KKYAY - *Nişantaşı University*

Dr. Raziye ÖZTÜRK REK - *Dokuz Eylül University*

Dr. Seher DİRİCAN- *Sivas Cumhuriyet University*

Dr. Ayşegül TÜRKYILMAZ - *Muğla Sıtkı Koçman University*

Dr. Nilay ÖZDEMİR - *Ege University*

Dr. Zafer Cengiz ER - *Yozgat Bozok University*

Dr. Elżbieta PATKOWSKA - *University of Life Sciences in Lublin*

Dr. Murat KİRANŞAN - *Gumushane University*

Dr. Kader DAĞCI KİRANŞAN- *Atatürk University*

Dr. Ezgi TOPÇU - *Atatürk University*

Dr. zkan AÇIŞLI-*Atatürk University*

Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ-*Kocaeli University*



INTERNATIONAL AEGEAN CONFERENCES Natural & Medical Sciences-VIII

September 23-25, 2023
IZMIR, TURKEY

CONFERENCES PROGRAM

Online (with ZOOM Conference)
Meeting ID: 833 1287 1999
Passcode: 232425



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.

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.
- ◆ Kabul edilen bildiri sahiplerinin mail adreslerine Zoom uygulamasında oluşturduğumuz oturuma ait ID numarası gönderilecektir.
- ◆ Katılım belgeleri kongre sonunda tarafınıza pdf olarak gönderilecektir
- ◆ Kongre programında yer ve saat değişikliği gibi talepler dikkate alınmayacaktır

Before you login to Zoom please indicate your name_surname and HALL number:

exp. Hall-1, Name SURNAME



DATE

• 24.09.2023



TIME

• 10⁰⁰–12⁰⁰

SESSION

- HALL-1
- SESSION-1

HEAD OF SESSION: Dr. Güllü KAYMAK

Dr. Atiye KAŞ ÖZDEMİR Assoc. Prof. Dr. Orçin TELLİ ATALAY	Pamukkale University Pamukkale University	PRIMARY CONGENITAL LYMPHEDEMA PHYSIOTHERAPY AND FOUR YEARS FOLLOW-UP: CASE REPORT
Dr. Hasan BAĞCI Dr. Murat KONCA	Çankırı Karatekin University	DETERMINANTS OF POTENTIAL LIFE YEARS LOST IN THE OECD COUNTRIES: A PANEL DATA ANALYSIS
Dr. Güllü KAYMAK	Kütahya University of Health Sciences	ENVIRONMENTAL DNA (eDNA) AND ENVIRONMENTAL RNA (eRNA) TECHNIQUES IN AQUATIC BIOMONITORING
Dr. Güllü KAYMAK Assoc. Prof. Dr. Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ Prof. Dr. Figen Esin KAYHAN	Kütahya Health Sciences University Kütahya Health Sciences University Kütahya Health Sciences University	PROTECTIVE AND HEALING EFFECTS OF VITAMIN E AGAINST LIVER TOXICITY OF QUATERNIUM-15
Elif AYDIN Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ Ayşe KOÇAK SEZGİN Dr. Güllü KAYMAK	Kütahya Health Sciences University Kütahya Health Sciences University Kütahya Health Sciences University Kütahya Health Sciences University	ANTIMICROBIAL, ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF LUTEOLIN
Elif AYDIN Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ Ayşe KOÇAK SEZGİN Dr. Güllü KAYMAK	Kütahya Health Sciences University Kütahya Health Sciences University Kütahya Health Sciences University Kütahya Health Sciences University	CONCURRENT ANTICARCINOGENIC EFFECT OF LUTEOLIN ON LIVER CARCINOGENESIS IN THE ICELLIGENCE SYSTEM
Yeliz YOL	Istanbul Health Sciences University	THE COMPARISON OF FLEXIBILITY, SPEED AND AGILITY PERFORMANCES OF STUDENTS PLAYING SOCCER AND BASKETBALL BRANCHES IN HIGH SCHOOL SCHOOL TEAMS
Saliha Beste BÜLBÜL Şeyda TOPRAK ÇELENAY	Ankara Yıldırım Beyazıt University Ankara Yıldırım Beyazıt University	THE RELATIONSHIP BETWEEN URINARY SYMPTOMS AND SEXUAL DYSFUNCTION AND PSYCHOLOGICAL STATUS IN WOMEN WITH MULTIPLE SCLEROSIS HAVING LOWER URINARY SYSTEM SYMPTOMS: PILOT STUDY
Saliha Beste BÜLBÜL Şeyda TOPRAK ÇELENAY	Ankara Yıldırım Beyazıt University Ankara Yıldırım Beyazıt University	THE RELATIONSHIP BETWEEN URINARY SYMPTOMS AND SEXUAL DYSFUNCTION AND PSYCHOLOGICAL STATUS IN WOMEN WITH OVERACTIVE BLADDER: PILOT STUDY



DATE

• 24.09.2023



TIME

• 10⁰⁰–12⁰⁰

SESSION

- HALL-2
- SESSION-1

HEAD OF SESSION: Dr. Abdul Ghaffar

MESSAI Bahia	Biskra University	EFFECT OF SR, F CODOPING ON STRUCTURAL AND DIELECTRIC PROPERTIES OF PZT-BASED CERAMICS
Samia Ben Ahmed	King Khalid University	POTENTIAL IMPACTS OF BRINE DISCHARGE ON MARINE LIFE
Hanfeng Liang	Xiamen University	ELECTROCATALYTIC SYNTHESIS OF HYDROGEN AND AMMONIA FUELS
Zahra Nait Abdellah	UMMTO	REGRESSION-BASED MODELING OF BORIDE LAYER GROWTH KINETICS ON C35 STEEL VIA PACK-BORIDING
Dr. Muhammad Usman Hamadia Sultana	Government College University Government College University	A SUSTAINABLE APPROACH FOR REMOVAL OF DYESTUFF FROM AQUEOUS MEDIA: MICELLAR ENHANCED FLOCCULATION
Dr. Mohamed BRAHMI Prof. Kamal ESSIFI Dr. Sara MOUMNASSI Prof. Nurgul Karadas BAKIRHAN Prof. Abdesselam TAHANI	University Mohamed Premier University Mohamed Premier University Mohamed Premier University of Health Sciences University Mohamed Premier	PHYSICOCHEMICAL MECHANISMS GOVERNING BIOBASED POLYELECTROLYTE COMPLEXES OF CHITOSAN AND ALGINATE ON THE SURFACE OF NATURAL MONTMORILLONITE CLAY
Fatima-Zahra Mahir	Ibn Zohr University	FACILE ELABORATION OF ARGININE-FUNCTIONALIZED PANI@GRAPHITIC CARBON NITRIDE FOR EFFICIENT REMOVAL OF HEXAVALENT CHROMIUM
Dr. Abdul Ghaffar	Government College University	CAMELLIA SINENSIS (BLACK TEA) BLENDED POLYVINYL ALCOHOL AS AN ACTIVE MEDIUM FOR HYBRID SOLAR CELL
Aasegh T.J Ama S.O. Caleb.	Federal University Federal University Federal University	SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL SCREENING OF Co (II), Cu (II) AND Mn (II) COMPLEXES OF SCHIFF BASE DERIVED FROM P-NITROBENZALDEHYDE AND P-AMINOPHENOL AND ITS COMPLEXES
SHAAPER, AONDFOAKURA	Federal University of Wukari	ANTIBIOTICS PROFILING OF BACTERIA ISOLATED FROM URINE SAMPLES OF INDIVIDUALS IN WUKARI TARABA STATE, NIGERIA
Dr. Ankita Upadhyay	Director knowledge steez edu hub	NAVIGATING THE SYNERGY: AI AND HUMAN RESOURCES



DATE

• 24.09.2023



TIME

• 12³⁰–14³⁰

SESSION

- HALL-1
- SESSION-2

HEAD OF SESSION: Assist. Prof. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL

Dr. Semra CAN MAMUR Dr. Ahmet MAMUR	Yunus Emre State Hospital Yunus Emre State Hospital	THE RELATIONSHIP BETWEEN HbA1C AND SIMULTANEOUS GLUCOSE VALUES
Hande BURAK BAYGELDİ Dr. Gülsüm Ebru ÖZER UYAR	Kocaeli University Kocaeli University	COMPARISON OF THREE COMMERCIAL DNA EXTRACTION KITS FOR APPLE, PLUM, AND CHERRY JUICES
Orhan KANCA Dr. Gülsüm Ebru ÖZER UYAR	Kocaeli University Kocaeli University	THE EFFECT OF POST-HARVEST STORAGE TEMPERATURE ON OXALIC ACID AND MALIC ACID LEVELS IN DIFFERENT PURSLANE (<i>Portulaca oleracea</i> L.) CULTIVARS
Dr. Filiz BORAN	Inonu University	SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF YEAST-IMMOBILIZED BACTERIAL CELLULOSE AND ITS USE IN DYE REMOVAL
Dr. Orhan KARADAĞ	Muş Alparslan University	GROWTH CHARACTERISTICS OF KIL GOAT KIDS RAISED IN BALIKESİR REGION
Assist. Prof. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL	Anadolu University	EFFECTS OF VORTIOXETINE TREATMENT ON DIABETES-INDUCED BEHAVIORAL CHANGES IN RATS
Dr. Hülya YILDIZ	Burdur Mehmet Akif Ersoy University	FUNCTION OF SIRT1 IN METABOLISM
Gülşah Bayraktar Elem Bilgen Sami Hamdoun Hüseyin Istanbulu	Ege University Izmir Katip Çelebi University Izmir Katip Çelebi University Izmir Katip Çelebi University	CHOLINESTERASE INHIBITORY ACTIVITY EVALUATION of PIPERIDINE / PIPERAZINE CARBOHYDRAZIDE DERIVATES as DONEPEZIL ANALOGS
Hilal ORGUN İlayda KİREMİTÇİ Assoc. Prof. Dr. Serpil MUNGAN DURANKAYA Hande EVİN ESKİCİOĞLU Assoc. Prof. Dr. Yüksel OLGUN Prof. Dr. Günay KIRKIM	Health Sciences Institute of Dokuz Eylul University Health Sciences Institute of Dokuz Eylul University Dokuz Eylul University Dokuz Eylul University Dokuz Eylul University Dokuz Eylul University	SEMICIRCULAR CANAL DEHISCENCE SYNDROME: CASE REPORT
Hazal Atay GÜZEL Fırat EKMEZ	Yeni Yüzyıl University Private Obstetrics and Gynecology Clinic	COMPARISON OF THE EFFECTS OF LEVONORGESTREL RELEASE INTRUTERINE DEVICE AND ORAL GESTAGEN TREATMENTS APPLIED IN PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING, ON SEXUAL FUNCTION
Assoc. Prof. Dr. Taylan TUĞRUL	Van Yüzüncü Yıl University	ANALYSIS OF MEASUREMENT RESULTS OF ION CHAMBERS OF DIFFERENT VOLUMES AT DIFFERENT FIELDS FOR 6 AND 15 MV PHOTON ENERGIES



DATE

• 24.09.2023



TIME

• 12³⁰–14³⁰

SESSION

- HALL-2
- SESSION-2

HEAD OF SESSION: Abu Saleh

Mohammad Ahsan	Imam Abdulrahman Bin Faisal University	DETERMINING THE CHARACTERISTICS OF SPATIOTEMPORAL PARAMETERS VARIABILITY IN MIDDLE DISTANCE RUNNER AND LONG-DISTANCE RUNNER
Abu Saleh	University of Rajshahi	UNVEILING HYDROGEN RICH WATER'S (HRW) DIVERSE ROLES: ELEVATING WHEAT (TRITICUM AESTIVUM L.) GROWTH, PHYSIOLOGY, AND DROUGHT RESILIENCE
Faiza Aslam Mian Abdul Hafeez Kamran Ashraf Muhammad Saqib Muntazir Mahdi	University of Veterinary and Animal Sciences Lahore University of Agriculture	MOLECULAR DETECTION AND PHYLOGENY OF TRYPANOSOMA EVANSI WITH ASSOCIATED RISK FACTORS IN NATURALLY INFECTED CAMELS FROM PUNJAB, PAKISTAN
Eris Nepravishta Eris Nepravishta	Aleksander Moisiu University Trauma University Hospital	A SURVEY ON SSI PREVENTION GUIDELINES KNOWLEDGE AND IMPLEMENTATION LEVEL OF TRAUMA CENTER HEALTHCARE PROFESSIONALS
Maroua Trigui	UH Hédi Chaker	PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS OF BURNOUT AMONG YOUNG DOCTORS IN SOUTHERN TUNISIA
Maroua Trigui	UH Hédi Chaker	RESILIENCE IN TUNISIAN MEDICAL YOUNG DOCTORS: ABOUT 460 CASES
Hassane BOUDAD Dr. Atman Adiba Dr. Mentag Rachid Dr. El Fazazi Kaoutar Dr. Jamal Charafi Prof. Abdelmajid Haddioui	National Institute of Agricultural and University of Sultan Moulay Slimane Regional Agricultural Research Center of Meknes University of Sultan Moulay Slimane	VARIABILITY IN VEGETATIVE TRAITS AND STOMATAL BEHAVIOR: ASSESSING 14 APPLE VARIETIES FOR ADAPTATION TO MOROCCAN CLIMATIC CONDITIONS
Becem Mnif	UH Hedi Chaker	PREVALENCE OF HEPATITIS B VIUS INFECTION AMONG SUBJECTS UNDERGOING PREMARITAL SCREENING AT A TUNISIAN HEALTH-CARE CENTER
HM.BEN AYED H .CHAABOUNI F. HADDED	CHU Mohamed Ben Sassi Habib Bourguiba Hospital University of Sfax	FRACTURE-DISLOCATION OF THE CALCANEUS. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE



DATE

• 24.09.2023



TIME

• 15⁰⁰–17⁰⁰

SESSION

- HALL-1
- SESSION-3

HEAD OF SESSION: Dr. Aliyeva Aytakin Mahir

Dr. Nimet KARATAŞ Zahide İYİ Mustafa Volkan DÜZGÜN Şeyma KATIRCIOĞLU Assoc. Prof. Dr. Ayla KAYA Assoc. Prof. Dr. İlkey KESER Prof. Dr. Ayşegül İŞLER	Akdeniz University Akdeniz University Akdeniz University Atlas University Akdeniz University Akdeniz University Akdeniz University	A CURRENT APPROACH FOR INDIVIDUALS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER: ANIMAL ASSISTED ACTIVITY
Zahide İYİ Dr. Nimet KARATAŞ Prof. Dr. Ayşegül İŞLER Assoc. Prof. Dr. İlkey KESER	Akdeniz University Akdeniz University Akdeniz University Akdeniz University	RESEARCH TRENDS OF MOBILE HEALTH APPLICATIONS IN NURSING IN TÜRKİYE: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS
RN, MSc. Gülmira NAZİM Assoc. Prof. Dr. Özden DEDELİ ÇAYDAM	Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital Manisa Celal Bayar University	ASSESSMENT OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS AND ITS EFFECT ON QUALITY OF LIFE AMONG ELDERLY
HANİFE NAZİM ERKEK Prof. Dr. SEZGİ ÇINAR PAKYÜZ	Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital Manisa Celal Bayar University	EVALUATION THE EFFECTS OF URINARY AND FECAL INCONTINENCE ON ANXIETY AND DEPRESSION LEVELS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN INTERNAL MEDICINE CLINICS
Res. Assist. Mustafa Volkan DÜZGÜN Prof. Dr. Ayşegül İŞLER	Akdeniz University Akdeniz University	DEVELOPMENT AND PSYCHOMETRIC PROPERTIES EVALUATION OF THE SELF-ASSESSMENT SCALE OF KNOWLEDGE AND CARE SKILLS OF PARENTS WITH CHILDREN WITH HYDROCEPHALUS
Dr. Cansu DURAK Dr. Yasar Yusuf CAN	University of Health Science University of Health Science	RETROSPECTIVE ANALYSIS OF INTOXICATION CASES IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT
Assist. Prof. Dr. Meral UZUNKAYA Assist. Prof. Dr. Eda ÇETİN ÖZDEMİR	Kahramanmaraş Sütçü İmam University Kahramanmaraş Sütçü İmam University	EVALUATION OF ORAL LESIONS IN PEOPLE WITH COVID -19 DIAGNOSIS
Ceren BODUR Assist. Prof. Dr. Deniz TUZ	Ege University Ege University	COMPARISON OF EARLY AND LATE COCHLEAR IMPLANTATION: EFFECTS ON AUDITORY PERFORMANCE, MEMORY AND ATTENTION
Dr. Aliyeva Aytakin Mahir Mammadova Naiba Mirzali	Scientific Research Institute of Pediatrics named after Farajova Azerbaijan Medical University	THE IMPORTANCE OF SIGIRR IN FORMATION OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN INFANTS WITH INTRAUTERINE INFECTION
Lect. Dr. Rahime ŞEKERCİ	Akdeniz University	MORPHOLOGY AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF TORUS PALATINUS
Dr. Mert ATAOL	Zoom Dental Clinic	THREE-DIMENSIONLALLY POSITIONING OF IMPLANTS AND BIOLOGICAL ADVANTAGES OF SUBCRESTAL POSITION

DATE

- 24.09.2023

TIME

- 15⁰⁰–17⁰⁰

SESSION

- HALL-2
- SESSION-3

HEAD OF SESSION: Assoc. Prof. Dr. Muhammad Imran

Rumyana STOYANOVA Stanislava HARIZANOVA Zlatina ZHELEVA	Medical University of Plovdiv Medical University of Plovdiv Medical University of Plovdiv	ASSESSMENT OF COVID-19 PERITRAUMATIC DISTRESS INDEX AMONG MEDICAL STUDENTS IN BULGARIA – PRELIMINARY RESULTS
VIGNESH K SATHIYA ARAVINDAN V LOKESH R SABARI GRISH P AJAYDESOUZA	Annamalai University Annamalai University Annamalai University Annamalai University Annamalai University	ROLE OF BENEFICIAL MICROBES IN PLANT HEALTH MANAGEMENT
Lokesh R Assist. Prof. Dr. Sundaramoorthy S Vignesh K Sathiya Aravindan V Ajaydesouza V	Annamalai University Annamalai University Annamalai University Annamalai University Annamalai University	SURVEY OF LITTLE LEAF OF BRINJAL (CANDIDATUS PHYTOPLASMA) IN DIFFERENT VILLAGES OF CUDDALORE AND CHENGALPATTU DISTRICT
Darwin H Pangaribuan Yohannes C Ginting Agus Karyanto M Syamsoel Hadi Afifa Meilin N Prayogo Danang	Universitas Lampung Universitas Lampung Universitas Lampung Universitas Lampung Universitas Lampung	THE EFFECT OF LIQUID ORGANIC FERTILIZER BASED ON GOAT URINE, MORINGA LEAF, AND BANANA STEM ON THE GROWTH AND YIELD OF MUSTARD GREENS (<i>Brassica rapa</i> L.) AND PAKCOY (<i>Brassica rapa</i> L.)
Assoc. Prof. Dr. Muhammad Imran	Government College University	LIPOSOMAL MICROENCAPSULATION TECHNIQUES AND APPLICATION
Muhammad Adnan Sabir Mughal Muhammad Kasib Khan Abdullah Azeem Rao Zahid Abbas Kashif Hussain Zohaib Saeed	University of Agriculture Muhammad Nawaz Sharif University of Agriculture	MOLECULAR SURVEILLANCE OF SOIL BORNE HELMINTHS FROM GRAZING AREAS OF DISTRICT FAISALABAD
Muhammad Salman Rao Zahid Abbas Sehar Shah Asghar Abbas Zohaib Saeed Warda Qamar	University of Agriculture Faisalabad University of Agriculture Faisalabad University of Agriculture Faisalabad University of Agriculture Faisalabad University of Agriculture Faisalabad University of Agriculture Faisalabad	ADVANTAGES OF MOLECULAR IDENTIFICATION OF TICKS
R LOKESH S Sundaramoorthy K Vignesh N Devayani V Sathiya Aravindan	Annamalai University Annamalai University Annamalai University Annamalai University Annamalai University	IN VITRO EFFICACY OF LEAF EXTRACT AGAINST ANTHROCNOSIS OF CHILLI (<i>CAPSIUM ANNUM</i> L.) CAUSED BY <i>COLLETOTRICHUM CAPSICI</i> (SYD.) E.J. BUTLER & BISBY
Muhammad Saad Tariq		DETERMINING THE HYPOGLYCEMIC POTENTIAL OF DRIED VITIS VINIFERA STEM BARK IN ALLOXAN-INDUCED WISTAR RATS



DATE

• 25.09.2023



TIME

• 10⁰⁰–12⁰⁰

SESSION

- HALL-1
- SESSION-1

HEAD OF SESSION: Dr. Derya KARAOĞLU GÜNDOĞDU

Dr. Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ Dr. Betül KURTSES GÜRSOY Dr. Zafer SÖYLEMEZ Dr. Mert GÖZEN	Afyonkarahisar Health Sciences University	INVESTIGATION OF SETD1A GENE VARIANTS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS
Dr. Asena Ayça ÖZDEMİR Prof. Dr. Emine Arzu KANIK Res. Assist. Damla Hazal SUCU	Mersin University Mersin University Mersin University	THE IMPACT OF MISSING DATA RATES ON STATISTICAL METHOD SELECTION IN MICROARRAY DATA
Assist. Prof. Dr. Sevinj Nasirova Ramiz Assist. Prof. Dr. Naila Rahimova Calil	Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y.Farajova	EFFICACY OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS
SEVDE HASANOĞLU SAYIN YASEMİN OYACI Prof. Dr. SACİDE PEHLİVAN	Istanbul University Istanbul University Istanbul University	THE IMPORTANCE OF MITOCHONDRIAL DNA COPY NUMBER AND ITS RELATIONSHIP WITH DISEASES
Dr. NACİ ŞENKAL YASEMİN OYACI	Istanbul University Istanbul University	IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN ADIPONECTIN VARIANTS AND THE RISK OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN THE TURKISH POPULATION?
Dr. Derya KARAOĞLU GÜNDOĞDU Prof. Dr. Osman Arıkan NACAR	Selçuk University Yuksek Ihtisas University	PURE ENDOSCOPIC ENDONASAL TREATMENT OF ACROMEGALY; CLASSIFICATION, REMISSION RATES, FACTORS AFFECTING REMISSION, AND COMPLICATIONS PURE ENDOSCOPIC ENDONASAL TREATMENT OF ACROMEGALY
Tuba KÖSE Dr. Ender M. Coşkunpinar	University of Health Sciences University of Health Sciences	INVESTIGATION OF VDR GENE POLYMORPHISMS IN DIZYGOTIC TWINS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER IN THE TURKISH POPULATION
Assoc. Prof. Dr. Ender COSKUNPINAR Dr. Betul Nilgun ENGİN M.Sc. Seymanur TUR Assoc. Prof. Dr. Eylem CAGILTAY	University of Health Sciences University of Health Sciences University of Health Sciences University of Health Sciences	INVESTIGATION OF PRIMARY THYROID DYSFUNCTIONS AMONG TYPE-1 AND TYPE-2 DIABETES MELLITUS PATIENTS
Halime YILDIRIM Ceren ALBAYRAK Fatma Emre TURAN TAŞOLAR Assoc. Prof. Dr. Ender ÇOŞKUNPINAR	University of Health Sciences University of Health Sciences Ministry of Health Kocaeli City Hospital University of Health Sciences	INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF NF- κBIA (IκBα) GENE POLYMORPHISM AND IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS
Dr. Hava YILDIRIM Dr. Cumaali DEMİRTAŞ Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM Assoc. Prof. Dr. Ender Mehmet ÇOŞKUNPINAR	University of Health Sciences University of Health Sciences University of Health Sciences University of Health Sciences	CAN miR124-5p BE A NEW CANDIDATE BIOMARKER FOR THE TREATMENT OF STATUS EPILEPTICUS?
Ümran KÖMÜR Assist. Prof. Dr. Ata ELVAN	İzmir Kavram Vocational School Izmir University of Economics	EFFECTS OF STRETCHING THE LUMBAR EXTENSORS, HAMSTRINGS AND PLANTAR FLEXORS ON FUNCTIONAL REACH TEST

		DISTANCE AND CENTER OF PRESSURE PARAMETERS
--	--	---



DATE

• 25.09.2023



TIME

• 10⁰⁰–12⁰⁰

SESSION


- HALL-2
- SESSION-1

HEAD OF SESSION: Assist. Prof. Dr. K.R.Padma

Sowmiya. S, Mrs.N.Jayaramakani Dr.R.Srinivasan	Bharath Institute of Higher Education and Research	TREATMENT AND DIAGNOSIS OF PEDIATRIC ANXIETY DISORDER
Roja Jayashankar N. Jayaramakani Dr. R. Srinivasan	Bharath Institute of Higher Education and Research	NON-CODING RNA-BASED THERAPEUTICS IN CANCER
A.Sreesivasakthi N. Jayaramakani Dr. R. Srinivasan	Bharath institute of Higher Education and Research	THE PHARMACIST'S ROLE IN MEDICATION THERAPY TRAINING
Sulyman O. Salawu	Bowen University	REACTION-DIFFUSION OF NON-SLIP HYDROMAGNETIC VISCOUS DISSIPATIVE ARRHENIUS KINETICS FLUID WITH VARIABLE PROPERTIES
Manish Kumar Thimmaraju	Balaji Institute of Pharmaceutical Sciences	PRECISION MEDICINE IN PHARMACY: TARGETED THERAPIES FOR CANCER PATIENTS
Assist. Prof. Dr. K.R.Padma K.R.Don	Sri Padmavati Mahila Visvavidyalayam (Women's) University Bharath Institute of Higher Education and Research (BIHER) Bharath University	DRUG TRACEABILITY WITH BLOCK-CHAIN APPLICATION IN HEALTHCARE HELPS IN DETECTION OF COMPLEX SUPPLY- CHAINS
Bijender Singh Rupanshi Gulia Vinod Kumar	Central University of Haryana	GREEN SYNTHESIS OF SILVER NANOPARTICLES SHOWING ANTIMICROBIAL AND CATALYTIC REDUCTION ACTIVITY
A. Rezaoui L. Ibouzindine A. Elhamzaoui M. Y. El Brouzi A. El hessni A. Mesfioui	Ibn Tofail University Ibn Tofail University Ibn Tofail University Ibn Tofail University Ibn Tofail University Ibn Tofail University	PROTECTIVE EFFECTS OF MELATONIN AGAINST OXIDATIVE STRESS CAUSED BY IRON CHRONIC ADMINISTRATION COMPARED TO EDTA CHELATOR
Djellouli Amir Berredjem Yamina Hattab Zhor Guesmia Hadjer Mokhtar Mhenni Azri Naima Sara Ncibi	Université mohammed chérif mesaadia de Souk-Ahras University of Soukahras University of Biskra Center for Scientific and Technical Research on Arid Regions CRSTRA	REMOVING BOTH INORGANIC AND ORGANIC AQUEOUS EFFLUENTS WITH AFFORDABLE BIO-ADSORBENTS
Djellouli Amir Berredjem Yamina Hattab Zhor Guesmia Hadjer Mokhtar Mhenni Azri Naima	Université mohammed chérif mesaadia de Souk-Ahras University of Soukahras University of Biskra Center for Scientific and Technical Research on Arid Regions CRSTRA	AN EXAMINATION OF THE ENVIRONMENTAL CONDITIONS AND BIODIVERSITY AT THE FONTAINE OF GAZELLE DAM IN BISKRA

Sara Ncibi		
------------	--	--

Kaydediliyor... Hall-2, Dr. Samia Ben Ahmed ekranını görüntüyorsunuz Seçenekleri Görüntüle Giriş yapın Kalar: 09:56:02 Görüntüle



**INTERNATIONAL AEGEAN CONFERENCES
Natural & Medical Sciences-VIII**

Potential impacts of brine discharge on marine life

Samia Ben Ahmed¹, Mouna Jridi²

1- Chemistry department, College of science, King Khalid University, Abha, KSA.
2- Biology department, College of science, King Khalid University, Abha, KSA.

**Presented by Dr. Samia BEN AHMED
Assistant Professor in Inorganic Chemistry - King Khalid University**

Dr Abdul Ghaffar (Hall-2/Session:1)
observer hall 2
observer hall 2
ZAHRA NAIT ABDELLAH
Hall-2, Shaapera
Hall-2, Shaapera
Hall-2, Dr. Sami...
Hall-2, Dr. Samia Ben Ahmed

Sesi aç Videoyu Başlat Katılmolar Sohbet Ekranı paylaş Kaydı Duraklat/Durdur Ara Odalar Reaksiyonlar Uygulamalar Beyaz Tahtalar Otodan Çık

Zoom Toplantı - HALL 2 Kaydediliyor... Giriş yapın Kalar: 09:42:24 Görüntüle

observer hall 2
Dr Abdul Ghaffar (Hall-2/Session:1)
observer hall 2
Hall-2, Muhammad Usman
ZAHRA NAIT ABDELLAH
Hall-2, Shaapera
Hall-2, Dr. Samia Ben Ahmed
Dr. Hafeez, Hall-2
Dr. Hafeez, Hall-2

Sesi aç Videoyu Başlat Katılmolar Sohbet Ekranı paylaş Kaydı Duraklat/Durdur Ara Odalar Reaksiyonlar Uygulamalar Beyaz Tahtalar Otodan Çık

Ara 10:12 24.09.2023

Zoom Toplantı

Kaydediliyor...

Giriş yapın Kalam: 09:36:16

Katılımcılar (5)

- OH observ... (Ortak oturum sahibi, ben)
- MM Muntazir Mahdi, Hall-2
- H2-Merve Horlu
- H2 hall 2 S-2 Dr. Mohammad_Ahsan
- H2 HALL 2, Hassane BOUDAD

HALL 2, Hassane BOUDAD

observer hall 2

observer hall 2

H2-Merve Horlu

hall 2 S-2 Dr. M...

hall 2 S-2 Dr. Mohammad_Ahs...

Muntazir Mahdi...

Muntazir Mahdi, Hall-2

Tümünü Sessize Al

Ara

TUR 12:50 24.09.2023

Location	Count
Jhang	39
Faisalabad	15
Mianwali	41
Khushab	40
Bhakkar	90
Rajan Pur	86
Muzaffar Garh	15
Bahawalpur	22
Bahawalnagar	14
Total	400

Zoom Toplantı - HALL 2

Hall-2, M Adnan Sabir ekranını görüntüleyebilirsiniz Seçenekleri Görüntüle

Kaydediliyor...

Giriş yapın Kalam: 07:07:09 Görüntüle

Parasite wise Prevalence

Parasite	Prevalence (%)
Trichuris	35%
Capillaria	33%
Toxocara	19%
Echinococcus	13%

Dr. Muhammad Imran

observer hall 2

observer hall 2

Hall-2, M Adnan Sabir

Hall-2, Halime Yildirim

Odadın Çık

Ara

TUR 15:19 24.09.2023

Zoom Toplantı - HALL 1

Kayıtlı Katılımcılar: 8

Giriş yapın | Kalan: 09:51:33 | Görünüm

observer h1

murat KONCA

B

3 atanmamış katılımcı

Katılımcılar: 8 | Sohbet | Ekran Paylaş | Karşı Duraklar/Duraklar | Ara Özetler | Reaksiyonlar | Uygulamalar | Beyaz Tahtalar | **Ödellen Çk**

Katılımcılar (8)

Q Katılımcı bul

- OH O... (Ortak oturum sahibi, ben)
- A Atıyee
- H Hall - 1, Nürcan Çiçek
- HK murat KONCA
- SH Session1- Hall1 Güllü Kaymak-K...
- B Beste Bülbül
- EA ELIF AYDIN
- HY Hall-1, Yeliz YOL

Tümünü Sessize Al

Zoom Toplantı - HALL 1

Atıyee Ekranı görüntüleyorsunuz | Sürme ile Görüntüle

observer h1 | **Hall - 1, Nürcan...** | **Session1- Hall1...** | **murat KONCA**

Fizyoterapi Değerlendirmesi

- ▶ Sağ tarafta daha fazla, sağ ayak dorsumunda morlukla birlikte gode ++
- ▶ Genital bölge ++
- ▶ Çevre ölçümü → Frustum formülü ile hesaplandığında iki ekstremitede arasında %6,3 fark (sağ: 841ml, sol: 791 ml)




Katılımcılar (8)

Q Katılımcı bul

- OH O... (Ortak oturum sahibi, ben)
- A Atıyee
- H Hall - 1, Nürcan Çiçek
- HK murat KONCA
- B Beste Bülbül
- EA ELIF AYDIN
- HY Hall-1, Yeliz YOL
- SH Session1- Hall1 Güllü Kaymak-K...

Tümünü Sessize Al

Kaydediliyor... Hall-2, Dr. Samia Ben Ahmed ekranını görüntüyorsunuz Seçenekleri Görüntüle Giriş yapın Kalan: 09:56:02 Görüntüle



**INTERNATIONAL AEGEAN CONFERENCES
Natural & Medical Sciences-VIII**

Potential impacts of brine discharge on marine life

Samia Ben Ahmed¹, Mouna Jridi²

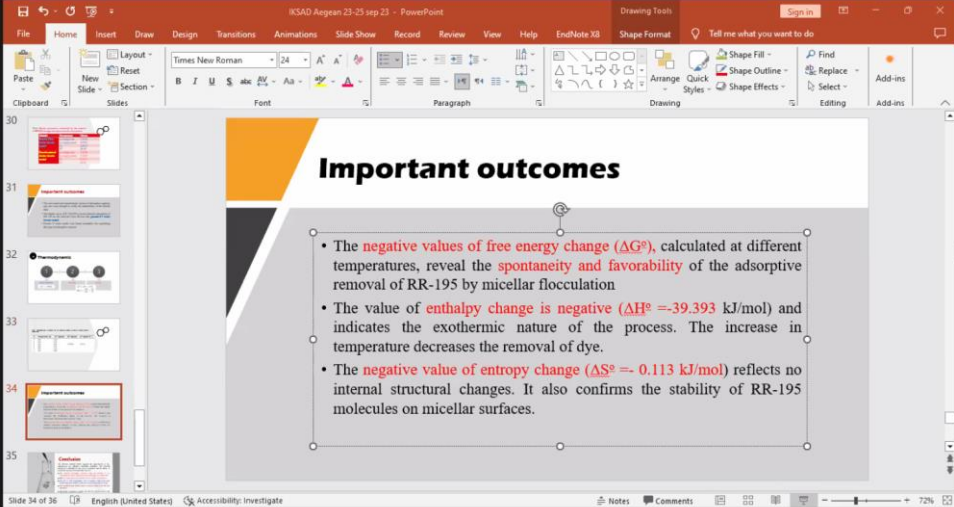
1- Chemistry department, College of science, King Khalid University, Abha, KSA.
2- Biology department, College of science, King Khalid University, Abha, KSA.

**Presented by Dr. Samia BEN AHMED
Assistant Professor in Inorganic Chemistry - King Khalid University**

Dr Abdul Ghaffar (Hall-2, Session:1)
observer hall 2
observer hall 2
ZAHRA NAIT ABDELLAH
Hall-2, Shaapera
Hall-2, Dr. Sami...
Hall-2, Dr. Samia Ben Ahmed

Sesi aç Videoyu Başlat Katılımlar 5 Sohbet Ekranı paylaş Kaydı Duraklat/Durdur Ara Odalar Reaksiyonlar Uygulamalar Beyaz Tahtalar Otdadan Çık

Zoom Toplantı - HALL 2 Kaydediliyor... Hall-2 Muhammad Usman ekranını görüntüyorsunuz Seçenekleri Görüntüle Giriş yapın Kalan: 09:11:15 Görüntüle



Important outcomes

- The **negative values of free energy change (ΔG°)**, calculated at different temperatures, reveal the **spontaneity and favorability** of the adsorptive removal of RR-195 by micellar flocculation
- The value of **enthalpy change is negative ($\Delta H^\circ = -39.393$ kJ/mol)** and indicates the exothermic nature of the process. The increase in temperature decreases the removal of dye.
- The **negative value of entropy change ($\Delta S^\circ = -0.113$ kJ/mol)** reflects no internal structural changes. It also confirms the stability of RR-195 molecules on micellar surfaces.

Hall-2 Muhammad Usman
observer hall 2
observer hall 2
ZAHRA NAIT A...
ZAHRA NAIT ABDELLAH
Hall-2, Dr. Sami...
Hall-2, Dr. Samia Ben ...
Hall-2, Shaapera
Hall-2, Shaapera
Dr. Shivender R...
Dr. Shivender Rahul

Sesi aç Videoyu Başlat Katılımlar 7 Sohbet Ekranı paylaş Kaydı Duraklat/Durdur Ara Odalar Reaksiyonlar Uygulamalar Beyaz Tahtalar Otdadan Çık

Ara TUR 1043 24.09.2023

CONTENT

CONFERENCES ID	I
PROGRAM	II
PHOTO GALLERY	III
CONTENT	IV

Author	Title	No
Atiye KAŞ ÖZDEMİR Orçin TELLİ ATALAY	PRIMARY CONGENITAL LYMPHEDEMA PHYSIOTHERAPY AND FOUR YEARS FOLLOW-UP: CASE REPORT	1
Hasan BAĞCI Murat KONCA	DETERMINANTS OF POTENTIAL LIFE YEARS LOST IN THE OECD COUNTRIES: A PANEL DATA ANALYSIS	10
Güllü KAYMAK	ENVIRONMENTAL DNA (eDNA) AND ENVIRONMENTAL RNA (eRNA) TECHNIQUES IN AQUATIC BIOMONITORING	16
Güllü KAYMAK Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ Figen Esin KAYHAN	PROTECTIVE AND HEALING EFFECTS OF VITAMIN E AGAINST LIVER TOXICITY OF QUATERNIUM-15	28
Elif AYDIN Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ Ayşe KOÇAK SEZGİN Güllü KAYMAK	ANTIMICROBIAL, ANTI- INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF LUTEOLIN	41
Elif AYDIN Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ Ayşe KOÇAK SEZGİN Güllü KAYMAK	CONCURRENT ANTICARCINOGENIC EFFECT OF LUTEOLIN ON LIVER CARCINOGENESIS IN THE ICELLIGENCE SYSTEM	47
Yeliz YOL	THE COMPARISON OF FLEXIBILITY, SPEED AND AGILITY PERFORMANCES OF STUDENTS PLAYING SOCCER AND BASKETBALL BRANCHES IN HIGH SCHOOL SCHOOL TEAMS	52
Saliha Beste BÜLBÜL Şeyda TOPRAK ÇELENAY	THE RELATIONSHIP BETWEEN URINARY SYMPTOMS AND SEXUAL DYSFUNCTION AND PSYCHOLOGICAL STATUS IN WOMEN	54

	WITH MULTIPLE SCLEROSIS HAVING LOWER URINARY SYSTEM SYMPTOMS: PILOT STUDY	
Saliha Beste BÜLBÜL Şeyda TOPRAK ÇELENAY	THE RELATIONSHIP BETWEEN URINARY SYMPTOMS AND SEXUAL DYSFUNCTION AND PSYCHOLOGICAL STATUS IN WOMEN WITH OVERACTIVE BLADDER: PILOT STUDY	63
MESSAI Bahia	EFFECT OF SR, F CODOPING ON STRUCTURAL AND DIELECTRIC PROPERTIES OF PZT-BASED CERAMICS	71
Samia Ben Ahmed	POTENTIAL IMPACTS OF BRINE DISCHARGE ON MARINE LIFE	72
Hanfeng Liang	ELECTROCATALYTIC SYNTHESIS OF HYDROGEN AND AMMONIA FUELS	73
Zahra Nait Abdellah	REGRESSION-BASED MODELING OF BORIDE LAYER GROWTH KINETICS ON C35 STEEL VIA PACK-BORIDING	74
Muhammad Usman Hamadia Sultana	A SUSTAINABLE APPROACH FOR REMOVAL OF DYESTUFF FROM AQUEOUS MEDIA: MICELLAR ENHANCED FLOCCULATION	75
Mohamed BRAHMI Kamal ESSIFI Sara MOUMNASSI Nurgul Karadas BAKIRHAN Abdesselam TAHANI	PHYSICOCHEMICAL MECHANISMS GOVERNING BIOBASED POLYELECTROLYTE COMPLEXES OF CHITOSAN AND ALGINATE ON THE SURFACE OF NATURAL MONTMORILLONITE CLAY	76
Fatima-Zahra Mahir	FACILE ELABORATION OF ARGININE- FUNCTIONALIZED PANI@GRAPHITIC CARBON NITRIDE FOR EFFICIENT REMOVAL OF HEXAVALENT CHROMIUM	77
Abdul Ghaffar	CAMELLIA SINENSIS (BLACK TEA) BLENDED POLYVINYL ALCOHOL AS AN ACTIVE MEDIUM FOR HYBRID SOLAR CELL	78
Aasegh T.J Ama S.O. Caleb.	SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL SCREENING OF Co (II), Cu (II) AND Mn (II) COMPLEXES OF SCHIFF BASE DERIVED FROM P- NITROBENZALDEHYDE AND P- AMINOPHENOL AND ITS COMPLEXES	79
SHAAPER, AONDFOAKURA	ANTIBIOTICS PROFILING OF BACTERIA ISOLATED FROM URINE	80

SAMPLES OF INDIVIDUALS IN WUKARI TARABA STATE, NIGERIA		
Ankita Upadhyay	NAVIGATING THE SYNERGY: AI AND HUMAN RESOURCES	81
Semra CAN MAMUR Ahmet MAMUR	THE RELATIONSHIP BETWEEN HbA1C AND SIMULTANEOUS GLUCOSE VALUES	82
Hande BURAK BAYGELDİ Gülsüm Ebru ÖZER UYAR	COMPARISON OF THREE COMMERCIAL DNA EXTRACTION KITS FOR APPLE, PLUM, AND CHERRY JUICES	84
Orhan KANCA Gülsüm Ebru ÖZER UYAR	THE EFFECT OF POST-HARVEST STORAGE TEMPERATURE ON OXALIC ACID AND MALIC ACID LEVELS IN DIFFERENT PURSLANE (<i>Portulaca oleracea L.</i>) CULTIVARS	93
Filiz BORAN	SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF YEAST- IMMOBILIZED BACTERIAL CELLULOSE AND ITS USE IN DYE REMOVAL	102
Orhan KARADAĞ	GROWTH CHARACTERISTICS OF KIL GOAT KIDS RAISED IN BALIKESİR REGION	120
Nazlı TURAN YÜCEL	EFFECTS OF VORTIOXETINE TREATMENT ON DIABETES-INDUCED BEHAVIORAL CHANGES IN RATS	122
Gülşah Bayraktar Elem Bilgen Sami Hamdoun Hüseyin Istanbulu	CHOLINESTERASE INHIBITORY ACTIVITY EVALUATION of PIPERIDINE / PIPERAZINE CARBOHYDRAZIDE DERIVATES as DONEPEZIL ANALOGS	123
Hilal ORGUN İlayda KİREMİTÇİ Assoc. Prof. Dr. Serpil MUNGAN DURANKAYA Hande EVİN ESKİCİOĞLU Yüksel OLGUN Günay KIRKIM	SEMICIRCULAR CANAL DEHISCENCE SYNDROME: CASE REPORT	125
Hazal Atay GÜZEL Fırat EKMEZ	COMPARISON OF THE EFFECTS OF LEVONORGESTREL RELEASE INTRUTERINE DEVICE AND ORAL GESTAGEN TREATMENTS APPLIED IN PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING, ON SEXUAL FUNCTION	133
Mohammad Ahsan	DETERMINING THE CHARACTERISTICS OF	136

	SPATIOTEMPORAL PARAMETERS VARIABILITY IN MIDDLE DISTANCE RUNNER AND LONG-DISTANCE RUNNER	
Abu Saleh	UNVEILING HYDROGEN RICH WATER'S (HRW) DIVERSE ROLES: ELEVATING WHEAT (TRITICUM AESTIVUM L.) GROWTH, PHYSIOLOGY, AND DROUGHT RESILIENCE	138
Faiza Aslam Mian Abdul Hafeez Kamran Ashraf Muhammad Saqib Muntazir Mahdi	MOLECULAR DETECTION AND PHYLOGENY OF TRYPANOSOMA EVANSI WITH ASSOCIATED RISK FACTORS IN NATURALLY INFECTED CAMELS FROM PUNJAB, PAKISTAN	139
Eris Nepravishta Eris Nepravishta	A SURVEY ON SSI PREVENTION GUIDELINES KNOWLEDGE AND IMPLEMENTATION LEVEL OF TRAUMA CENTER HEALTHCARE PROFESSIONALS	141
Maroua Trigui	PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS OF BURNOUT AMONG YOUNG DOCTORS IN SOUTHERN TUNISIA	142
Maroua Trigui	RESILIENCE IN TUNISIAN MEDICAL YOUNG DOCTORS: ABOUT 460 CASES	144
Hassane BOUDAD Atman Adiba Mentag Rachid El Fazazi Kaoutar Jamal Charafi Abdelmajid Haddioui	VARIABILITY IN VEGETATIVE TRAITS AND STOMATAL BEHAVIOR: ASSESSING 14 APPLE VARIETIES FOR ADAPTATION TO MOROCCAN CLIMATIC CONDITIONS	145
Becem Mnif	PREVALENCE OF HEPATITIS B VIUS INFECTION AMONG SUBJECTS UNDERGOING PREMARITAL SCREENING AT A TUNISIAN HEALTH- CARE CENTER	147
HM.BEN AYED H .CHAABOUNI F. HADDED	FRACTURE-DISLOCATION OF THE CALCANEUS. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE	148
Nimet KARATAŞ Zahide İYİ Mustafa Volkan DÜZGÜN Şeyma KATIRCIOĞLU Ayla KAYA İlkay KESER Ayşegül İŞLER	A CURRENT APPROACH FOR INDIVIDUALS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER: ANIMAL ASSISTED ACTIVITY	149

Zahide İYİ Nimet KARATAŞ Ayşegül İŞLER İlkay KESER	RESEARCH TRENDS OF MOBILE HEALTH APPLICATIONS IN NURSING IN TÜRKİYE: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS	162
Gülmira NAZİM Özden DEDELİ ÇAYDAM	ASSESSMENT OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS AND ITS EFFECT ON QUALITY OF LIFE AMONG ELDERLY	169
HANİFE NAZİM ERKEK SEZGİ ÇINAR PAKYÜZ	EVALUATION THE EFFECTS OF URINARY AND FECAL INCONTINENCE ON ANXIETY AND DEPRESSION LEVELS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN INTERNAL MEDICINE CLINICS	178
Mustafa Volkan DÜZGÜN Ayşegül İŞLER	DEVELOPMENT AND PSYCHOMETRIC PROPERTIES EVALUATION OF THE SELF-ASSESSMENT SCALE OF KNOWLEDGE AND CARE SKILLS OF PARENTS WITH CHILDREN WITH HYDROCEPHALUS	195
Cansu DURAK Yasar Yusuf CAN	RETROSPECTIVE ANALYSIS OF INTOXICATION CASES IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT	197
Meral UZUNKAYA Eda ÇETİN ÖZDEMİR	EVALUATION OF ORAL LESIONS IN PEOPLE WITH COVID -19 DIAGNOSIS	199
Ceren BODUR Deniz TUZ	COMPARISON OF EARLY AND LATE COCHLEAR IMPLANTATION: EFFECTS ON AUDITORY PERFORMANCE, MEMORY AND ATTENTION	201
Aliyeva Aytakin Mahir Mammadova Naiba Mirzali	THE IMPORTANCE OF SIGIRR IN FORMATION OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN INFANTS WITH INTRAUTERINE INFECTION	212
Rahime ŞEKERCİ	MORPHOLOGY AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF TORUS PALATINUS	213
Mert ATAOL	THREE-DIMENSIONLALLY POSITIONING OF IMPLANTS AND BIOLOGICAL ADVANTAGES OF SUBCRESTAL POSITION	215
Rumyana STOYANOVA Stanislava HARİZANOVA Zlatina ZHELEVA	ASSESSMENT OF COVID-19 PERITRAUMATIC DISTRESS INDEX AMONG MEDICAL STUDENTS IN BULGARIA – PRELIMINARY RESULTS	216
VIGNESH K SATHIYA ARAVINDAN V LOKESH R SABARI GRISH P AJAYDESOUZA	ROLE OF BENEFICIAL MICROBES IN PLANT HEALTH MANAGEMENT	217

Lokesh R Assist. Prof. Dr. Sundaramoorthy S Vignesh K Sathiya Aravindan V Ajaydesouza V	SURVEY OF LITTLE LEAF OF BRINJAL (CANDIDATUS PHYTOPLASMA) IN DIFFERENT VILLAGES OF CUDDALORE AND CHENGALPATTU DISTRICT	219
Darwin H Pangaribuan Yohannes C Ginting Agus Karyanto M Syamsoel Hadi Afifa Meilin N Prayogo Danang	THE EFFECT OF LIQUID ORGANIC FERTILIZER BASED ON GOAT URINE, MORINGA LEAF, AND BANANA STEM ON THE GROWTH AND YIELD OF MUSTARD GREENS (<i>Brassica rapa</i> L.) AND PAKCOY (<i>Brassica rapa</i> L.)	220
Muhammad Imran	LIPOSOMAL MICROENCAPSULATION TECHNIQUES AND APPLICATION	222
Muhammad Adnan Sabir Mughal Muhammad Kasib Khan Abdullah Azeem Rao Zahid Abbas Kashif Hussain Zohaib Saeed	MOLECULAR SURVEILLANCE OF SOIL BORNE HELMINTHS FROM GRAZING AREAS OF DISTRICT FAISALABAD	223
Muhammad Salman Rao Zahid Abbas Sehar Shah Asghar Abbas Zohaib Saeed Warda Qamar	ADVANTAGES OF MOLECULAR IDENTIFICATION OF TICKS	225
R LOKESH S Sundaramoorthy K Vignesh N Devayani V Sathiya Aravindan	IN VITRO EFFICACY OF LEAF EXTRACT AGAINST ANTHROCNOSE OF CHILLI (<i>CAPSIUM ANNUM</i> L.) CAUSED BY COLLETOTRICHUM CAPSICI(SYD.) E.J. BUTLER & BISBY	226
Muhammad Saad Tariq	DETERMINING THE HYPOGLYCEMIC POTENTIAL OF DRIED VITIS VINIFERA STEM BARK IN ALLOXAN- INDUCED WISTAR RATS	227
Evrin Suna ARIKAN SÖYLEMEZ Betül KURTSES GÜRSOY Zafer SÖYLEMEZ Mert GÖZEN	INVESTIGATION OF SETD1A GENE VARIANTS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS	228
Asena Ayça ÖZDEMİR Emine Arzu KANIK Damla Hazal SUCU	THE IMPACT OF MISSING DATA RATES ON STATISTICAL METHOD SELECTION IN MICROARRAY DATA	238
Sevinj Nasirova Ramiz Naila Rahimova Calil	EFFICACY OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS	245

SEVDE HASANOĞLU SAYIN YASEMİN OYACI SACİDE PEHLİVAN	THE IMPORTANCE OF MITOCHONDRIAL DNA COPY NUMBER AND ITS RELATIONSHIP WITH DISEASES	246
NACİ ŞENKAL YASEMİN OYACI	IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN ADIPONECTIN VARIANTS AND THE RISK OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN THE TURKISH POPULATION?	268
Derya KARAOĞLU GÜNDOĞDU Osman Arıkan NACAR	PURE ENDOSCOPIC ENDONASAL TREATMENT OF ACROMEGALY; CLASSIFICATION, REMISSION RATES, FACTORS AFFECTING REMISSION, AND COMPLICATIONS PURE ENDOSCOPIC ENDONASAL TREATMENT OF ACROMEGALY	277
Tuba KÖSE Ender M. Coşkunpınar	INVESTIGATION OF VDR GENE POLYMORPHISMS IN DIZYGOTIC TWINS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER IN THE TURKISH POPULATION	284
Ender COSKUNPINAR Betül Nilgun ENGİN Seymanur TUR Eylem CAGILTAY	INVESTIGATION OF PRIMARY THYROID DYSFUNCTIONS AMONG TYPE-1 AND TYPE-2 DIABETES MELLITUS PATIENTS	295
Halime YILDIRIM Ceren ALBAYRAK Fatma Emre TURAN TAŞOLAR Ender ÇOŞKUNPINAR	INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF NF-κBIA (IκBα) GENE POLYMORPHISM AND IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS	304
Hava YILDIRIM Cumaali DEMİRTAŞ Mehmet YILDIRIM Ender Mehmet COŞKUNPINAR	CAN miR124-5p BE A NEW CANDIDATE BIOMARKER FOR THE TREATMENT OF STATUS EPILEPTICUS?	314
Ümran KÖMÜR Ata ELVAN	EFFECTS OF STRETCHING THE LUMBAR EXTENSORS, HAMSTRINGS AND PLANTAR FLEXORS ON FUNCTIONAL REACH TEST DISTANCE AND CENTER OF PRESSURE PARAMETERS	324
Sowmiya. S, N.Jayaramakani R.Srinivasan	TREATMENT AND DIAGNOSIS OF PEDIATRIC ANXIETY DISORDER	325
Roja Jayashankar N. Jayaramakani R. Srinivasan	NON-CODING RNA-BASED THERAPEUTICS IN CANCER	326

A.Sreesivasakthi N. Jayaramakani Dr. R. Srinivasan	THE PHARMACIST'S ROLE IN MEDICATION THERAPY TRAINING	327
Sulyman O. Salawu	REACTION-DIFFUSION OF NON-SLIP HYDROMAGNETIC VISCOUS DISSIPATIVE ARRHENIUS KINETICS FLUID WITH VARIABLE PROPERTIES	328
Manish Kumar Thimmaraju	PRECISION MEDICINE IN PHARMACY: TARGETED THERAPIES FOR CANCER PATIENTS	329
K.R.Padma K.R.Don	DRUG TRACEABILITY WITH BLOCK- CHAIN APPLICATION IN HEALTHCARE HELPS IN DETECTION OF COMPLEX SUPPLY-CHAINS	330
Bijender Singh Rupanshi Gulia Vinod Kumar	GREEN SYNTHESIS OF SILVER NANOPARTICLES SHOWING ANTIMICROBIAL AND CATALYTIC REDUCTION ACTIVITY	331
A. Rezqaoui L. Ibouzindine A. Elhamzaoui M. Y. El Brouzi A. El hessni A. Mesfioui	PROTECTIVE EFFECTS OF MELATONIN AGAINST OXIDATIVE STRESS CAUSED BY IRON CHRONIC ADMINISTRATION COMPARED TO EDTA CHELATOR	332
Djellouli Amir Berredjem Yamina Hattab Zhor Guesmia Hadjer Mokhtar Mhenni Azri Naima Sara Ncibi	REMOVING BOTH INORGANIC AND ORGANIC AQUEOUS EFFLUENTS WITH AFFORDABLE BIO- ADSORBENTS	334
Djellouli Amir Berredjem Yamina Hattab Zhor Guesmia Hadjer Mokhtar Mhenni Azri Naima Sara Ncibi	AN EXAMINATION OF THE ENVIRONMENTAL CONDITIONS AND BIODIVERSITY AT THE FONTAINE OF GAZELLE DAM IN BISKRA	336
Taylan TUĞRUL	ANALYSIS OF MEASUREMENT RESULTS OF ION CHAMBERS OF DIFFERENT VOLUMES AT DIFFERENT FIELDS FOR 6 AND 15 MV PHOTON ENERGIES	342
Hülya YILDIZ	FUNCTION OF SIRT1 IN METABOLISM	341

PRİMER KONJENİTAL LENFÖDEM FİZYOTERAPİSİ - DÖRT YILLIK

TAKİP: OLGU SUNUMU

PRIMARY CONGENITAL LYMPHEDEMA PHYSIOTHERAPY AND FOUR YEARS

FOLLOW-UP: CASE REPORT

Atiye KAŞ ÖZDEMİR

Dr., Pamukkale Üniversitesi, Sarayköy Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü
Dr., Pamukkale University, Saraykoy Vocational School of Higher Education, Department of Therapy and Rehabilitation

ORCID ID: 0000-0002-5553-4726

Orçin TELLİ ATALAY

Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

*Assoc. Prof. Dr., Pamukkale University, Physical Therapy and Rehabilitation Faculty, Department Of
Physiotherapy and Rehabilitation*

ORCID ID: 0000-0002-1613-9192

ÖZET

Primer konjenital lenfödem nadir görülen bir hastalıktır. Tanı ve tedavisi hem hasta hem de bakım veren açısından karmaşık ve zordur. Erken tanı ve ömür boyu takip önemlidir. Bununla birlikte, fizyoterapi yaklaşımları henüz net bir şekilde araştırılmamıştır.

Bu olguda doğuştan bilateral ayak dorsumlarında ödemi olan olgunun fizyoterapi takibi yapıldı. Kompresyon giysisi olmadan uygulanan kompleks dekonjestif fizyoterapinin etkinliği dört yıl boyunca takip edildi.

Olgu 6 aylık iken yapılan ilk fizyoterapi değerlendirmesinde sağ ayak dorsumunda daha fazla olmak üzere bilateral ödem, pitting ve morluk gözlemlendi. Genital bölgenin etkilenmiş olduğu görüldü. Ekstremiteler hacimleri, ekstremiteler çevresi ölçülerek frustum formülü ile hesaplandığında iki ekstremiteler arasında %6,3 fark bulundu (sağ: 841ml, sol: 791 ml). Olguya manuel lenfatik drenaj (MLD) ile lenfödem fizyoterapisi, aktif/pasif egzersizler ve cilt bakımı uygulandı. Aileye cilt bakımı, self-MLD, egzersizler ve diğer korunma yöntemleri hakkında eğitim verildi. MLD'yi fizyoterapist gūnaşırı, haftada üç kez, diğer günlerde ise anne uyguladı. Fizyoterapistin 30 seanslık uygulaması sonrasında çevre ölçümleri tekrarlandı. Frustum formülü ile hesaplandığında iki ekstremiteler arasındaki fark %0,8 idi (sağ; 754 ml, sol; 759 ml). Anneye yeniden eğitim verilerek, tedavi programı sırasında gözlemlendiği gibi bacak hacmini korumak için evde uygulamaya devam etti. Ayrıca fizyoterapi kontrolleriyle vaka takibi sağlandı. 3,5 yaş kontrolünde iki ekstremiteler arasında %1,7 fark olduğu (sağ: 1839 ml, sol: 1807 ml) ve sağ ayak dorsumunda fibrotik doku olduğu görüldü. Ancak genital bölge ve

ekstremitelerde lenfödem gelişimi gözlenmedi. Fakat 4 yaş ölçümünde iki ekstremitte arasında %5,6'lık bir fark (sağ; 2563 ml, sol; 2425 ml) tespit edildi.

Kompresyon giysisi olmadan bile kompleks dekonjestif fizyoterapi primer konjenital lenfödem için etkilidir. Ayrıca hastanın yaşam boyu takip edilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: manuel lenf drenajı, cilt bakımı, lenfödem rehabilitasyon egzersizleri, erken başlangıçlı lenfödem, lenfödem fizyoterapisi, alt ekstremitte lenfödemi.

ABSTRACT

Primary congenital lymphedema is rare disease and its diagnosis and treatment are complex and difficult for both the patient and the care provider. Early diagnosis and lifelong follow-up are essential. Nevertheless, physiotherapy approaches have not yet been clearly studied.

In this case, physiotherapy follow-up was performed for the patient who had congenital edema in the bilateral foot dorsum. The effectiveness of complex decongestive physiotherapy applied without a compression garment was investigated for four years.

In the first physiotherapy evaluation at the age of 6 months, bilateral edema, pitting and bruising were observed, mostly on the dorsum of the right foot. It was observed that the genital area was affected. When limb volumes were calculated using the frustum formula by measuring limb circumference, the difference was found 6.3% between the two limbs (right: 841ml, left: 791ml). The patient was treated with manual lymphatic drainage (MLD), lymphedema physiotherapy, active/passive exercises and skin care. The family was educated about skin care, self-MLD, exercises and other prevention methods. The physiotherapist applied MLD every other day, three times a week, and the mother applied it on the other days. Circumference measurements were repeated after 30 sessions of the physiotherapist's application. When calculated with the Frustum formula, the difference between the two extremities was 0.8% (right; 754, left; 759). The mother was retrained and continued the practice at home to maintain leg volume as observed during the treatment program. In addition, case follow-up was provided through physiotherapy controls. At the 3.5-year-old control, it was observed that there was a 1.7% difference between the two extremities (right: 1839, left: 1807) and fibrotic tissue on the dorsum of the right foot. But there is no lymphedema development was observed in the genital area and extremities. However, at 4-year-old, a difference of 5.6% (right; 2563, left; 2425) was detected between the two extremities.

Complex decongestive physiotherapy even without compression garment is effective for primary congenital lymphedema. Moreover, monitoring the patient is essential for life-long.

Keywords: manual lymph drainage, skin care, lymphedema rehabilitation exercises, early onset lymphedema, lymphedema physiotherapy, lymphedema of the lower extremities.

INTRODUCTION

Lymphedema is a complex condition of chronic and progressive illness, formed by the accumulation of protein-rich interstitial fluid in the skin and subcutaneous tissue when the transport capacity of the lymphatic system falls below normal lymphatic load. Lymphedema causes swelling, which can lead to skin and tissue changes. Signs and symptoms of lymphedema include especially distal swelling in the extremities including the arms, hands, legs, feet; swelling proximally in the breast, chest, shoulder, pelvis, groin, genitals, face/intraoral tissues; restricted range of motion in the joints because of swelling and tissue changes; skin discoloration; pain and altered sensation; limb heaviness; and difficulty fitting into clothing (1).

The lymphatic system performs two main functions: 1) regulates the volume of tissue fluid and prevents edema formation; 2) It removes proteins from tissues and returns them to the bloodstream. The onset of edema is associated with an imbalance between capillary filtration and lymphatic drainage capacity. This leads to a violation of the outflow of lymph from the tissues and a decrease in the resorption function of the lymphatic capillaries.

According to the etiology, there are two types as primary (congenital) and secondary lymphedema. Primary lymphedema is rare, affecting 1 in 100,000 individuals (1). The cause of primary lymphedema are developmental abnormalities of the lymphatic system resulting in poorly developed or dysfunctional lymphatics (2). Primary lymphedema can be subdivided into three categories: present clinically at birth, or recognized within two years of birth (congenital lymphedema); or, more commonly, in adolescence (lymphedema praecox); or later in life (lymphedema tarda) (1). Bilateral lower limb swelling is the most frequent presentation, but the swelling may be unilateral and/or involve the arms, genitalia and/or face, depending on the underlying cause. There are a number of different genetic disorders presenting with congenital lymphedema like Milroy disease and others. Secondary lymphedema develops due to violation of the integrity or removal of lymphatic vessels and nodes, trauma, damage to lymphatic tracts during operations (phlebotomy, liposuction, arterial reconstruction) or inflammatory diseases (lymphadenitis, lymphangitis).

The first stage of the disease is characterized by mild edema, which disappears after rest. As the disease progresses, edema becomes permanent and tissue hypoxia increases. In later stages, due to the development of fibrosis and sclerosis, the skin thickens, hyperkeratosis and papillomatosis occurs. The diagnosis of lymphedema is clinical examination and by laboratory analysis.

There are two main methods of treatment for lymphedema as conservative and surgical. According to world standards, surgical intervention is recommended only in case of ineffectiveness of long-term conservative treatment, which is both a mandatory stage of preoperative preparation and the main type of treatment that improves the quality of life of patients (3). The main goals of conservative treatment should be considered as reducing clinical

symptoms and preventing recurrence of the disease, preventing complications and improving the quality of life of patients. Conservative treatment usually consists of complex decongestive physiotherapy methods. These include manual lymphatic drainage (MLD), multilayer bandaging, compression garments, exercises, skin care and patient education.

The aim of the present study is to report on the reduction of edema of lymphedematous lower limbs by early detection and treatment of congenital lymphedema.

CASE REPORT

A 6-month-old baby girl presented with the complaint of congenital swelling in bilateral foot dorsum. She was born with a natural birth after an uneventful pregnancy and no signs were reported during the pregnancy. However, in this non-consanguineous family, she was born with a bilateral swelling in the foot dorsum and toes (Figure 1). In addition, the lateral side of right foot dorsum was purple like ecchymosis. Peripheral blood chromosome analysis, urine culture, transthoracic echocardiography, abdomen ultrasonography, color doppler ultrasonography of lower extremity venous system and lymphoscintigraphy examinations were performed when she was newborn. As a result of clinical examinations, minimal free fluid was detected in the pelvis and bilateral lower extremity lymphatic drainage is not monitored. It was found to be compatible with Milroy disease. On the other hand, when the family history was questioned, it was learned by the father that the grandfather had similar swelling in the bilateral foot dorsum.



Figure 1. Lymphedema of the lower extremities at birth.

The first physiotherapy evaluation was done at 6 months. Bilateral lower extremity was primary congenital lymphedema; there was more edema in the right foot dorsum with lividity and pitting, and it was affected also in the genital area. There was no obvious facial or body asymmetry or distichiasis. When the circumference measurement of the extremities was calculated with the frustum formula, 6.3% difference was found between the two extremities (right: 841 ml, left: 791 ml) (Table 1). It was observed that edema in the toes decreased compared to the birth photography.

The goals of intervention were to reduce the size of lower limbs, to prevent fibrosis and to improve the health of the tissues, to promote independence with skin care to reduce the risk of infection and to facilitate independence with self-management, including physical activity and skin care.

The case underwent lymphedema physiotherapy with MLD, active/passive exercises and skin care. The family received education about skin care, self-MLD, exercises and other methods of protection. The physiotherapist applied MLD every other day, three times a week, and the mother applied the other days. Circumference measurements were repeated after 30 sessions of practice by physiotherapist (Figure 2). The difference between the two extremities was 0.8% when calculated with the Frustum formula (right; 754, left; 759) (Table 1). The mother was re-trained and continued to perform home treatment to maintain the leg volume as observed during her treatment program. Moreover, case follow-up was provided with monthly controls. The controls were reduced to three months and six months, unless there was a negative course.



Figure 2. After the 30 sessions of complex decongestive physiotherapy.

In the control at three years and 6 months, it was observed that there was 1.7% difference between the two extremities (right: 1839, left: 1807) (Table 1) and there was fibrotic tissue in the right foot dorsum. However, the development of lymphedema was not observed in the genital area and extremities. Unfortunately, the measurement at four years (Figure 3) showed a 5,6% difference between the two extremities (right; 2563, left; 2425) (Table 1).

Volume of extremities	Right (ml)	Left (ml)	Percentage (%)
6 months	841	791	6,3
After 30 sections	754	759	0,8
3,5 years	1839	1807	1,7
4 years	2563	2425	5,6

Table 1. Limb volumes calculated with the frustum formula.



Figure 3. The lower extremities at 4 years.

DISCUSSION

The initial presentation of lymphedema is accumulation of protein-rich interstitial fluid in the subcutaneous and subfascial tissues resulting in symptomatic changes (e.g., heaviness or tightness) and pitting edema. Chronic interstitial fluid stasis promotes activation of chronic inflammatory pathways and adipose deposition. These changes further decrease lymphatic function, thereby activating a feed-forward mechanism and disease progression. As a result, control of interstitial fluid accumulation by early intervention is an important step in lymphedema management (2). The first phase of treatment leads to a reduction of lymphedema volume and the second phase stabilizes the volume.

Lymphedema treatment should aim to reduce lymph formation, increase the carrying capacity of the lymphatic system and improve venous outflow. Currently, complete decongestive therapy (CDT) is acknowledged as the main conservative treatment of lymphedema of primary and secondary genesis, lipolymphedema, and phlebolymphedema (4). CDT includes manual lymphatic drainage, compression therapy and good skin care to decrease fluid accumulation in the lymphedematous tissues. Importantly, CDT is palliative in nature, aiming to reduce symptoms and prevent disease progression. CDT comprises multiple interventions, including MLD, skin care, compression, and light exercises. Although some studies have shown that the combination of MLD with compression is more effective in improving the symptoms of lymphedema (5), we could do MLD alone. The lymph drainage system is complex and comprises initial lymphatics (lymph capillaries), pre-collectors, collectors, lymphatic trunks, and lymph nodes. Lopera et al. investigated the short-term effects of MLD on lymphatic function using near-infrared imaging and reported that lymphatic activity increased significantly after MLD (6).

Multi-layered bandaging and compression garments support the treatment efficacy, as they provide appropriate pressure to the limb of the person and increase the lymphatic circulation by

supporting with therapeutic exercises (7,8). But Mosti and Cavezzi were found that a very strong compression pressure exerted by material with high stiffness seem to be questionable in lymphedema treatment also, a high stiffness seems to be unnecessary (9). The extremities of the case were very small for standard compression garment; also, financial situation of the family was insufficient. Therefore, the compression garment could not be used.

Lymphedema rehabilitation exercises are useful for reducing lymphedema volume, increasing muscle strength, good level of mobility and increasing quality of life. The lymph fluid drains through the muscle contraction to more proximal regions with muscular pump. In addition, exercises increase protein absorption and lymphatic transport owing to increases in inspiration and expiration and the cyclic decrease in intrathoracic pressure (8). On the other hand, the skin of lymphedema patient is usually very dry, sensitive, itchy and prone to rash. Therefore, this skin has predisposition to inflammation and infection (8). So therapeutic and protective approaches explained to the parents and all the predisposition factors prevented.

The patient was a child, so she was able to receive limited physiotherapy practice. Instead of, her mother did self-MLD, skin care and protecting. She was so helpful. In addition, she did exercises combined with activities at home.

The study of Vignes et al. about volume reduction during complete decongestive physical therapy on primary lower limb lymphedema, were found that age was not obstacles to treating lymphedema (age; 45,8 (32-60,4)) (7).

As well as lymphedema is chronic, a serious medical and socio-economic problem. Its pathophysiology involves a chain of complex and progressive events affecting different tissue compartments (10). The progressive course of the disease, from early aesthetic problems to permanent disability in decompensated forms, has a significant impact on quality of life and patient's ability to work (10). Therefore, early diagnosis and treatment is important due to the progressive character of lymphedema that can reach proportions that are difficult to revert and can limit the life of the patient. The permanence of the disease, time burden of treatment, and likelihood of progression can profoundly alter patients' lifestyles. Thus, development of effective therapies for lymphedema is an important clinical goal.

Developing fibrosis with lymphedema in the skin and subcutaneous tissue may worsen lymphatic vessel dysfunction by directly inhibiting lymphatic endothelial cell proliferation, preventing the sprouting, and branching of new lymphatic vessels (10). However, when fibrosis was prevented, lymphatic vessel repair and transport were improved, slowing down the progression of lymphedema (10). Therefore, to prevent the development and progression of fibrosis; CDT was applied as soon as possible. In addition, in the later stages of lymphedema progression, skin indurated developing like hyperkeratosis, more prone to recurrent infections, cellulitis, ulceration, and fissures (10). Therefore, follow-up of the case continued to monitoring lymphedema prognosis and keep it under control.

RESULT

As a result, decongestive physiotherapy, although not used compression bandages and garment, was also effective in this case. However, the growing decreases this effect. It may be due to injuries of the lower limbs while playing and the decreasing attention of the family by the time. Because there were injuries on both lower limbs at three years and 6 months controls. However, we still recommend continued follow-up for this case, and close monitoring of the extremities, especially during periods of hormonal changes such as puberty.

Treatment of lower limb lymphedema should be done regularly; this will reduce the progression of the disease and the incidence of complications. In each case, the choice of treatment method is chosen differently, taking into account the stage of the disease, the presence of complications and concomitant pathology. Improving existing rehabilitation programs for lymphedema, creating and developing new ones can increase the effectiveness of treatment and significantly improve patients' quality of life.

What is remarkable here is the reduction of lower limb edema and the prevention of recurrence. The justification for this is the effect of early detection, early treatment, home treatment and also follow-up.

CONCLUSION

Primary congenital lymphedema is rare disease and its diagnosis and treatment are complex and difficult for both the patient and the care provider. Early diagnosis and lifelong follow-up are essential. From a clinical perspective, complex decongestive physiotherapy has a great place and importance in treatment. For this case, we practiced complex decongestive physiotherapy without compression and we have been successful. Nevertheless, physiotherapy or different treatment approaches have not yet been clearly studied for primary congenital lymphedema.

Conflict of Interest and Disclosure:

All authors declare no competing financial interests exist.

REFERENCES

1. Sleigh BC, Manna B. Lymphedema: In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; July 26, 2020.
2. Dayan JH, Ly CL, Kataru RP et al: Lymphedema: Pathogenesis and Novel Therapies. Annual Review of Medicine (2018), 69 (1), 263–276.
3. International Association of Lymphology. Peripheral lymphedema diagnosis and treatment: International Lymphological Association 2009 Consensus Certificate. Lymphology. 2009; 42 (2): 51-60.

4. Heinig B, Wollina U: Komplexe physikalische Entstauungstherapie [Complex decongestive therapy]. *Hautarzt*. 2015; 66 (11): 810-818. doi:10.1007/s00105-015-3674-1.
5. Lasinski BB: Complete decongestive therapy for treatment of lymphedema. *Semin. Oncol. Nurs.* (2013), 29: 20–27.
6. Lopera C., Worsley P R, Bader D L, et al: Investigating the Short-Term Effects of Manual Lymphatic Drainage and Compression Garment Therapies on Lymphatic Function Using Near-Infrared Imaging: *Lymphatic Research and Biology* (2017), 15(3), 235–240.
7. Vignes S, Simon L, Benoughidane B, et al: Clinical and Scintigraphic Predictors of Primary Lower Limb Lymphedema-Volume Reduction During Complete Decongestive Physical Therapy. *Physical Therapy* (May 2020), Volume 100, Issue 5, Pages 766–772.
8. Tzani I, Tsihlaki M, Zerva E, et al: Physiotherapeutic rehabilitation of lymphedema: state-of-the-art. *Lymphology* (2018), 51: 1-2.
9. Mosti G, Cavezzi A. Compression therapy in lymphedema: Between past and recent scientific data. *Phlebology* (2019), 34(8): 515-522.
10. Azhar SH, Lim HY, Tan BK, et al: The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema. *Front Physiol* (2020), 11:137 (Published 2020 Mar 17).

**DETERMINANTS OF POTENTIAL LIFE YEARS LOST IN THE OECD
COUNTRIES: A PANEL DATA ANALYSIS**
OECD ÜLKELERİNDE KAYBEDİLEN POTANSİYEL YAŞAM YILLARININ
BELİRLEYİCİLERİ: BİR PANEL VERİ ANALİZİ

Hasan BAĞCI

Dr., Freelance Researcher, Health Management, Ankara, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0001-7185-1660

Murat KONCA

Dr.Öğr.Üyesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

ORCID: 0000-0002-6830-8090

ÖZET

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü'ne (OECD) (2023) göre, Kaybedilen Potansiyel Yaşam Yılları (PLYL), erken ölümlerin özet bir ölçüsüdür ve ülkelerin sağlık durumunu yansıtan önemli bir göstergedir. Bu nedenle bu göstereyi hangi faktörlerin etkilediğinin ortaya çıkarılması önemliydi. Dolayısıyla bu çalışma, OECD ülkelerinde kaybedilen potansiyel yaşam yıllarını bazı değişkenlerin etkileyip etkilemediğini test etmeyi amaçlamıştır. PLYL hesaplamasında OECD Sağlık İstatistiklerinde referans yaş 75 olarak belirlenmiştir. Çalışma 2010-2015 ve 36 OECD ülkesine ait panel verileri kapsıyor. Verilerin analizinde Panel En Küçük Kareler kullanılmış olup, analiz öncesinde değişkenlerin doğal logaritmaları alınmıştır. Araştırmada farklı bağımlı değişkenlere sahip iki farklı panel modeli kullanılmıştır. Hausman (1978) Testi, sabit etkiler modelinin her iki çalışma modeli için de uygun olduğunu göstermiştir. Bu modellerde, yetişkinler arasında tütün tüketimi (günlük tütün içen ve yetişkinlerin yüzdesi olarak), kişi başına düşen gayri safi yurt içi hasıla (satın alma gücü paritesine göre ABD Doları olarak), karbondioksit emisyonu (kişi başına metrik ton) ve doktorlar (1000 kişi başına) bağımsız değişken olarak kullanıldı. İki farklı panel modelden, yukarıda bahsedilen bağımsız değişkenlerin sırasıyla erkekler için PLYL (PLYL, E) ve kadınlar için PLYL (PLYL, F) üzerindeki etkileri hem birinci modelde hem de ikinci modelde incelenmiştir. Kişi başına düşen gayri safi yurtiçi hasıla ve doktor sayısının (1.000 kişi başına) kaybedilen potansiyel yaşam yılları üzerinde negatif ve anlamlı bir etkiye sahip olduğu, karbondioksit emisyonunun (kişi başına metrik ton) ise, pozitif ve anlamlı bir etkiye sahip olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Potansiyel yaşam yılları kaybı, OECD, panel data.

ABSTRACT

According to the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) (2023), Potential Life Years Lost (PLYL) is a summary measure of premature mortality, providing an explicit way of weighting deaths occurring at younger ages, which may be preventable, and it is an important indicator to reflect the health status of countries. Therefore, it was important to reveal which factors affected this indicator. Hence, this study aimed to test whether some variables affected the potential life years lost in the OECD countries. The study covered the panel data for 2010-2015 and 36 OECD countries. Panel Least Squares was used in the analysis of the data and the natural logarithms of the variables were taken before the analysis. The study employed two different panel models with different dependent variables. Hausman (1978) Test showed that the fixed effects model was suitable for both of the study models. In these models, tobacco consumption among adults (as smoking tobacco daily and the percentage of adults), gross domestic product per capita (as the US Dollar by purchasing power parity), carbon dioxide emission (metric tons per capita), and the number of physicians (per 1,000 people) were used as independent variables. From two different panel models, the effects of the above-mentioned independent variables on PLYL for male (PLYL, E) and PLYL for female (PLYL, F), respectively, were examined in both the first model and the second model. Gross domestic product per capita and the number of physicians (per 1,000 people) were found to have a negative and significant effect on the potential life years lost while carbon dioxide emission (metric tons per capita) was found to have a positive and significant effect.

Keywords: The potential life years lost, OECD, panel data.

INTRODUCTION

According to the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) (2023), Potential Life Years Lost (PLYL) is a summary measure of premature mortality, providing an explicit way of weighting deaths occurring at younger ages, which may be preventable, and it is an important indicator to reflect the health status of countries (Gardner and Sanborn, 1990). Therefore, it was important to reveal which factors affected this indicator. Hence, this study aimed to test whether some variables affected the potential life years lost in the OECD countries.

Within the scope of the study, first of all, the method of the study will be mentioned. Here, information will be given about which variables were used in the study, from which source the data were obtained, and the analysis technique. Then, the results obtained will be presented. Finally, conclusions and recommendations will be given

METHODS

In this study, we examined the impacts of tobacco consumption among adults (as smoking tobacco daily and the percentage of adults) (TOBAC) representing the behavioral risk factors, gross domestic product per capita (as the US Dollar by purchasing power parity) (GDP) representing the economic factors, carbon dioxide emission (metric tons per capita) (CO2) representing the physical environment and the number of physicians (per 1,000 people) (PHY) representing the resources for health care services on the PLYL for both sexes. We established two models. In the first and the second models, we examined the effects of independent variables mentioned above on the PLYL for male (PLYL, M) and female (PLYL, F) respectively.

The calculation of PLYL involves summing up deaths occurring at each age and multiplying this with the number of remaining years to live up to a selected age limit (for OECD, this limit is 75). For the differences among countries and changes over time, the PYLL are standardized and calculations are done based on this standardization. The total OECD population in 2010 is taken as the reference population for age standardization. This indicator is presented as a total and per gender. It is measured in years lost per 100 000 inhabitants (total), per 100 000 men and per 100 000 women, aged 0-69 (OECD, 2023)

When the literature is examined, it can be seen that the independent variables employed in the current study are associated with PLYL. For instance, John and Hanke (2003) concluded in their study with Germany's 1997 data that PLYL due to tobacco use was significant. Helleberg et al (2013) indicated that more than 60% of PLYL in the HIV-infected population were associated with tobacco usage in Denmark. Elola et al (1995) found that GDP explained 26% of the variability in PLYL among females in 17 Western European countries. In their study by Wang et al (2021) CO2 was found to be significantly associated with PYLL. The study by Şahin and İlğün (2022) revealed that the number of physicians and physician consultations are explanatory variables for PLYL.

The universe of the study was comprised of 36 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) countries. The study covered the time period of 2010-2015 because the data for all the countries and variables included in the study was available only in this time period. The data was taken from the OECD (2022) database. Since secondary data were used in the study, ethics committee approval was not required.

We used Panel Least Squares and took the natural logarithms (LN) of all the variables before the analysis, and therefore, we ensured the normality distribution and avoided the problem of heteroscedasticity. We used the Hausman (1978) Test to choose the correct model between random and fixed effects models. We employed a correlation analysis for the correlation among the variables before the analyzes. We determined the confidence level for all the analyzes as 95%.

FINDINGS

The descriptive statistics of the study variables are presented in Table 1. According to Table 1, PLYL, M is $6,577.71 \pm (2,885.36)$, PLYL, F is $3,330.11 \pm (964.10)$, TOBAC is $20.31 \pm (5.46)$, GDP is $38,130.08 \pm (14,871.15)$, CO2 is $8.15 \pm (3.96)$ and PHY is $3.24 \pm (0.87)$, respectively.

Table 1. Descriptive Statistics

	PLYL, M	PLYL, F	TOBAC	GDP	CO2	PHY
Mean	6,577.71	3,330.11	20.31	38,130.08	8.15	3.24
Median	5,457.50	3,028.65	19.75	36,292.20	7.30	3.14
Maximum	16,758.00	6,538.50	37.50	102,780.40	21.63	5.90
Minimum	3,557.30	1,785.80	7.60	15,234.40	3.47	1.40
Standard Deviation	2,885.36	964.10	5.46	14,871.15	3.96	0.87
Observations	216	216	216	216	216	216

The correlation levels between the variables are presented in Table 2. Accordingly, correlation levels between PHY and PLYL, M along with between PHY and TOBAC were not found to be statistically significant ($p > 0.05$). All other correlation levels were found to be statistically significant ($p < 0.05$)

Table 2. Correlations Between Variables

	PLYL, M	PLYL, F	TOBAC	GDP	CO2	PHY
PLYL, M	1					
PLYL, F	0.87**	1				
TOBAC	0.46**	0.23**	1			
GDP	-0.56**	-0.49**	-0.42**	1		
CO2	-0.23**	-0.19**	-0.35**	0.54**	1	
PHY	-0.10	-0.29**	0.10	0.17*	-0.16*	1

* Statistically significant at 95% confidence level.

** Statistically significant at 99% confidence level.

Panel Least Squares results are presented in Table 3. We selected the fixed effects model for both of the study models based on Hausman Test results ($p < 0.05$). Both of the study models were found to be statistically significant ($F=345.532$; $p < 0.05$; $F=155.688$; $p < 0.05$). According to Table 3, $LNTOBAC$ and $LNCO2$ increased $LNPLYL, M$ and $LNPLYL, F$. While the effects of $LNTOBAC$ were not found to be statistically significant ($p > 0.05$), the effects of $LNCO2$ were found to be statistically significant ($p < 0.05$) for both of the study models. $LNGDP$ and $LNPHY$ decreased $LNPLYL, M$ and $LNPLYL, F$. The effects of both variables were found to be statistically significant for both of the study models ($p < 0.05$). Adjusted R^2 of the first model was found as 0.984, which meant that nearly 98% of the variation that could be observed in the dependent variable ($LNPLYL, M$) could be explained with our independent variables. Likewise, adjusted R^2 of the second model was found as 0.965, which meant that nearly 96% of the variation that could be observed in the dependent variable ($LNPLYL, F$) could be explained with our independent variables.

Table 3. Panel Least Squares Results

Dependent Variable: LNPLYL, M				
Variable	Coefficient	Standard Error	t-Statistic	p
<i>LNTOBAC</i>	0.081	0.061	1.319	0.188
<i>LNGDP</i>	-0.296	0.056	-5.264	0.0001**
<i>LNCO2</i>	0.239	0.046	5.196	0.0001**
<i>LNPHY</i>	-0.140	0.065	-2.147	0.033*
C	11.265	0.662	16.991	0.0001**
R-squared	0.987	F-statistic		345.532
Adjusted R-squared	0.984	p(F-statistic)		0.0001**
Standard Error of regression	0.045	Durbin-Watson statistic		1.337
Dependent Variable: LNPLYL, F				
Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	p
<i>LNTOBAC</i>	0.041	0.064	0.663	0.507
<i>LNGDP</i>	-0.207	0.059	-3.487	0.0001**
<i>LNCO2</i>	0.272	0.048	5.588	0.0001**
<i>LNPHY</i>	-0.173	0.069	-2.505	0.013*
C	9.774	0.699	13.971	0.0001**
R-squared	0.971	F-statistic		155.688
Adjusted R-squared	0.965	p(F-statistic)		0.0001**
Standard Error of regression	0.048	Durbin-Watson statistic		1.354

* Statistically significant at 95% confidence level.

** Statistically significant at 99% confidence level.

CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

In the current study, gross domestic product per capita and the number of physicians (per 1,000 people) were found to have a negative and significant effect on the potential life years lost while carbon dioxide emission (metric tons per capita) was found to have a positive and significant effect.

Gross domestic product is an important determinant of healthcare utilization. Hence, the managers of the OECD countries should remove the economic barriers for their citizens to the use of health care services uninterrupted, especially for those with low income. Some efforts to expand insurance coverage, exemption of individuals with low income from user contributions, and conditional cash transfers can be seen as important steps in this regard. These steps will have positive effects on the health status of the citizens and decrease the potential life years lost among them.

The number of physicians per 1,000 people is also an important determinant of healthcare utilization. Therefore, political decision-makers should analyze the need for the physician for the future in their regions/countries via scientific techniques, and they should shape the necessary infrastructure and human investments according to the results of these analyses.

Environmental pollution negatively affects the health status of societies by causing serious harm to human health. Carbon dioxide emission is an important indicator of environmental pollution, and this is considered an important problem in countries with high carbon dioxide emissions.

The negative effects of carbon dioxide on human health can only be reduced with practices that reduce carbon dioxide emissions. The first practices that come to mind in this regard are increasing the use of green energy and renewable resources. Making more use of solar energy, choosing electric vehicles instead of vehicles using fossil fuels, and raising public awareness can be effective in reducing carbon dioxide emissions.

REFERENCES

- Elola, J., Daponte, A., & Navarro, V. (1995). Health indicators and the organization of health care systems in western Europe. *American Journal of Public Health*, 85(10), 1397-1401.
- Gardner JW, Sanborn JS. Years of potential life lost (YPLL)--what does it measure? *Epidemiology*. 1990 Jul;1(4):322-9. doi: 10.1097/00001648-199007000-00012. PMID: 2083312.
- Helleberg, M., Afzal, S., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, G., Pedersen, C., ... & Obel, N. (2013). Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 56(5), 727-734.
- John, U., & Hanke, M. (2003). Tobacco-and alcohol-attributable mortality and years of potential life lost in Germany. *The European Journal of Public Health*, 13(3), 275-277.
- OECD (2022). <https://www.oecd.org/health/health-data.htm> (04.09.2023)
- OECD (2023), Potential years of life lost (indicator). doi: 10.1787/193a2829-en (Accessed on 04 September 2023).
- Şahin, B., & İlgün, G. (2022). Multi-dimensional determinants of cancer incidence, cancer deaths and cancer-related years of life lost. *WCRJ*, 9, e2159.
- Wang, Y., Li, J., Wang, L., Lin, Y., Zhou, M., Yin, P., & Yao, S. (2021). The impact of carbon monoxide on years of life lost and modified effect by individual-and city-level characteristics: Evidence from a nationwide time-series study in China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 210, 111884.

**SUCUL BİYOİZLEME ÇALIŞMALARINDA ÇEVRESEL DNA (eDNA) VE
ÇEVRESEL RNA (eRNA) TEKNİKLERİ**
ENVIRONMENTAL DNA (eDNA) AND ENVIRONMENTAL RNA (eRNA)
TECHNIQUES IN AQUATIC BIOMONITORING

Güllü KAYMAK

Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri MYO, Kütahya Türkiye
Dr., Kütahya Health Sciences University, Simav Vocational School of Health Services, Kütahya, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0001-6309-0208

ÖZET

Geleneksel çevresel biyoizleme yaklaşımlarının, türlerin tespit edilebilirliği ve bunların mekansal ve zamansal değişimi hesaba katma kapasiteleri konusunda sınırlamaları vardır. Çevresel matrislerden nükleik asit dizilerini (DNA, RNA) çıkaran, izole eden ve tanımlayan invaziv olmayan örnekleme yöntemlerinin uygulanması, mevcut biyolojik çevresel değerlendirme yöntemlerini tamamlama ve hatta nihai olarak değiştirme konusunda önemli bir potansiyele sahiptir. Çevresel DNA (eDNA), bir biyolojik kaynak dışındaki örneklenmiş bir ortamdaki genetik materyalin varlığını ifade eder. Suda yaşayan omurgasızlar ve balıklar söz konusu olduğunda, eDNA; pul dökümü, mukus, bağırsak epitelinin dökülmesi (dışkı yoluyla), hayvanın fiziksel zarara uğraması veya ölüm sonrası çürüme yoluyla üretilebilir. Bir biyolojik izleme tekniği olarak eDNA'nın kullanılabilirliği bir süredir fark edilmiş olsa da, Çevresel RNA (eRNA)'nın biyolojik değerlendirme için potansiyel değeri yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. eRNA'da, eDNA'da da olduğu gibi, örnekleme sonrası analizin niteliği, belirli bir hedefin olup olmadığına veya daha küresel bir analizin gerekli olup olmadığına bağlıdır. İlk durumda, ters transkripsiyonu takiben spesifik bir qPCR testi geliştirilebilir ve uygulanabilirken, ikinci uygulamalar için RNA-seq gibi geniş ölçekli transkriptomik yaklaşımlar daha uygun olabilir. eDNA ve eRNA teknikleri, biyoizleme programlarının mekansal ve zamansal keskinliğini artırır. Bu sayede bireylerin ve dolayısıyla ekosistemlerin sağlığına ilişkin işlevsel bilgiler sağlayabilir. Ancak bu değerlendirmeler, geliştirilen testlerin tespit edilebilirliği ve özgüllüğü gibi faktörlerin sağlam bir şekilde analiz edilmesini gerektirir. Daha da önemlisi, Çevresel Nükleik Asit (eNA) teknikleri, mevcut biyo-izleme programları için bir sorun olduğu belirtilen taksonomik değerlendirmelerdeki önyargı gibi sorunlardan kaçınarak objektif sonuçlar üretir. Sunulan çalışma, sucul ekosistemdeki su kalitesi, biyolojik çeşitlilik ve türe özgü izleme açısından, nükleik asit temelli biyoizleme çalışmalarının, mevcut ve gelecekteki kullanımlarını vurgulamaktadır. Bu teknikler geleneksel yaklaşımlarla karşılaştırılarak, mikroRNA'ların yararları da dahil olmak üzere eRNA analizi tarafından sağlanabilecek potansiyel bilgiler sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyoizlem, Sucul Ekosistem, Çevresel DNA, Çevresel RNA, eDNA, eRNA.

ABSTRACT

Traditional environmental biomonitoring approaches have limitations on the detectability of species and their capacity to account for spatial and temporal variation. The application of non-invasive sampling methods that extract, isolate and identify nucleic acid sequences (DNA, RNA) from environmental matrices has significant potential to complement or even ultimately replace existing methods of biological environmental assessment. Environmental DNA (eDNA) refers to the presence of genetic material in a sampled environment other than a biological source. In the case of aquatic invertebrates and fish, eDNA can be produced through scale shedding, mucus, shedding of intestinal epithelium (via feces), physical damage to the animal or post-mortem decomposition. While the usefulness of eDNA as a biomonitoring technique has been recognized for some time, the potential value of Environmental RNA (eRNA) for biological assessment is only beginning to be understood. With eRNA, as with eDNA, the nature of the post-sampling analysis depends on whether there is a specific target or whether a more global analysis is required. In the former case, a specific qPCR assay following reverse transcription can be developed and applied, while for the latter applications, large-scale transcriptomic approaches such as RNA-seq may be more appropriate. eDNA and eRNA techniques increase the spatial and temporal precision of biomonitoring programs. This can provide functional insights into the health of individuals and thus ecosystems. However, these assessments require a robust analysis of factors such as the detectability and specificity of the tests developed. Importantly, eNA techniques produce objective results, avoiding issues such as bias in taxonomic assessments, which has been cited as a problem for current biomonitoring programs. The present study highlights the current and future uses of nucleic acid-based biomonitoring studies for water quality, biodiversity and species-specific monitoring in aquatic ecosystems. By comparing these techniques with traditional approaches, the potential insights that can be provided by eRNA analysis, including the benefits of microRNAs, are presented.

Keywords: Biomonitoring, Aquatic Ecosystem, Environmental DNA, Environmental RNA, eDNA, eRNA.

GİRİŞ

Bir ekosistemin biyotik bileşiminin doğru bir şekilde değerlendirilmesi (yani biyolojik izleme), önemli bir çevre yönetimi aracıdır (Friberg vd., 2011). Bu tür analizler, biyotanın temel ekolojisinin anlaşılmasını kolaylaştırır, istilacı türlerin tanımlanmasına yardımcı olur ve antropojenik etkilerin ve çevresel değişimin tespit edilmesine olanak tanır (Friberg vd., 2011; Trebitz vd., 2017; Stubbington vd., 2018). İstilacı örneklemeyi takiben, birçok biyolojik izleme paradigması, spesifik tür ve/veya grubu tanımlamak için yoğun taksonomik araştırma gerektirir. Bu hem zaman alıcı hem de maliyetlidir (Bonada vd., 2006). Ayrıca, istilacı örnekleme teknikleri, belirli bir ortamdan ilgilenilen tüm türlerin tam olarak toplanmasını sağlayan

ekstraksiyon tekniklerinin çok az olması veya varsa bile az sayıda olması nedeniyle tespit edilebilirlik ve/veya ölçülebilirlik eksikliğinden muzdarip olabilir (Friberg vd., 2011). Bu teknikler aynı zamanda örnekleme gerçeğe geçtiği belirli lokasyonda örnekleme sırasındaki biyolojik durumun yalnızca anlık görüntüsünü sunması bakımından da sınırlıdır. Bu nedenle, ekosistem sağlığına ilişkin eksiksiz bir vizyon sağlamada temel unsurlar olan mekansal ve zamansal değişkenliği yeterince değerlendirememektedirler.

Son yıllarda, çevresel nükleik asitlerin (eNA) geleneksel biyoizleme yaklaşımlarını tamamlama veya uygulamaya bağlı olarak bunların yerini alma potansiyelinin giderek daha fazla farkına varılmaktadır. Çevresel ortamın basit bir şekilde toplanması yoluyla bir habitatın veya ekosistemin müdahalesiz örnekleme, tespit edilebilirliği artırabilir ve aynı zamanda daha geniş mekansal ve zamansal kapsamı kolaylaştırabilir; bu, mevcut yaklaşımların iki önemli sınırlamasıdır. Sunulan çalışma, sucül ekosistemdeki su kalitesi, biyolojik çeşitlilik ve türe özgü izleme açısından, nükleik asit temelli biyoizleme çalışmalarının, mevcut ve gelecekteki kullanımlarını vurgulamaktadır. Bu teknikler geleneksel yaklaşımlarla karşılaştırılarak, mikroRNA'ların yararları da dahil olmak üzere eRNA analizi tarafından sağlanabilecek potansiyel bilgiler sunulmaktadır.

ÇEVRESEL DNA (eDNA)

Çevresel DNA (eDNA), yakın bir biyolojik kaynağın yokluğunda örnekleme ortamında genetik materyalin varlığını ifade eder (Thomsen ve Willerslev, 2015). Suda yaşayan omurgasızlar ve balıklar söz konusu olduğunda eDNA, tüylerin, mukusun, bağırsak epitelinin dökülmesi (örneğin dışkı yoluyla), hayvanın fiziksel olarak hasar görmesi veya ölüm sonrası çürüme yoluyla üretilebilir (Harrison vd., 2019). Su ortamlarından eDNA'nın toplanması tipik olarak nispeten büyük miktarlarda su kaynağının filtrelenmesi veya tortunun örnekleme yoluyla gerçekleştirilir. Numuneler daha sonra laboratuvarında korunur ve analiz edilir, ancak yerinde analizi kolaylaştıran saha ekstraksiyonu ve qPCR teknolojileri mevcuttur (Hansen vd., 2020). Örneğin; Hernandez vd. (2020), Doğu Kanada'daki istilacı ve tehdit altındaki balıkları, amfibileri, sürüngenleri, yumuşakçaları ve kabukluları tespit etmek için türe özgü altmış benzersiz analiz geliştirdi. Bununla birlikte, eDNA bazlı biyoizlemenin önemli bir avantajı, belirli bir ortamda bulunan tüm organizmaları aynı anda izleme kapasitesidir. Bu tür analizler için, belirli bir ortamda mevcut olan önemli faunal grupların popülasyonlarının bir göstergesini sağlamak için yeni nesil sıralama tekniklerini kullanan daha büyük ölçekli metabar kodlama yaklaşımları kullanılabilir. Bu çoğunlukla mikrobiyal popülasyonları değerlendirmek için kullanılmıştır ancak aynı zamanda omurgasızlarda (Zizka vd., 2020) ve balıklarda da (Sigsgaard vd., 2020) uygulama alanı bulmaktadır. eDNA tabanlı yöntemler, daha fazla zamansal ve uzaysal keskinlikle daha hızlı alan örnekleme kolaylaştırırken, örnekleme sonrası analiz, özellikle yeni nesil dizileme gerektiren uygulamalar için uzun ve maliyetli olabilir. Yerinde saha ekstraksiyonu ve qPCR teknolojisinin, zamana duyarlı senaryoların veya

toplamların uzak konumlarda gerçekleştiği ve numunelerin bozulmasının sorunlu olabileceği senaryoların izlenmesi için özel bir fayda sağladığı unutulmamalıdır.

Bir biyoizleme programında eDNA kullanmanın en büyük faydalarından bir diğeri de, numune toplamanın göreceli kolaylığıdır. Suda biyolojik izleme durumunda numuneler birkaç dakika içinde alınabilir, filtrelenebilir ve saklanabilir. Bu, nispeten küçük akarsularda bile numune almanın birkaç saat sürebildiği istilacı yaklaşımlarla çelişir (Paller, 1996). Bu, aynı çaba ile çok daha uzun akışlara ulaşan örneklerin örneklenebileceği ve böylece mekansal keskinliğin artırılabilirliği anlamına gelir. Bu özellikle istilacı türlerin erken tespiti (Ardua vd., 2015), zaman içinde topluluk bileşimindeki değişikliklerin belirlenmesi (Ushio vd., 2018) veya balıkların göç modellerinin izlenmesi gibi daha hedefe yönelik izleme şemalarında faydalıdır. (Thalinger vd., 2019).

Biyozilemede eDNA'nın kullanımını kolaylaştıran önemli bir faktör, onun göreceli stabilitesidir. Çevreye salındıktan sonra eDNA, DNA'nın salındığı form da dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak dakikalardan günlere kadar değişen süreler boyunca varlığını sürdürebilir (Harrison vd., 2019). Bu, faunal kompozisyonun ve dolayısıyla ekosistem sağlığının zamanla entegre bir analizine olanak tanır; örneklenen bir alandan yakın zamanda geçmiş ancak artık mevcut olmayan türlerden gelen sinyallerin tespit edilmesi muhtemeldir. Bu, yalnızca tek bir anın anlık görüntüsünü sağlayabilen geleneksel izleme yaklaşımlarına göre faydalıdır. Ancak bir eDNA sinyalinin kalıcılığı bazı analizlere de zarar verebilir. Ekosistem sağlığının geleneksel biyolojik izlemesi (yani küresel topluluk analizi), belirli taksonların varlığına/yokluğuna odaklanır ve genellikle yalnızca canlı hayvanları örnekler. Ölü dokular zaman içinde DNA üretmeye devam ettiğinden, eDNA temelli yaklaşımlar aynı zamanda örneklenen bir yaşam alanında ölü hayvanları da tanımlayacaktır (Beng ve Corlett, 2020). Ölümün pozitif sağlığın bir göstergesi olmadığı varsayılabilir, ancak canlı veya ölü dokudan gelen eDNA'yı ayırt edecek kolay bir mekanizma yoktur. Bu tür eDNA analizi, sağlıklı bir gösterge türünün varlığını öne sürerek "yanlış pozitif" sonuç verebilir; oysa gerçekte türler doğal yaşam alanından işlevsel olarak yok edilmiştir.

Bu, Pochon vd. (2017), tarafından yapılan hem eRNA'yı hem de eDNA'yı analiz eden bir çalışmayla kanıtlanmıştır. Araştırmacılar, sintine suyu örneklerinde mantarların varlığını gösteren eDNA sinyalinin, eRNA tarafından üretilenden 10 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır; eRNA yalnızca canlı organizmalar tarafından üretilir. Yazarlar, yüksek eDNA/eRNA oranının, sintine boşluğunda ölü mantarların birikmesinden kaynaklanabileceğini öne sürdüler. Benzer şekilde, ölü japon balığından alınan eDNA, ölümden altı hafta sonrasına kadar tespit edildi; ancak eDNA miktarı zamanla azaldı ve canlı japon balığı bulunan tanklara göre çok daha düşük konsantrasyonlarda bulundu (Kamoroff ve Goldberg, 2018). eDNA'nın stabilitesi, istilacı türlerin izlenmesi ve yok etme çabalarının başarısı açısından da sorunlu olacaktır; zira istilacı türler artık mevcut olmasa bile eDNA'sı mevcut olabilir.

ÇEVRESEL RNA (eRNA)

eDNA'nın bir biyoizleme aracı olarak kullanımı bir süredir fark edilmiş olsa da, eRNA'nın biyolojik değerlendirmeye yönelik potansiyel değeri henüz yeni yeni anlaşılmaya başlanmaktadır. Çevresel RNA, eDNA'ya benzer süreçler yoluyla bir ekosisteme katkıda bulunur (Cristescu, 2019). eDNA'ya gelince, örnekleme sonrası analizin niteliği, belirli bir hedefin olup olmadığına veya daha genel bir analizin gerekli olup olmadığına bağlıdır. İlk durumda, ters transkripsiyonu takiben spesifik bir qPCR tahlili geliştirilebilir ve uygulanabilir; ikinci uygulamalar için ise RNA-seq gibi geniş ölçekli transkriptomik yaklaşımlar daha uygun olabilir (Wang vd., 2009). Kısmen bir teknik olarak eRNA'nın yeniliği ve toplanması, numune sonrası işleme ve analize yönelik standartlaştırılmış yaklaşımların bulunmaması nedeniyle, onunla çalışmanın daha zorlu ve pahalı olduğu düşünülmektedir (Wood vd., 2019). Bu nedenle bugüne kadar eRNA'nın biyoizlemeye uygulanabilirliğini inceleyen araştırmaların çoğu, kavram kanıtı çalışmalarıdır.

DNA, tüm biyolojik yapıların ve fonksiyonların türetildiği kalıp olduğundan, stabilitesi çok önemlidir. Tersine, RNA spesifik olarak belirli bir zamanda ve/veya belirli bir hücrede kopyalanır ve dolayısıyla RNA'nın bozulması, belirli bir hücrenin, hayvanın mevcut fizyolojik durumuna uygun tepki vermesini sağlamak için önemli bir mekanizmadır. Her ne kadar eRNA, RNA'nın parçalanmasından sorumlu olan hücresel mekanizmalara tabi olmasa da, yapısı fizikokimyasal bozulmaya DNA'ya göre daha yatkındır (Li ve Breaker, 1999) ve dolayısıyla bu göreceli stabiliteler, çevresel kalıcılığa dönüşüyor gibi görünmektedir. Örneğin, yakın zamanda yapılan bir çalışma, iki deniz omurgasızından, bir poliket ve bir ascidiyen'den alınan eRNA'nın su örneklerinde 13 saate kadar tespit edilebildiğini, oysa bu türlerin eDNA'sının 94 saate kadar kalıcı olduğunu gösterdi (Wood vd., 2020). Bu göreceli stabiliteler aynı zamanda bir biyoizleme aracı olarak DNA'ya daha fazla odaklanılmasını da kısmen açıklamaktadır. Bununla birlikte, eRNA çevrede eDNA'ya göre daha az stabil olsa da çevresel açıdan başlangıçta düşünüldüğünden daha kalıcıdır (Cristescu, 2019; Wood vd., 2020). Bu bulgu biyoizlemeye katkıda bulunma kapasitesine olan ilgiyi artırdı. En önemlisi, eRNA için çevresel bozulma ve bozulma oranlarının karakterizasyonu, araştırmacıların pozitif bir test sonucunu zaman içindeki nispeten dar bir an ile ilişkilendirmesine olanak tanıyarak zamansal keskinliği artıracaktır. Canlı ve ölü biyota arasında ayırım sağlama kapasitesi ile birleştiğinde, eRNA'nın biyoizleme ve ilgili uygulamalarda kullanımı için önemli bir kapsam vardır.

eRNA'nın biyolojik izleme rejimlerinde kullanılmasına katkıda bulunan ve kısmen çevresel kalıcılığıyla ilgili olan önemli bir faktör, tespit edilebilirliktir. Bu, bir testin hedef organizmanın varlığını tespit etme kapasitesinin bir ölçüsüdür. Çevresel kalıcılığa ek olarak, tespit edilebilirlik aynı zamanda örnekleme protokolünün ve örnekleme sonrası işlemenin bir fonksiyonudur (Goldberg vd., 2016; von Ammon vd., 2019). Biyolojik izleme amaçları açısından yüksek tespit edilebilirlik açıkça avantajlıdır. Bununla birlikte, eDNA'nın eRNA'ya

karşı göreceli tespit edilebilirliği konusunda çalışmalar belirsizdir. Örneğin von Ammon ve ark. (2019), eRNA örneklerinin yalnızca %35'ine kıyasla, eDNA örneklerinin %68'inde ilgilendikleri tür olan istilacı deniz fanwormunu tespit etti. Buna karşılık Kitahashi vd. (2020), deniz dağlarındaki meiofaunal toplulukları değerlendirmek için bir metabar kodlama yaklaşımı kullanmış ve eDNA'dan çok daha fazla sayıda türün eRNA kullanılarak tanımlanabildiğini bulmuştur. Bu değişkenlik muhtemelen yukarıda tespit edilebilirliğin etkenleri olarak belirtilen faktörlerdeki çalışmadan çalışmaya farklılıkları yansıtmaktadır. Biyoizleme amaçları açısından, eRNA'nın eDNA'ya göre büyük bir potansiyel avantajı vardır: belirli bir topluluk veya popülasyonun durumu ve dolayısıyla bir bütün olarak ekosistem hakkında işlevsel bilgi sağlama yeteneği. Sucul biyotanın habitatlarındaki değişikliklerden etkilenmesine neden olan temel moleküler mekanizmaları anlamak, iklime alışma gibi süreçlere dair içgörü sağlama ve maruziyet bilgisine dayalı sonuçların tahmin edilmesini kolaylaştırması bakımından kritik öneme sahiptir.

Zaman içinde veya farklı ortamlardaki bireyler arasında mRNA profillerinde meydana gelen değişiklikler, stres etkenine maruz kalmanın veya stres etkeni etkisinin genel biyobelirteçleri olarak kullanılabilir veya daha spesifik olarak, belirli bir çevresel stres etkenine organizma tepkilerinin karakteristiği olabilir. Suda yaşayan hayvanlarda yaygın olarak kullanılan mRNA biyobelirteçleri arasında ısı şoku proteinleri (Iwama vd., 1998), antioksidan enzimler (örneğin, glutatyon-S-transferaz; Hellou vd., 2012), sitokrom P450 enzimleri (Oris ve Roberts, 2007), ve vitellogenin (Matozzo vd., 2008). Bugüne kadar, eRNA ile ilgili çalışmalar henüz sağlığın işlevsel değerlendirilmesine yönelik ilerleme kaydetmemiştir. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada zebra balığı tank suyunda bazıları dokuya özgü olan altı çevresel mRNA hedefi tespit edildi (Tsuru vd., 2021). Böylece transkriptlerin tanımlanması, yalnızca bir kaynağın varlığı/yokluğu ile ilgili olmayan bilgileri ileten ilk eRNA çalışmasını temsil eden doku kaynağını gösterdi. Sonuçta, eRNA tekniklerinin bir habitat içindeki belirli türlere ait bireylerin sağlığındaki değişiklikleri tespit etme kapasitesi, popülasyon, topluluk veya ekosistem düzeyindeki değişikliklerle (eDNA veya geleneksel biyoizleme yoluyla tespit edilen) ilişkilendirilebilecek mekanik bilgiler sağlayacaktır.

İstilacı örnekleme yaklaşımlarını kullanan uzun yıllar süren araştırmalara rağmen, hayvanın yaşı, üreme durumu veya mevsim gibi kafa karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak stres etkenlerine verilen yanıtları ileten çok az sayıda mRNA biyobelirteçleri mevcuttur. Dahası, birçok transkripsiyonel biyobelirteç, tüm potansiyel çevresel stres etkenlerine, hatta tek bir stres etkeninin değişen seviyelerine yanıt olarak tutarlı yukarı veya aşağı düzenleme modelleri sergilemekte başarısız olur. Bu nedenle, belirli bir mRNA'nın ifadesindeki bir değişiklik ile ilişkili fonksiyonel bilginin kullanımı dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Örneğin metalotiyonein, ortamda bazı eser metal toksik maddelerin varlığıyla transkripsiyonu indüklenen metal bağlayıcı bir proteindir. Metallothionein mRNA'nın metalle indüklenbilir izoformlarının uyarılması, suda yaşayan hayvanlarda eser metal toksisitesinin bir biyobelirteç

olarak sıklıkla önerilmiştir (Tom vd., 2004; Yingprasertchai vd., 2019; Ge vd., 2020). Ancak metalotiyonein transkripsiyonel değişiklikleri her zaman metal maruziyetini yansıtmaz. Bunun nedeni, metalotiyonein mRNA ekspresyonunun çok çeşitli çevresel faktörlerden etkilenebilmesidir (Van Cleef vd., 2000; Dragun vd., 2009; Jarque vd., 2014) ve ayrıca indüksiyonun konsantrasyona bağlı olmasıdır. Bazı metal maruziyet konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik veya hatta inhibisyon kaydedilmemiştir (Taylor vd., 2013; Jindal ve Handa, 2019). Bu örnek, bir topluluğun veya popülasyonun işlevsel durumunu bildirmek için eRNA'nın herhangi bir kullanımının, kaynak organizmanın sağlık durumu açısından ortamdaki varlığının gerçekte ne anlama geldiğini belirlemek için kapsamlı doğrulama gerektireceğini göstermektedir.

Biyozileme için özellikle umut vaat eden spesifik bir RNA grubu, mikroRNA'lardır (miRNA'lar). Bunlar kısa (ortalama 22 nükleotid), kodlamayan dizilerdir ve gen ifadesinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (Sohel, 2016). Daha spesifik olarak, miRNA'lar hedef mRNA'ya bağlanarak translasyonu bloke eder ve/veya bunların bozulmasını hızlandırır. Küçük RNA'ların en bol bulunan türlerinden biridirler (Tong vd., 2017) ve filumlarda yüksek oranda korunmuş gibi görünmektedirler (Grimson vd., 2008). MikroRNA'lar memeli sistemlerinde sayısız biyolojik sürece dahil olur (Huang vd., 2011), ancak balıklarda ve suda yaşayan omurgasızlardaki rollerine ilişkin daha sınırlı bilgi vardır. Bununla birlikte, su biyotasındaki miRNA'ların sıcaklık (Ikert ve Craig, 2020), çözünmüş oksijen (Tse vd., 2016) ve suda yaşayan toksik maddeler (Bertucci vd., 2019) dahil olmak üzere bir dizi çevresel stres etkenine yanıt verdiği bilinmektedir. Bu çalışmalar dokuların istilacı örneklemesine dayansa da, daha yeni araştırmalar miRNA'ların çevrede ortaya çıktığını ve organizma stresini temsil edebileceğini göstermiştir. Ikert vd. (2021), balığı suya geri göndermeden önce gökkuşağı alabalığını kısa süreli havaya maruz bırakmıştır. Bu yazarlar, stres etkenine maruz kalmadan önce ve sonra alınan su örneklerinde belirgin bir miRNA profiline dikkat çekti; bu, miRNA'ların organizma sağlığının biyobelirteçleri olarak hareket etme ve invazif olmayan bir şekilde örneklenme potansiyeline işaret ediyor (Ikert vd., 2021).

Suda yaşayan türlerin fonksiyonel durumunu bildiren hedef diziler olarak çevresel miRNA'ların vaat edilmesine rağmen, miRNA'ların doğal sistemlerde tespit edilebilirliği henüz araştırılmamıştır. Bununla birlikte, miRNA'nın pul pul dökülmüş hücrelerde veya vücut sıvılarında daha genel olarak eRNA'ya göre daha az dağılıma olasılığının daha düşük olması için hiçbir neden yoktur. Yukarıda belirtilen gökkuşağı alabalığı havaya maruz kalma çalışmasında miRNA'ların görünümü bunu desteklerken, miRNA'nın Drosophila hücre hatlarının hücre dışı keseciklerinde de olduğu gösterilmiştir (Van den Brande vd., 2018). Aslında miRNA'nın, hücreden hücreye iletişimi kolaylaştırmak için eksozomlardaki hücrelerden spesifik olarak salgılandığına inanılmaktadır (Leung, 2015). İnsan sağlığında miRNA'lar üzerine yapılan çalışmalar, bunların mRNA'dan önemli ölçüde daha stabil olduğunu, hem RNA'yı parçalayan RNaz enzimlerine hem de pH gibi fizyokimyasal faktörlere

karşı daha dirençli olduklarını göstermektedir (Mitchell vd., 2008; Glinge vd., 2008). Bu aynı zamanda daha genel olarak eRNA'dan daha fazla çevresel kalıcılık sergileyebileceklerini göstermektedir. Bu nedenle çevresel eRNA havuzunda nispeten fazla temsil edilebilirler ve dolayısıyla eRNA sinyallerinin tespit edilebileceği zamansal pencereyi uzatabilirler.

SONUÇ

Non-invaziv eDNA ve eRNA teknikleri, biyolojik izleme programlarının zamansal ve mekansal keskinliğini artırma potansiyeline sahiptir; ikinci yaklaşım, gerçek zamanlı organizma ve çevre sağlığına ilişkin işlevsel anlayışımızı önemli ölçüde geliştirme kapasitesine sahiptir. Daha da önemlisi, eNA teknikleri, mevcut biyoizleme programları için bir sorun olduğu belirtilen taksonomik değerlendirmelerdeki önyargı gibi sorunlardan kaçınarak objektif sonuçlar üretir (Orlofske ve Baird, 2013). Ancak bu yaklaşımların zorlukları da yok değil. Aslında, eNA tabanlı izlemeyle ilgili zayıflıkların çoğu, geleneksel biyoizleme paradigmalarında da ortaya çıkıyor. Şu anda, eNA tabanlı biyoizlemenin en büyük faydası, yıllar içinde kademeli olarak geliştirilen ve geliştirilen geleneksel değerlendirme paradigmalarını tamamlayıcı bir araç olmasıdır. Kritik olarak, böyle bir yaklaşım aynı zamanda eNA izlemesinin tarihsel bir bağlamda yorumlanmasına da olanak tanıyacak, farklı tekniklerle eş zamanlı örnekleme arasındaki karşılaştırmalar doğrudan yapılacak ve sonuçta eNA yönteminin sonuçlarına daha fazla güven sağlanacaktır. Son olarak, hem eDNA hem de eRNA ölçümlerini birleştiren yaklaşımlar için önemli bir kapsam bulunmaktadır. Örneğin, çevresel kalıcılıklarındaki farklılıklar nedeniyle, birleşik değerlendirmeler zamansal çözünürlüğü artırabilir. Ayrıca, eRNA sonuçlarının eDNA sonuçlarıyla ilişkilendirilmesi, organizma düzeyindeki değişiklikleri, çevresel bozulmanın etkilerini tespit etmek için kullanılan ve birçok biyoizleme uygulamasının temelini oluşturan tür kompozisyonlarındaki değişikliklere açıkça bağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Ardua, A., Zaiko, A., Martinez, J.L., Samulioviene, A., Semenova, A., Garcia-Vazquez, E., 2015. eDNA and specific primers for early detection of invasive species: a case study on the bivalve *Rangia cuneata*, currently spreading in Europe. *Mar. Environ. Res.* 112B, 48–55.
- Beng, K.C., Corlett, R.T., 2020. Applications of environmental DNA (eDNA) in ecology and conservation: opportunities, challenges and prospects. *Biodivers. Conserv.* 29, 2089–2121.
- Bertucci, A., Pierron, F., Ye, T., Gonzalez, P., Couture, P., Baudrimont, M., 2019. Identification and expression of microRNAs in European eels *Anguilla anguilla* from two natural sites with different pollution levels. *Environ. Pollut.* 250, 274–283.

- Bonada, N., Prat, N., Resh, V.H., Statzner, B., 2006. Developments in aquatic insect biomonitoring: a comparative analysis of recent approaches. *Annu. Rev. Entomol.* 51, 495–523.
- Cristescu, M.E., 2019. Can environmental RNA revolutionize biodiversity science? *Trends Ecol. Evol.* 34, 694–697.
- Dragun, Z., Podrug, M., Raspor, B., 2009. The assessment of natural causes of metallothionein variability in the gills of European chub (*Squalius cephalus* L.). *Compar. Biochem. Toxicol. C* 150, 209–217.
- Friberg, N., Bonada, N., Bradley, D.C., Dunbar, M.J., Edwards, F.K., Grey, J., Hayes, R.B., Hildrew, A.G., Lamouroux, N., Trimmer, M., Woodward, G., 2011. Biomonitoring of human impacts in freshwater ecosystems: the good, the bad and the ugly. *Adv. Ecol. Res.* 44, 1–68.
- Ge, D.L., Zhang, L., Long, Z.H., Chi, C.F., Liu, H.H., 2020. A novel biomarker for marine environmental pollution: a metallothionein from *Mytilus coruscus*. *Aquac. Rep.* 17, 100364.
- Glinge, C., Clauss, S., Boddum, K., Jabbari, R., Jabbari, J., Risgaard, B., Tomsits, P., Hildebrand, B., Kääb, S., Wakili, R., Jespersen, T., Tfelt-Hansen, J., 2017. Stability of circulating blood-based microRNAs: pre-analytic methodological considerations. *PLoS One* 12, e0167969.
- Goldberg, C.S., Turner, C.R., Deiner, K., Klymus, K.E., Thomsen, P.F., Murphy, M.A., Spear, S.F., McKee, A., Oyler-McCance, S.J., Cornman, R.S., Laramie, M.B., Mahon, A.R., Lance, R.F., Pilliod, D.S., Strickler, K.M., Waits, L.P., Fremier, A.K., Takahara, T., Herder, J.E., Taberlet, P., 2016. Critical considerations for the application of environmental DNA methods to detect aquatic species. *Methods Ecol. Evol.* 7, 1299–1307.
- Grimson, A., Srivastava, M., Fahey, B., Woodcroft, B.J., Chiang, H.R., King, N., Degnan, B.M., Rokhsar, D.S., Bartel, D.P., 2008. Early origins and evolution of microRNAs and Piwi-interacting RNAs in animals. *Nature* 455, 1193–1197.
- Hansen, B.K., Jacobsen, M.W., Middelboe, A.L., Preston, C.M., Marin, R., Bekkevold, D., Knudsen, S.W., Moller, P.R., Nielsen, E.E., 2020. Remote, autonomous real-time monitoring of environmental DNA from commercial fish. *Sci. Rep.* 10, 13272.
- Harrison, J.B., Sunday, J.M., Rogers, S.M., 2019. Predicting the fate of eDNA in the environment and implications for studying biodiversity. *Proc. R. Soc. B* 286, 20191409.
- Hellou, J., Ross, N.W., Moon, T.W., 2012. Glutathione, glutathione S-transferase, and glutathione conjugates, complementary markers of oxidative stress in aquatic biota. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 19, 2007–2023.

- Hernandez, C., Bougas, B., Perreault-Payette, A., Simard, A., Côté, G., Bernatchez, L., 2020. 60 specific eDNA qPCR assays to detect invasive, threatened, and exploited freshwater vertebrates and invertebrates in Eastern Canada. *Environ. DNA* 2.3, 373–386.
- Huang, Y., Shen, X.J., Zou, Q.A., Wang, S.P., Tang, S.M., Zhang, G.Z., 2011. Biological functions of microRNAs: a review. *J. Physiol. Biochem.* 67, 129–139.
- Ikert, H., Craig, P.M., 2020. Chronic exposure to venlafaxine and increased water temperature reversibly alters microRNA in zebrafish gonads (*Danio rerio*). *Comp. Biochem. Physiol. D* 33, 100634.
- Ikert, H., Lynch, M.D.J., Doxey, A.C., Giesy, J.P., Servos, M.R., Katzenback, B.A., Craig, P.M., 2021. High throughput sequencing of microRNA in rainbow trout plasma, mucus, and surrounding water following acute stress. *Front. Physiol.* 11, 1821.
- Iwama, G.K., Thomas, P.T., Forsyth, R.H.B., Vijayan, M.M., 1998. Heat shock protein expression in fish. *Rev. Fish Biol. Fish.* 8, 35–56.
- Jarque, S., Prats, E., Olivares, A., Casado, M., Ramon, M., Pina, B., 2014. Seasonal variations of gene expression biomarkers in *Mytilus galloprovincialis* cultured populations: temperature, oxidative stress and reproductive cycle as major modulators. *Sci. Total Environ.* 499, 363–372.
- Jindal, R., Handa, K., 2019. Hexavalent chromium-induced toxic effects on the antioxidant levels, histopathological alterations and expression of Nrf2 and MT2 genes in the branchial tissue of *Ctenopharyngodon idellus*. *Chemosphere* 230, 144–156.
- Kamoroff, C., Goldberg, C.S., 2018. An issue of life or death: using eDNA to detect viable individuals in wilderness restoration. *Freshw. Sci.* 37, 685–696.
- Kitahashi, T., Sugime, S., Inomata, K., Nishijima, M., Kato, S., Yamamoto, H., 2020. Meiofaunal diversity at a seamount in the Pacific Ocean: a comprehensive study using environmental DNA and RNA. *Deep-Sea Res. I* 160, 103253.
- Leung, A.K.L., 2015. The whereabouts of miRNA actions: cytoplasm and beyond. *Trends Cell Biol.* 25, 601–610.
- Li, Y.F., Breaker, R.R., 1999. Kinetics of RNA degradation by specific base catalysis of transesterification involving the 2'-hydroxyl group. *J. Am. Chem. Soc.* 121, 5364–5372.
- Matozzo, V., Gagne, F., Marin, M.G., Ricciardi, F., Blaise, C., 2008. Vitellogenin as a biomarker of exposure to estrogenic compounds in aquatic invertebrates: a review. *Environ. Int.* 34, 531–545.
- Mitchell, P.S., Parkin, R.K., Kroh, E.M., Fritz, B.R., Wyman, S.K., Pogosova-Agadjanyan, E.L., Peterson, A., Noteboom, J., O'Briant, K.C., Allen, A., Lin, D.W., Urban, N., Drescher, C.W., Knudsen, B.S., Stirewalt, D.L., Gentleman, R., Vessella, R.L., Nelson, P.S., Martin, D.B., Tewari, M., 2008. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 10513–10518.

- Oris, J.T., Roberts, A.P., 2007. Statistical analysis of cytochrome P4501A biomarker measurements in fish. *Environ. Toxicol. Chem.* 26, 1742–1750.
- Orlofske, J.M., Baird, D.J., 2013. The tiny mayfly in the room: implications of sizedependent invertebrate taxonomic identification for biomonitoring data properties. *Aquat. Ecol.* 47, 481–494.
- Paller, M.H., 1996. Effectiveness of multiplate invertebrate samplers, periphytometers, and electrofishing for biomonitoring in streams. *Water Res.* 30, 2095–2101.
- Pochon, X., Zaiko, A., Fletcher, L.M., Laroche, O., Wood, S.A., 2017. Wanted dead or alive? Using metabarcoding of environmental DNA and RNA to distinguish living assemblages for biosecurity applications. *PLoS One* 12, e0187636.
- Sigsgaard, E.E., Torquato, F., Froslev, T.G., Moore, A.B.M., Sorensen, J.M., Range, P., BenHamadou, R., Bach, S.S., Moller, P.R., Thomsen, P.F., 2020. Using vertebrate environmental DNA from seawater in biomonitoring of marine habitats. *Conserv. Biol.* 34, 697–710.
- Sohel, M.H., 2016. Extracellular/circulating microRNAs: release mechanisms, functions and challenges. *Achiev. Life Sci.* 10, 175–186.
- Stubbington, R., Chadd, R., Cid, N., Csabai, Z., Milisa, M., Morais, M., Munne, A., Paril, P., Pesic, V., Tziortzis, I., Verdonschot, R.C.M., Datry, T., 2018. Biomonitoring of intermittent rivers and ephemeral streams in Europe: current practice and priorities to enhance ecological status assessments. *Sci. Total Environ.* 618, 1096–1113.
- Taylor, D.A., Thompson, E.L., Nair, S.V., Raftos, D.A., 2013. Differential effects of metal contamination on the transcript expression of immune- and stress-response genes in the Sydney rock oyster, *Saccostrea glomerata*. *Environ. Pollut.* 178, 65–71.
- Thalinger, B., Wolf, E., Traugott, M., Wanzenböck, J., 2019. Monitoring spawning migrations of potamodromous fish species via eDNA. *Sci. Rep.* 9, 15388.
- Thomsen, P.F., Willerslev, E., 2015. Environmental DNA: an emerging tool in conservation for monitoring past and present biodiversity. *Biol. Conserv.* 183, 4–18.
- Tom, M., Chen, N., Segev, M., Herut, B., Rinkevich, B., 2004. Quantifying fish metallothionein transcript by real time PCR for its utilization as an environmental biomarker. *Mar. Pollut. Bull.* 48, 705–710.
- Tong, C., Tian, F., Zhang, C., Zhao, K., 2017. The microRNA repertoire of Tibetan naked carp *Gymnocypris przewalskii*: a case study in Schizothoracinae fish on the Tibetan Plateau. *PLoS One* 12, e0174534.
- Trebitz, A.S., Hoffman, J.C., Darling, J.A., Pilgrim, E.M., Kelly, J.R., Brown, E.A., Chadderton, L., Egan, S.P., Grey, E.K., Hashsham, S.A., Klymus, K.E., Mahon, A.R., Ram, J.L., Schultz, M.T., Stepien, C.A., Schardt, J.C., 2017. Early detection monitoring for aquatic nonH.D. Veilleux, M.D. Misutka and C.N. Glover *Science of the Total Environment* 782 (2021) 1468917 indigenous species: optimizing surveillance,

- incorporating advanced technologies, and identifying research needs. *J. Environ. Monit.* 202, 299–310.
- Tse, A.C.K., Li, J.W., Wang, S.Y., Chan, T.F., Lai, K.P., Wu, R.S.S., 2016. Hypoxia alters testicular functions of marine medaka through microRNAs regulation. *Aquat. Toxicol.* 180, 266–273.
- Tsuri, K., Ikeda, S., Hirohara, T., Shimada, Y., Minamoto, T., Yamanaka, H., 2021. Messenger RNA typing of environmental RNA (eRNA): a case study on zebrafish tank water with perspectives for the future development of eRNA analysis on aquatic vertebrates. *Environ. DNA* 3, 14–21.
- Van Cleef, K.A., Kaplan, L.A.E., Crivello, J.F., 2000. The relationship between reproductive status and metallothionein mRNA expression in the common killifish, *Fundulus heteroclitus*. *Environ. Biol. Fish* 57, 97–105.
- Van den Brande, S., Gijbels, M., Wynant, N., Santos, D., Mingels, L., Gansemans, Y., Van Nieuwerburgh, F., Vanden Broeck, J., 2018. The presence of extracellular microRNAs in the media of cultured *Drosophila* cells. *Sci. Rep.* 8, 17312.
- von Ammon, U., Wood, S.A., Laroche, O., Zaiko, A., Lavery, S.D., Inglis, G.J., Pochon, X., 2019. Linking environmental DNA and RNA for improved detection of the marine invasive fanworm *Sabella spallanzanii*. *Front. Mar. Sci.* 6, 621.
- Wang, Z., Gerstein, M., Snyder, M., 2009. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat. Rev. Genet.* 10, 57–63.
- Wood, S.A., Biessy, L., Latchford, J.L., Zaiko, A., von Ammon, U., Audrezet, F., Cristescu, M.E., Pochon, X., 2020. Release and degradation of environmental DNA and RNA in a marine system. *Sci. Total Environ.* 704, 135314.
- Wood, S.A., Pochon, X., Ming, W., von Ammon, U., Woods, C., Carter, M., Smith, M., Inglis, G., Zaiko, A., 2019. Considerations for incorporating real-time PCR assays into routine marine biosecurity surveillance programmes: a case study targeting the Mediterranean fanworm (*Sabella spallanzanii*) and club tunicate (*Styela clava*). *Genome* 62, 137–146.
- Zizka, V.M.A., Geiger, M.F., Leese, F., 2020. DNA metabarcoding of stream invertebrates reveals spatio-temporal variation but consistent status class assessments in a natural and urban river. *Ecol. Indic.* 115, 106383.

**KUATERNIUM-15'İN KARACİĞER TOKSİSİTESİNE KARŞI E VİTAMİNİNİN
KORUYUCU VE İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİ**
PROTECTIVE AND HEALING EFFECTS OF VITAMIN E AGAINST LIVER TOXICITY
OF QUATERNIUM-15

Güllü KAYMAK

Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri MYO, Kütahya, Türkiye.
Dr., Kütahya Health Sciences University, Simav Vocational School of Health Services, Kütahya, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0001-6309-0208

Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ

Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kütahya, Türkiye.
*Assoc. Prof., Kütahya Health Sciences University, Faculty of Natural Sciences and Engineering, Kütahya,
Türkiye.*

ORCID ID: 0000-0003-0969-6377

Figen Esin KAYHAN

Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstanbul, Türkiye.
Prof. Dr., Marmara University, Faculty of Science, İstanbul, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0001-7754-1356

ÖZET

Kuaternium-15 birçok kozmetik ve endüstriyel maddede bir sürfaktan ve koruyucu katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Kuaternium-15 gibi toksik ajanlar çeşitli yollardan akuatik habitatlara ulaşarak suda yaşayan organizmalarda reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumuna neden olabildiği; lipitlere, proteinlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere hasar verebildiği bilinmektedir. Sucul ekosistem sağlığının belirlenmesine yönelik olarak yapılan kontrollü analizlerde ve modelleme çalışmalarında, öncelikle balıklar tercih edilmektedirler. Balık türleri arasındansa özellikle çevresel kirleticilere karşı hassas olması, kolay bakılması ve insan genomuna yakın homolojisi nedeni ile zebra balığı (*Danio rerio* Hamilton, 1822) tercih edilmektedir. Bu çalışmanın amacı Kuaternium-15'in zebra balığı karaciğer dokusunda oksidan/antioksidan dengesine etkilerinin incelenmesidir. Ayrıca oluşan toksik etkiler üzerine E-vitaminin iyileştirici ve koruyucu etkileri de belirlenmiştir. Biyolojik membranlarda oksijen radikallerinin aktif temizleyici olan E vitamini; özellikle en aktif formu olan α -tokoferol, zincir kırıcı antioksidan olarak işlev görür. Zebra balıkları, 1 mg/L Kuaternium-15 ve 10 mg/L E vitaminine 96 saat süre ile maruz bırakılmıştır. Daha sonra balıklar aseptik şartlar altında disekte edilerek karaciğer dokusu çıkartılıp doku homojenatı hazırlanmıştır. Karaciğer dokusunda katalaz, asit fosfataz ve alkalin fosfataz enzim aktiviteleri, malondialdehit, total glutatyon ve total protein miktarları spektrofotometrik yöntemlerle analiz edilmiştir. Sonuç olarak, Kuaternium-15'in insan model organizması olan zebra balığı karaciğer dokusunda

toksositeye sebep olduğu belirlenmiştir. Dokularda yapılan biyokimyasal analizler Kuaternium-15'in oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir. E vitamininin Kuaternium-15 toksisitesini aynı anda kullanıldığında azalttığı, maruziyet sonrası uygulandığında iyileştirdiği, ancak maruziyet öncesinde uygulanan E vitaminin Kuaternium-15 toksisitesine karşı koruyucu özelliği olmadığı belirlenmiştir. Oldukça düşük dozunun bile toksik etkiye sahip olduğu göz önünde bulundurulduğunda, Kuaternium-15'in kozmetik ve endüstriyel ürünlerdeki dozunun hem bu ürünlerin kullanıcısı olan insanlara hem de atık sular ile deşarj olduğu doğal alan ekosistemlerindeki tüm canlılara zarar verebildiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kuaternium-15, E Vitamini, Zebra balığı, Oksidatif stres, Toksikite.

ABSTRACT

Quaternium-15 is used as a surfactant and preservative additive in many cosmetic and industrial products. It is known that toxic agents such as Quaternium-15 can reach aquatic habitats through various pathways and cause the formation of reactive oxygen species (ROS) in aquatic organisms and damage lipids, proteins, carbohydrates and nucleic acids. In controlled analyses and modeling studies to determine the health of aquatic ecosystems, fish are primarily preferred. Among fish species, zebrafish (*Danio rerio* Hamilton, 1822) is preferred because of its sensitivity to environmental pollutants, easy maintenance and close homology to the human genome. The aim of this study was to investigate the effects of Quaternium-15 on the oxidant/antioxidant balance in zebrafish liver tissue. In addition, the ameliorative and protective effects of vitamin E on the toxic effects were also determined. Vitamin E is an active scavenger of oxygen radicals in biological membranes; especially α -tocopherol, the most active form, functions as a chain-breaking antioxidant. Zebrafish were exposed to 1 mg/L Quaternium-15 and 10 mg/L vitamin E for 96 hours. The fish were then dissected under aseptic conditions and liver tissue was removed and tissue homogenate was prepared. The liver tissue was analyzed for catalase, acid phosphatase and alkaline phosphatase enzyme activities, malondialdehyde, total glutathione and total protein amounts by spectrophotometric methods. As a result, it was determined that Quaternium-15 caused toxicity in the liver tissue of zebrafish, a human model organism. Biochemical analysis of the tissues showed that Quaternium-15 caused oxidative stress. Vitamin E was found to reduce Quaternium-15 toxicity when used at the same time and to ameliorate it when applied post-exposure, but vitamin E had no protective properties against Quaternium-15 toxicity. Considering that even very low doses of Quaternium-15 have toxic effects, it is thought that the dose of Quaternium-15 in cosmetic and industrial products can harm both humans who are the users of these products and all living things in natural area ecosystems where it is discharged with waste water.

Keywords: Quaternium-15, Vitamin E, Zebrafish, Oxidative stress, Toxicity.

GİRİŞ

Günden güne artan insan nüfusu ve endüstrinin hızlı gelişimi nedeniyle çevre kirleticileri doğaya daha çok karışmakta ve bu durum tüm dünyada teknik ve bilimsel topluluklarda acil araştırma konusu içinde yer almaktadır. Her gün piyasaya yüzlerce farklı formülasyonlarla salınmakta olan kirleticiler, çevre sağlığının sürdürülebilirliğini ve dolayısıyla insanoğlunun yaşamını tehdit eder hale gelmektedir. Bu kirleticilerden biri de gıdalar, ilaçlar ve kişisel bakım ürünleri gibi ürünlerde mikrobiyal büyümeyi, istenmeyen kimyasal değişimleri ve tüketicinin kullanımını sırasında kazara kirlenmesini önlemek amacıyla ilave edilen doğal veya sentetik koruyucu katkı maddeleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Koruyucu katkı maddeleri, metabolik bozunmaya karşı dirençli olacak şekilde özel tasarlanmakta ve yüksek lipofilik özellikleri genellikle hedef organizmalar tarafından emilimi en üst düzeye çıkarmak için temel bir gereklilik olarak görülmektedir (Wielogórska vd., 2015). Avrupa’da kozmetik ürünler için izin verilen koruyucuların sayısı 50’nin üzerindedir (Lv vd., 2015). Birçok kozmetik ve endüstriyel maddede bir sürfaktan ve koruyucu olarak kullanılan heksametilentetramin kloralil klorid (kuaterniyum-15) yani kuaterner yapıdaki amonyum tuzu da bu maddeler arasında yer almaktadır. Kuaterniyum-15; şampuanlar, saç kremleri, sıvı sabunlar, tıraş ürünleri, nemlendirici kremler ve losyonlar, güneş koruyucular, temizleyiciler, dezenfektanlar ve çamaşır sabunları, plastik eldivenler, metal işleme sıvıları ve kesme sıvıları, lateks poyalar, tutkallar ve yapıştırıcılar, gıda ambalajı, kağıt, mukavva ve poliüretan reçinelerde bulunmaktadır (Siti vd., 2015). Kuaterniyum-15 maddesinin çok güçlü bir formaldehit serbestleyicisi olduğu ve bu nedenle insanlarda cilt rahatsızlıklarına neden olduğu bilinmektedir. Formaldehitlerin kanserojen olarak sınıflandırıldığı, üreme ve gelişim üzerine toksik etkilerinin olduğu da ifade edilmektedir. Avrupa’da kabul edilebilir kuaterniyum-15 düzeyi % 0,2 ye kadar çıkmaktadır (Toholka vd., 2014). Ancak % 0,1 konsantrasyon (1000 ppm) kuaterniyum-15, yaklaşık 100 ppm formaldehit açığa çıkarmakta ve bu miktar formaldehit duyarlılığı olan bir kişi için dermatite sebep olabilmektedir. Ancak bir ürünün formaldehit salınım derecesi, ürün içindeki koruyucu maddenin konsantrasyonuna, üründeki su yüzdesine, formaldehitin spesifik koruyucusundan ayrılma hızı ve zamanı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Kuaterniyum-15 maddesinin tahriş edici etkileri literatürde dikkat çekmektedir (Marks vd., 1998; Maier vd., 2009; Odhav ve Belsito, 2012; Shaughnessy vd., 2014). Toksik ajanlar çeşitli yollardan akuatik habitatlara boşaltılmaktadır. Ekosisteme yayılmış olan kirleticiler özellikle su ve sedimentlerde yaygın bir şekilde bulunmakta ve diğer sucül türleri tehdit etmektedir (Hua vd., 2006; Yu vd., 2011; Zang vd., 2017; Marlatt vd., 2017). Özellikle son zamanlarda suda yaşayan organizmalarda çevresel kontaminasyona bağlı değişikliklerin izlendiği çalışma sayısı artış göstermektedir (Sancho vd., 2000; Lionetto vd., 2003; Miron vd., 2005; Moraes vd., 2007; Schirmer vd., 2013). Yapılan araştırmalar bu tip kirleticilerin reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumuna neden olabildiğini ve lipitlere, proteinlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere hasar verebildiğini ortaya koymaktadır. Bu tip

makromoleküllerde hasara neden olarak, hücrenel bileşenlere ve dokulara zarar verebilmektedir (Jain vd., 2010). Genellikle ROT'ların canlı sistemlerde moleküler hasara neden olabilen oksidatif stres metabolizmasının zararlı ürünleri olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres; vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipit tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik sonucu oluşan metabolik süreçteki aksamalar nedeniyle oksidatif hasarın başlamasına neden olmaktadır (Xing vd., 2015). Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' ya da kısaca 'antioksidanlar' olarak bilinirler. Bu moleküller, serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek, bu radikalleri kendilerine bağlayarak ya da onları daha zayıf bir moleküle çevirerek radikal hasarını önlerler. Hücreler hasarlı makromoleküllerin onarılması ve oksidatif stresin hafifletilmesi için farklı mekanizmalara sahiptir. Birincil savunma, ROT ve serbest radikallerin uzaklaştırılmasında görev alan enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları kapsar (El-Gendy vd., 2010). Ekotoksikolojik çalışmalarda kontamine ortamlarda antioksidan enzim aktivitesi ölçümlerinin biyobelirteç olarak önemlerini gösteren deliller giderek artmaktadır (Lopes vd., 2001). Bu enzimler hemen hemen tüm omurgalıların dokularında bulunur; ancak genelde en yüksek aktivitelerini ksenobiyotik alınımı sonrası reaktif oksijen türlerinin (ROT) enzimatik dönüşümleri için temel organ olan karaciğerde gösterirler. Bu enzimlerden bazıları oksidatif stresin belirgin moleküler biyoindikatörleri olup kirleticilerin etkisindeki populasyonlarda tepki düzeyini gösterirler. Bu antioksidan enzimler katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), enzimatik olmayan glutasyonu (GSH) kapsamaktadır (Bebe ve Panemangalore, 2005; Zama vd., 2007). Antioksidan savunma sistemini azaltan oksiradikal ürünlerin artması, biyokimyasal ve fizyolojik etkilere neden olduğundan, oksidatif stres; toksisitenin olası bir mekanizması olarak son yıllarda toksikolojik çalışmaların odağı haline gelmektedir (Lushchak, 2011; Banaee, 2013; Tierney, 2017).

Alfa, beta, gama, delta gibi çeşitli formları olan E vitaminin α - tokoferol formu, en geniş doğal dağılıma ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olanıdır. Yağda çözünebildiği için hem selüler hem de subselüler membranlarda ve lipoproteinlerde bulunur. En fazla biyolojik aktiviteye sahip olan, α - tokoferol formudur. Hücre zarı fosfolipitlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. E vitamini, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipit peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. LPO'nun zincir reaksiyonu, E vitamini'nin zincir kırıcı etkisiyle sonlandırılabilir. Oluşturduğu bu koruyucu reaksiyonlar sırasında kendisi radikal formuna dönüşse de askorbik asit, GSH ve koenzim Q10 (ubikinon) tarafından tekrar aktif haline döndürülür. E vitamini, selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar; selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır. Membranlarda oksijen radikallerinin aktif temizleyici olan E vitamini; özellikle en aktif formu olan α - tokoferol, zincir kırıcı antioksidan olarak işlev görür (Duarte ve Lunec, 2005).

Sonuç olarak, sucul ekosistemlerde sürekli artan çevre kirliliği, çok önemli protein kaynaklarını oluşturan su ürünlerini ciddi ölçüde tehdit etmekte ve bu tehdit besin zinciri yoluyla insana kadar ulaşmaktadır. Tüm kimyasal koruyucular ekolojik dengenin bozulmasına neden olarak balıklar gibi hedef olmayan organizmalara zarar vermektedir. Balık gibi sucul omurgalılar çevreden yayılan çeşitli çevresel kirlenmeye diğer canlılardan daha fazla maruz kalmaktadırlar. Balıklar, 20.000 farklı tür içermeleri ve bütün akuatik nişlerde bulunmaları ile en çok çeşitliliğe sahip olan omurgalı grubunu oluşturmaktadırlar (Schirmer vd., 2005). Bunun sonucu olarak, balıklar, akuatik sistemlerin monitorizasyonu ve çevresel kirliliğin belirlenmesi çalışmalarında kullanılması en uygun olan biyomarkör organizmalar olarak kabul edilmektedirler (Loro vd., 2017). Bu özellikleri nedeniyle kirlenmelerin balıklar üzerindeki etkilerinin akuatik habitatların bozulmasının temel nedenlerinin ve insan sağlığı üzerine olası etkilerinin anlaşılmasında önemli katkılar sunmaktadır (Caetano vd., 2017; Marlatt vd., 2017). Çeşitli biyolojik sistemlerin evrim süresince korunduğunun bilinmesi ve bu ajanların balıklar üzerine etkileri, insanlar üzerine olası etkileri hakkında da bilgi sağlamaktadır. Bunun yanında balıkların ekonomik önemleri, ekotoksikolojik çalışmalarda önemli modeller olarak kabul edilmelerini sağlamaktadır (Caetano vd., 2017). Bu nedenlerle sucul ekosistem sağlığının belirlenmesine yönelik olarak yapılan kontrollü analizlerde ve modelleme çalışmalarında, öncelikle balıklar tercih edilmektedirler. Balık türleri arasındansa özellikle çevresel kirlenmelere karşı hassas olması, kolay bakılması ve insan genomuna yakın homolojisi nedeni ile zebra balığı (*Danio rerio* Hamilton, 1822) pek çok çalışmada tercih edilmektedir. Zebra balığı gibi küçük teleost türler, laboratuvar ortamlarına kolayca uyum sağlayabildikleri için ucuz ve kolay elde edilebilen canlılardır (Luzio vd., 2013; Pereira vd., 2013). Ayrıca hayat döngüsünün daha kısa sürede tamamlanması ve daha fazla neslin takip edilebilmesi diğer bir tercih nedenidir (Barbazuk vd., 2000; Paiono vd., 2017). Son yıllarda yapılan çalışmalar, zebra balığının kullanılması ile, suyun kirlilik seviyesinin ve ayrıntılı olarak toksisite değerinin belirlenmesini sağlayabildiğini göstermektedir (Hill vd., 2005; Coz vd., 2008; Pelayo vd., 2011; Zhang vd., 2017).

MATERYAL ve METOD

Çalışmada kullanılan zebra balıkları embriyodan laboratuvar ortamında yetiştirilmiştir. Anaç balıkların dişi ve erkek bireyleri ayrı akvaryumlarda tutulmuştur. 28 °C’de, 14/10 saat aydınlık/karanlık ortamda, klorundan arındırılmış çeşme suyunda, 15 günlük süre ile proteince zengin yemlerle beslenerek laboratuvar koşullarına adaptasyonları sağlanmıştır. Daha sonra 1 dişi ve 1 erkek zebra balığı çiftleştirme tankına alınmış ve sabaha canlı şeffaf embriyolar toplanarak petriyeler içine alınarak koryondan çıkana kadar orada tutulmuştur. Koryondan çıkan larvalar, 5 litrelik akvaryumlara alınarak mikron boyutlu yemler ile beslenmiştir. Balıklar yaklaşık iki ay sonra ergin bireyler olduklarında deneylerde kullanılmışlardır.



Şekil 1. Ergin zebra balığı (Danio rerio).

Belirlenen etken madde Kuaternium-15 (1-(cis-3-Chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane chloride; Sigma-Aldrich C3892, $\geq 97\%$) ve α -tocoferol (Sigma-Aldrich T3251, synthetic, $\geq 96\%$ (HPLC)) alımı yapılmıştır. Kuaternium-15 in ergin zebra balıklarında LD50 oranının belirlenmesi için 0,5 mg/L; 1 mg/L; 5 mg/L; 10 mg/L ve 50 mg/L (n=10) olacak şekilde doz uygulaması yapılmıştır. İlk 24 saat içinde 10 ve 50 mg/L doz uygulanan balıkların tamamında ölüm gözlenmiştir. 96 saat içinde 5 mg/L doz uygulanan balıkların tamamı ölmüştür. 0,5 ve 1 mg/L doz uygulanan balıklarda hiç ölüm gözlenmemiştir.

Yapılan literatür taraması sonrası E vitamini için uygulanacak dozun 10 mg/L olmasına karar verildi. Kuaternium-15 için ise hiçbir ölümün gözlenmediği 1 mg/L doza karar verilmiştir. Deney süresinin akut maruziyet süresinde (96 saat) olması kararlaştırılmıştır.

Buna göre uygulanacak deney grupları (n=10) şu şekildedir:

- **Grup 1:** 1 mg/L Kuaternium-15
- **Grup 2:** 10 mg/L E vitamini
- **Grup 3:** İyileştirici etki için; Önce 1 mg/L Kuaternium-15 (96 saat) sonra 10 mg/L E vitamini (96 saat)
- **Grup 4:** Koruyucu etki için; Önce 10 mg/L E vitamini (96 saat) sonra 1 mg/L Kuaternium-15 (96 saat)
- **Grup 5:** Aynı anda 1 mg/L Kuaternium-15 ve 10 mg/L E vitamini
- **Kontrol**

Analizler için yetiştirilen zebra balıklardan sağlıklı ergin bireyler planlanan deneyler için kullanılmıştır. Bunun için her bir grupta 10 adet balık biyokimyasal analizler için kullanılmıştır. Zebra balıkları 25 litrelik cam akvaryumlarda uygun sıcaklık aralığında (24-28°C), uygun havalandırma ve aydınlık/karanlık (14:10) şartlarında tutularak 96 saatlik süre ile belirlen dozlarda madde uygulaması yapıldıktan sonra balıklar soğuk şokuyla bayıltılarak, pens ve bistüri yardımıyla karaciğer dokuları aseptik koşullar altında disekte edilmiştir.

Biyokimyasal analizler için belirlenen karaciğer dokuları cam boncuklar ile homojenat tamponu içinde homojenize edildikten sonra soğutmalı santrifüj ile pellet ve süpernatant ayrılarak analizlerde kullanılmak üzere süpernatant alınmıştır.

Total Protein tayini

Coomassie Brilliant Blue (G-250) boyasının proteinlere bağlanması sonucunda oluşturduğu renkli çözeltilerin 595 nm'deki absorbanasının ölçülmesi ilkesine dayanır (Bradford, 1976).

Malondialdehit (MDA) tayini

Lipit peroksidasyonu ürünü olan MDA ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasında meydana gelen tepkime sonucu oluşan pembemsi rengin absorbanasının spektrofotometrik olarak değerlendirilmesidir (Ledwozyw vd., 1986).

İndirgenmiş glutatyon (GSH) tayini

Ellman ayırıcı, DTNB (5-5' ditiyobis 1-2 nitrobenzoik asit) ile sülfidril gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan renkli ürün spektrofotometrik olarak değerlendirilir (Beutler, 1975).

Katalaz aktivitesi (CAT) tayini

CAT enzimi; H₂O₂'nin, H₂O'ya dönüşüm reaksiyonunu katalizler. Bu dönüşüm 240 nm'deki absorbanın azalması ile takip edilebilir. 1 dk.'daki absorbanın azalması katalaz aktivitesinin belirteçidir (Aebi, 1974).

Alkalen fosfataz (ALP) enzim aktivitesi tayini

ALP enzimi substrat olarak kullanılan p-nitrofenil fosfatı ortamın pH'ına bağlı olarak p-nitrofenol'a hidroliz etmektedir. Meydana gelen ürünün 405 nm'de verdiği absorbanın spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Asit fosfataz (ACP) enzim aktivitesi tayini

ACP enzimi substrat olarak kullanılan p-nitrofenil fosfatı ortamın pH'ına bağlı olarak p-nitrofenol'a hidroliz etmektedir. Meydana gelen ürünün 405 nm'de verdiği absorbanın spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistic 23 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Çalışma bulguları ortalama±standart hata (SH) şeklinde ifade edildi. İki grup karşılaştırmalar parametrik Student's t testi ve eşit olmayan varyanslarda nonparametrik Mann-Whitney U testi ile, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalar ise tek yönlü ANOVA; istatistiki olarak anlamlı sonuçlarda ANOVA'yı takiben gruplar arası anlamlı farkı karşılaştırmak için Tukey's post hoc test yapıldı. Tüm istatistikî karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi p<0,05 den küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

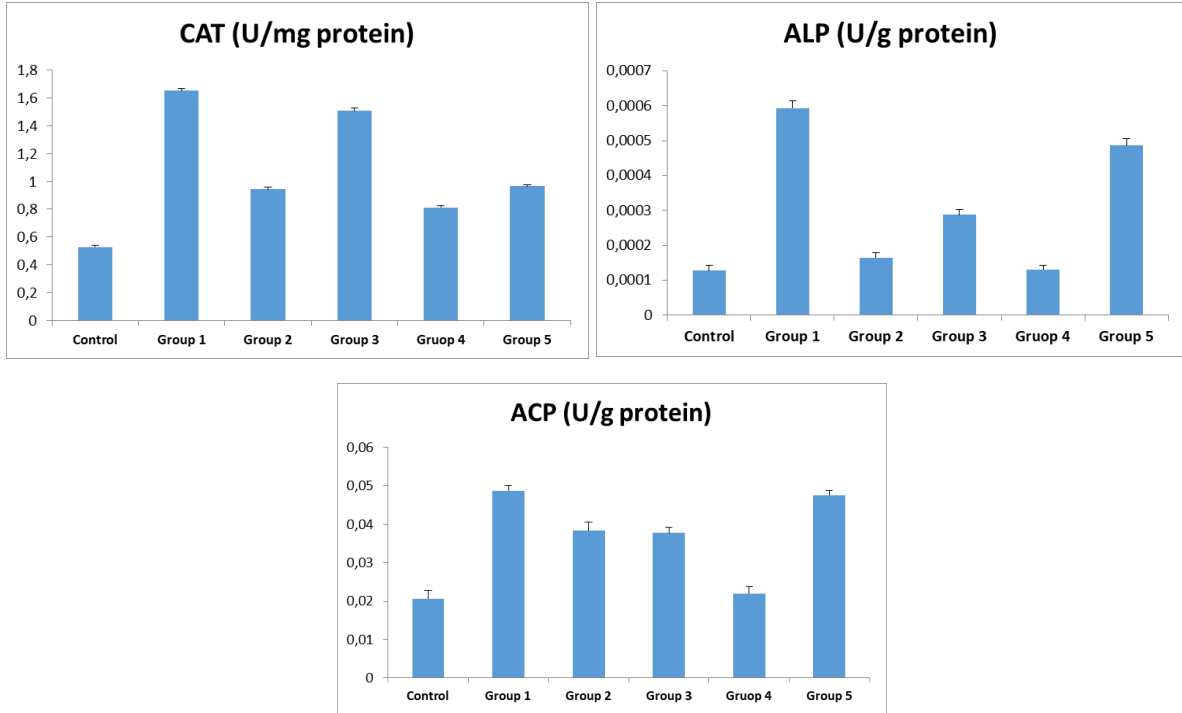
BULGULAR

Bu çalışmada kuaterner yapıdaki amonyum tuzu olan Kuaterniyum-15 (Q-15)'in zebra balığı karaciğer dokusuna etkilerinin in vivo olarak incelenmesi planlanmış ve oluşan toksik etkiler üzerine E-vitaminin iyileştirici ve koruyucu etkilerini de belirlemek hedeflenmiştir. Bu hedefler doğrultusunda hem zebra balıklarına LD50 dozlarının altında 96 saat süresince 1 mg/L Q-15 ve

10 mg/L E-vitamini uygulamaları yapılmıştır. Belirlenen gruplarda E vitamininin koruyucu etkisini gözlemlemek için önce E-vitamini sonra Q-15, iyileştirici etkisini gözlemlemek içinde önce Q-15 sonra E- vitamini uygulamaları belirlenen sürelerce yapılmıştır.

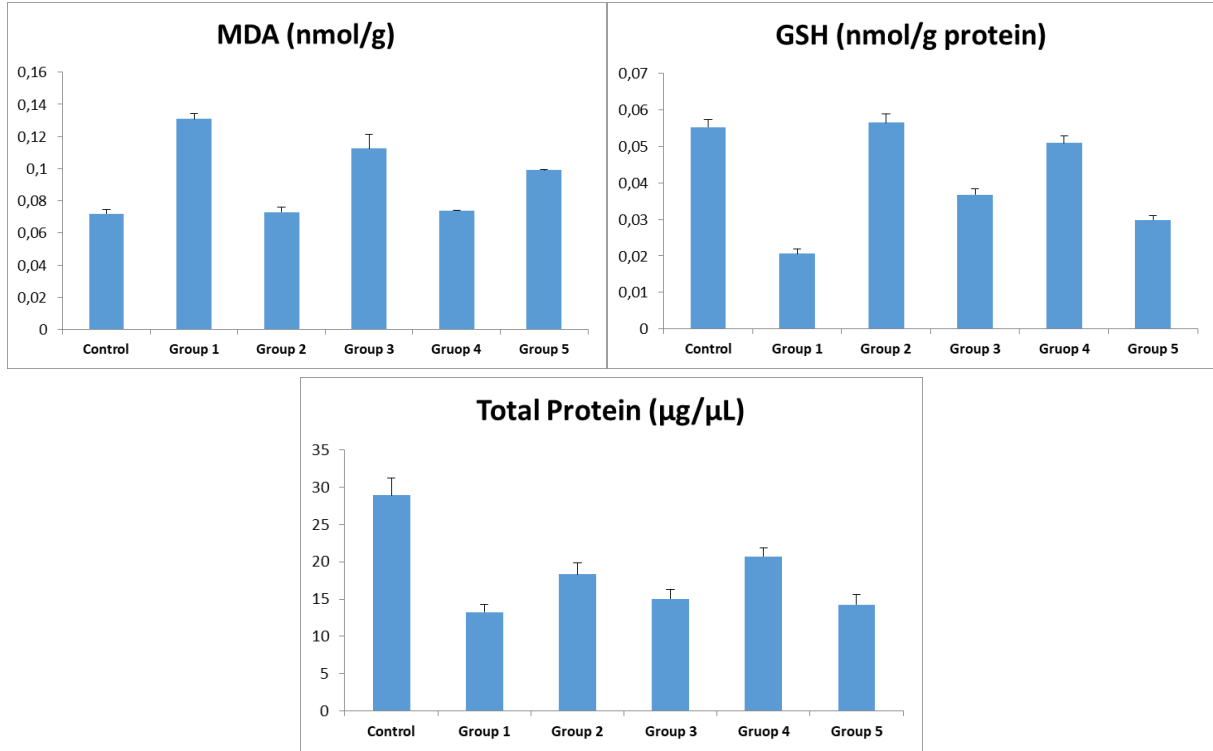
Balık dokularında (in vivo) yapılan biyokimyasal analizlerin sonuçlarında kuarternium-15'in oksidatif strese neden olduğu ($p<0,001$), E- vitamininin toksik etkileri azaltıcı ve iyileştirici özelliklerinin ($p\leq 0,05$) olduğu belirlenmiştir. E- vitamininin koruyucu özelliğini inceleyebilmek için belirlenen grup, sadece 1mg/L Q-15 uyguladığımız grupta kıyaslandığında sonuçlarda anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) gözlenmemiştir. Yapılan biyokimyasal analizler ile E vitamininin Q-15 ile aynı anda uygulandığında dokulardaki oksidatif stresi en az düzeye indirdiği gösterilmiştir.

Ekotoksikolojik çalışmalarda kontamine ortamlarda antioksidan enzim aktivitesi ölçümlerinin biyobelirteç olarak önemlerini gösteren deliller giderek artmaktadır (Lopes vd., 2001). Antioksidan enzimlerden biri olan katalazın ksenobiyotik etkisinde farklı yanıtlar verdiği saptanmıştır. Reaktif oksijen türleri (ROT) ile baş edebilmek için CAT aktivitesinin arttığı, ancak aşırı O₂ üretiminin CAT aktivitesini inhibe edebilme özelliği ile CAT aktivitesini azaltabileceği belirtilmiştir (Pandey vd., 2003). Özellikle hücrel oksiradikal üretiminde artış ve beraberinde bu oksiradikalleri telafi etme amacı ile antioksidan savunma sisteminde artışla sonuçlanmaktadır (Javeed vd., 2016). Bu bilgiler ışığında CAT, ALP ve ACP enzim aktiviteleri sonuçlarında Q-15 uygulaması ile gözlenen artışın ROT artışı ile bağlantılı olduğunu söyleyebiliriz. ALP ve ACP enzimleri doğada yaygın olarak bulunmaktadır. İnsanlardan bakterilere kadar bütün türlerde varlığını sürdürmektedir. Bu durum, söz konusu enzimlerin biyokimyasal reaksiyonlarda önemli olduğunu göstermektedir. Şekil 7'de görülebileceği üzere sadece Q-15 uygulaması tüm enzim aktivitelerinde kontrole göre artışa neden olmuştur. Ancak aynı anda E vitamini uygulanan grup ve önce Q-15 sonra E vitamini uygulanan gruptaki kontrol grubuna göre olan artış, sadece Q-15 uygulanan gruptaki artış ile kıyaslandığında daha az olduğu görülmüştür. Bu durum E vitamininin Q-15'in toksik etkisini azaltıcı ve iyileştirici etkiye sahip olduğunu belirtmektedir.



Şekil 2. Enzim aktivitesi sonuçları

Hüresel GSH miktarı hüresel işlevlerin korunmasında önemlidir ve detoksifikasyon ve oksidatif stres durumunda azalabilmektedir. Çalışmamızda azalan GSH seviyesi kirleticilere maruz kalan balıklarda kirliliğin derecesinin belirlenmesi için bir indikatör olarak görev yaptığı düşünülmektedir. MDA, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerden biridir ve oksidatif hasarı göstermede yaygın olarak kullanılan bir parametredir. MDA miktarının yüksek bulunması lipid peroksidasyonuna işaret etmektedir. Pandey ve Guo (2014), zebra balığı solungaç dokusunda ve pisi balığı (*Paralichthys olivaceus*) solungaç hücre soyunda bir karbamat insektisit olan propoksur'un karşılaştırmalı sitotoksikite ve genotoksikite analizlerinde MTT, LDH, NR, Comet ve akut toksisiteyi belirlemek için AChE, MDA ve GSH analizleri yapmışlardır. Sonuç olarak yüksek genotoksik ve sitotoksik etkiye sahip olan propoksur'un düşük akut toksik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çeşitli koruyucu katkı maddelerinin (BAC, BOB, Cetrimide) insan konjonktival hücre soyunda 15 dakika sürede H₂O₂ ve O₂ üretimini artırarak oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir (Debbash vd., 2001). Bu çalışmada sadece Q-15 uygulanan grupta artan MDA miktarı, E vitaminin etkisiyle aynı anda Q-15 ve E vitamini uygulanan grupta kontrole göre anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Şekil 8). Aynı şekilde GSH miktarında ki azalmanın E vitaminin koruyucu etkisini belirlemek için yapılan grupta sadece Q-15 uygulanan gruba kıyasla anlamlı olmaması madde uygulaması öncesi E vitamini alımının toksik etkilerden koruyamayacağını göstermektedir.



Şekil 3. Biyokimyasal analiz sonuçları.

KAYNAKÇA

- Aebi H. Catalase Invitro. In: Methods of Enzymatic Analysis, Ed: Bergmeyer HU, 2nd ed, FL; 1974. p. 121- 126
- Alak G, Parlak V, Ucar A, Yeltekin AC, Ozgeris FB, Çağlar O, et al. Oxidative and DNA damage potential of colemanite on zebrafish: brain, liver and blood. Turk. J. Fish. & Aquat. Sci. 2020; 20(8): 593-602.
- Banaee M. Physiological dysfunction in fish after insecticides exposure. Insecticides–Development of Safer and More Effective Technologies InTech. 2013; 103-143.
- Beutler E. Glutathione in Red Cell Metabolism: A Manual of Biochemical Methods, 2nd ed., Grune and Stratton, NY; 1975. p: 112-114.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical biochemistry. 1976; 72(1-2):248-254.
- Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, Warnet JM, Rat P, Baudouin C. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. Investigative ophthalmology & visual science. 2001; 42(3):642-652.
- Dezfuli BS, Arrighi S, Domeneghini C, Bosi G. Immunohistochemical detection of neuromodulators in the intestine of Salmo trutta L. Naturally infected with

- Cyathocephalus truncatus Pallas (Cestoda). *Journal of Fish Diseases*. 2000; 23(4):265-273.
- Fasth IM, Ulrich NH, Johansen JD. Ten-year trends in contact allergy to formaldehyde and formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis*. 2018; 79(5):263-269.
- Hill AJ, Teraoka H, Heideman W, Peterson RE. Zebrafish as a model vertebrate for investigating chemical toxicity. *Toxicological sciences*. 2005; 86(1):6-19.
- Jain A, Lamark T, Sjøttem E, Larsen KB, Awuh JA, Øvervatn A, et al. p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription. *Journal of Biological Chemistry*. 2010; 285(29):22576-22591.
- Javed M, Ahmad I, Usmani N, Ahmad M. Studies on biomarkers of oxidative stress and associated genotoxicity and histopathology in *Channa punctatus* from heavy metal polluted canal. *Chemosphere*. 2016; 151:210-219.
- Jin Y, Liu Z, Liu F, Ye Y, Peng T, Fu Z. Embryonic exposure to cadmium (II) and chromium (VI) induce behavioral alterations, oxidative stress and immunotoxicity in zebrafish (*Danio rerio*). *Neurotoxicology and Teratology*. 2015; 48:9-17.
- Ledwozyw A, Michalak D, Stepien A, Kadziolka A. The Relationship Between Plasma Triglycerides, Cholesterol, Total Lipids and Lipid Peroxidation Products During Human Atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 1986; 155(3): 275-283.
- Lionetto MG, Caricato R, Giordano ME, Pascariello MF, Marinosci L, Schettino T. Integrated use of biomarkers (acetylcholinesterase and antioxidant enzymes activities) in *Mytilus galloprovincialis* and *Mullus barbatus* in an Italian coastal marine area. *Marine Pollution Bulletin*. 2003; 46(3):324-330.
- Lopes PA, Pinheiro T, Santos MC, da Luz Mathias M, Collares-Pereira MJ, Viegas-Crespo AM. Response of antioxidant enzymes in freshwater fish populations (*Leuciscus alburnoides* complex) to inorganic pollutants exposure. *Science of the total environment*. 2001; 280(1-3):153-163.
- Lushchak VI. Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals. *Aquatic toxicology*. 2011; 101(1):13-30.
- Lv C, Hou J, Xie W, Cheng H. Investigation on formaldehyde release from preservatives in cosmetics. *International journal of cosmetic science*. 2015; 37(5):474-478.
- Malinauskiene L, Blaziene A, Chomiciene A, Isaksson M. Formaldehyde may be found in cosmetic products even when unlabelled. *Open Medicine*. 2015; 1(open-issue).
- Marlatt VL, Martyniuk CJ. Biological responses to phenylurea herbicides in fish and amphibians: new directions for characterizing mechanisms of toxicity. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2017; 194:9-21.
- Nikle A, Ericson M, Warshaw E. Formaldehyde release from personal care products: chromotropic acid method analysis. *Dermatitis*. 2019; 30(1):67-73.

- Olarinmoye OM, Taiwo VO, Clarke EO, Kumolu-Johnson CA, Aderinola, OJ, Adekunbi F. Hepatic pathologies in the Brackish water catfish (*Chrysichthys nigrodigitatus*) from contaminated locations of the Lagos Lagoon complex. *Journal of Cell and Animal Biology*. 2009; 3(11):196-201.
- Pandey MR, Guo H. Evaluation of cytotoxicity, genotoxicity and embryotoxicity of insecticide propoxur using flounder gill (FG) cells and zebrafish embryos. *Toxicology in vitro*. 2014; 28(3):340-353.
- Pandey S, Parvez S, Sayeed I, Haque R, Bin-Hafeez B, Raisuddin S. Biomarkers of oxidative stress: a comparative study of river Yamuna fish *Wallago attu* (Bl. & Schn.). *Science of the total environment*. 2003; 309(1-3):105-115.
- Pelayo S, López-Roldán R, González S, Casado M, Raldúa D, Cortina JL, et al. A zebrafish scale assay to monitor dioxin-like activity in surface water samples. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2011; 401(6):1861.
- Pereira L, Fernandes MN, Martinez CB. Hematological and biochemical alterations in the fish *Prochilodus lineatus* caused by the herbicide clomazone. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2013; 36(1):1-8.
- Plhalova L, Sehonova P, Blahova J, Doubkova V, Tichy F, Faggio C, et al. Evaluation of Tramadol Hydrochloride Toxicity to Juvenile Zebrafish—Morphological, Antioxidant and Histological Responses. *Applied Sciences*. 2020; 10(7):2349.
- Sancho E, Cerón JJ, Ferrando MD. Cholinesterase activity and hematological parameters as biomarkers of sublethal molinate exposure in *Anguilla anguilla*. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2000; 46(1):81-86.
- Sani A, Idris MK. Acute toxicity of herbicide (glyphosate) in *Clarias gariepinus* juveniles. *Toxicology reports*. 2016; 3:513-515.
- Schirmer K, Behra R, Sigg L. Ecotoxicological aspects of nanomaterials in the aquatic environment, in *Safety Aspects of Engineered Nanomaterials*. Pan Stanford Publishing Pte. Ltd. Singapore; 2013. p. 137-158.
- Sharma M. Behavioural responses in effect to chemical stress in fish: A review. *Int. J Fish. Aquat. Studies*. 2019; 7: 1-5.
- Sharma M. Behavioural responses in effect to chemical stress in fish: A review. *Int. J Fish. Aquat. Studies*. 2019; 7: 1-5.
- Tierney KB, Williams JL, Gledhill M, Sekela MA, Kennedy CJ. Environmental concentrations of agricultural-use pesticide mixtures evoke primary and secondary stress responses in rainbow trout. *Environmental toxicology and chemistry*. 2011; 30(11):2602-2607.
- Toholka R, Nixon R. Contact Urticaria Caused by Preservatives and Disinfectants. *Contact Urticaria Syndrome*. 2014; 261.
- Walter K, Schutt C. Acid and alkaline phosphatase in serum. *Methods of enzymatic analysis*. 1974; 2:856-860.

Wielogorska E, Elliott CT, Danaher M, Connolly L. Endocrine disruptor activity of multiple environmental food chain contaminants. *Toxicology in vitro*. 2015; 29(1):211-220.

Zhang Y, Han L, He Q, Chen W, Sun C, Wang X, et al. A rapid assessment for predicting drug-induced hepatotoxicity using zebrafish. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2017; 84:102-110.

Zhou Z, Yang J, Chan KM. Toxic effects of triclosan on a zebrafish (*Danio rerio*) liver cell line, ZFL. *Aquatic Toxicology*. 2017; 191:175-188.

**LUTEOLİN'İN ANTİMİKROBİYAL, ANTI-ENFLAMATUAR VE ANTİOKSİDAN
ÖZELLİKLERİ**
ANTIMICROBIAL, ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF
LUTEOLIN

Elif AYDIN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tavşanlı Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü, Kütahya, Türkiye

*Kütahya University of Health Sciences, Tavşanlı Vocational School of Health Services, Department of Medical
Services and Techniques, Kütahya, Turkey*

ORCID ID: 0000-0003-0877-453X

Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Doğa Bilimleri ve Mühendislik Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü,
Kütahya, TÜRKİYE

*Kütahya Health Sciences University, Faculty of Natural Sciences and Engineering, Department of Basic
Sciences, Kütahya,*

TURKEY

ORCID ID: 0000-0003-0969-6377

Ayşe KOÇAK SEZGİN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

*Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Kütahya,
TURKEY*

ORCID ID: 0000-0002-1510-2937

Güllü KAYMAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü, Kütahya, TÜRKİYE

*Kütahya Health Sciences University, Simav Vocational School of Health Services, Department of Medical
Services and Techniques, Kütahya, TURKEY*

ORCID ID: 0000-0001-6309-0208

ÖZET

Luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxy flavone), önemli bir flavon olup birçok bitki türünde bulunmaktadır. Doğal halde glikozillenmiş formda bulunan Luteolin brokoli, biber, dağ kekiği, kereviz gibi sebze ve meyvelerde mevcuttur. Luteolin, antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, kemoterapötik, antidiyabetik ve antialerjik özelliklere sahip, termostabil bir moleküldür. Luteolin düşük O-H bağ ayrışma enerjisine sahip olduğunu, dolayısıyla daha güçlü bir antioksidan olduğu bilinmektedir. Bu derleme çalışmasında günümüzde kullanım alanı giderek genişleyen flavonoidlerden luteolinin antimikrobiyal, antienflamatuvar ve antioksidan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Luteolin'in mikrobiyal istilaya karşı koruyucu rolleri olduğu bilinmektedir. Çok sayıda çalışma luteolin, glikozitleri veya luteolin içeren bitkilerin antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir.

Luteolin ile yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar anti-enflamatuar etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bu etki mekanizmasını da Nükleer faktör-kappa B'nin (NF-kappa B) aktivasyonu pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırır, kemokinler ve enzimler (örn. TNF, IL-1, IL-6, IL8, COX-2, iNOS) inhibe ettiğini olarak açıklanmıştır.

Luteolinin antioksidan aktivitesini, fenton reaksiyonu yoluyla oksidatif hasara neden olabilecek geçiş metallerini şelatlamak, prooksidan enzimleri inhibe etmek ve antioksidan enzimleri indüklemek şeklinde göstermektedir. Luteolinin antioksidan aktivitesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar olarak da gözlemlenmiştir

Sonuç olarak besinlere koruyucu ve katkı maddesi olarak katılan sentetik ürünler yerine kullanılmak üzere aynı düzeyde aktivite gösteren luteolin, doğal antimikrobiyal, antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuar olarak iyi birer aday olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Luteolin, antimikrobiyal, antiinflamatuar, antioksidan

ABSTRACT

Luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxy flavone) is an important flavone found in many plant species. Luteolin is naturally found in glycosylated form in vegetables and fruits such as broccoli, pepper, mountain thyme, celery. Luteolin is a thermostable molecule with antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, chemotherapeutic, antidiabetic and antiallergic properties. It is known that luteolin has a low O-H bond dissociation energy and is therefore a more potent antioxidant. In this review study, it was aimed to evaluate the antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant properties of luteolin, one of the flavonoids, which has an expanding area of use today.

Luteolin is known to have protective roles against microbial invasion. Numerous studies have reported that luteolin, its glycosides or plants containing luteolin have antibacterial, antiviral and antifungal activity.

In vitro and *in vivo* studies with luteolin have reported anti-inflammatory effects. The mechanism of this effect has also been explained as activation of Nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) increases the expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines and enzymes (e.g. TNF, IL-1, IL-6, IL-8, COX-2, iNOS) inhibits.

Luteolin shows its antioxidant activity by chelating transition metals that can cause oxidative damage through the fenton reaction, inhibiting prooxidant enzymes and inducing antioxidant enzymes. The antioxidant activity of luteolin has also been observed in *in vitro* and *in vivo* studies

As a result, it was concluded that luteolin, which shows the same level of activity, would be a good candidate as a natural antimicrobial, antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and

antioxidant to be used instead of synthetic products added to foods as preservatives and additives.

Keywords: Luteolin, antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant

Giriş

Luteolin, birçok tıbbi bitkide bulunan bir flavon bileşimidir. Flavonlar, bitkilerde en bol bulunan ikincil metabolitlerden bazıları olan flavonoidlerin bir sınıfıdır ve çeşitli farmakolojik aktivitelerden sorumlu oldukları yaygın olarak bilinmektedir. Yapısal olarak luteolin, flavon omurga yapısının 5-, 7-, 3'- ve 4'- pozisyonlarına bağlı bir hidroksil (-OH) grubuna sahiptir. 3'- pozisyonunda bir hidroksil grubunun varlığı, bu flavonu uzun yıllardır üzerinde çalışılan apigenin'den ayırmaktadır. Flavonlar, C-halkasındaki 4-pozisyonundaki bir ketonu takiben C2 ve C3 arasında bir çift bağın varlığıyla karakterize edilir. C3'te bir hidroksil grubunun bulunmaması flavonları flavonollerden ayırır (Aziz ve ark., 2018).

Luteolin sebze, meyve ve brokoli, soğan yaprakları, havuç, biber, lahana, elma kabuğu gibi şifalı bitkilerde bulunur. Maydanoz, kekik, nane, fesleğen, kereviz ve enginar da yüksek luteolin içeriği rapor edilmiştir (Jeong ve ark., 2014, Kim ve ark., 2014a, Kim ve ark., 2014b, Li ve ark., 2012). Geleneksel Çin tıbbında luteolin açısından zengin bitkilerden hipertansiyon, inflamatuvar bozukluklar ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde yararlanılmaktadır. Luteolin, anti-inflamatuvar, anti-alerji ve antikanser gibi çoklu biyolojik etkiler sergiler ve biyokimyasal olarak bir antioksidan veya pro-oksidan olarak işlev görebilir. Ayrıca luteolin'in biyolojik etkileri fonksiyonel olarak birbiriyle ilişkili olabilir; örneğin antiinflamatuvar aktivite antikanser özelliğine bağlı olabilir (Li ve ark., 2008). Bu derlemenin amacı; Luteolin'in antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar özelliklerini derleyerek literatüre kazandırmaktır.

Luteolin'in antimikrobiyal özellikleri

Luteolin'in mikrobiyal istilaya karşı koruyucu rolleri olduğu bilinmektedir. Çok sayıda çalışma luteolin, glikozitleri veya luteolin içeren bitkilerin antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir.

Luteolinin, *Porphyromonas gingivalis*'ten elde edilen lipopolisakkaritin insan dişeti fibroblastlarındaki etkilerinin incelendiği çalışmada, ERK1/2, p38, JNK ve AKT'yi düzenlediğini göstermiştir (Gutiérrez-Venegas ve Contreras-Sánchez, 2013). Yine luteolin, *P. gingivalis*'te planktonik büyümeyi ve biyofilm oluşumunu engellediğini ve ayrıca oral uygulanması, *P. gingivalis* enfeksiyonunun neden olduğu fare periodontitisinde maksiller alveolar kemik rezorpsiyonunu hafiflettiği bildirilmiştir (Kariu ve ark., 2023). Luteolinin, *E. coli* ATCC-25922 ve klinik *E. coli* izolatları ile *E. cloacae* ATCC-13047 ve klinik *E. cloacae* izolatlarına karşı etkisi incelenmiş ve antibakteriyel ve antibiyofilm aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Qian ve ark., 2020). Üropatojenik *Escherichia coli* izolatları ile yapılan

çalışmada ise luteolin'in mesane epitel hücrelerini üropatojenik *Escherichia coli* istilasına karşı koruyabildiğini göstermiştir (Shen ve ark., 2016). Luteolinin *E. coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel mekanizmasını tespit edilen bir çalışmada luteolin ile antibakteriyel bir el dezenfektanı geliştirmişlerdir (Xi ve ark., 2022).

Luteolin'in antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerini

Enflamasyon, immün ve immün olmayan hücreler tarafından oldukça koordineli bir şekilde gerçekleştirilen karmaşık bir biyokimyasal reaksiyondur. Enflamasyon, homeostazı korumak için doku stresi, yaralanma ve mikrobiyal istila gibi zararlı uyarılara karşı doğal bir yanıt olarak ortaya çıkar. İnflamatuvar reaksiyonun temel amacı, çeşitli moleküler sinyal yollarının aktivasyonu üzerine, esas olarak doğal öldürücü (NK) hücreler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin eylemleri yoluyla zararlı uyarıları ortadan kaldırmaktır (Chen ve ark., 2016). Artritlik bir eklemden kıkırdak bozulmasıyla ilişkili olduğu bilinen iki matris metaloproteinazın, MMP-1 ve MMP-3'ün luteolin tarafından inhibe edildiğini gösterilmiştir (Choi ve Lee 2010). *In vivo* yapılan bir çalışmada, luteolin ile beslenen sıçanlarda, kolonik inflamasyonun baskılanması yoluyla obezite ile ilişkili kolorektal kanser riskini azaltabildiği sonucuna varmışlardır (Park ve Kim,2018). Yine yapılan başka bir *in vivo* çalışmada, luteolin'in PHD2/HIF-2a eksenini ve oksidatif stresi inhibe ederek HgCl₂ maruziyetinin neden olduğu renal anemiyi hafiflettiğini bildirmişlerdir (Li ve ark., 2020). Luteolin'in farklı dozlarının mesane düz kas kontraksiyonları üzerinde etkilerinin incelendiği başka bir çalışmada, luteolin'in L tipi Ca²⁺ kanalları aracılığıyla etkili olduğu belirlendi (Şengül ve ark., 2018). Luteolin, ROS'u temizleyerek ve insan bronş epitel hücrelerinde çoklu hücre sinyal mekanizmalarını modüle ederek Cr (VI) kaynaklı karsinogeneze karşı potansiyel bir kemopreventif ajan olarak (Pratheeshkumar ve ark., 2014), serebral hipoperfüzyonla ilişkili bilişsel durum için potansiyel bir terapötik kullanım sergilemiştir. Alzheimer hastalığında fonksiyon bozukluğu (Fu ve ark., 2014) ve mast hücrelerinin toplanmasını azaltarak karaciğer karsinogenezi üzerinde yararlı etkiler göstermiştir (Balamurugan ve Karthikeyan, 2012). Ayrıca cilt yaşlanması ve cilt kanseri, yara iyileşmesi, sedef hastalığı, kontakt dermatit ve atopik dermatit dahil inflamatuvar cilt hastalıkları alanında da etkileri ispatlanmıştır (Gendrisch ve ark., 2021).

Sonuç

Luteolin doğal karakteri ve yüksek etkinliği olan umut verici doğal bir moleküldür. Sonuç olarak besinlere koruyucu ve katkı maddesi olarak katılan sentetik ürünler yerine kullanılmak üzere aynı düzeyde aktivite gösteren luteolin, doğal antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar olarak iyi birer aday olacağı sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

- Aziz, N., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2018). Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies. *Journal of ethnopharmacology*, 225, 342-358.
- Balamurugan, K., & Karthikeyan, J. (2012). Evaluation of the antioxidant and anti-inflammatory nature of luteolin in experimentally induced hepatocellular carcinoma. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2(2), 86-90.
- Chen, S., Guo, J., Feng, C., Ke, Z., Chen, L., & Pan, Y. (2016). RETRACTED: The preoperative platelet–lymphocyte ratio versus neutrophil–lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma?. *Therapeutic advances in medical oncology*, 8(3), 160-167.
- Choi, E. M., & Lee, Y. S. (2010). Luteolin suppresses IL-1 β -induced cytokines and MMPs production via p38 MAPK, JNK, NF-kappaB and AP-1 activation in human synovial sarcoma cell line, SW982. *Food and Chemical Toxicology*, 48(10), 2607-2611.
- Fu, X., Zhang, J., Guo, L., Xu, Y., Sun, L., Wang, S., ... & Liu, Y. (2014). Protective role of luteolin against cognitive dysfunction induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 126, 122-130.
- Gendrisch, F., Esser, P. R., Schempp, C. M., & Wölfle, U. (2021). Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation. *Biofactors*, 47(2), 170-180.
- Gutiérrez-Venegas, G., & Contreras-Sánchez, A. (2013). Luteolin and fisetin inhibit the effects of lipopolysaccharide obtained from *Porphyromonas gingivalis* in human gingival fibroblasts. *Molecular biology reports*, 40, 477-485.
- Jeong, D., Yi, Y. S., Sung, G. H., Yang, W. S., Park, J. G., Yoon, K., ... & Cho, J. Y. (2014). Anti-inflammatory activities and mechanisms of *Artemisia asiatica* ethanol extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 152(3), 487-496.
- Kariu, T., Hamada, N., & Lakshmyya, K. (2023). Luteolin inhibits *Porphyromonas gingivalis* growth and alleviates alveolar bone destruction in experimental murine periodontitis. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, zbad137.
- Kim, E., Yoon, K. D., Lee, W. S., Yang, W. S., Kim, S. H., Sung, N. Y., ... & Cho, J. Y. (2014a). Syk/Src-targeted anti-inflammatory activity of *Codariocalyx motorius* ethanolic extract. *Journal of ethnopharmacology*, 155(1), 185-193.
- Kim, H. J., Lee, W., & Yun, J. M. (2014b). Luteolin inhibits hyperglycemia-induced proinflammatory cytokine production and its epigenetic mechanism in human monocytes. *Phytotherapy research*, 28(9), 1383-1391.
- Li, S., Jiang, H., Han, B., Kong, T., Lv, Y., Yang, Q., ... & Zhang, Z. (2020). Dietary luteolin protects against renal anemia in mice. *Journal of Functional Foods*, 65, 103740.
- Li, Y. C., Yeh, C. H., Yang, M. L., & Kuan, Y. H. (2012). Luteolin suppresses inflammatory mediator expression by blocking the Akt/NF κ B pathway in acute lung injury induced

- by lipopolysaccharide in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- Lin, Y., Shi, R., Wang, X., & Shen, H. M. (2008). Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Current cancer drug targets*, 8(7), 634-646.
- Park, J. E., & Kim, E. (2018). Effects of luteolin on chemical induced colon carcinogenesis in high fat diet-fed obese mouse. *Journal of Nutrition and Health*, 51(1), 14-22.
- Pratheeshkumar, P., Son, Y. O., Divya, S. P., Roy, R. V., Hitron, J. A., Wang, L., ... & Shi, X. (2014). Luteolin inhibits Cr (VI)-induced malignant cell transformation of human lung epithelial cells by targeting ROS mediated multiple cell signaling pathways. *Toxicology and applied pharmacology*, 281(2), 230-241.
- Qian, W. D., Fu, Y. T., Liu, M., Zhang, J. N., Wang, W. J., Li, J. Y., ... & Li, Y. D. (2020). Mechanisms of Action of Luteolin Against Single-and Dual-Species of Escherichia coli and Enterobacter cloacae and Its Antibiofilm Activities. *Applied Biochemistry and Biotechnology*.
- Shen, X. F., Teng, Y., Sha, K. H., Wang, X. Y., Yang, X. L., Guo, X. J., ... & Huang, N. (2016). Dietary flavonoid luteolin attenuates uropathogenic Escherichia. Coli invasion of the urinary bladder. *Biofactors*, 42(6), 674-685.
- Şengül, E., Çelebi, F., & Çınar, A. (2018). Achillea millefolium (Civanperçemi) Ekstraktı ve Luteolin'in İn Vitro Rat Mesanesi Düz Kas Kontraksiyonları Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(3), 326-336.
- Xi, M., Hou, Y., Wang, R., Ji, M., Cai, Y., Ao, J., ... & Luo, A. (2022). Potential Application of Luteolin as an Active Antibacterial Composition in the Development of Hand Sanitizer Products. *Molecules*, 27(21), 7342.

**ICELLIGENCE SİSTEMİNDE LUTEOLİN'İN KARACİĞER KARSİNOGENEZİ
ÜZERİNDEKİ EŞ ZAMANLI ANTİKANSEROJEN ETKİSİ**
CONCURRENT ANTICARCINOGENIC EFFECT OF LUTEOLIN ON LIVER
CARCINOGENESIS IN THE ICELLIGENCE SYSTEM

Elif AYDIN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tavşanlı Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü, Kütahya, Türkiye

*Kütahya University of Health Sciences, Tavşanlı Vocational School of Health Services, Department of Medical
Services and Techniques, Kütahya, Turkey*

ORCID ID: 0000-0003-0877-453X

Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Mühendislik Temel Bilimler
Bölümü, Kütahya, TÜRKİYE

*Kutahya Health Sciences University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Basic
Sciences of Engineering, Kütahya, TURKEY*

ORCID ID: 0000-0003-0969-6377

Ayşe KOÇAK SEZGİN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye
*Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Kütahya,
TURKEY*

ORCID ID: 0000-0002-1510-2937

Güllü KAYMAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü, Kütahya, TÜRKİYE

*Kütahya Health Sciences University, Simav Vocational School of Health Services, Department of Medical
Services and Techniques, Kütahya, TURKEY*

ORCID ID: 0000-0001-6309-0208

ÖZET

Karaciğer karsinogenezi karaciğerin en sık görülen hastalıklarından birisi olan primer malign tümördür. Dünya genelinde en çok görülen kanser türlerinden olup, erkeklerde beşinci, kadınlarda yedinci sıradadır. Luteolin, bitkilerin içermiş olduğu en yaygın flavonlardan olup, kereviz, yeşilbiber, maydanoz, perilla yaprağı ve papatya çayında bol miktarlarda bulunan antiinflamatuvar, antikanser bir ajandır. Bu çalışmanın amacı, önemli bir flavonoid olan luteolinin HepG2 hücreleri üzerindeki olası sitotoksitesini sürekli izleme testi (iCELLigence sistemi) ile araştırmaktır.

Luteolinin antikanser aktivitesini değerlendirmek için gerçek zamanlı, konsantrasyon-yanıt eğrileri ve %50 inhibitör konsantrasyonları (IC_{50}) elde edilmiştir. iCELLigence hücre indeks (CI) empedans ölçümleri, HepG2 hücre hattı besiyerinde süspansiyon edildikten sonra 50.000 hücre/mL olacak şekilde ayarlanarak gerçekleştirilmiştir. HepG2 hücreleri, sitotoksikite deneyi için 72 saat boyunca 10, 25, 50, 100, 200, 400 ve 600 $\mu\text{g/mL}$ nihai konsantrasyonlarda luteolin ile inkübe edilmiştir. Hücre süspansiyonlarından 150 μL E-plaka L8 kuyucuklarına ekildikten sonra, HepG2 hücreleri iCELLigence sistemi tarafından 72 saate kadar her 15 dakikada bir izlenmiştir.

Luteolin HepG2 hücrelerinde zamana ve konsantrasyona bağlı bir şekilde hücre büyümesini inhibe etmiş ve ölüme neden olmuştur. 24, 48 ve 72 saat sonra IC_{50} değerleri sırasıyla 17.7, 11.4 ve 9.84 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, iCELLigence sistemi ile luteolinin zamana bağlı olarak HepG2 hücreleri üzerinde etkili olduğu ve uzun süreli uygulamalarda daha düşük dozda etkisi olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: iCELLigence, Luteolin, HepG2 hücreleri

ABSTRACT

Hepatic carcinogenesis is one of the most common diseases of the liver, the primary malignant tumor. It is one of the most common types of cancer worldwide, ranking fifth in men and seventh in women. Luteolin is one of the most common flavones contained in plants and is an anti-inflammatory, anticancer agent found in abundant amounts in celery, green pepper, parsley, perilla leaf, and chamomile tea. The aim of this study was to investigate the possible cytotoxicity of luteolin, an important flavonoid, on HepG2 cells by continuous monitoring assay (iCELLigence system).

Real-time, concentration-response curves and 50% inhibitory concentrations (IC_{50}) were obtained to evaluate the anticancer activity of luteolin. iCELLigence cell index (CI) impedance measurements were performed after the HepG2 cell line was suspended in medium and adjusted to 50,000 cells/mL. HepG2 cells were incubated with luteolin at final concentrations of 10, 25, 50, 100, 200, 400, and 600 $\mu\text{g/mL}$ for 72 hours for cytotoxicity assay. After seeding 150 μL of the cell suspensions into E-plate L8 wells, HepG2 cells were monitored by the iCELLigence system every 15 minutes for up to 72 hours.

Luteolin inhibited cell growth and induced death in HepG2 cells in a time- and concentration-dependent manner. After 24, 48 and 72 hours, IC_{50} values were 17.7, 11.4 and 9.84 $\mu\text{g/mL}$, respectively. In conclusion, the iCELLigence system showed that luteolin was effective on HepG2 cells in a time-dependent manner and had a lower dose effect in long-term applications.

Keywords: iCELLigence, Luteolin, HepG2 cells

Giriş

Hepatositlerin primer malignitesi olan hepatoselüler karsinom (HCC), sonuçları kötü olan bir tanıdır. Karaciğer kanseri dünya çapında en sık görülen beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Erkekler arasında dördüncü en sık görülen kanserdir(Kulik ve El-Serag, 2019). Kadınları etkileyen en yaygın dokuzuncu kanser olmasına, ölüm oranları bu kanser türünden oldukça fazladır (Bray ve ark., 2018). Ölüm insidansı bölgelere göre farklı olması, kronik hepatit B veya C virüsü, obezite, diyabet, aşırı alkol tüketimi ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı risk faktörlerine maruziyetteki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Küresel çapta geliştirilmiş sürveyans programlarına rağmen, genel 5 yıllık sağkalım %20 civarındadır. Bu da tanıdaki gecikme ve tanı sırasındaki ileri evre ile bağlantılıdır (Grandhi ve ark., 2016). Günümüzde en yaygın kullanılan kemoterapötik ilaçlar sıklıkla yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, hepatoselüler karsinomun önlenmesi ve tedavisi için etkili ve güvenli ajanların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Luteolin (3,4,5,7-tetrahidroksi), kereviz , kasımpatı çiçekleri, tatlı biber, havuç, soğan yaprakları, brokoli ve maydanoz gibi birçok meyve ve bitki türünde yaygın olarak bulunan doğal bir flavonoiddir. Geleneksel Çin tıbbında, luteolin bakımından zengin bitkiler hipertansiyon, inflamatuvar bozukluklar ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Luteolin, anti-enflamasyon, anti-alerji ve antikanser gibi birçok biyolojik etki gösterir ve biyokimyasal olarak antioksidan veya prooksidan olarak işlev görebilir (Lin ve ark., 2008).

Araştırma bulguları, tüm kanserlerin yaklaşık %90-95'inin alkol tüketimi, obezite, gıda katkı maddeleri gibi yaşam tarzına, geri kalan %5-10'unun ise kusurlu genlere atfedildiğini göstermektedir (Rauf ve ark., 2018). Bitkiler, tamamlayıcı tedavi veya diyet ajanları olarak hücrel sinyalizasyonu etkilemek için yıllardır kullanılmaktadır (Martin, 2006). Bu bağlamda, birçok rapor luteolinin farklı kanser türlerine karşı geniş bir yelpazede önleyici ve tedavi edici seçenekler sunduğunu göstermiştir. Öte yandan, son yirmi yıldaki teknolojik ve farmasötik gelişmelere rağmen kanser küresel bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, önemli bir flavonoid olan Luteolin'in hepatoselüler karsinom üzerindeki terapötik etkisini, HepG2 hücreleri üzerindeki olası sitotoksitesini sürekli izleme testi (iCELLigence sistemi) ile araştırmaktır.

Materyal-Metot

Hücre Kültürü

Çalışmada kullanılacak HepG2 (ATCC® HB-8065™) hepatoselüler karsinoma hücre hattı ticari olarak American Type Culture Collection (ATCC) (Manassas, USA) temin edildi. Hücreler EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium; ATCC, USA) medyumumu+%10

Fetal Bovin Serum (FBS; ATCC, USA)+ penisilin / streptomisin (100 µg/ml; Gibco, US) içeren besi yeri içerisinde kültüre edildi. Flask içerisinde % 80 çoğalan hücreler tripsinizasyon metodu ile pasajlandı.

iCELLigence Sisteminde HepG2 Hücrelerine Luteolin Uygulanması

Hücreler iCELLigence platelere ekilerek ortama farklı konsantrasyonlarda Luteolin eklendi.

Maddelere uygulanan hücrelerin hangi konsantrasyonda kaçınıcı saatten itibaren hangi zaman aralığında etkili olduğu tespit edildi. HepG2 hücrelerine 10 µM, 5 µM, 2 µM, 1 µM, 500 nM ve 250 nM Luteolin uygulandı ve 15 dk'lık periyotlarda ölçümler alındı. Kontrol hücrelerine sadece kültür medyumunu eklendi.

İstatistiksel Analizler

iCELLigence sisteminden elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde iCELLigence sistemi yazılımı kullanıldı. iCELLigence sistemi ile yapılan analizlerinde hesaplanan logaritmik yarım maksimum inhibisyon konsantrasyon (IC₅₀) değerleri Sigmoidal doseresponse (Variable slope) formülü ile hesaplandı.

Sonuçlar

Luteolinin antikanser aktivitesini değerlendirmek için gerçek zamanlı, konsantrasyon-yanıt eğrileri ve %50 inhibitör konsantrasyonları (IC₅₀) elde edilmiştir. iCELLigence hücre indeks (CI) empedans ölçümleri, HepG2 hücre hattı besiyerinde süspanse edildikten sonra 50.000 hücre/mL olacak şekilde ayarlanarak gerçekleştirilmiştir. HepG2 hücreleri, sitotoksite deneyi için 72 saat boyunca 10, 25, 50, 100, 200, 400 ve 600 µg/mL nihai konsantrasyonlarda luteolin ile inkübe edilmiştir. Hücre süspanسیونlarından 150µL E-plaka L8 kuyucuklarına ekildikten sonra, HepG2 hücreleri iCELLigence sistemi tarafından 72 saate kadar her 15 dakikada bir izlenmiştir.

Luteolin HepG2 hücrelerinde zamana ve konsantrasyona bağlı bir şekilde hücre büyümesini inhibe etmiş ve ölüme neden olmuştur. 24, 48 ve 72 saat sonra IC₅₀ değerleri sırasıyla 17.7, 11.4 ve 9.84 µg/mL olarak bulunmuştur.

Tartışma

Birçok insan kanseri hücre hattında, luteolin G1 fazında hücre döngüsü durması sergilerken, luteolin tarafından indüklenen G1 hücre döngüsü durması, kolorektal kanser HT-29 ve melanom OCM-1 hücrelerinde CDK2 aktivitesinin baskılanmasıyla bağlantılıdır (Birt ve ark., 2001; Matin,2006). Luteolin, MCF-7 meme kanseri hücrelerinde proliferasyonu inhibe etme ve p-STAT3, p-EGFR, p-Akt ve p-Erk1/2 ekspresyonunu baskılama konusunda önemli bir potansiyele sahiptir. Aynı zamanda insan meme kanseri hücre hatlarında EGFR sinyal yolunun EGF kaynaklı aktivitelerini de baskılar (Wruck ve ark., 2007). 7,12-dimetilbenz (a) antrasen ile indüklenen tümörde, daha önceki araştırmalar orta dozda luteolinin (10 mg/kg)

büyük tümörlerin gelişimini engelleyebileceğini ve Sprague -Dawley sıçanlarında vasküler endotelial büyüme faktörü seviyelerini önemli ölçüde düşürebileceğini göstermiştir (Kobayashi ve ark., 2002). Yine yapılan çalışmalarda, Luteolin'in ağız, kolon, pankreas, meme, prostat, akciğer, böbrek, glioblastoma gibi farklı kanser türlerinde farklı yollar üzerinde etkileri tespit edilmiştir (Imran ve ark., 2019). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Biz çalışmamızda, iCELLigence sistemi ile luteolinin zamana bağlı olarak HepG2 hücreleri üzerinde etkili olduğunu ve uzun süreli uygulamalarda daha düşük dozda etkisi olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, Luteolin'in HepG2 hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi, HCC kanseri için umut verici terapötik bir ajan olduğunu gösterebilir.

Kaynaklar

- Birt, D. F., Hendrich, S., & Wang, W. (2001). Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 90(2-3), 157-177.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Grandhi, M. S., Kim, A. K., Ronnekleiv-Kelly, S. M., Kamel, I. R., Ghasebeh, M. A., & Pawlik, T. M. (2016). Hepatocellular carcinoma: from diagnosis to treatment. *Surgical oncology*, 25(2), 74-85.
- Imran, M., Rauf, A., Abu-Izneid, T., Nadeem, M., Shariati, M. A., Khan, I. A., ... & Mubarak, M. S. (2019). Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108612.
- Kobayashi, T., Nakata, T., & Kuzumaki, T. (2002). Effect of flavonoids on cell cycle progression in prostate cancer cells. *Cancer letters*, 176(1), 17-23.
- Kulik, L., & El-Serag, H. B. (2019). Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 156(2), 477-491.
- Lin, Y., Shi, R., Wang, X., & Shen, H. M. (2008). Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Current cancer drug targets*, 8(7), 634-646.
- Martin, K. R. (2006). Targeting apoptosis with dietary bioactive agents. *Experimental Biology and Medicine*, 231(2), 117-129.
- Rauf, A., Imran, M., Butt, M. S., Nadeem, M., Peters, D. G., & Mubarak, M. S. (2018). Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(9), 1428-1447.
- Wruck, C. J., Claussen, M., Fuhrmann, G., Römer, L., Schulz, A., Pufe, T., ... & Götz, M. E. (2007). Luteolin protects rat PC 12 and C6 cells against MPP+ induced toxicity via an ERK dependent Keap1-Nrf2-ARE pathway (pp. 57-67). Springer Vienna.

**LİSE OKUL TAKIMLARINDA FUTBOL VE BASKETBOL BRANŞLARINDA
OYNAYAN ÖĞRENCİLERİN ESNEKLİK, SÜRAT VE ÇEVİKLİK
PERFORMANSLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

THE COMPARISON OF FLEXIBILITY, SPEED AND AGILITY PERFORMANCES OF
STUDENTS PLAYING SOCCER AND BASKETBALL BRANCHES IN HIGH SCHOOL
SCHOOL TEAMS

Yeliz YOL

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Yaşam Bilimleri Fakültesi, Egzersiz ve Spor Bilimleri Bölümü,
İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0859-6238

ÖZET

Lise seviyesindeki sporcuların fiziksel performansları, spor branşı seçimleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Lise seviyesinde spor yapmak, gençlerin fiziksel yeteneklerini geliştirmenin ve rekabetçi bir ortamda yeteneklerini sergilemenin önemli bir yoludur. Futbol ve basketbol, genç sporcular arasında popüler iki spor dalıdır. Ancak her iki spor dalı da farklı fiziksel becerilere odaklanır; futbol, dayanıklılık, esneklik ve koordinasyonu vurgularken, basketbol hız, sürat ve çevikliği öne çıkarır her ikisi de farklı fiziksel gereksinimlere sahiptir. Dolayısıyla farklı spor dallarının farklı fiziksel gereksinimlere sahip olduğu ve bu gereksinimlerin genç sporcuların performanslarına nasıl etki edebileceği hala birçok araştırmanın odak noktasıdır. Bu nedenle bu çalışmada, futbol ve basketbol oyuncularının esneklik, sürat ve çeviklik performanslarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya İstanbul Kurtköy Anadolu Lisesi'nin okul futbol takımında oynayan yaşları ortalama 15.47 ± 0.83 , boyları 173.1 ± 6.15 cm ve vücut ağırlıkları 67.09 ± 14.80 kg olan 15 öğrenci ile yine aynı okulda basketbol takımında oynayan 15.73 ± 0.80 , boyları 181.7 ± 7.47 cm ve vücut ağırlıkları 82.40 ± 14.93 kg olan 15 erkek öğrenci katıldı. Öğrenciler, esneklik, sürat (30 m) ve çeviklik testlerine tabi tutuldu. Çalışma bulgularında basketbolcular ve futbolcular arasında boy ve vücut ağırlığı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken ($p < 0.05$), yaş, çeviklik, esneklik ve sürat parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Sonuç olarak basketbol takımındaki lise öğrencilerinin boyları ve vücut ağırlıkları futbol takımındaki öğrencilere göre yüksek bulundu. Çeviklik, esneklik ve sürat parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Basketbol, çeviklik, esneklik, futbol, genç sporcular, sürat

ABSTRACT

The physical performance of athletes at the high school level has a significant influence on their choice of sport branch. Playing sports at high school level is an important way for young people to develop their physical abilities and showcase their talents in a competitive environment. Football and basketball are two popular sports among young athletes. However, both sports focus on different physical skills; football emphasises endurance, flexibility and coordination, while basketball emphasises speed, quickness and agility. Therefore, the fact that different sports have different physical requirements and how these requirements can affect the performance of young athletes is still the focus of many researches. Therefore, this study aimed to compare the flexibility, speed and agility performances of football and basketball players. Fifteen students with an average age of 15.47 ± 0.83 years, height of 173.1 ± 6.15 cm and body weight of 67.09 ± 14.80 kg playing in the football team of Istanbul Kurtköy Anatolian High School and 15 male students with an average age of 15.73 ± 0.80 years, height of 181.7 ± 7.47 cm and body weight of 82.40 ± 14.93 kg playing in the basketball team of the same school participated in the study. The students were subjected to flexibility, sprint (30 m) and agility tests. The results of the study showed that there was a statistically significant difference between basketball players and football players in height and body weight parameters ($p < 0.05$), while there was no statistically significant difference in age, agility, flexibility and speed parameters ($p > 0.05$). As a result, the height and body weight of high school students in the basketball team were higher than those in the football team. No statistically significant difference was found in agility, flexibility and speed parameters.

Keywords: Agility, basketball, flexibility, soccer, speed, young athletes

**ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI OLAN MULTİPL SKLEROZLU
KADINLARDA ÜRİNER SEMPTOMLAR İLE CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU VE
PSİKOLOJİK DURUM ARASINDAKİ İLİŞKİ: PİLOT ÇALIŞMA**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN URINARY SYMPTOMS AND SEXUAL
DYSFUNCTION AND PSYCHOLOGICAL STATUS IN WOMEN WITH MULTIPLE
SCLEROSIS HAVING LOWER URINARY SYSTEM SYMPTOMS: PILOT STUDY**

Saliha Beste BÜLBÜL

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora
Programı, Ankara, Türkiye

ORCID NO: 0000-0002-2425-5257

Şeyda TOPRAK ÇELENAY

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Ankara,
Türkiye

ORCID NO: 0000-0001-6720-4452

ÖZET

Bu çalışmanın amacı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan Multipl Skleroz'lu (MS) kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmaya 41 MS'li kadın (yaş: 41 yıl, vücut kütle indeksi: 24,88 kg/m²) dahil edildi. MS'li kadınların demografik, fiziksel ve klinik özellikleri kaydedildi. AÜSS, Uluslararası İnkontinans Konsültasyon Sorgulama Ölçeği-Kadın Alt Üriner Sistem Semptomları ölçeği (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Female Lower Urinary Tract Symptoms-ICIQ-FLUTS) ile cinsel işlev bozuklukları Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCiÖ) ile psikolojik durum Depresyon-Anksiyete-Stres (Depression Anxiety and Stress Scale-21, DASS-21) ile değerlendirildi. Depolama semptom skoru ile KCiÖ toplam skoru arasında ilişki bulunamadı (p=0,621; rho=0,080). Boşaltma semptom skoru ile KCiÖ toplam skoru arasında ilişki bulunamadı (p=0,527; rho= -0,102). İnkontinans semptom skoru ile KCiÖ toplam skoru arasında ilişki bulunamadı (p=0,810; rho=0,039). Depolama semptom skoru ile KCiÖ cinsel istek (p=0,594; rho=0,086), cinsel uyarılma (p=0,833 ; rho=0,034), lubrikasyon (p=0,889; rho=0,023), orgazm (p=0,638; rho=0,076), memnuniyet (p=0,546; rho=0,097), ağrı/rahatsızlık (p=0,968 ; rho=0,007) skorları arasında ilişki tespit edilemedi. Boşaltma semptom skoru ile KCiÖ cinsel istek (p=0,861; rho=0,028), cinsel uyarılma (p=0,467; rho= -0,117), lubrikasyon (p=0,463; rho= -0,118), orgazm (p=0,554; rho= -0,095), memnuniyet (p=0,753; rho= -0,051), ağrı/rahatsızlık (p=0,696; rho= -0,063) skorları arasında ilişki bulunamadı. İnkontinans semptom skoru ile KCiÖ cinsel istek (p=0,557; rho= -0,094), cinsel uyarılma (p=0,895; rho= -0,021), lubrikasyon (p=0,522; rho=0,096), orgazm (p=0,624; rho=0,079), memnuniyet (p=0,717; rho=0,058), ağrı/rahatsızlık (p=0,553; rho=0,095) skorları

arasında ilişki gözlenmedi. Depolama semptom skoru ile DASS-21 toplam skoru arasında ilişki bulunamadı ($p=0,500$; $\rho=0,108$). Depolama semptom skoru ile depresyon ($p=0,608$; $p=0,083$), anksiyete ($p=0,249$; $\rho=0,184$) ve stres ($p=0,329$; $\rho=0,156$) skorları arasında ilişki bulunamadı. Boşaltma semptom skoru ile DASS-21 toplam skoru arasında ilişki tespit edilemedi ($p=0,823$; $\rho=0,036$). Boşaltma semptom skoru ile depresyon ($p=0,683$; $\rho=0,066$), anksiyete ($p=0,522$; $\rho=0,103$) ve stres ($p=0,905$; $\rho=0,019$) skorları arasında ilişki tespit edilemedi. İnkontinans semptom skoru ile DASS-21 toplam skorları arasında ilişki gözlenmedi ($p=0,829$; $\rho= -0,035$). İnkontinans semptom skoru ile depresyon ($p=0,666$; $\rho= -0,070$), anksiyete ($p=0,451$; $\rho=0,121$) ve stres ($p=0,897$; $\rho=0,021$) skorları arasında ilişki gözlenmedi. Bu çalışmada, AÜSS'leri olan MS'li kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasında ilişki bulunamadı. MS hastalarında bu konu ile ilgili parametrelerin daha objektif yöntemlerle değerlendirileceği, örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu çok merkezli ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alt üriner sistem semptomları, Cinsel disfonksiyon, Multiple Skleroz.

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the relationship between urinary symptoms, sexual dysfunction and psychological state in female with Multiple Sclerosis (MS) with lower urinary tract symptoms (LUTS). 41 women with MS (age: 41 years, body mass index: 24,88 kg/m²) were included in the study. Demographic, physical and clinical characteristics of women with MS were recorded. LUTS (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Female Lower Urinary Tract Symptoms-ICIQ-FLUTS) and sexual dysfunctions were evaluated with Female Sexual Function Index (FSFI) and psychological status was evaluated with Depression-Anxiety-Stress (DASS-21). No correlation was found between the filling symptom score and the total score of FSFI ($p=0.621$; $\rho=0.080$). No correlation was found between the voiding symptom score and the total score of FSFI ($p=0.527$; $\rho= -0.102$). No correlation was found between the incontinence symptom score and the total FSFI score ($p=0.810$; $\rho=0.039$). With the filling symptom score, the FSFI sexual desire ($p=0.594$; $\rho=0.086$), sexual arousal ($p=0.833$; $\rho=0.034$), lubrication ($p=0.889$; $\rho=0.023$), orgasm ($p=0.638$; $\rho=0.076$), satisfaction ($p=0.546$; $\rho=0.097$), pain/discomfort ($p=0.968$; $\rho=0.007$) scores could not be determined. With the voiding symptom score, the FSFI sexual desire ($p=0.861$; $\rho=0.028$), sexual arousal ($p=0.467$; $\rho= -0.117$), lubrication ($p=0.463$; $\rho=-0.118$), orgasm ($p=0.554$; $\rho= -0,095$), satisfaction ($p=0.753$; $\rho= -0.051$), pain/discomfort ($p=0.696$; $\rho= -0.063$) scores could not be determined. With incontinence symptom score, FSFI sexual desire ($p=0.557$; $\rho= -0.094$), sexual arousal ($p=0.895$; $\rho= -0.021$), lubrication ($p=0.522$; $\rho=0.096$), orgasm ($p=0.624$; $\rho= 0.079$), satisfaction ($p=0.717$; $\rho=0.058$), pain/discomfort ($p=0.553$; $\rho=0.095$) scores were not correlated. No correlation was found between the filling

symptom score and the DASS-21 total score ($p=0.500$; $\rho=0.108$). No correlation was found between the filling symptom score and depression ($p=0.608$; $\rho=0.083$), anxiety ($p=0.249$; $\rho=0.184$) and stress ($p=0.329$; $\rho=0.156$) scores. No relationship was found between the voiding symptom score and the DASS-21 total score ($p=0.823$; $\rho=0.036$). No correlation was found between the voiding symptom score and depression ($p=0.683$; $\rho=0.066$), anxiety ($p=0.522$; $\rho=0.103$) and stress ($p=0.905$; $\rho=0.019$) scores. No correlation was observed between incontinence symptom score and DASS-21 total scores ($p=0.829$; $\rho=-0.035$). No correlation was observed between incontinence symptom score and depression ($p=0.666$; $\rho=-0.070$), anxiety ($p=0.451$; $\rho=0.121$) and stress ($p=0.897$; $\rho=0.021$) scores. In this study, no relationship was found between urinary symptoms and sexual dysfunction and psychological status in MS women with LUTS. In MS patients, there is a need for further multicenter studies with a larger sample size, in which the parameters related to this subject will be evaluated with more objective methods.

Keywords: Lower urinary tract symptoms, Multiple Sclerosis, Sexual dysfunction.

GİRİŞ

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), Multipl Skleroz'lu (MS) kadınlarda sık görülen bir problemdir, hastaların %7-10'unda başlangıç semptomu olarak ve %60-80'inde hastalığın seyri sırasında görülmektedir (1, 2). MS'te, üriner inkontinans ile birlikte veya tek başına urgency (ani sıkışma hissi) ve frequency (sık idrara çıkma) ile karakterize aşırı aktif mesane (AAM) semptomları yaygındır ve bu da hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır (2, 3).

MS'te cinsel işlev bozukluğu %40-80 arasında prevalansa sahip olup kadınlarda erkeklerden daha yaygın görülmektedir (4). Son on yılda, MS'li hastalarda cinsel sorunların yaygınlığı üzerine yapılan araştırmalar, kadınların %40-80'inin cinsel fonksiyon bozuklukları olduğu ortaya koyulmuştur (8). MS'li kadınlarda temel cinsel sorunlar arasında libido kaybı, orgazm bozukluğu, vajinanın kayganlığının azalması ve genital bölgede duyu kaybı yer almaktadır (5). MS'te AÜSS ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu bağlamda, nörolojik lezyonlar farklı yollar üzerinde birincil etki olarak cinsel işlevi etkileyebilir. Ayrıca nörolojik komplikasyonlar, mesane ve barsak disfonksiyonu, spastisite, ağrı veya bozulmuş motilitenin neden olduğu problemler cinsel işlev bozukluğunu sıklıkla artırmaktadır (6, 7). Yapılan bir çalışmada, AÜSS ve cinsel işlev bozuklukları arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişki genitoüriner sistemin yaygın otonomik lifler yoluyla innerve edilmesinden kaynaklanabilmektedir (9). MS'li bireylerde üriner semptomlar ile cinsel fonksiyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesi önemlidir.

AÜSS'nin anksiyete, depresyon ve stres ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (10). Khalaf ve ark. yaptığı çalışmada, MS hastalarında en sık görülen komorbid durumların depresyon ve

anksiyete olduğu ifade edilmiştir (11). Ayrıca bu çalışmada ani sıkışma ve sıkışma tipi inkontinansı olanların bu şikâyeti olmayan veya minimal düzeyde olanlara göre depresyon oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (11). AÜSS'leri olan MS'li kadınlarda üriner semptomlar ile psikolojik durum ilişkisinin detaylı bir şekilde incelenmesi klinik açıdan önemli olabilir.

Bu nedenle, bu çalışmada AÜSS'leri olan MS'li kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlandı.

YÖNTEM

Çalışma kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Çalışmanın dahil edilme kriterleri; 18-65 yaş arası kadınlar, nöroloji uzmanı hekim tarafından MS tanısı almış olanlar ve AÜSS'ye sahip olanlardır. Çalışmanın dışlama kriterleri; üriner enfeksiyon, gebelik, malign geçmiş, başka bir nörolojik rahatsızlığı olanlar ve değerlendirme parametreleri eksik olanlardır. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak üroloji polikliniğinde gerçekleştirildi ve çalışmaya katılan kadınlardan yazılı onam alındı.

Değerlendirmeler

Çalışma kapsamında MS'li kadınların demografik, fiziksel ve klinik özellikleri sorgulandı. AÜSS, cinsel işlev bozuklukları ve psikolojik durumları değerlendirildi.

Fiziksel ve Klinik Özellikler

MS'li kadınların yaşı (yıl), boyu (m), vücut ağırlığı (kg), vücut kitle indeksi (kg/m^2), MS tanı süresi (yıl), gebelik ve doğum sayısı, kronik hastalık, kronik konstipasyon, doğum tipi, menopoz durumu, sigara ve alkol kullanımı kaydedildi.

Alt Üriner Sistem Semptomları

MS'li kadınların AÜSS, Uluslararası İnkontinans Konsültasyon Sorgulama Ölçeği-Kadın Alt Üriner Sistem Semptomları ölçeği (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Female Lower Urinary Tract Symptoms-ICIQ-FLUTS) ile değerlendirildi. Anketin her bir maddesinde iki soru bulunmakta olup 12 maddeden oluşmaktadır. Ankette AÜSS ile ilgili 3 alt bölüm yer almaktadır. Depolama semptom skoru 0-16, boşaltma semptom skoru 0-12 ve inkontinans semptom skoru 0-20 arasında puanlanmaktadır. Yüksek puan üriner semptom ciddiyetinin arttığını ifade etmektedir (12).

Cinsel İşlev Bozukluğu

MS'li kadınların cinsel işlev bozukluğu Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCIÖ) ile değerlendirildi. Anket 19 sorudan oluşup cinsel istek, cinsel uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve ağrı/rahatsızlık olarak 6 alt boyuttan oluşmaktadır. En yüksek skor 36, en düşük skor 2'dir (13).

Psikolojik Durum

MS'li kadınların psikolojik durumları Depresyon Anksiyete Stres-21 (Depression Anxiety and Stress Scale-21, DASS-21) anketi ile değerlendirildi. Anket 21 sorudan ve 3 alt boyuttan (depresyon, anksiyete, stres) oluşmaktadır. Her bir alt boyuttan en az 0, en fazla 21 puan alınmaktadır. Alınan puanın artması bireyin ilgili faktörün değerlendirdiği duygu durumunu daha çok yaşadığını ifade etmektedir (14).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı için Shapiro-Wilk testi, normallik grafikleri, değişim katsayısı, çarpıklık ve basıklık değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uygun sayısal değişkenler median (minimum-maksimum) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Üriner semptomlar, cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Çalışmaya 41 MS'li kadın dahil edildi. MS'li kadınların fiziksel ve klinik özellikleri Tablo 1'de verildi. Hastaların ICIQ-FLUTS, KCIÖ ve DASS-21 skorları Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 1: MS'li kadınların demografik, fiziksel ve klinik özellikleri

	MS'li kadınlar (n=41)
Yaş (yıl) Median (min-maks)	41(24-56)
Boy (m) Median (min-maks)	1,65 (1,46-1,78)
Vücut ağırlığı (kg) Median (min-maks)	67 (45-120)
VKİ (kg/m²) Median (min-maks)	24,88 (15,95-45,28)
MS tanı süresi (yıl) Median (min-maks)	2012 (1994-2022)
Gebelik sayısı Median (min-maks)	1 (0-4)
Doğum sayısı Median (min-maks)	1 (0-4)
Kronik hastalık n (%)	
Var	6 (%14,6)
Yok	35 (%85,4)
Kronik konstipasyon n (%)	
Var	3 (%7,3)
Yok	38 (%92,7)
Doğum tipi n (%)	
Hiç doğum yapmadım	11 (%26,8)
Normal	16 (%39,0)
Sezaryen	12 (%29,3)

Hem normal hem sezaryen	2 (%4,9)
Menopoz durumu n (%)	
Var	9 (%22)
Yok	32 (%78)
Sigara kullanımı n (%)	
Var	12 (%29,3)
Yok	29 (%70,7)
Alkol kullanımı n (%)	
Var	6 (%14,6)
Yok	35 (%85,4)

m:metre, kg:kilogram, kg/m²:kilogram/metrekare, min:minimum, maks:maksimum, n:sayı, %:yüzde.

Depolama semptom skoru ile KCIÖ toplam skoru arasında ilişki bulunamadı (p=0,621; rho=0,080). Boşaltma semptom skoru ile KCIÖ toplam skoru arasında ilişki bulunamadı (p=0,527; rho= -0,102). İnkontinans semptom skoru ile KCIÖ toplam skoru arasında ilişki bulunamadı (p=0,810; rho=0,039).

Depolama semptom skoru ile KCIÖ cinsel istek (p=0,594; rho=0,086), cinsel uyarılma (p=0,833 ; rho=0,034), lubrikasyon (p=0,889; rho=0,023), orgazm (p=0,638; rho=0,076), memnuniyet (p=0,546; rho=0,097), ağrı/rahatsızlık (p=0,968 ; rho=0,007) skorları arasında ilişki tespit edilemedi. Boşaltma semptom skoru ile KCIÖ cinsel istek (p=0,861; rho=0,028), cinsel uyarılma (p=0,467; rho= -0,117), lubrikasyon (p=0,463; rho= -0,118), orgazm (p=0,554; rho= -0,095), memnuniyet (p=0,753; rho= -0,051), ağrı/rahatsızlık (p=0,696; rho= -0,063) skorları arasında ilişki bulunamadı. İnkontinans semptom skoru ile KCIÖ cinsel istek (p=0,557; rho= -0,094), cinsel uyarılma (p=0,895; rho= -0,021), lubrikasyon (p=0,522; rho=0,096), orgazm (p=0,624; rho=0,079), memnuniyet (p=0,717; rho=0,058), ağrı/rahatsızlık (p=0,553; rho=0,095) skorları arasında ilişki gözlenmedi.

Depolama semptom skoru ile DASS-21 toplam skoru arasında ilişki bulunamadı (p=0,500; rho=0,108). Depolama semptom skoru ile depresyon (p=0,608; p=0,083), anksiyete (p=0,249; rho=0,184) ve stres (p=0,329; rho=0,156) skorları arasında ilişki bulunamadı. Boşaltma semptom skoru ile DASS-21 toplam skoru arasında ilişki tespit edilemedi (p=0,823; rho=0,036). Boşaltma semptom skoru ile depresyon (p=0,683; rho= 0,066), anksiyete (p=0,522; rho=0,103) ve stres (p=0,905; rho=0,019) skorları arasında ilişki tespit edilemedi. İnkontinans semptom skoru ile DASS-21 toplam skorları arasında ilişki gözlenmedi (p=0,829; rho= -0,035). İnkontinans semptom skoru ile depresyon (p=0,666; rho= -0,070), anksiyete (p=0,451; rho=0,121) ve stres (p=0,897; rho=0,021) skorları arasında ilişki gözlenmedi. İlişki ile ilgili sonuçlar Tablo 3'te sunuldu.

Tablo 2. Hastaların ICIQ-FLUTS, KCIÖ ve DASS-21 ölçek puanları

	MS'li kadınlar (n=41)	
	Ortalama±Standart sapma	Median (min-maks)
ICIQ-FLUTS-Depolama skoru	8,78±4,43	9 (1-20)
ICIQ-FLUTS-Boşaltma skoru	8,21±3,44	8 (1-16)
ICIQ-FLUTS-İnkontinans skoru	5,80±3,54	6 (0-12)
KCIÖ toplam skoru	16,97±8,93	19,60 (2-30,50)
KCIÖ cinsel istek skoru	4,17±1,32	4,20 (1,20-6)
KCIÖ cinsel uyarılma skoru	2,78±1,92	3,30 (0-6)
KCIÖ lubrikasyon skoru	2,67±1,92	3,30 (0-5,40)
KCIÖ orgazm skoru	2,56±1,82	3,20 (0-4,40)
KCIÖ memnuniyet skoru	2,14±1,81	2,40 (0-6)
KCIÖ ağrı/rahatsızlık skoru	2,63±2,45	3,20 (0-6)
DASS-21 toplam skoru	24,78±10,81	25 (0-47)
DASS-21 depresyon skoru	9,24±4,88	9 (0-19)
DASS-21 anksiyete skoru	6,85±3,35	7 (0-13)
DASS-21 stres skoru	8,68±4,09	9 (0-18)

KCIÖ:Kadın Cinsel İşlev Ölçeği, DASS-21:Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği-21, min:minimum, maks:maksimum.

Tablo 3. Alt üriner sistem semptomları olan Multipl Skleroz'lu kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişki

	F skoru		V skoru		I skoru	
	p	rho	p	rho	p	rho
KCIÖ toplam skoru	0,621	0,080	0,527	-0,102	0,810	0,039
KCIÖ cinsel istek skoru	0,594	0,086	0,861	0,028	0,557	- 0,094
KCIÖ cinsel uyarılma skoru	0,833	0,034	0,467	-0,117	0,895	- 0,021
KCIÖ lubrikasyon skoru	0,889	0,023	0,463	-0,118	0,552	0,096
KCIÖ orgazm skoru	0,638	0,076	0,554	-0,095	0,624	0,079
KCIÖ memnuniyet skoru	0,546	0,097	0,753	-0,051	0,717	0,058
KCIÖ ağrı/rahatsızlık skoru	0,968	0,007	0,696	-0,063	0,553	0,095
DASS-21 toplam skoru	0,500	0,108	0,823	0,036	0,829	- 0,035

DASS-21 depresyon skoru	0,608	0,083	0,683	0,066	0,666	- 0,070
DASS-21 anksiyete skoru	0,249	0,184	0,522	0,103	0,451	0,121
DASS-21 stres skoru	0,329	0,156	0,905	0,019	0,897	0,021

F:Depolama semptom skoru, V:Boşaltma semptom skoru, I:İnkontinans semptom skoru, KÇİÖ: Kadın Cinsel İşlev Ölçeği, rho: Spearman korelasyon katsayısı, *p<0,05.

SONUÇ

Bu çalışmada AÜSS'leri olan MS'li kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlandı. Çalışmamızda depolama, boşaltma ve inkontinans semptomları ile cinsel işlev bozukluğu arasında ilişki bulunamadı. Ayrıca bu hastalarda depolama, boşaltma ve inkontinans semptomları ile depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri arasında da ilişki saptanmadı. MS'te AÜSS ve cinsel işlev bozukluğunun ana nedeni demiyelinizasyon ve aksonal hasar nedeniyle bozulan nöron ağları olduğu düşünülmektedir (15). MS'te hastalığın ciddiyeti üriner sistem ve cinsel işlev bozukluklarının ortaya çıkmasında belirleyici bir faktördür (16). Çalışmamızda AÜSS'leri olan MS'li kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasında ilişki bulunamadı. Bunun nedeni çalışmamızdaki MS'li kadınlarda hastalık ciddiyetinin şiddetli olmamasından kaynaklanabilir. MS hastalarında bu konu ile ilgili parametrelerin daha objektif yöntemlerle değerlendirileceği, örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu çok merkezli ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cetinel B, Tarcan T, Demirkesen O, et al. Management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review and Turkish consensus report. *Neurourol Urodyn* 2013; 32(8): 1047–1057.
2. Zecca C, Riccitelli GC, Disanto G, et al. Urinary incontinence in multiple sclerosis: Prevalence, severity and impact on patients' quality of life. *Eur J Neurol* 2016; 23(7): 1228–1234.
3. Lucio AC, Perissinoto MC, Natalin RA, et al. A comparative study of pelvic floor muscle training in women with multiple sclerosis: Its impact on lower urinary tract symptoms and quality of life. *Clinics* 2011; 66(9): 1563–1568.
4. Marck CH, Jelinek PL, Weiland TJ, Hocking JS, DeLivera AM, Taylor KL, Neate SL, Pereira NG, Jelinek GA. Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study. *BMC Neurol*. 2016; 16(1):210.

5. Ghajarzadeh M, Jalilian R, Mohammadifar M, Sahraian MA, Azimi A. Sexual function in women with multiple sclerosis. *Acta Med Iran.* 2014; 52(4): 315–318.
6. Gumus H, Akpınar Z, Yılmaz H. Effects of multiple sclerosis on female sexuality: a controlled study. *J Sex Med* 2014; 11: 481–486.
7. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 341–350.
8. Calabrò RS, Russo M, Dattola V et al. Sexual function in young individuals with multiple sclerosis: does disability matter? *J Neurosci Nurs.* 2018; 50:161–166.
9. Tomé ALF, Miranda EP, de Bessa JJ et al (2019) Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in men with multiple sclerosis. *Clinics (Sao Paulo)* 74:713.
10. Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M, Mansourian M, Hajhashemi V. The prevalence of lower urinary tract symptoms based on individual and clinical parameters in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2020; 17;20(1):24.
11. Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, Malone DC, Armstrong EP, Patel V, et al. The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn* 2016; 35(1): 48-54.
12. Uğurlucan FG, Yaşa C, Yüksel Özgör B, et al. Validation of the Turkish version of the ICIQ-FLUTS, ICIQ-FLUTS long-form, ICIQ-LUTS quality-of-life, and ICIQ-FLUTS sexual functions. *Neurourol Urodyn.* 2020; 39: 962-968.
13. Aygin D, Eti Aslan F. Kadın cinsel işlev ölçeği'nin Türkçeye uyarlaması. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2005; 25(3): 393-399.
14. Yılmaz, Ö., Boz, H., & Arslan, A. Depresyon Anksiyete Stres Ölçeğinin (Dass 21) Türkçe Kısa Formunun Geçerlilik-Güvenilirlik Çalışması, *Finans Ekonomi ve Sosyal Araştırmalar Dergisi,* 2017; 2(2).
15. Dehghan-Nayeri N, Khakbazan Z, Ghafoori F, Nabavi SM. Sexual dysfunction levels in iranian women sufering from multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 12:49–53
16. Tomé ALF, Miranda EP, de Bessa Júnior J, Bezerra CA, Pompeo ACL, Glina S, Gomes CM. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in men with multiple sclerosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2019 Mar 14;74:e713.

AŞIRI AKTİF MESANELİ KADINLARDA ÜRİNER SEMPTOMLAR İLE CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU VE PSİKOLOJİK DURUM ARASINDAKİ İLİŞKİ: PİLOT ÇALIŞMA

THE RELATIONSHIP BETWEEN URINARY SYMPTOMS AND SEXUAL DYSFUNCTION AND PSYCHOLOGICAL STATUS IN WOMEN WITH OVERACTIVE BLADDER: PILOT STUDY

Saliha Beste BÜLBÜL

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı, Ankara, Türkiye

ORCID NO: 0000-0002-2425-5257

Şeyda TOPRAK ÇELENAY

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Ankara, Türkiye

ORCID NO: 0000-0001-6720-4452

ÖZET

Bu çalışmanın amacı aşırı aktif mesaneli (AAM) kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmaya 20 AAM'li kadın (yaş: 48 yıl, vücut kütle indeksi: 27,65 kg/m²) dahil edildi. Üriner semptomlar Aşırı Aktif Mesane-Versiyon8 (AAM-V8) ile cinsel işlev bozuklukları Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCiÖ) ile psikolojik durum Depresyon Anksiyete Stres-21 (Depression Anxiety and Stress Scale-21, DASS-21) ile değerlendirildi. AAM-V8 toplam skoru ile KCiÖ toplam skoru ($p=0,065$; $\rho=0,421$), KCiÖ cinsel istek skoru ($p=0,981$; $\rho=0,006$), KCiÖ cinsel uyarılma skoru ($p=0,349$; $\rho=0,221$), KCiÖ lubrikasyon skoru ($p=0,076$; $\rho=0,405$), KCiÖ orgazm skoru ($p=0,180$; $\rho=0,313$), KCiÖ memnuniyet skoru ($p=0,193$; $\rho=0,304$) ve KCiÖ ağrı/rahatsızlık skoru arasında ilişki bulunamadı ($p=0,068$; $\rho=0,417$). AAM-V8 toplam skoru ile DASS-21 toplam skoru ($p=0,432$; $\rho=0,186$), DASS-21 depresyon skoru ($p=0,556$; $\rho=0,140$), DASS-21 anksiyete skoru ($p=0,101$; $\rho=0,377$) ve DASS-21 stres skoru arasında ilişki gözlenmedi ($p=0,497$; $\rho=0,161$). Bu çalışmada, AAM'li kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasında ilişki tespit edilemedi. AAM'li hastalarda bu konu ile ilgili parametrelerin daha objektif yöntemlerle değerlendirileceği, örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu çok merkezli ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, Cinsel işlev bozukluğu, Psikolojik durum.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the relationship between urinary symptoms and sexual dysfunction and psychological status in women with overactive bladder (OAB). Twenty women with OAB (age: 48 years, body mass index: 27.65 kg/m²) were included in the study. OAB symptoms with Overactive Bladder-Version8 (OAB-V8), sexual dysfunctions with the Female Sexual Function Index (FSFI) and psychological state with Depression Anxiety and Stress-21 (DASS-21) were evaluated. There was no correlation between the OAB-V8 total score and the FSFI total score ($p=0.065$; $\rho=0.421$), FSFI sexual desire score ($p=0.981$; $\rho=0.006$), FSFI sexual arousal score ($p=0.349$; $\rho=0.221$), FSFI lubrication score ($p=0.076$; $\rho=0.405$), FSFI orgasm score ($p=0.180$; $\rho=0.313$), FSFI satisfaction score ($p=0.193$; $\rho=0.304$) and the FSFI pain/discomfort score ($p=0.068$; $\rho=0.417$). The total OAB-V8 score did not correlate with the total DASS-21 score ($p=0.432$; $\rho=0.186$), the DASS-21 depression score ($p=0.566$, $\rho=0.140$), the DASS-21 anxiety score ($p=0.101$; $\rho=0.377$), or the DASS-21 stress score ($p=0.497$; $\rho=0.161$) DASS-21. In this study, no relationship was found between urinary symptoms and sexual dysfunction and psychological status in women with OAB. In order to evaluate the parameters on the subject in patients with OAB, multicentric advanced studies are required, along with more objective methodologies and larger sample sizes.

Keywords: Overactive bladder, Psychological status, Sexual dysfunction.

GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM), idrar yolu enfeksiyonu veya diğer patolojilerin yokluğunda, urgency inkontinansı olan veya olmayan, genellikle frequency ve noktürinin eşlik ettiği üriner semptomların olduğu bir durum olarak tanımlanmaktadır (1). AAM, kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülmektedir (2). Yetişkinlerde görülen AAM tüm yaş gruplarında meydana gelebileceği gibi kadınlarda %7,7-31,3 arasında prevalansa sahiptir (3).

Cinsel işlev bozukluğu, önemli derecede kişisel sıkıntıya neden olan kadın sağlığını ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek cinsel istek, uyarılma, orgazm ve/veya cinsel ağrı bozuklukları olarak tanımlanmaktadır (4). Kadında cinsel işlev bozukluğu %30-63 arasında insidansa sahip olup genellikle gözden kaçan bir problemdir (5). Kadınlarda AAM ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (6,7).Yapılan bir çalışmada, sağlıklı kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun %22, AAM'li kadınlarda ise %47 olduğu ifade edilmiştir (6). AAM'li kadınlarda yapılan bir başka çalışmada da bu kişilerde cinsel yaşamın ve cinsel doyumun azaldığı görülmüştür (7).

AAM semptomlarına bağlı yaşam kalitesinin bozulması depresyon ve anksiyeteye yol açabilmektedir. Sistemik bir incelemede, AAM ile psikolojik durumlar arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (8). Benzer şekilde Melotti ve ark. AAM ve şiddetli depresyon arasında

pozitif bir ilişki saptamıştır (9). AAM'li kişilerde depresyon riski AAM'li olmayan kişilere göre daha fazladır. Yapılan bir çalışmada, depresyona sahip hastaların AAM semptomlarının daha kötü olduğu ve yaşam kalitelerinin depresyonu olmayanlara kıyasla daha ciddi şekilde etkilendiği tespit edilmiştir (10). 65 yaş üstü 2,877 kadınla yapılan bir çalışmada da depresyonun AAM semptomlarının kötüleşmesinde önemli bir faktör olduğu görülmüştür (11). AAM'li hastalarda genellikle psikolojik durum ile ilgili depresyon konusunda araştırmalar yapılmıştır. AAM'li hastalarda psikolojik durumun daha ayrıntılı incelenmesi önemlidir.

Bu nedenle, bu çalışmada AAM'li kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM

Çalışma kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Çalışmanın dahil edilme kriterleri 18-65 yaş arası, AAM tanısı alan kadınlar ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanlardır. Çalışmanın dışlama kriterleri eşlik eden nörolojik rahatsızlığı olan, sadece stres üriner inkontinansı olan, mesane ağrı sendromu olanlar, değerlendirme veya uygulamalarda kooperasyonu engelleyecek mental bir problemi olan, gebelik, malign durum, enfeksiyon varlığı ve değerlendirme parametreleri eksik olanlardır. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak üroloji polikliniğinde gerçekleştirildi ve çalışmaya katılan kadınlardan yazılı onam alındı.

Değerlendirmeler

Çalışma kapsamında kadınların demografik, fiziksel ve klinik özellikleri sorgulandı. Ayrıca kadınların üriner semptomlar, cinsel işlev bozuklukları ve psikolojik durumları değerlendirildi.

Demografik, Fiziksel ve Klinik Özellikler

Kadınların yaşı (yıl), boyu (m), vücut ağırlığı (kg), vücut kütle indeksi (kg/m^2), eğitim durumu, kronik hastalık, kronik konstipasyon, gebelik sayısı, doğum sayısı, doğum tipi, menopoz durumu, sigara ve alkol kullanımı, mesane için ilaç kullanımı kaydedildi.

Üriner Semptomlar

AAM'li kadınların üriner semptomları Aşırı Aktif Mesane-Versiyon8 (AAM-V8) ile değerlendirildi. Anketten alınacak puan 0 ile 40 arasında değişmektedir. Yüksek puan, şiddetli AAM semptomlarını göstermektedir (12).

Cinsel İşlev Bozuklukları

AAM'li kadınların cinsel işlev bozukluğu Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCIÖ) ile değerlendirildi. Anket 19 sorudan oluşup cinsel istek, cinsel uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve ağrı/rahatsızlık olarak 6 alt boyuttan oluşmaktadır. En yüksek skor 36, en düşük skor 2'dir (13).

Psikolojik Durum

AAM'li kadınların psikolojik durumları Depresyon Anksiyete Stres-21 (Depression Anxiety and Stress Scale-21, DASS-21) ile değerlendirildi. Anket 21 sorudan ve 3 alt boyuttan (depresyon, anksiyete, stres) oluşmaktadır. Her bir alt boyuttan en az 0, en fazla 21 puan alınmaktadır. Alınan puanın artması bireyin ilgili faktörün değerlendirdiği duygu durumunu daha çok yaşadığını ifade etmektedir (14).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı için Shapiro-Wilk testi, normallik grafikleri, değişim katsayısı, çarpıklık ve basıklık değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uygun sayısal değişkenler median (minimum-maksimum) ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Çalışmaya 20 AAM'li kadın dahil edildi. AAM'li kadınların demografik, fiziksel ve klinik özellikleri Tablo 1'de verildi. Hastaların AAM-V8, KCIÖ ve DASS-21 skorları Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 1. AAM'li kadınların demografik, fiziksel ve klinik özellikleri

	AAM'li kadınlar (n=20)
Yaş (yıl) Median (min-maks)	48 (32-63)
Boy (m) Median (min-maks)	1,65 (1,50-1,74)
Vücut ağırlığı (kg) Median (min-maks)	71 (53-93)
VKİ (kg/m²) Median (min-maks)	27,65 (19,20-32,97)
Eğitim durumu n(%)	
İlköğretim	3 (%15)
Ortaöğretim	3 (%15)
Lise	2 (%10)
Üniversite	12 (%60)
Lisansüstü	0 (%0)
Kronik hastalık n(%)	
Var	10 (%50)
Yok	10 (%50)
Kronik konstipasyon n(%)	
Var	5 (%25)
Yok	15 (%75)
Gebelik sayısı Median (min-maks)	3 (1-5)
Doğum sayısı Median (min-maks)	2 (1-4)
Doğum tipi n(%)	
Hiç doğum yapmadım	5 (%25)
Normal	14 (%70)
Sezaryen	1 (%5)

Hem normal hem sezaryen	0 (%0)
Menopoz durumu n(%)	
Var	7 (%65)
Yok	13 (%35)
Sigara kullanımı n(%)	
Var	9 (%45)
Yok	11 (%55)
Alkol kullanımı n(%)	
Var	4 (%20)
Yok	16 (%80)
Mesane için ilaç kullanımı n(%)	
Var	0 (%0)
Yok	20 (%100)

m:metre, kg:kilogram, kg/m²:kilogram/metrekare, n:sayı, %:yüzde, min:minimum, maks:maksimum.

Tablo 2. AAM-V8, KCIÖ ve DASS-21 ölçeklerinin puanları

	AAM'li kadınlar (n=20)	
	Ortalama±Standart sapma	Median (min-maks)
AAM-V8 skoru	25,45±9,69	27,50 (9-40)
KCIÖ toplam skoru	17,17±7,62	18,55 (3,60-27,60)
KCIÖ cinsel istek skoru	4,32±1,57	4,20 (1,20-6)
KCIÖ cinsel uyarılma skoru	2,91±1,92	3 (0-6)
KCIÖ lubrikasyon skoru	3,12±2,01	3,90 (0-5,40)
KCIÖ orgazm skoru	2,34±1,66	3,20 (0-4,40)
KCIÖ memnuniyet skoru	2,04±1,61	2,40 (0-4,80)
KCIÖ ağrı/rahatsızlık skoru	2,44±2,11	3 (0-6)
DASS-21 toplam skoru	18,70±11,48	15 (6-46)
DASS-21 depresyon skoru	6,30±5,36	4 (1-18)
DASS-21 anksiyete skoru	5,45±3,91	4 (1-16)
DASS-21 stres skoru	6,95±3,30	6,50 (2-13)

AAM-V8:Aşırı aktif mesane-Versiyon8, KCIÖ:Kadın Cinsel İşlev Ölçeği, DASS-21: Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği-21, min:minimum, maks:maksimum.

AAM-V8 toplam skoru ile KCIÖ toplam skoru ($p=0,065$; $\rho=0,421$), KCIÖ cinsel istek skoru ($p=0,981$; $\rho=0,006$), KCIÖ cinsel uyarılma skoru ($p=0,349$; $\rho=0,221$), KCIÖ lubrikasyon skoru ($p=0,076$; $\rho=0,405$), KCIÖ orgazm skoru ($p=0,180$; $\rho=0,313$). KCIÖ memnuniyet skoru ($p=0,193$; $\rho=0,304$) ve KCIÖ ağrı/rahatsızlık skoru arasında ilişki bulunamadı

($p=0,068$; $\rho=0,417$). AAM-V8 toplam skoru ile DASS-21 toplam skoru ($p=0,432$; $\rho=0,186$), DASS-21 depresyon skoru ($p=0,556$; $\rho=0,140$), DASS-21 anksiyete skoru ($p=0,101$; $\rho=0,377$) ve DASS-21 stres skoru arasında ilişki gözlenmedi ($p=0,497$; $\rho=0,161$) (Tablo 3).

Tablo 3. Aşırı aktif mesane semptomları ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişki

	AAM-V8 toplam skoru	
	rho	p
KCIÖ toplam skoru	0,421	0,065
KCIÖ cinsel istek skoru	0,006	0,981
KCIÖ cinsel uyarılma skoru	0,221	0,349
KCIÖ lubrikasyon skoru	0,405	0,076
KCIÖ orgazm skoru	0,313	0,180
KCIÖ memnuniyet skoru	0,304	0,193
KCIÖ ağrı/rahatsızlık skoru	0,417	0,068
DASS-21 toplam skoru	0,186	0,432
DASS-21 depresyon skoru	0,140	0,556
DASS-21 anksiyete skoru	0,377	0,101
DASS-21 stres skoru	0,161	0,497

AAM-V8:Aşırı aktif mesane-Versiyon8, KCIÖ:Kadın Cinsel İşlev Ölçeği, DASS-21:Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği-21, rho:Spearman korelasyon katsayısı, * $p<0,05$

SONUÇ

Bu çalışmada AAM'li kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasındaki ilişki incelendi. Çalışmamızın sonucunda AAM'li kadınlarda üriner semptomlar ile cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik durum arasında ilişki tespit edilemedi.

AAM hastalarında cinsel işlev bozukluğu görülebilir. Yaşar ve ark. tarafından yapılan çalışmada, AAM'nin kadınlarda cinsel işlev bozukluğuna neden olabileceği ifade edilmiştir (15). Metin ve ark.nın AAM'li kadınlarla yaptığı çalışmasında, idrar kaçırmanın cinsel işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (16). Yapılan bir sistematik incelemede, AAM cinsel işlev bozukluğu açısından risk oluştursa da kanıtlar düşük dereceli olduğundan daha fazla prospektif randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (17). Yaptığımız pilot çalışmada AAM semptom şiddeti ile cinsel işlev bozukluğu arasında bir ilişki saptanmadı.

AAM hastalarında görülebilen sık idrara çıkma, üriner aciliyet hissi, gece idrara kalkma, idrar kaçırma gibi semptomlar bireylerin iş, okul, aile ve sosyal hayatlarını olumsuz yönde etkileyebilmekte ve psikolojik durumlarını bozabilmektedir. Mehr ve ark.'nın çalışmasında, AAM semptomları ile depresyon, anksiyete ve stres arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir

(18). Yapılan bir başka çalışmada, AAM'li hastalarda stres ve anksiyete düzeyi yüksek bulunmuştur. Ayrıca AAM'li hastalarda yaşam kalitesinin azalmasına bağlı olarak depresyon görülme oranı da yüksek bulunmuştur (19). Çalışmamızda ise AAM semptomları ile depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

AAM'li hastalarda cinsel fonksiyonun etkilenmesi ve psikolojik durum değişikliği önemli konular olup bu parametrelerin daha objektif yöntemlerle değerlendirileceği, örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu çok merkezli ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN: An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010;29:4–20.
2. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):14-5.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
4. Basson R (2000). The female sexual response: a different model. *J Sex Marital Ther* 26:51-65.
5. Raina R, Pahlajani G, Khan S, et al. Female sexual dysfunction: classification, pathophysiology and management. *Fertil Steril* 2007;88:1273-84.
6. Zahariou A, Karamouti M, Tyligada E, et al. Sexual function in women with overactive bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2010;16:31-6.
7. Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS, et al. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from Epi LUTS. *BJUI Int* 2011;108:1459-71.
8. Vrijens D, Drossaerts J, Koeveringe van G, Kerrebroek van P, Os van J, Leue C. Affective symptoms and overactive Bladder-A systematic review. *J Psychosom Res*. 2015;78:95–108.
9. Melotti G, Juliato Cr, Tnaka M, Ricetto CL. Severe depression and anxiety in women with overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(1):223–228.
10. Alves AT, Jacomo RH, Gomide LB, Garcia PA, Bontempo AP, Karnikoskwi MG. Relationship between anxiety and overactive bladder syndrome in older women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36 (7):3104.
11. Sexton CC, Coyne KS, Thompson C, Bavendam T, Chen CI, Markland A. Prevalence and effect on health-related quality of life overactive bladder in older Americans: results from

epidemiology of lower urinary tracts symptoms study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(8):1465-1470.

12. Tarcan T, Mangır N, Özgür MÖ, et al (2012). OAB-V8 Aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması. *Üroloji Bülteni.* 21:113-116

13. Aygin D, Eti Aslan F. Kadın cinsel işlev ölçeği'nin Türkçeye uyarlaması. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2005; 25(3): 393-399.

14. Yılmaz, Ö., Boz, H., & Arslan, A. (2017). Depresyon Anksiyete Stres Ölçeğinin (Dass 21) Türkçe Kısa Formunun Geçerlilik-Güvenilirlik Çalışması, *Finans Ekonomi ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2(2).

15. Yaşar H, Özkürkçügil C, Erkoç M. Aşırı Aktif Mesanesi Olan Kadınlarda Seksüel Fonksiyonların Değerlendirilmesi. *J Clin Obstet Gynecol.* 2011;21(2):71-76.

16. Metin M. , Demirkol M. K. Aşırı aktif Mesane'de İdrar Kaçırmanın Kadın Cinsel Fonksiyonuna Etkisi. *Medical Research Reports.* 2020; 3(1): 7-10.

17. Balzarro M, Rubilotta E, Mancini V, Trabacchin N, Oppezzi L, Li Marzi V, Fusco F, Serati M. Impact of Overactive Bladder-Wet Syndrome on Female Sexual Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med Rev.* 2019 Oct;7(4):565-574.

18. Mehr AA, Kreder KJ, Lutgendorf SK, Ten Eyck P, Greimann ES, Bradley CS. Daily symptom associations for urinary urgency and anxiety, depression and stress in women with overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2022 Apr;33(4):841-850.

19. Quinn P, Goka J, Richardson H. Assessment of on electronic diary inpatients with overactive bladder. *Bju international*2003;91(7):647-652.

**EFFECT OF SR, F CODOPING ON STRUCTURAL AND DIELECTRIC
PROPERTIES OF PZT-BASED CERAMICS****MESSAI Bahia**Biskra University, Faculty of Exact and Natural and Life Sciences, Department of matter science, Chemistry
Laboratory LCA, Biskra- Algeria**ABSTRACT**

PZT ceramics of general formulation $\text{Pb}(\text{Zr}_x\text{Ti}_{1-x})\text{O}_3$ are widely used in many technological fields due to their dielectric and electromechanical properties. It is possible to modulate these properties and obtain specific characteristics for precise applications by performing cationic and/or anionic substitutions in the crystalline network of the PZT base material of the perovskite structure. $\text{Pb}_{1-x}\text{Sr}_x(\text{Zr}_{0.52}\text{Ti}_{0.43}\text{Al}_{0.025}\text{Sb}_{0.025})\text{O}_{3-2x}\text{F}_{2x}$ ceramics were fabricated by conventional solid-state reaction. The effect of Ba, F co-doping on structure and dielectric properties of PZT ceramics were studied. The results show that the $\text{Pb}_{1-x}\text{Sr}_x(\text{Zr}_{0.52}\text{Ti}_{0.43}\text{Al}_{0.025}\text{Sb}_{0.025})\text{O}_{3-2x}\text{F}_{2x}$ ceramics possess Rhombohedral and tetragonal phases for all samples which indicating that we are near the morphotropic phase boundary. The nature of the phases obtained was verified by powder X-Ray Diffraction (PXRD). Cold-pressed pellets of 13 mm diameter and about 1 mm thickness were elaborated by compacting the calcined powders then sintered at temperatures between 1150 and 1270 °C. Depending upon the sintering temperature, the density of ceramics has been changed. The texture (porosity and grain size) of the sintered material was observed by Scanning Electron Microscopy (SEM). The room temperature transmittance of $\text{Pb}_{1-x}\text{Sr}_x(\text{Zr}_{0.52}\text{Ti}_{0.43}\text{Al}_{0.025}\text{Sb}_{0.025})\text{O}_{3-2x}\text{F}_{2x}$ has been investigated by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) in the range of 400–4000 cm^{-1} .

Keywords: Perovskite, PXRD, SEM, impedance.

POTENTIAL IMPACTS OF BRINE DISCHARGE ON MARINE LIFE

Samia Ben Ahmed

Chemistry department, College of science, King Khalid University, Abha, KSA.

ABSTRACT

Saudi Arabia is the world's largest producer of desalinated seawater. The Saline Water Conversion Office (SWCO) had constructed thirty-two desalination plants across the Saudi Arabian coast, including the twelve major plants on the western coast on the Red Sea.

Despite all of their benefits, Desalination plants could have several impacts on the surrounding environment. The major concern of these impacts surrounds the outfall brine discharge in the red seawater, and that because of its physical and chemical features. High salinity and high temperature of the discharge brine could have several positive and negative impacts on the surrounding environment.

Keywords: Desalination, seawater, brine, marine life.

ELECTROCATALYTIC SYNTHESIS OF HYDROGEN AND AMMONIA FUELS

Hanfeng Liang

State Key Laboratory of Physical Chemistry of Solid Surfaces, College of Chemistry and Chemical Engineering,
Xiamen University, Xiamen 361005, China

ABSTRACT

Catalytic electrosynthesis has emerged as a highly promising method to synthesize high value-added fuels and chemicals (e.g., ammonia, urea, H₂O₂, carbohydrate, organic molecules), which are commonly synthesized by conventional methods that often involve intensive energy consumption and greenhouse emission. Currently the electrosynthesis of chemical fuels still suffers from large overpotential and thus high energy input due to the sluggish reaction kinetics and poor selectivity. In this report, we will demonstrate how the efficiency of the electrosynthesis can be improved by catalyst and electrolyzer design. Specifically, we will give a few examples on acidic oxygen evolution reaction electrocatalyst design, bipolar hydrogen production by coupling hydrogen evolution reaction and small molecular oxidation reaction, as well as electrolytic systems for simultaneous ammonia and electricity generation.

**REGRESSION-BASED MODELING OF BORIDE LAYER GROWTH KINETICS ON
C35 STEEL VIA PACK-BORIDING**

Zahra Nait Abdellah

Département de Chimie, Faculté des Sciences, UMMTO, Tizi-Ouzou, 15000, Algeria

ABSTRACT

The present study attempts to model the growth kinetics of boride layers using a regression model. These boride layers are produced through the pack-boriding method on C35 carbon steel within the temperature range of 800-1000°C, with treatment times ranging from 0.5 to 8 h. The presence of both FeB and Fe₂B phases was confirmed using X-ray diffraction, followed by cross-sectional examination of the borided samples. The activation energy of boron was determined to be 153.61 kJ mol⁻¹ within the temperature range of 800-1000°C, this value is consistent with existing literature data. The kinetic approach employed in this study is based on the quadratic regression model, which was statistically validated using Fisher's test and the t-Student distribution. The modeling results demonstrate good agreement with our experimental data.

Keywords: Boronizing, Iron borides, kinetics, Regression model, Activation energy

A SUSTAINABLE APPROACH FOR REMOVAL OF DYESTUFF FROM AQUEOUS MEDIA: MICELLAR ENHANCED FLOCCULATION

Muhammad Usman

Department of Chemistry, Government College University Faisalabad, Faisalabad, Pakistan

Hamadia Sultana

Department of Chemistry, Government College University Faisalabad, Faisalabad, Pakistan

ABSTRACT

Micellar enhanced removal of reactive red 195 (RR-195) from model wastewater is accomplished in reported work work. Said technique was applied and optimized for the said purpose. The mixture of anionic surfactants, obtained from a bio-degradable source (base soap), has been found to have great potential to solubilize dye molecules. The polyvalent salts are able to flocculate the micelles and help in their subsequent removal. The removal of dye was analyzed using UV/Visible spectrophotometer. Different factors such as the effect of change in concentration, pH, temperature, contact time, and electrolyte were studied to evaluate the adsorption characteristics and removal efficiency of the process. The data obtained was further used to study the mechanism of adsorption with the help of various models e.g., Langmuir, Freundlich, Temkin, and Dubinin–Radushkevich (D-R). The kinetic parameters were also calculated by employing pseudo-1st and pseudo-2nd order kinetic models. Furthermore, thermodynamic calculations were performed to determine the change in Gibb's free energy (ΔG°), enthalpy (ΔH°), and entropy (ΔS°). The results make it evident that the micellar flocculation-based adsorptive removal is an excellent and sustainable approach for the treatment of wastewater.

Keywords: Solubilization, micellization, flocculation, adsorption, isotherm, Kinetics, thermodynamics

**PHYSICOCHEMICAL MECHANISMS GOVERNING BIOBASED
POLYELECTROLYTE COMPLEXES OF CHITOSAN AND ALGINATE ON THE
SURFACE OF NATURAL MONTMORILLONITE CLAY**

Mohamed BRAHMI

Dr., Physical Chemistry of Natural Substances and Process Team, Laboratory of Applied Chemistry and Environment, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University Mohamed Premier, Oujda, Morocco

Kamal ESSIFI

Prof., Physical Chemistry of Natural Substances and Process Team, Laboratory of Applied Chemistry and Environment, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University Mohamed Premier, Oujda, Morocco

Sara MOUMNASSI

Dr., Laboratory of Bioresources, Biotechnology, Ethnopharmacology and Health, Faculty of Sciences, Mohammed Premier University, 60 000 Oujda, Morocco

Nurgul Karadas BAKIRHAN

Prof., Department of Analytical Chemistry, Gulhane Faculty of Pharmacy, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

Abdesselam TAHANI

Prof., Physical Chemistry of Natural Substances and Process Team, Laboratory of Applied Chemistry and Environment, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University Mohamed Premier, Oujda, Morocco

ABSTRACT

This research delves into the intricate binding mechanisms of alginate and chitosan when montmorillonite nanoparticles are introduced. Employing a layer-by-layer approach, we construct polyelectrolyte complexes (PEC) and systematically investigate the influence of pH and the sequence of component addition. Various analytical techniques, including zeta potential, conductivity, and turbidity measurements, are employed to scrutinize the formation of PEC on the montmorillonite surface. Our findings reveal a pH-dependent nature of complex formation, with the most favorable intercalation occurring when chitosan is introduced first at a lower pH. Additionally, the presence of montmorillonite confers enhanced thermal stability upon the PEC, suggesting promising prospects for the development of cost-effective and durable nanocomposites suitable for encapsulating and delivering active agents.

Keywords: Montmorillonite, alginate, chitosan, polymer adsorption, biobased polyelectrolyte complex, nanocomposite.

FACILE ELABORATION OF ARGININE-FUNCTIONALIZED PANI@GRAPHITIC CARBON NITRIDE FOR EFFICIENT REMOVAL OF HEXAVALENT CHROMIUM

Fatima-Zahra Mahir

Laboratory of Materials and Environment, Faculty of Sciences, Ibn Zohr University, Agadir, Morocco
*Organic Chemistry and Physical Chemistry Laboratory, Faculty of Sciences, Ibn Zohr University, Agadir,
Morocco*

ABSTRACT

In this current study, an arginine-functionalized polyaniline@g-C₃N₄ composite was designed by an interfacial polymerization reaction; hence this composite has been applied as adsorbent material for the adsorption of hexavalent chromium Cr(VI) ions from solution. The as-developed composite's surface features were analyzed by SEM, FTIR spectroscopy, XRD, EDS, porosity and point of PZC. Batch experiments were employed to study the adsorbent dosage, initial Cr(VI) concentration, contact time, pH's solution and temperature effects. The results showed that the highest adsorption capacity was obtained to be 204.04 mg.g⁻¹ at pH = 2. The experimental data showed that the adsorption of Cr(VI) on Arg-functionalized PANI@g-C₃N₄ were well correlate with the pseudo-second order kinetic model and Freundlich isotherm models. The calculated thermodynamic parameters ΔG° , ΔH° and ΔS° suggested that the adsorption was spontaneous and exothermic. The co-interfering ions was also assessed. We further evaluated that Arg-functionalized PANI@g-C₃N₄ could be easily regenerated with NaOH solution and successfully reused for the removal of Cr(VI) from aqueous solution. These findings showed that the synthesized Arg-functionalized PANI@g-C₃N₄ had a powerful potential for treating wastewater containing Cr(VI).

Keywords: Polyaniline, Cr(VI) adsorption, Graphitic carbon nitride, Wastewater treatment.

**CAMELLIA SINENSIS (BLACK TEA) BLENDED POLYVINYL ALCOHOL AS AN
ACTIVE MEDIUM FOR HYBRID SOLAR CELL**

Abdul Ghaffar

Dr., Department of Physics Government College University, Lahore 54000, Pakistan

ABSTRACT

Natural, sustainable and safe resources are always desired for any kind of application. Extract of *Camellia sinensis*, also known as black tea, blended with polyvinyl alcohol (PVA) was employed for the hybrid solar cells (HSCs) fabrication. Zinc oxide (ZnO) served as a light-scattering material in these configurations. Photovoltaic characterizations showed that the power conversion efficiency (PCE) of HSC depends upon the ZnO and the amount of *Camellia sinensis* extract doped in PVA. The maximum PCE of 6.7 % was measured for the hybrid solar cell combination with a ZnO layer. Minimum PCE of 3.1 % was noticed for organic solar cells (OSC). The large PCE in the case of HSC, compared to OSC, was related to the broadness of absorption spectra achieved by *Camellia sinensis* doping in PVA.

Keywords. *Camellia sinensis*, Hybrid solar cell, PVA, ZnO.

Article/Reference:

<https://doi.org/10.1016/j.optmat.2021.111434>

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL SCREENING OF Co (II), Cu (II) AND Mn (II) COMPLEXES OF SCHIFF BASE DERIVED FROM P-NITROBENZALDEHYDE AND P-AMINOPHENOL AND ITS COMPLEXES

Aasegh T.J

Department of Chemical Science, Federal University, Wukari, Nigeria

Ama S.O.

Department of Chemical Science, Federal University, Wukari, Nigeria

Caleb.

Department of Chemical Science, Federal University, Wukari, Nigeria

ABSTRACT

Schiff base metal complexes have been widely used as antimicrobial agents due to their microbial resistant properties. The Schiff base of p-nitrobenzaldehyde and p-aminophenol was synthesized by nucleophilic addition of the antibiotics using refluxing. The Co (II), Cu (II) and Mn (II) complexes of the Schiff base were also synthesized by refluxing, physical properties such as colour, nature, yield and solubility of the ligand and metal complexes were determined. The results showed that the Co(II) complex was powdery while the ligand, Cu(II), and Mn(II) complexes were crystalline in nature and were produced in good yields. The complexes were soluble in water, DMSO and methanol. The ligand and metal complexes were characterized using UV and FTIR. The IR spectra showed characteristic peaks in the spectra of the ligand at 1678cm^{-1} and 1605cm^{-1} which indicated the presence of nitrogen atom of the $\nu(\text{C}=\text{N})$ which is supportive of the presence of band at 1196cm^{-1} . In bonding with the metal (II) ions, the bands 1678cm^{-1} and 1605cm^{-1} shifted to 1636cm^{-1} , 1628cm^{-1} and 1628cm^{-1} for Co^{2+} , Cu^{2+} and Mn^{2+} complexes respectively. This shows that there is coordination at azomethine nitrogen. Coordination has also occurred at the nitro and the phenolic $-\text{OH}$ groups as observed in the spectral changes. The UV-Vis spectral showed the maximum absorbance of the Schiff base and complexes. The Schiff base and its Co^{2+} , Cu^{2+} and Mn^{2+} complexes have been screened for in vitro antibacterial and antifungal activities by Minimum Inhibitory Concentration (MIC), Zone of Inhibition and Minimum Bactericidal/fungicidal concentration method. The metal complexes were found to be the most active against some test microorganisms than the Schiff base according to pharmacological evaluation exhibited antimicrobials. Thus they can serve as antimicrobial drugs to curb the menace of antimicrobial resistance observed in microbes.

**ANTIBIOTICS PROFILING OF BACTERIA ISOLATED FROM URINE SAMPLES
OF INDIVIDUALS IN WUKARI TARABA STATE, NIGERIA**

SHAAPERA, AONDFOAKURA

Federal University of Wukari, Faculty of Pure and Applied Sciences, Department of Microbiology
Taraba State, Nigeria

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) constitute one of the major causes of morbidity in humans, especially in developing countries. However, treatment of UTIs have been complicated by the increase of antibiotic resistant bacterial etiologies. Hence, this study was carried out to determine the antibiotic resistance pattern of bacterial aetiologies of urinary tract infections in Wukari metropolis, Taraba State. Midstream-urine specimens were collected from clinically diagnosed UTI-patients and processed using standard microbiological processes. Bacterial isolates were identified using Gram's differential stain, and conventional biochemical tests including catalase, coagulase, citrate utilization, indole production, and sugar fermentation tests of the eighteen (18) specimens collected, only 12 were culture-positive. Of the 12 bacterial isolates recovered, 10 were Gram-negative while 2 were Gram-positive. The bacterial isolates include *Escherichia coli* (41.7%), *Klebsiella* spp. (25%), *Proteus* spp. (16.7%), *Staphylococcus* spp. (8.3%) and *Enterococcus* spp. (8.3%). The susceptibility pattern of our study revealed that, Of the tested antibiotics, *E. coli* was resistant to Nalidixic acid, Gentamicin, Augmentin, Ciprofloxacin, Septrin, Ceporex and Reflacine. While *klebsiella pneumonia* was resistant to Augmentin, and *Proteus Spp.* was resistant to Amplicin, Ceporex, Nalidixic acid, Augmentin and Septrin. The prevalence of antibiotic-resistant bacterial strains in association with UTI in Wukari is a cause for concern. Hence, it is important to consider the sensitivity pattern of uropathogens to antibiotics prior to the selection of treatment regimen for urinary tract infection to prevent treatment failure.

Keywords: Urinary tract infection, sensitivity pattern, Antibiotics resistance.

NAVIGATING THE SYNERGY: AI AND HUMAN RESOURCES

Ankita Upadhyay

Dr., Director knowledge steez edu hub

ABSTRACT

Artificial Intelligence (AI) has the potential to make a remarkable contribution to the realm of human resource management, sparking discussions about its collaborative or adversarial role alongside veteran HR professionals. The multifaceted impact of AI on this field is undeniable, encompassing both opportunities and challenges.

AI's transformative influence extends beyond mere automation, as it possesses the capability to outperform traditional HR tasks such as organization, capacity building, and record-keeping. Its data-driven approach can yield insights that enable more informed decision-making, enhancing the efficiency and effectiveness of HR processes. However, the critical distinction emerges in the domain of interpersonal dynamics.

While AI can efficiently manage and organize data, it lacks the inherent human traits that are indispensable for effective HR management. Empathy, a cornerstone of successful human interactions, remains a deficiency in AI systems. The capacity to truly understand and address the nuanced concerns of employees, foster team cohesion, and facilitate professional development stems from the human touch, which AI cannot replicate.

This duality leads to a nuanced perspective on AI's role in HR. Rather than a clear-cut replacement, AI serves as a tool that can augment the capabilities of HR professionals. It can alleviate the burden of repetitive tasks, enabling HR personnel to focus on strategic decision-making and the cultivation of a conducive work environment. Yet, the preservation of human-led aspects like empathy-driven communication and team-building remains crucial.

Keywords: Artificial Intelligence, Human Resource Management, Collaboration, Empathy, Automation

HbA1C VE EŞ ZAMANLI BAKILAN GLUKOZ DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
THE RELATIONSHIP BETWEEN HbA1C AND SIMULTANEOUS GLUCOSE VALUES

Semra CAN MAMUR

Dr., Yunus Emre Devlet Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Eskişehir
Dr., Yunus Emre StateHospital, Department of Biochemistry, Eskisehir

ORCID ID: 0000-0001-5556-1292

Ahmet MAMUR

Dr., Yunus Emre Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, Eskişehir
Dr., Yunus Emre StateHospital, Department of FamilyMedicine, Eskisehir

ORCID ID: 0009-0008-6291-7080

ÖZET

Diyabet (DM) eşlik ettiği hastalıkların ve komplikasyonların önlenmesi açısından tedavi ve takibi çok önemli olan ve sıklığı hızla artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Açlık kan şekeri testi (AKŞ), tokluk kan şekeri testi (TKŞ) ve glikolize hemoglobin A1c testi (HbA1c) diyabette tanı konulurken kullanılan en temel testlerdir. AKŞ ve TKŞ testleri mevcut olan kan şekeri seviyesini gösterirken HbA1c testi ise bu iki testin dışında glukozun ortalama konsantrasyonunu, ölçüm tarihinden iki ila üç ay öncesini gösteren bir hemoglobin formudur. Hemoglobinin N-terminal kısmına non-enzimatik olarak glukoz bağlanmasıyla oluşan HbA1C, HPLC ve immünassay gibi yöntemlerle ölçülebilmektedir. HbA1c testi özel bir hazırlık gerektirmeden, günün herhangi bir saatinde yapılabilirdiği için hastalar için büyük konfor oluşturmaktadır. Dünya çapında yaygın kullanılan güvenilir bir test olmakla birlikte DM'li hastalarda etkili bir glukoz kontrolü için HbA1c ve glukoz ölçümünün iki komplementer metod olduğu bilinmektedir. Diyabet tedavisinin HbA1c düzeyini esas alması ve insülin dozlarının kan glukoz düzeylerine göre ayarlanıyor olması bunu desteklemektedir. Bununla ilişkili olarak HbA1c değerleri ile eş zamanlı olarak bakılan kan şekeri (glukoz) düzeyleri arasında bir korelasyon olup olmadığını görmek amacı ile planlanan bu çalışmada hastanemiz polikliniklerine 2022 yılı içerisinde yapılan ayaktan başvurular retrospektif olarak incelendi. Referans aralığının üstünde olan HbA1c ile eş zamanlı bakılan glukoz değerleri çalışmada esas alındı. Bu iki değer istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda aralarında anlamlı bir ilişkinin olduğu bulundu.

Sonuç olarak glukozun eşlik eden diğer hastalıklar, beslenme, stres vb. durumlardan etkilendiği, HbA1c'nin ise yaş, ırk cinsiyet gibi faktörlere bağlı değişebildiği ve yaklaşık 4-6 haftalık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: HbA1c, Glukoz, Diyabetes Mellitus

ABSTRACT

Diabetes (DM) is an important public health problem whose treatment and follow-up is very important in terms of prevention of accompanying diseases and complications and its frequency is increasing rapidly. Fasting blood glucose test (FGW), postprandial blood glucose test (TGL) and glycosylated hemoglobin A1c test (HbA1c) are the most basic tests used in diagnosing diabetes. While the FPS and TCS tests show the current blood glucose level, the HbA1c test is a form of hemoglobin that shows the average concentration of glucose, two to three months before the measurement date, apart from these two tests. HbA1C, which is formed by non-enzymatic binding of glucose to the N-terminal part of hemoglobin, can be measured by methods such as HPLC and immunoassay. Since the HbA1c test can be performed at any time of the day without special preparation, it creates great comfort for patients. Although it is a widely used and reliable test worldwide, it is known that HbA1c and glucose measurement are two complementary methods for an effective glucose control in patients with DM. The fact that diabetes treatment is based on HbA1c level and that insulin doses are adjusted according to blood glucose levels supports this. In this study, which was planned to see whether there is a correlation between HbA1c values and blood sugar (glucose) levels measured simultaneously, outpatient admissions to our hospital's outpatient clinics in 2022 were retrospectively analyzed. Glucose values measured simultaneously with Hba1c above the reference range were taken as the basis in the study. As a result of statistical comparison of these two values, it was found that there was a significant relationship between them.

As a result, other accompanying diseases, nutrition, stress, etc. It should be kept in mind that Hba1c can vary depending on factors such as age, race and gender, and it reflects the average blood glucose level for a period of approximately 4-6 weeks.

Keywords: HbA1c, Glucose, DiabetesMellitus

**COMPARISON OF THREE COMMERCIAL DNA EXTRACTION KITS FOR
APPLE, PLUM, AND SOUR CHERRY JUICES****Hande BURAK BAYGELDİ**

Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bahçe Bitkileri Yetiştirme ve Islahı Anabilim Dalı
Kocaeli University, Institute of Natural and Applied Sciences, Department of Horticultural Sciences

ORCID ID: 0009-0005-4422-2267**Gülsüm Ebru ÖZER UYAR**

Dr., Kocaeli Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bitki Koruma Bölümü
Dr., Kocaeli University, Faculty of Agriculture, Department of Plant Protection

ORCID ID: 0000-0001-7164-0222**ABSTRACT**

The first and most critical step in molecular biology applications such as PCR, sequencing, and cloning is DNA extraction. The quantity and quality of DNA have an impact on the efficacy of various molecular approaches. As a result, the method of DNA extraction used is a critical determinant in the effectiveness of molecular research. Although they have similar principles, DNA extraction may require some modifications according to the DNA of the target tissue being extracted. Plant materials are rich in cell walls, polysaccharides, and other organic components such as polyphenols. Therefore, it is difficult to obtain DNA from plant tissues. Food samples are also difficult to obtain DNA from, as food production also includes processes that make DNA extraction difficult. In the production of fruit juice, which has an important place in the food industry, many stages will damage DNA, such as shredding, enzymization, pressing, heat treatment, clarification, filtration, and evaporation. There are several different methods for DNA extraction from food products that differ in the number of purification steps and other parameters. Therefore, an effective DNA extraction method is needed for different juice samples. The objective of this research is to compare three commercial DNA extraction kits for apple, plum, and sour cherry juices. Apple, plum, and sour cherry juices were purchased from local stores. In addition to commercial fruit juices, apple, plum, and sour cherry fruits were purchased from the local market, and the fruit purees and juices were obtained from them by using a grinder. DNA extractions of commercial fruit juices, fruit purees, and juices were performed with three different kits according to their protocols. A Nano-Drop spectrophotometer was used to calculate the amount of DNA and control its purity. In addition, the DNA obtained was analyzed by real-time PCR. The plum puree had the most DNA of any of the three commercial kits. Only with the Sure Food Extraction kit was amplification found in both DNA extracted from fresh fruit purees and juices, and DNA extracted from commercial fruit juices.

Keywords: DNA extraction, Fruit juices, Commercial DNA extraction kits

INTRODUCTION

Food items can be monitored and identified for consumer protection and legal compliance through the capacity to authenticate them. Consumers have a right to demand that product labels accurately reflect the actual contents of the product. However, substitution can occasionally happen through fraud or accident (Visciano and Schirone, 2021).

Given that DNA is more thermostable than many proteins, investigations involving nucleic acid are less likely to be impacted by the preparation of food. Furthermore, due to the degeneracy of the genetic code and the presence of many non-coding sections, DNA may be able to supply more information than protein through the gathering of sequence data. In addition, nucleic acid-based technologies are advancing quickly, and the food industry's educated adoption of appropriate techniques has the potential to significantly simplify authentication procedures (Collins et al, 2021). Therefore, numerous food authenticity issues relating to processed food have been addressed using DNA-based methods. Fruits that are still whole and fresh are morphologically quite simple to identify. However, the process of turning them into juice makes it possible to commit fraud. As a result, the authenticity of processed food items is crucial for consumers, industries, and regulatory bodies. In order to verify the quality and safety of reconstituted fruit juices and to reduce fraud and adulteration, effective, reliable, and quick food authentication methods are useful instruments. Additionally, for the validation of fruit juice, DNA-based detection techniques, particularly the traditional Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), are more trustworthy than chemical analysis instruments (Madesis et al., 2014).

Although molecular-based techniques, such as PCR, are extremely specific, sensitive, and robust and require less processing time, they are limited by the presence of inhibitors in processed food components. Therefore, the effectiveness of DNA-based treatments heavily depends on DNA extraction methods.

DNA extraction is a technique to separate DNA from cell membranes, proteins, and other biological components from a sample using physical and/or chemical processes. The application of a DNA isolation process should result in an effective extraction of DNA that is clean, abundant, and free of impurities like RNA and proteins. For DNA extraction, both manual techniques and commercially available kits are utilized. DNA extraction mainly consists of cell lysis, dissolving membrane lipids using detergents, and precipitating the DNA with alcohol. Although they have similar principles, DNA extraction may require some modifications depending on the DNA of the target tissue being extracted. Plant materials are rich in cell walls, polysaccharides, and other organic components such as polyphenols. Therefore, it is difficult to obtain DNA from plant tissues. Traditional methods such as Cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB) require a lot of time and the use of toxic substances

(Pirondini et al., 2010; Sagi et al., 2009). Due to the difficulties in traditional methods, the use of commercial DNA extraction kits is preferred. In the kits, isolation is usually done with disposable chromatographic columns based on the silica-based ion exchange principle. Compared to traditional extraction methods, commercial kits stand out because they provide fast results and are easy to use. In addition, the kits provide standardization in terms of reproducibility of results (Akkurt, 2012; Mafra et al., 2008).

Food samples are often difficult to obtain DNA from, as food production also involves processes that make it difficult to obtain DNA (Fialova et al., 2020). In fruit juice production, many stages will damage DNA, such as shredding, enzymation, pressing, heat treatment, clarification, filtration, and evaporation (Erdoğan et al., 2011). There are several different methods for DNA extraction from food products, differing in the number of purification steps and other parameters. Therefore, an effective DNA extraction method is needed for different fruit juice samples.

There are few studies on this subject, and Ng et al.(2005) conducted a study on the molecular characterization of freshly squeezed and reconstituted orange juice in 2005. Han et al.(2012) developed a new method for DNA extraction of seven fruits.

Some difficulties have been identified, such as low concentrations of DNA obtained from grape must and low reproducibility of DNA analyses (Goto-Yamamoto et al., 2006). Additionally, Kim et al.(1996) reported that DNA extraction was difficult in woody plant samples such as pears, apples, and grapes due to DNA degradation mediated by phenolic terpenoids, polysaccharides, and other secondary metabolites.

This study aims to compare various protocols for DNA isolation from different juice matrices to obtain DNA of sufficient quality for PCR-based methods. For this purpose, the effectiveness of three commercial DNA extraction kits for apple, plum, and sour cherry juices will be evaluated.

MATERIALS AND METHODS

Fruit and fruit juice samples

Apple, plum, and sour cherry juices with two separate trademarks were purchased from local stores. In addition to the commercial fruit juices, apple, plum, and sour cherry fruits were purchased from the local market, and the fruit purees and juices were obtained from them by using a Retsch Grindomix GM200 grinder. The fresh fruits were processed with their peels and without their seeds.

DNA Extraction

DNA extractions from commercial fruit juices, fresh fruit purees and juices were carried out with three different kits: 1. Sure Food PREP Advanced, 2. Eurofins GeneSpin, and 3. Analytic Jena InnuPureC16 according to their protocols.

Qualitative Analysis of Extracted DNA

Using the Thermo Nano-Drop Spectrophotometer, absorbance at wavelengths of 260 nm (A260) and 280 nm (A280) was measured twice to determine the DNA concentration. By comparing the ratio of absorbance at 260 nm and absorbance at 280 nm (A260/A280), it was possible to estimate the yield, purity, and quality of the extracted DNA.

PCR amplification

In order to control the plant DNA in commercial fruit juices, fresh fruit purees and juices, the Eurofins GeneScan Species Screen RT Plant IPC test kit was used. The plant-specific reaction amplifies a DNA sequence from the actin gene, which is specific for plant DNA in general. A signal in the RT-PCR indicates that plant DNA is present in the sample. An internal positive control (IPC) contained in the MasterMix is amplified in parallel and indicates inhibition for every sample, if present.

According to the kit protocol, 12.5 µL BasicMix+7.5 µL OligoMix in the kit makes a total of 20 µL per reaction; 5µL of DNA samples were distributed as template DNA. RT-PCR was performed on Agilent Mx3005P. The thermal profile for real-time PCR was set as 1 cycle of 10 min at 95°C for initial denaturation, 15 s at 95°C for denaturation, and 45 cycles of 60 s at 60°C for primer pairing and extension, according to the kit protocol.

RESULTS and DISCUSSION

DNA extracted from commercial fruit juices, fresh fruit purees, and fresh fruit juices was evaluated for DNA quality and yield. The amount of DNA obtained from each commercial extraction kit is shown in Figure 1. Additionally, the purity of the DNA samples is given as the OD260/280 ratio in Figure 2.

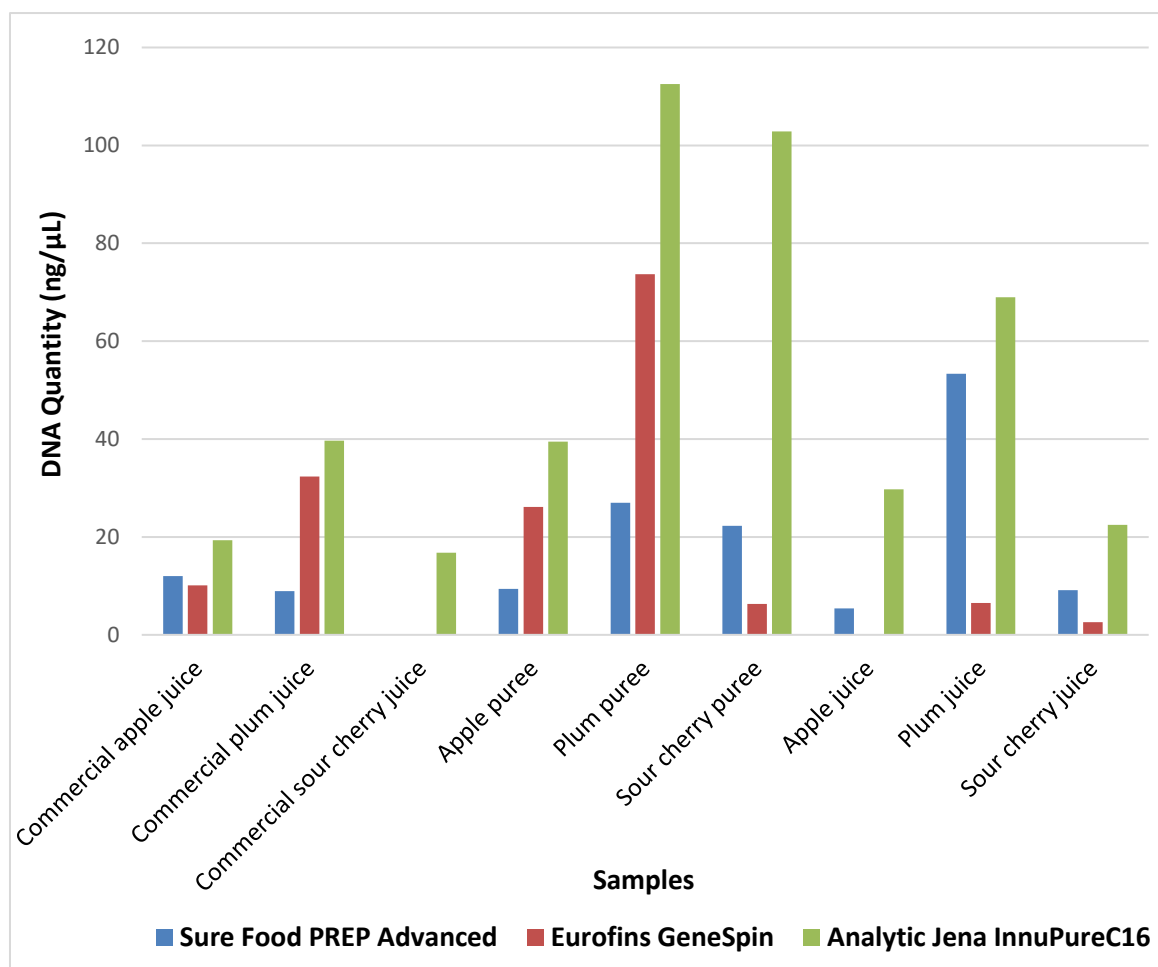


Figure 1. DNA quantities (ng/μL) obtained from commercial fruit juices, fresh fruit purees, and fresh fruit juices by using three commercial kits.

In terms of DNA quantity, the Analytic Jena InnuPureC16 kit gave the best results in both commercial juices and homemade purees and juices. DNA extraction was achieved in commercial sour cherry juice only with this kit. DNA could not be obtained from homemade apple juice with the Eurofins GeneSpin kit. DNA extraction was made from the best fruit among the plums. This may be because plums have the largest genome among the fruits used in this study. There are 48 chromosomes in plums, 17 chromosomes in apples, and 32 chromosomes in sour cherries. In addition, the degree of maturity of the fruits used also affects the success of DNA extraction. DNA extraction becomes more successful as the fruit ripens (Krothapalli et al., 2009). This is because the nutritional value of fruit decreases as it ripens. After all, the cells that bind the nutrients break down and begin the process of decomposition. Because DNA is stored in cells, the amount of extractable DNA in fruit is decreased as cells are destroyed in the ripening process. The fact that the fruits are soft and easy to pulverize or smash also affects the DNA extraction results.

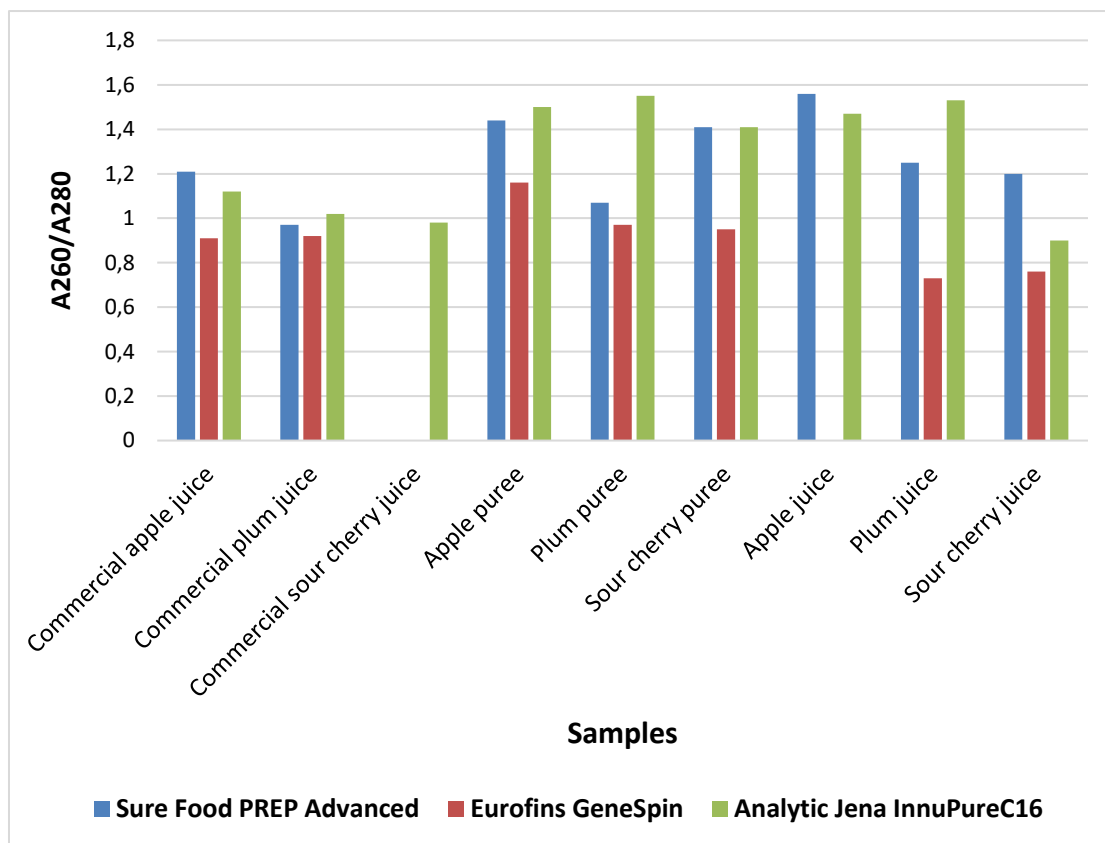


Figure 2. The OD260/280 ratio of DNA extracted from commercial fruit juices, fresh fruit purees, and fresh fruit juices by using three commercial kits.

The DNA isolation stage is extremely important in plant molecular biology studies. In PCR applications, the amount and especially the purity of DNA become more important in terms of amplification. Since DNA and RNA solutions absorb light partially at 280 nm and protein solutions at 260 nm, a ratio in the 260/280 nm measurement range gives the purity value of nucleic acids, so the 260/280 ratio in purified DNA should be between 1.8-2.0. is required (Kakade et al., 2009). When the DNA samples used in the study were examined, it was found that the amounts of DNA in fruit juices were lower than in fruit purees. According to the results in Figure 2, none of the DNA obtained is pure. When DNA purity ratios were evaluated, it was determined that 260/280 ratios were between 0.66-1.61 and these purity ratios were associated with inhibition in RT-PCR analyses. The inhibitory effect of phenols and polysaccharides in strawberry fruit was detected in PCR analyses (Wei et al., 2008), and in this study, it was thought that the inhibition in plum fruit may be due to the same reasons.

According to the RT-PCR analysis results, there was inhibition in all DNA samples extracted with the Analytic Jena InnuPureC16 kit. The DNA amplification in RT-PCR was inhibited in the DNA samples of apple, plum, and sour cherry puree, plum juices obtained from fresh fruit, and commercial plum juice when the Eurofins GeneSpin Extraction kit was used to extract DNA. Although apple and sour cherry juice were not inhibited, no amplification was observed.

With the Sure Food Extraction kit, amplification was observed in both the purees and juices obtained from fresh fruit, and from commercial fruit juices.

In all three commercial kits used to destroy the cell membrane in DNA isolation, the lipids in the cell membrane are broken down by using various chemicals in the lysis step. While the Eurofins GeneSpin Extraction kit and the Sure Food Extraction kit manually bind DNA to the colon membrane to obtain DNA, the Analytic Jena InnuPureC16 kit provides DNA extraction with magnetic particles using an automatic isolation robot. It was reported that DNA extraction with magnetic particles with the Analytic Jena InnuPureC16 kit does not include steps that would lead to degradation of nucleic acids, such as centrifugation, and also isolates cell lysate components such as polysaccharides, phenolic compounds, and humic substances that inhibit DNA polymerase in the PCR reaction (Watson and Blackwell, 2000). It is thought that this may be due to the inhibition of all samples as a result of RT-PCR of DNA extraction performed with the Analytic Jena InnuPureC16 kit. It is thought that the reason why DNA is obtained from both purees obtained from fresh fruits and juices obtained from fresh fruits with the Sure Food Extraction kit is due to the repetition of the colon membrane binding step in this kit twice.

The amounts of DNA isolated from different commercial kits varied in both commercially purchased juice samples and purees and juices obtained from fresh fruit. DNA purity was better in samples obtained from fruit compared to others. Although the DNA amounts of plum puree and juice obtained from fresh fruit were high in spectrophotometer measurements, OD260/280 ratios were determined to be quite low.

CONCLUSION

The choice of DNA extraction kit has a significant impact on the quantity and purity of DNA obtained from fruit juices, purees, and fresh fruits. The results highlight the importance of considering fruit type, ripeness, and kit selection in DNA extraction for molecular biology studies, particularly those involving PCR applications. Further optimization and understanding of DNA extraction methods are essential for obtaining high-quality DNA for reliable molecular analyses.

REFERENCES

- Akkurt, M. (2012). Comparison between modified DNA extraction protocols and commercial isolation kits in grapevine (*Vitis vinifera* L.). *Genetics and molecular research : GMR*, *11*(3), 2343–2351. doi:10.4238/2012.August.13.8
- Collins, T., Kennedy, G., Sarah, W., Kenneth, M., Geoffrey, M., Henry, R., ... Joshua, N. (2021). Comparative evaluation of two DNA isolation protocols for PCR detection in processed fruit juices. *IOSR Journal of Biotechnology and Biochemistry*, *7*(2), 1–12. doi:10.9790/264X-0702010112
- Fialova, L., Romanovska, D. ve Marova, I. (2020). A comparative study of some procedures

- for isolation of fruit DNA of sufficient quality for PCR-based assays. *Molecules*, 25(18). doi:10.3390/molecules25184317
- Goto-Yamamoto, N., Mouri, H., Azumi, M. ve Edwards, K. J. (2006). Development of grape microsatellite markers and microsatellite analysis including oriental cultivars. *Amer. J. Enol. Vitic.*, 57, 105–108.
- Han, J., Wu, Y., Huang, W., Wang, B., Sun, C., Ge, Y. ve Chen, Y. (2012). PCR and DHPLC methods used to detect juice ingredient from 7 fruits. *Food Control*, 25(2), 696–703. doi:10.1016/j.foodcont.2011.12.001
- Kakade, V., Martin, A., Gowda, L. R. ve Prakash, V. (2009). Detection of genetically modified soya and maize: Impact of heat processing. *Food Chemistry*, 117(3), 514–521. doi:10.1016/j.foodchem.2009.04.028
- Kim, C. S., Lee, C. H., Shin, J. S., Chung, Y. S. ve Hyung, N. I. (1996). A simple and rapid method for isolation of high quality genomic DNA from fruit trees and conifers using PVP. *Nucleic Acids Research*, 25(5), 1085–1086. doi:10.1093/nar/25.5.1085
- Krothapalli, U., Nuthi, L. S. B. ve Kumar, V. P. (2009). Biochemical and molecular aspects of DNA in raw and ripen fruit and vegetables. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, 6(1), 317–320.
- Madesis, P., Ganopoulos, I., Sakaridis, I., Argiriou, A. ve Tsaftaris, A. (2014). Advances of DNA-based methods for tracing the botanical origin of food products. *Food Research International*, 60, 163–172. doi:10.1016/j.foodres.2013.10.042
- Mafra, I., Silva, S. A., Moreira, E. J. M. O., da Silva, C. S. F., Beatriz, M. ve Oliveira, P. P. (2008). Comparative study of DNA extraction methods for soybean derived food products. *Food Control*, 19(12), 1183–1190. doi:10.1016/j.foodcont.2008.01.004
- Ng, C. C., Lin, C. Y., Tzeng, W. S., Chang, C. C. ve Shyu, Y. T. (2005). Establishment of an internal transcribed spacer (ITS) sequence-based differentiation identification procedure for mei (*Prunus mume*) and plum (*Prunus salicina*) and its use to detect adulteration in preserved fruits. *Food Research International*, 38(1), 95–101. doi:10.1016/j.foodres.2004.09.003
- Pirondini, A., Bonas, U., Maestri, E., Visioli, G., Marmiroli, M. ve Marmiroli, N. (2010). Yield and amplificability of different DNA extraction procedures for traceability in the dairy food chain. *Food Control*, 21(5), 663–668. doi:10.1016/j.foodcont.2009.10.004
- Sagi, N., Monma, K., Ibe, A. ve Kamata, K. (2009). Comparative evaluation of three different Extraction methods for rice (*Oryza sativa* L.) genomic DNA. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(7), 2745–2753. doi:10.1021/jf803473q
- Seçil Erdoğan, S., Göksel, Z., Burak, M. ve Kiliç, A. (2011). Bazı Elma Çeşitlerinin Elma Suyu Üretimine Uygunluğunun Araştırılması. *Bahçe*, 40(1), 9–16.
- Visciano, P. ve Schirone, M. (2021). Food frauds: Global incidents and misleading situations. *Trends in Food Science and Technology*, 114(March), 424–442.

doi:10.1016/j.tifs.2021.06.010

Watson, R. J. ve Blackwell, B. (2000). Purification and characterization of a common soil component which inhibits the polymerase chain reaction. *Canadian Journal of Microbiology*, 46(7), 633–642. doi:10.1139/w00-043

Wei, T., Lu, G. ve Clover, G. (2008). Novel approaches to mitigate primer interaction and eliminate inhibitors in multiplex PCR, demonstrated using an assay for detection of three strawberry viruses. *Journal of Virological Methods*, 151(1), 132–139.

doi:10.1016/j.jviromet.2008.03.003

THE EFFECT OF POST-HARVEST STORAGE TEMPERATURE ON OXALIC ACID AND MALIC ACID LEVELS IN DIFFERENT PURSLANE (*Portulaca oleracea* L.) CULTIVARS

Orhan KANCA

Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bahçe Bitkileri Yetiştirme ve Islahı Anabilim Dalı
Kocaeli University, Institute of Natural and Applied Sciences, Department of Horticultural Sciences

ORCID ID: 0000-0002-5625-3440

Gülsüm Ebru ÖZER UYAR

Dr., Kocaeli Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bitki Koruma Bölümü
Dr., Kocaeli University, Faculty of Agriculture, Department of Plant Protection

ORCID ID: 0000-0001-7164-0222

ABSTRACT

Purslane (*Portulaca oleracea* L.) is an annual herb in the family of purslane (Portulacaceae). Purslane has a structure that allows it to retain a lot of moisture in its leaves and stems. For this reason, storing purslane at appropriate temperatures and under appropriate storage conditions after harvest is important in terms of both prolonging its shelf life and changing its ingredients. Oxalic acid is found in almost all plants, but excessive intake of oxalic acid has adverse health effects. Malic acid is one of the main acids found in vegetables and fruits. It is used as a common variable to evaluate the quality of agricultural products.

The purpose of the study is to ascertain how different storage temperatures after harvesting affect the amounts of oxalic and malic acid in the purslane cultivars Assem and Tunç. Harvested purslane was kept at three different storage temperatures at 5°C, 15 °C, and 25°C for ten hours after harvest, and its oxalic acid, malic acid, and glucose contents and weight loss values were measured by taking samples every two hours. Maximum weight loss of 16.95% was observed in the leaves of the Assem and 9.57% in the leaves of the Tunç purslane varieties. In the leaf and stem samples taken from the Tunç and Assem cultivars of purslane, the initial amounts of oxalic acid and malic acid differed. The difference between the initial concentration of oxalic and malic acids measured from the leaves of both cultivars and the concentration at the 10th hour was significant. High storage temperatures cause an increase in the oxalic acid content of purslane. For this reason, it is recommended to store purslane at 5 °C and below.

Keywords: Purslane, Malic acid, Oxalic acid, Storage temperature

INTRODUCTION

Purslane (*Portulaca oleracea* L.), one of the members of the Portulacaceae family of annual or perennial herbaceous plants, is a succulent, herbaceous, and annual plant. Its leaves and stem are fleshy and juicy. This is why improper storage after harvest results in withering on the stem and leaves. For this reason, it is important to store purslane at appropriate temperatures and storage conditions after harvest, both to extend its shelf life and to ensure that the structures of its components do not change or change to a minimum level.

Although purslane is considered a wild plant in America, it is consumed as a leafy vegetable. It is eaten in most of Europe and Asia due to its slightly sour taste. It is consumed fresh in salads or cooked like spinach and consumed in many other dishes (Byrne and McAndrews, 1975). Purslane is a plant that has an important place in human nutrition and development because of the many types of fatty acids it contains. Purslane is the richest vegetable in terms of omega-3 fatty acids (Zık Akdeniz, 2007). In addition to all the beneficial substances purslane contains, it has been determined as a result of research that excessive consumption of purslane causes kidney stones, rheumatoid arthritis, and gout diseases due to the high amount of oxalic acid it contains. (Bataille and Fournier, 2001). Oxalic acid is found in almost all plants. It is an organic acid found abundantly in the leaf parts of green leafy plants and is especially used for dietary purposes. Studies are showing the effects of post-harvest storage temperature, storage method, ethylene applications, and cooking and processing techniques on oxalic acid content (Zık Akdeniz, 2007; Rinaldi et al., 2010; Moreou and Savage, 2009). There are various studies on oxalic acid in purslane. Some of these are studies on the effects of pre-harvest nitrate/ammonium ratio, harvest time, and salt stress on oxalic accumulation (Fontana et al., 2006; Palaniswamy et al., 2004; Carvalho et al., 2009).

While high nitrogen content suppresses oxalic acid synthesis (Fontana et al., 2006), the high $\text{NO}_3^-/\text{NH}_4^+$ ratio causes the amount of oxalic acid to increase (Palaniswamy et al., 2004). It has been shown that the oxalic acid content of purslane is high in early harvest (Palaniswamy et al., 2004). It has been determined that many environmental factors, such as growing season, organic matter, fertilization, variety, plant age, lighting, temperature, and harvest time, are effective in the formation of oxalic acid in plants (Kütük and Topçuoğlu, 1997).

Malic acid is one of the main acids found in vegetables and fruits. On the other hand, malic acid is an indicator of the freshness of fruits and vegetables. Malic acid is used as a common variable to evaluate the quality of agricultural products (Belitz et al., 2004). Apples contain the most malic acid among fruits. It is synthesized in parts of the plant that contain chlorophyll. When sufficient energy is provided, it is stored in the fruit for later use. It plays an energy-regulating role. Malic acid synthesis is an important step in the Krebs cycle that takes place in mitochondria.

The goal of this study is to determine the effects of storing purslane at different temperatures after harvesting on the change in oxalic and malic acid concentrations in purslane.

MATERIALS AND METHODS

P. oleracea L. Assem and Tunç varieties were used as plant material in the research. Purslane seeds used in the study were planted in a ready-made soil mixture. The ready-made soil contains 60% reed peat, 10% perlite, 10% pine dust, and 10% fermented compost fertilizer. It took three days for the first shoot emergence and cotyledon leaves to form in both purslanes, and it took an average of 10–12 days to reach a height of 7-8 cm. It took approximately 25 days for the purslane to reach harvest levels. As soon as the purslane was harvested, three packages of ten grams of leaves and stems were randomly weighed and placed at -20°C. The remaining purslane was divided into three to be stored at three different temperatures (5°C, 15°C, and 25°C).

In order to measure weight loss, leaf and stem samples were placed at 5°C, 15°C, and 25°C. The samples were weighed every two hours until the tenth hour.

The extraction method for oxalic acid, malic acid, and glucose analyses was adapted from the study by Okutani and Sugiyama (1994). The stems and leaves, which were weighed as 10 g each and placed at -20°C after sampling. The frozen tissues were homogenized with a mortar and pestle; then, the homogenate was transferred to a 15 mL tube and placed in the centrifuge. It was run in the centrifuge at 5000 rpm for 15 minutes. The supernatant was taken with a pipette and placed in 1.5 mL tubes. It was centrifuged again at 12000 rpm for five minutes. After centrifugation, supernatants were stored at -20°C until HPLC analysis.

Glucose, malic acid, and oxalic acid concentrations in purslane extracts were determined by HPLC. The HPLC method was performed according to the normal chromatographic procedure: Column size: 300x7.8 mm Phenomenex (California, USA), and the Rezex Cal organic acid column was used. The mobile phase flow rate was set to 0.6 ml/min. 0.005 N H₂SO₄ was used as the mobile phase, and a refractive index detector was used as the detector. 20 µl of standard solutions and samples were injected into the device.

The study was established, conducted, and evaluated according to the randomized parcel trial design with three replications. The results were expressed as mean values. To assess the differences between samples a comparison was performed using the SPSS 16 package program. Multivariate analysis of variance (ANOVA), followed by Duncan's comparison test was performed. Results were considered statistically significant at $P < 0.05$.

RESULTS and DISCUSSION

Weight loss in the stems and leaves of purslane

Weight loss was detected in all samples within 10 hours in both the leaves and stems of the Assem and Tunç varieties stored at different temperatures after harvest. Since weight loss is

related to water loss and water loss affects the visual quality of the plant, it is an important parameter for both the producer and the consumer. From harvest to the tenth hour, the highest weight loss (in percentage) was measured in Assem and Tunç leaves at 15 °C, while the lowest weight loss was measured in Assem and Tunç stems at 25 °C (Table 1).

Table 1. Percentage of weight loss in stems and leaves of Tunç and Assem varieties at different temperatures in 10 hours compared to the beginning.

Weight Loss (% g)		5°C	15°C	25°C
Tunç	Stem	5.97	5.60	1.41
	Leaf	3.09	9.57	4.04
Assem	Stem	7.27	3.23	1.52
	Leaf	2.94	16.95	5.22

It was observed that the highest weight loss in Tunç and Assem varieties of purslane leaves and stems at the end of the tenth hour was at 15°C and in the leaves. It has been observed that purslane is damaged by cold at temperatures below 0°C, and its storage life is shortened due to water loss at temperatures above 20°C. Rinaldi et al. (2010) stored the purslane at 0°C, 5°C, and 10°C for 17 days after harvest, and purslane stored at 0°C became unmarketable after eight days. In the purslane stored at 10°C, the color tone became lighter, and a high amount of chlorophyll was lost. While the amount of ethylene in the environment increased, the vitamin C in the purslane decreased. However, no chilling symptoms were observed in purslane stored at 0°C to 5°C.

The storage temperature is recommended to be 0°C to 5°C to prevent purslane from being damaged by frost at low temperatures and to not lose its nutritional value at high temperatures.

Oxalic acid

When both purslane varieties stored for ten hours after harvest at different temperatures were compared in terms of oxalic acid content, it was seen that oxalic acid was less in the Tunç variety. While the low post-harvest storage temperature caused a decrease in the amount of oxalic acid in the leaves of the Assem variety, it caused an increase in the Tunç variety. It was determined that oxalic acid increased in all purslanes stored at 25 °C, and the highest increase was in the leaves of the Tunç variety purslane (Table 2). The difference between the change in the amount of oxalic acid at 25 °C and 5°C in the leaves of Tunç and Assem varieties was found to be statistically significant ($P < 0.05$). The difference between the changes in the amount of oxalic acid in the stems of the Tunç variety at 5 °C, 15 °C, and 25 °C was found to be statistically significant ($P < 0.05$). The difference between the changes in oxalic acid amounts in the stems of the Assem variety at all temperatures was not found to be statistically significant ($P > 0.05$). At the end of the ten hours determined as the storage period in the leaves and stems of the Tunç

and Assem varieties, the amount of oxalic acid increased at 25 °C and other temperatures; a decrease was observed in the leaves at 15 °C in the Tunç variety and at 5 °C and 15 °C in the Assem variety. The reason for the decrease may be the use of oxalic acid in purslane, which continues respiration.

Table 2. Change in oxalic acid concentration in Tunç and Assem varieties purslane stems and leaves at different temperatures in 10 hours compared to the beginning (%).

Oxalic acid* (%)		Initial	5°C	15°C	25°C
Tunç	Stem	67	+25.56**	-15.52	+34.95
	Leaf	39	+60.20	+68.29	+72.54
Assem	Stem	138	+25.40	+22.03	+27.75
	Leaf	151	-61.59	-49.00	+15.64

*The measured amount of oxalic acid is given as mg/100 g FW.

**(-) indicates a decrease, while (+) indicates an increase.

The initial post-harvest oxalic acid and malic acid concentrations of the Assem variety (Table 1 and Table 2) are higher than the Tunç variety. The reason for this is that the Assem variety was planted at a later date than the Tunç variety, and therefore the Assem variety benefited from more sunlight and a warm climate. It has been shown in previous studies that light causes oxalic acid accumulation (Toledo et al., 2003). In the Assem variety, the amount of oxalic acid in the leaves is 35% higher than in the stems. A similar situation was reported by Oliveira et al. (2009) and also observed in their study. Purslane was collected from two different regions (Q. Pinheiro Manso and S. Bartolomeu). More oxalic acid was detected in the leaves of the purslane collected from Q. Pinheiro Manso, and more oxalic acid was detected in the stems of the purslane collected from S. Bartolomeu. This may be related to the type of plant and the amount of sun exposure. Previous studies have also observed that storage temperatures of 5°C, 10°C, and 20°C increase oxalic acid content (Zık Akdeniz, 2007). According to Rinaldi et al. (2010), the storage temperature was selected as 0°C, 5°C, and 10°C, and an increase in the amount of oxalic acid was detected at all temperatures. The amounts of oxalic acid determined in the leaves taken from both types of purslane immediately after harvest are consistent with previous studies (Table 2). Poeydomenge and Savage (2007) determined the initial oxalic acid value as 234.5 and 55.8 mg/100 g FW in leaves and stems, respectively, while in another study it was given as 57.71 mg/100 g FW (Moreou and Savage, 2009). In hydroponically grown purslane, the initial oxalic acid amount was determined as 623 mg/100 g FW (Palaniswamy et al., 2004). However, this value remains quite high compared to other studies in the literature and the results obtained in this study. This may be because purslane carries out nitrogen assimilation more effectively in a hydroponic environment. Because oxalic acid accumulation is related to the type and ratio of nitrogen sources in the plant nutrient medium (Cai et al., 2018),

Malic acid

When both purslane varieties stored for ten hours at different temperatures after harvest were compared in terms of malic acid content, it was observed that malic acid was less in the Tunç variety. In different post-harvest storage temperature applications, the malic acid concentration of Tunç variety purslane increased in both stems and leaves, while it decreased in the stems and leaves of the Assem variety. While malic acid accumulated in the leaves of the Tunç variety at 25°C, it was consumed at most at 15°C in the Assem variety (Table 3). The change in malic acid amounts in the stems and leaves of both varieties at all temperatures was found to be statistically significant ($P < 0.05$).

Table 3. Change in malic acid concentration in Tunç and Assem varieties purslane stems and leaves at different temperatures in 10 hours compared to the beginning (%)

Malic acid* (%)		Initial	5°C	15°C	25°C
Tunç	Stem	43	+23.21**	+10.42	+31.75
	Leaf	28	+34.88	+44.00	+61.64
Assem	Stem	104	-7.69	-39.42	-30.77
	Leaf	80	-53.75	-76.25	-35.00

*The measured amount of malic acid is given as mg/100 g FW.

**(-) indicates a decrease, while (+) indicates an increase.

When the initial samples taken after harvest in the leaves and stems of Tunç and Assem varieties of purslane were compared, it was determined that the amounts of malic acid were different (Table 3). The findings obtained from the study are also compatible with previous studies (Lara et al., 2003; Petropoulos et al., 2015). Petropoulos et al. (2015) determined malic acid values in six different types of purslane, without distinguishing between leaves and stems, at concentrations ranging from 23 to 104 mg/100 g TA. Oliviera et al. (2009) studied the purslanes collected from four different regions (Q. Pinheiro Manso, Q. Sta Apolonia, Samil, and S. Bartolomeu), and they found that only the purslane stems in the Q. Pinheiro Manso and Q. Sta Apolonia regions had an average of malic acid 1.34 times more than the leaves. However, while there was no change in the malic acid concentrations in the leaves and stems of purslane in the Samil region, in the samples taken from S. Bartolomeu, the malic acid concentration in the leaves was found to be approximately 12 times higher than in the stems. This may be related to the variety of the purslane.

Glucose

When both purslane varieties stored for ten hours at different temperatures after harvest were compared in terms of glucose content, it was determined that the glucose content in the leaves

and stems of the Tunç variety increased with the storage period, while glucose was consumed in the leaves and stems of the Assem variety during storage (Table 4). The difference between the amount of glucose at 25°C and the amount of glucose at 15°C in the Tunç variety was found to be statistically significant ($P < 0.05$).

Table 4. Change in glucose concentration in Tunç and Assem varieties purslane stems and leaves at different temperatures in 10 hours compared to the beginning (%)

Glucose (%)		Initial	5°C	15°C	25°C
Tunç	Stem	13	+31.58	+27.78	+38.09
	Leaf	7	+36.36	+46.15	+56.25
Assem	Stem	37	-35.14	-56.76	-48.65
	Leaf	13	-38.46	-53.85	-46.15

*The measured amount of glucose is given as mg/100 g FW.

**(-) indicates a decrease, while (+) indicates an increase.

The main detected sugar in purslane samples was glucose. Stems contained significantly higher amounts of glucose, than leaves, whereas any differences in individual sugars' content could be explained mostly by genotypic differences and barely by the environmental conditions and cultivation practices, which were identical in both studies. These results are consistent with those of Petropoulos et al.(2019). Moreover, Mohamed and Hussein (1994) suggested glucose as the main detected sugar, while fluctuating trends were observed in sugar content between plant parts .

CONCLUSION

In conclusion, the study has provided valuable insights into the post-harvest changes in weight loss and the content of oxalic acid, malic acid, and glucose in two varieties of purslane, Assem and Tunç, stored at different temperatures. It is evident from the results that temperature plays a crucial role in the quality and nutritional characteristics of purslane.

Weight loss was observed in both the leaves and stems of both purslane varieties, with the highest weight loss occurring at 15°C.

Overall, the findings suggest that proper temperature control is essential for preserving the quality and nutritional value of purslane after harvest. Further research in this area may provide additional strategies for optimizing the post-harvest handling of purslane and enhancing its marketability.

REFERENCES

Bataille P., Fournier A., 2001. Calcium Supply in Calcium Lithhiasis, Med.Nutr., 2001, 37, 9-12.

- Belitz H., Grosch D., Schieberle W., Food Chemistry, 3rd ed., Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2004.
- Byrne R., Mcandrews J. H., Pre-Columbian Purslane (*Portulaca oleracea* L.) in the New World Nature, Nature, 1975, 253, 726-727.
- Cai XF., Ge CH., Expression Analysis of Oxalate Metabolic Pathway Genes Reveals Oxalate Regulation Patterns in Spinach, Molecules, 2018, 23, 1-15
- Carvalho I. S., Teixeira M., Brodelius M., Effect of Salt Stress on Purslane and Potential Health Benefits: Oxalic Acid and Fatty Acids Profile, In The Proceedings of The International Plant Nutrition Colloquium XVI, USA, 2009
- Fontana E., Hoeberechts J., Nicola S., Cros V., Palmegiano G.B., Peiretti, P.G., Nitrogen Concentration and Nitrate/Ammonium Ratio Affect Yield And Changed The Oxalic Acid Concentration and Fatty Acid Profile of Purslane (*Portulaca oleracea* L.) Grown in Soilless Culture System, Journal of the Science of Food Agriculture, 2006, (86), 2417-2424.
- Kütük C., Topcuoğlu B., Etkinliği Yönünden Değişik Organik Gübreler İle Amonyum Nitratın Ispanak Kalite Ögeleri Üzerindeki Etkisinin Karşılaştırılması, Akdeniz Üni. Ziraat Fakültesi Dergisi, 1997, (10),70-80.
- Lara M.V., Disante K.B., Podestá F.E., Andreo C.S., Drincovich M.F. Induction of a Crassulacean Acid Like Metabolism in the C4 Succulent Plant, *Portulaca oleracea* L.: Physiological and Morphological Changes are Accompanied by Specific Modifications in Phosphoenolpyruvate Carboxylase, Photosynth. Res., 2003, (77),241–254.
- Mohamed AI, Hussein AS. Chemical composition of purslane (*Portulaca oleracea*). Plant Foods Hum Nutr. 1994 Jan;45(1):1-9. doi: 10.1007/BF01091224. PMID: 8146099.
- Moreau A.G., Savage G.P., Oxalate Content of Purslane Leaves and the Effect of Combining Them with Yoghurt or Coconut Products, Journal of Food Composition and Analysis, 2009, (22), 303-306.
- Okutani I., Sugiyama N., Relationship Between Oxalate Concentration and Leaf Position in Various Spinach Cultivars, Hort Science, 1994, 9 (29),1019-1021.
- Oliveira J.,Valentão P., Lopes R., Andrade P.B., Bento A., Pereira J.A., Phytochemical Characterization and Radical Scavenging Activity of *Portulaca oleraceae* L. Leaves and Stems, Microchemical Journal, 2009, 2 (92), 129 -134.
- Palaniswamy U.R., McAvoy R.J., Bible B.B., Oxalic Acid Concentrations in Purslane (*Portulaca oleracea* L.) is Altered By The Stage of Harvest ve the Nitrate to Ammonium Ratios in Hydroponics, Scientia Horticulturae, 2004, 102, 267-275.
- Petropoulos S. A., Karkanis A., Fernandes A., Barros L., Ferreira I.C.F.R., Ntatsi G., Petrotos K., Christos Lykas C., Ebrahim Khah E., Chemical Composition and Yield of Six Genotypes of Common Purslane (*Portulaca oleracea* L.): An Alternative Source of Omega-3 Fatty Acids. Plant Foods for Human Nutrition, 2015, 70 (4), 420- 426.

- Petropoulos S.A., Fernandes Â., Dias M.I., Vasilakoglou I.B., Petrotos K., Barros L., Ferreira I.C.F.R. Nutritional Value, Chemical Composition and Cytotoxic Properties of Common Purslane (*Portulaca oleracea* L.) in Relation to Harvesting Stage and Plant Part. Antioxidants (Basel). 2019 Aug 8;8(8):293. doi: 10.3390/antiox8080293. PMID: 31398846; PMCID: PMC6720689.
- Poeydomenge G.Y., Savage G.P., Oxalate content of Raw ve Cooked Purslane, Journal of Food, Agriculture and Enviroment, 2007, 5 (1) 124-128
- Rinaldi R., Amodia L.M., Colelli G., Effect of Temperature And Exogenous Ethylene on The Physiological and Quality Traits of Purslane (*Portulaca oleracea* L.) Leaves During Storage, Postharvest Biology and Technology, 2010, 58(2), 147-156.
- Toledo M.E.A., Ueda Y., Imohari Y., Ayaki M., L-Ascorbic Acid Metabolism and Vegetables in Short-Term Transport or Storage, University of California, Publication, 2003.
- Zık Akdeniz P., Semizotunda (*Portulaca oleracea* L.) Farklı Saklama Koşullarının Kalite ve Besin İçeriği Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri, İzmir, 2007, 202117.

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF YEAST-IMMOBILIZED
BACTERIAL CELLULOSE AND ITS USE IN DYE REMOVAL**
MAYA TUTUKLANMIŞ BAKTERİYEL SELÜLOZUN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU VE BOYA RENK GİDERİMİNDE KULLANIMI

Filiz BORAN

Dr., İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü
Dr., Inonu University, Arts and Science Faculty, Department of Biology

ORCID ID: 0000-0002-8801-7987

ÖZET

Bakteriyel selüloz (BS), ucuz ve doğal bir kültür ortamı olan peynir altı suyunda *Gluconacetobacter xylinus* B759 tarafından optimize edilmiş koşullar altında üretildi. Optimize edilmiş koşullar altında *Gluconacetobacter xylinus* B759 tarafından elde edilen en yüksek BS verimi 13,18 g/L idi. BS, maya tutuklanması için iyi ve pratik bir destek olduğundan, *Saccharomyces cerevisiae* hücreleri BS üzerine tutuklandı ve maya tutuklanmış BS yapıları, çeşitli enstrümental tekniklerle karakterize edildi. Ortaya çıkan BS yapısı ilk olarak FTIR ve X-ışını spektroskopileri ile doğrulandı. BS' nin FTIR analizinde, 3000-3600 cm⁻¹ de, selüloz birimleri üzerinde serbest -OH grubunun geniş bir H bağı bandı, 2830-2950 cm⁻¹ de alifatik C-H pikleri, 1580 cm⁻¹ ana zincir C-C gerilme titreşimi 1057 cm⁻¹ de eterik C-O-C gerilme titreşimi görüldü. BS yapısının X-ışını kırınımı (XRD) analizinde, özellikle 15° ve 22° 2θ değerlerinde ana selüloz pikleri olan 110 ve 200 pikleri net bir şekilde gözlemlendi. BS yapısının AFM ve SEM görüntülerinde belirgin bir lif yapısı belirlendi. Bu lif yapısında maya tutuklanması sonucu FTIR spektrumunda protein yapısından kaynaklanan pikler görüldü. XRD sonuçları ise daha amorf bir yapı gösterdi. Ayrıca SEM ve AFM analizlerinde maya hücreleri net bir şekilde gözlemlendi. Maya ile tutuklanmış BS' nin bir tekstil boyası olan Reaktif Mavi 171' in rengini giderme yeteneği de test edildi. 24 saat sonra renk giderme sonuçları, 12 parça maya tutuklanmış BS numunesi için statik ve çalkalanmış koşullar altında sırasıyla %25 ve %35 olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel selüloz, Maya, Peyniraltı suyu, Renk giderimi, Tutuklama.

ABSTRACT

Bacterial cellulose (BC) was produced in a cheese whey, a cheap and natural culture medium, by *Gluconacetobacter xylinus* B759, under optimized conditions. The highest BC yield obtained by *Gluconacetobacter xylinus* B759 under optimized conditions was 13.18 g/L. Because BC is good and practical support for yeast immobilization, *Saccharomyces cerevisiae* cells were immobilized on BC and yeast-immobilized BC structures were characterized by

various instrumental techniques. The resulting BC structure was first confirmed by FTIR and x-ray spectroscopies. In the FTIR analysis of BC, at 3000-3600 cm^{-1} , a wide H bonds band of free -OH group on the cellulose units, at 2830-2950 cm^{-1} aliphatic C-H peaks at 1580 cm^{-1} main chain C-C stretching vibration and at 1057 cm^{-1} etheric C-O-C stretching vibration were seen. In X-ray diffraction (XRD) analysis of the BC structure, the 110 and 200 peaks, which are the main cellulose peaks, were clearly observed, especially at 15° and 22° 2 θ values. A prominent fiber structure was determined in the AFM and SEM images of the BC structure. As a result of yeast arrest on this fiber structure, peaks originating from the protein structure were seen in the FTIR spectrum. The XRD results, on the other hand, showed a more amorphous structure. In addition, yeast groups were clearly observed in SEM and AFM analyses. Reactive Blue 171, textile dye, decolorization ability of yeast-immobilized BC was also tested. Color removal results after 24 hours were 25% and 35%, respectively, under static and agitated conditions for 12 pieces of yeast-immobilized BC samples.

Keywords: Bacterial cellulose, Yeast, Cheese whey, Dye decolorization, Immobilization.

1. INTRODUCTION

Cellulose, the most abundant biopolymer in nature, is mostly found in plants but some bacteria can also produce this polymer [1]. Plant cellulose is not pure and it is associated with lignin, pectin, hemicellulose and other substances. Therefore, additional purification processes are required to obtain pure [2,3]. Various chemicals must be used during the purification process of plant cellulose. These chemicals cause environmental pollution and also damage the structure of natural cellulose [4]. On the other hand, bacterial cellulose (BC) is pure and therefore, there is no need for hard chemicals to obtain the BC in pure form. Many bacterial species belonging to genera of *Gluconacetobacter* (formerly *Acetobacter*), *Achromobacter*, *Agrobacterium*, *Aerobacter*, *Azotobacter*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Sarcina*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Escherichia* and, etc. are reported as BC producers [5-8]. Gram-negative bacterium *Acetobacter xylinum* (now known as *Gluconacetobacter xylinus* or *Komagataeibacter xylinus*) could synthesize abundant cellulose [9,10]. *G. xylinus* is the most studied bacterium in BC production due to its high BC production capacity. In addition to the mentioned bacterial species, BC is also produced by the cell-free enzyme systems [11]. The effect of different sugars and other compounds are tested as carbon sources to induce BC production [12, 13]. BC obtained from this species is one of the most preferred classes of biopolymer recently [10,14]. It has important superior properties such as high purity, high crystallinity, a high degree of polymerization, a nano-structured work, excellent mechanical strength, large surface area, higher porosity, a high water holding capacity, and also good biocompatibility and biodegradability [5,15,16]. BC synthesis and extracellular transport are controlled both at the transcriptional and translational levels. Cellulose synthase operons (bcs operons) that code for the cellulose synthase (CS)

complex regulate the BC biosynthesis, extracellular transport and cellulose fibril structure formation. Therefore, it is possible to regulate these processes by regulating the expression of genes and proteins responsible from the BC synthesis and extracellular transport [17]. These superior properties make it as an interesting material in important areas such as medicine, food, and cosmetics, etc. [5,18,19]. The usability of BC as an immobilization agent for many industrially important microorganisms such as yeasts is being tested and these studies reveal that it can be an effective immobilization agent. *Saccharomyces cerevisiae* is the most preferred and studied model organism in molecular and cell biology and in many industrial processes [10, 20,21].

BC is commonly produced in Hestrin-Schramm (HS) medium [4]. However, this is an expensive medium [22]. The cost of production is an important problem affecting the industrial use of BC [23]. The use of agro-industrial wastes or by-products as the growth medium can make the industrial production process more economical [24]. Therefore, cheese whey can be used as an inexpensive and natural medium [25]. Thus, the industrial-scale production of the BC, which becomes difficult due to its high cost, can also be facilitated by using cheaper substrates [23,26]. Cheese whey, a by-product of cheese production, is a natural medium with high nutritional content [27]. It contains various compounds such as lactose, soluble proteins, lipids, mineral salts, lactic acid, citric acid, non-protein nitrogen compounds (urea and uric acid), and B group vitamins [28,29]. As I stated before, low-cost and high-efficiency BC production are very important in industrial applications. This can be achieved both by using inexpensive industrial wastes/raw materials and by optimizing the conditions and the factors such as incubation time, temperature, pH, carbon, and nitrogen sources [30,31].

In this study, the BC production ability of *G. xylinus* B759 in the cheese whey medium obtained from a local cheese factory in Malatya, Türkiye was investigated. The effect of different cultivation parameters such as incubation time, temperature, pH, and carbon and nitrogen sources on the BC production efficiency of this strain was also tested. Obtained BC and yeast-immobilized BC were characterized. The usability of this BC as immobilization support of *Saccharomyces cerevisiae* has also been studied. In addition, the dye decolorization ability of yeast-immobilized BC was determined.

2. RESULTS AND DISCUSSION

2.1. Production of BC

Cheese whey is a by-product produced during cheese production and it contains lactose and other carbohydrates (glucose, galactose, lactose, and arabinose). In addition, whey has high biological value because it contains various proteins, amino acids, vitamins, and organic acids [27]. Because cheese whey is a simple, inexpensive, and abundant medium, it can be used as the basal culture medium for BC production. Therefore, in this study, BC was produced in cheese whey medium. The obtained BC pellicles were purified, and weighed after

lyophilisation, and their yield was calculated as g/L. In Fig. 1 (a-c), the steps of BC production in cheese whey medium can be seen.

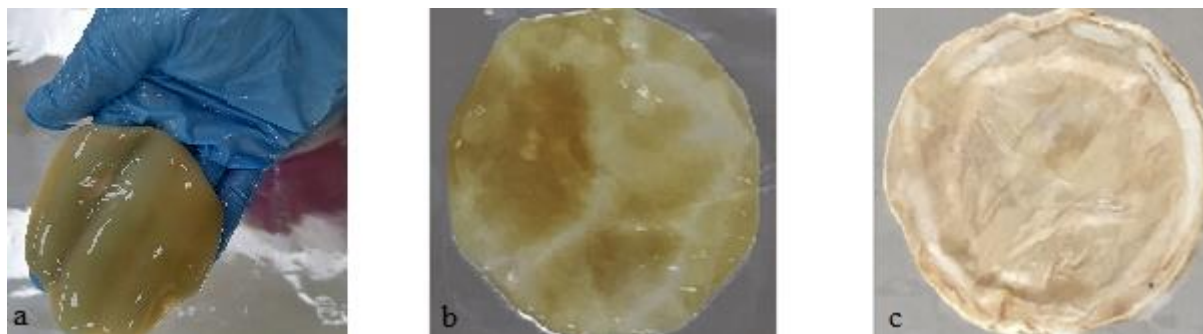


Fig. 1. The steps of BC production in cheese whey medium a- wet BC, b-Purified BC, c-Dried BC

2.2. Optimization of Culture Conditions for BC production

The optimization of culture conditions is very important for the production of a high amount of BC pellicles. Different factors such as incubation time, temperature, pH, and carbon and nitrogen sources were tested to obtain the highest yield of BC. Firstly, the effect of incubation time on BC production was determined. As shown in Fig. 2a, the maximum yield was obtained on the 10th day. While 1.59 g/L BC pellicle was obtained on the 3rd day, it was 3.16 g/L for 10 days of incubation at 30 °C, statically.

The type and amount of carbon and nitrogen sources in the culture medium are also effective on the BC production [32]. The carbon source is an essential component that enhances cell growth and metabolism during BC synthesis [33]. Therefore, glucose, fructose, and sucrose were added to cheese whey media at different concentrations (0.5, 1.0, 2.0 g/40 mL) for testing their possible effect on BC production and cultures were incubated at 30 °C for 10 days (Fig. 2b). Glucose addition positively affected the BC production activity of this bacterium. Fructose addition also induced the BC production but sucrose addition resulted in low BC production. The highest BC amount was obtained from the medium containing 0.5 g glucose per 40 mL cheese whey as 5.62 g/L (Fig. 2b). Therefore, 0.5 g glucose in a 40 mL medium was determined as the best carbon amount for BC production.

Temperature is also an important factor for high product formation [19]. To determine the effect of temperature on BC production, different temperature values in the range of 25-35 °C were tested. As shown in Fig. 2c, the optimum temperature for BC production was 30 °C and the BC value obtained at this temperature was 7.63 g/L.

Initial pH is an important factor for BC production. Therefore, pHs of the cheese whey media containing 0.5 g glucose were adjusted to the range of pH 3.0-9.0, and the effect of pH on BC

production was tested (Fig. 2d). As the pH increased, the amount of BC obtained also increased. As shown in Fig. 2d the highest BC amount was 13.18 g/L at pH 7.0. No BC formation was observed at pH 3.0. and pH 9.0.

Nitrogen constitutes 8-14% of the dry weight of bacteria and is the main component of proteins required for cell metabolism [34]. However, nitrogen sources did not show any positive effect on BC production activity of the bacterium (Fig. 2e).

The optimal medium and the optimum culture conditions for a high amount of BC production were determined as 10 days incubation time, 30 °C temperature, 7.0 pH, and 0.5 g glucose in 40 mL cheese whey medium.

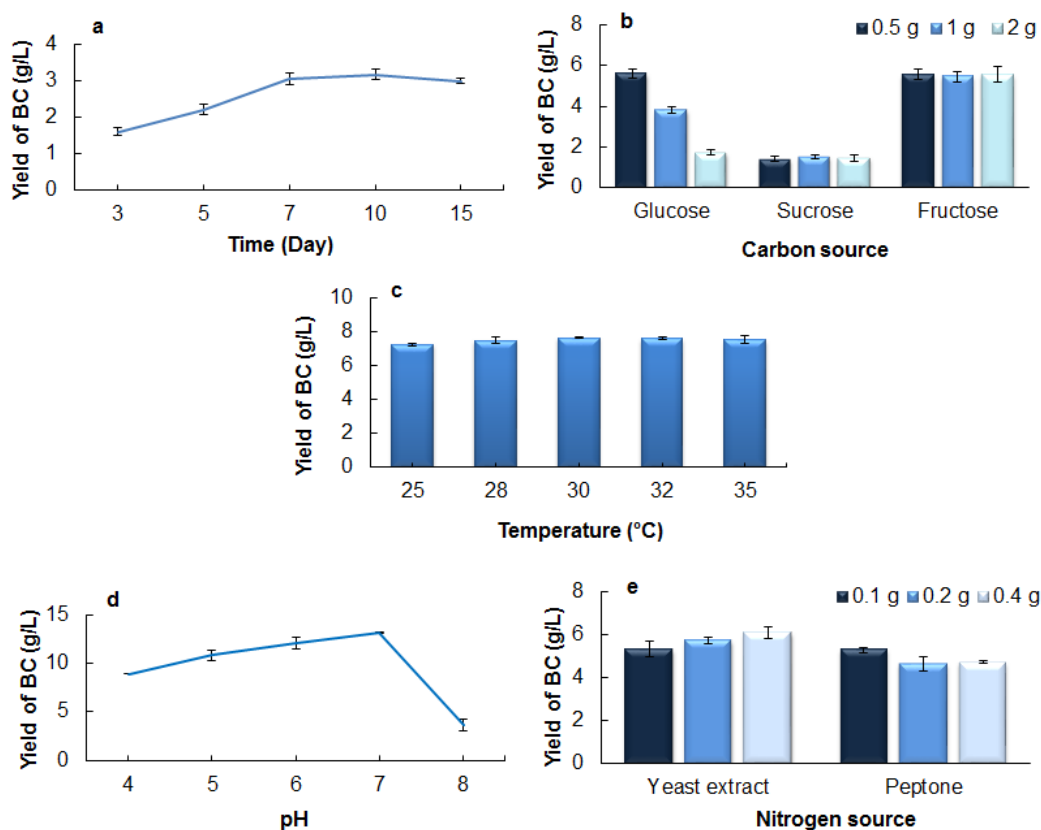


Fig. 2. The effect of incubation time (a), carbon sources (b), temperature (c), pH (d), and nitrogen sources (e) on BC production

2.3. Immobilization of Yeast Cells on BC

BC can be good support for cell immobilization thanks to its high crystallinity, high water holding capacity, porous structure, better mechanical properties, and biocompatibility [36]. As support, BC can be used for the immobilization of various enzymes, as well as for the immobilization of industrially important microorganisms such as yeasts [10,20]. Therefore, in

this study, BC produced by *G. xylinus* in cheese whey medium under optimized conditions was used as a support for the immobilization of *S. cerevisiae* and Fig. 3 shows the microscopic images of lyophilized BC without yeast and *S. cerevisiae* immobilized BC samples stained with the basic staining method.

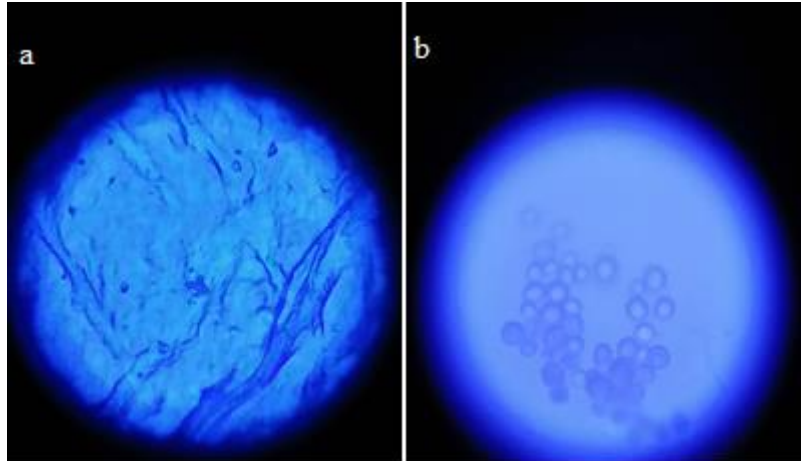


Fig. 3. The microscopic images of lyophilized BC without yeast (a) and *S. cerevisiae* immobilized BC (b) stained with the basic staining method.

2.4. Chemical, Morphological and Thermal Characterization of Pure and Yeast-Immobilized BC Samples

Fig. 4 shows the Scanning electron micrographs (SEM) of the pure cellulose samples obtained from the cheese whey medium. SEM analysis of BC was performed with lyophilized BC pellicle under $20000 \times$ and $40000 \times$ magnifications. From the SEM images, it could be seen that the BC pellicle had a reticulated structure. The average fibril diameter of the pure cellulose sample obtained from the cheese whey medium was measured as 123.7 nm. Furthermore, yeast cells immobilized on cellulose were also proven by SEM images (Fig. 5).

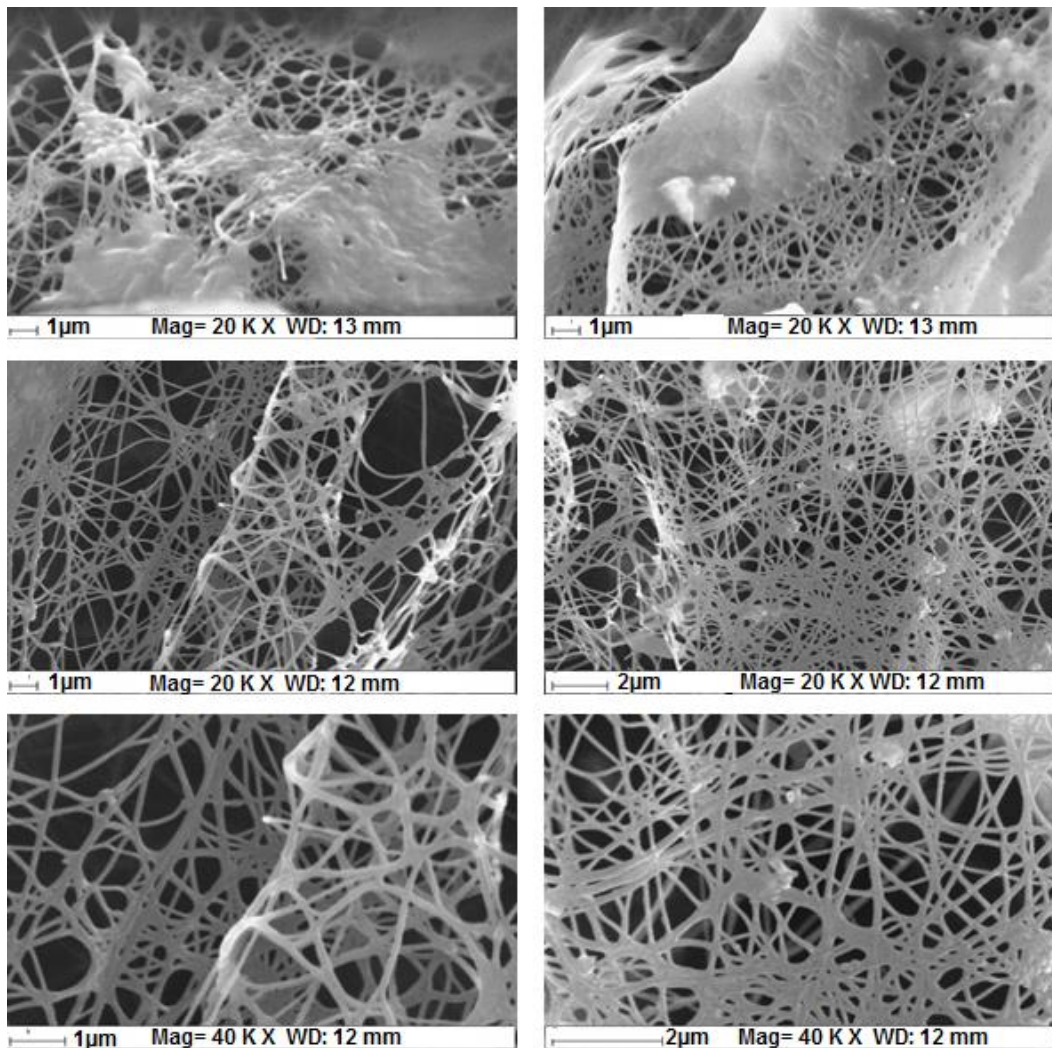


Fig. 4. Scanning electron micrographs of the pure cellulose sample: a- (20,000 ×) and b- (40,000 ×) (EHT= 20.00 KV, Signal A: SE1 for all figures)

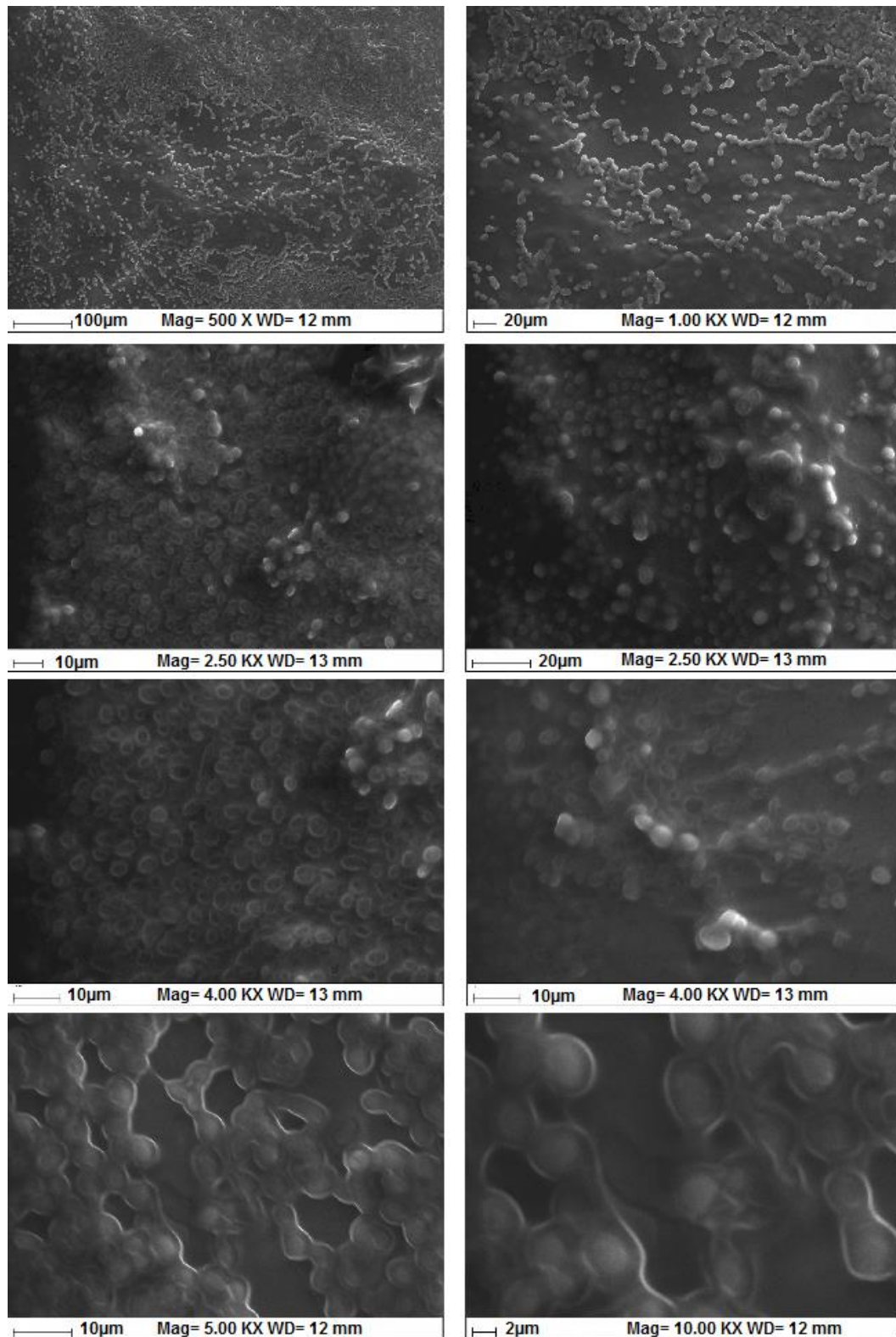


Fig. 5. Scanning electron micrographs of the immobilized yeast cells on pure cellulose sample, in different magnifications (EHT= 20.00 kV, Signal A= SE1 for all figures)

Structural characterizations of pure cellulose and yeast-immobilized cellulose samples were determined by Fourier transformed infrared spectrophotometer. Obtained infrared spectra were given in Fig. 4 comparatively. In the spectrum of pure cellulose structure, a wide H bonds band of free -OH group on the cellulose units was seen in the range of 3000-3600 cm^{-1} . Aliphatic C-H peaks in cellulose units were observed in the range of 2830-2950 cm^{-1} . Main chain C-C stretching vibration was observed at 1580 cm^{-1} . The etheric C-O-C stretching vibration in the cellulose structures was detected as a severe peak at 1057 cm^{-1} . In addition, CH stretching vibration at 888 cm^{-1} and CH out-of-plane bending vibration at 559 cm^{-1} confirmed the obtained structure.

Fig. 6 shows the FTIR spectrum of the yeast-immobilized cellulose samples. Along with the binding of yeast structures, on this spectrum, a peak originating from protein structures was observed at approximately 1750 cm^{-1} . In addition, the effect of yeast structures on the spectrum was observed on the aliphatic methyl and H bond peaks. Methyl bond strength increased, but H bond strength decreased. The peaks were observed more broadly. All these findings prove that the desired structure was obtained.

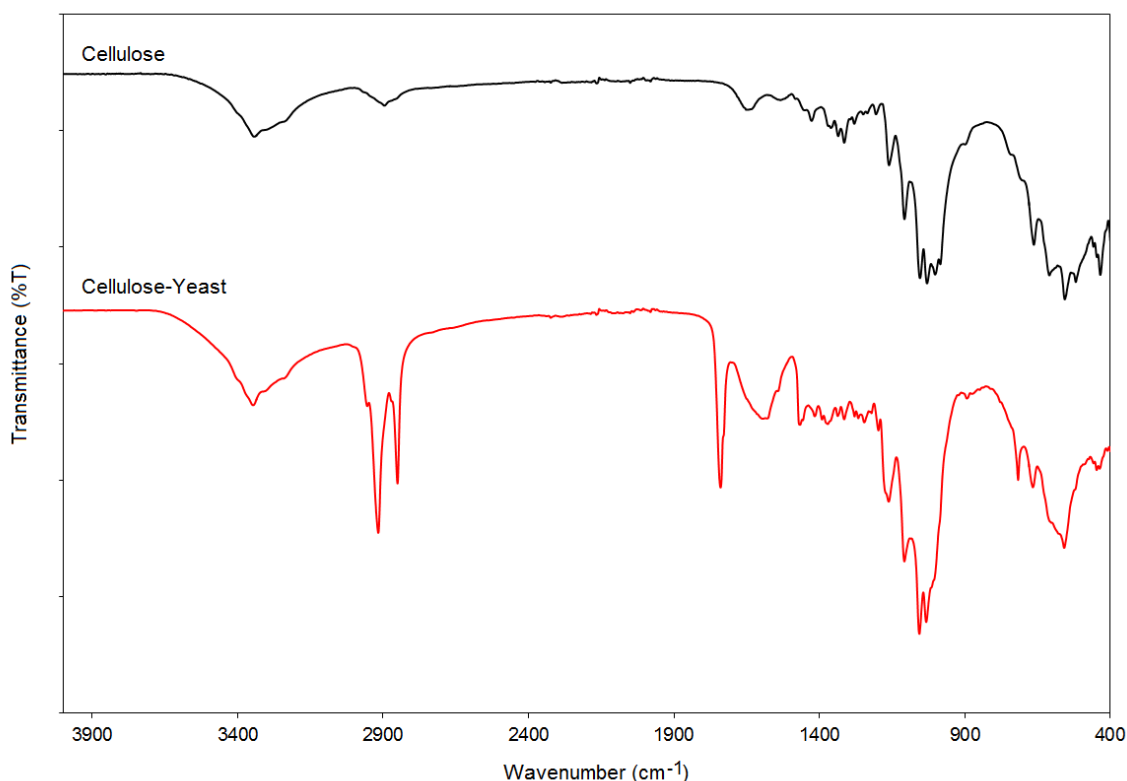


Fig. 6. FTIR spectra of pure cellulose and yeast-immobilized cellulose structures

2.5. The Crystallinity of the Obtained Cellulose Structures

The degree of crystallinity of the obtained cellulose structures and the effects of yeast structures on the crystal system was examined with XRD analysis. Obtained XRD results were given in

Fig. 7. When the XRD analysis of the pure BC structure was examined, although it has an amorphous appearance, the two peaks were clearly seen in the structure. Two dominant peak regions were seen in the XRD analysis. These peak regions indicate the presence of Type I and Type II cellulose structures. In XRD analysis, type I cellulose shows peaks of approximately $18^\circ \leq 2\theta \leq 20^\circ$ in the amorphous region and approximately $21^\circ \leq 2\theta \leq 25^\circ$ in the crystalline region [35]. In the XRD end of the type II cellulose structure, $10^\circ \leq 2\theta \leq 15^\circ$ peaks in the amorphous region and $18^\circ \leq 2\theta \leq 22^\circ$ peaks in the crystalline region are observed [35]. Type I Cellulose confirms the microbial cellulose structure. Due to the cellulose structure, the 110 and 200 peaks, which are the main cellulose peaks, were clearly seen, especially at 15° and 22° 2θ values [35,36]. In addition, a wide band originating from amorphous regions was observed at 19.48° . On the other hand, in the XRD analysis of the cellulose sample with yeast structure, a more amorphous image appeared. This is due to the yeast covering the surface regions, and the change in this spectrum proves the existence of the yeast structure. In order to determine this change more clearly, the % crystallinity values of pure cellulose fiber structure and yeast-arrested cellulose structures were calculated. Equation 1 was used to calculate the % crystallinity.

$$C=100.(I_{200}-I_{non})/I_{200}$$

According to this equation, the crystallinity value was calculated as 79.07% for the pure cellulose structure. This value was seen as 72.51% after yeast immobilization. This decrease indicates that the amorphous character increases with the binding of the yeast structure.

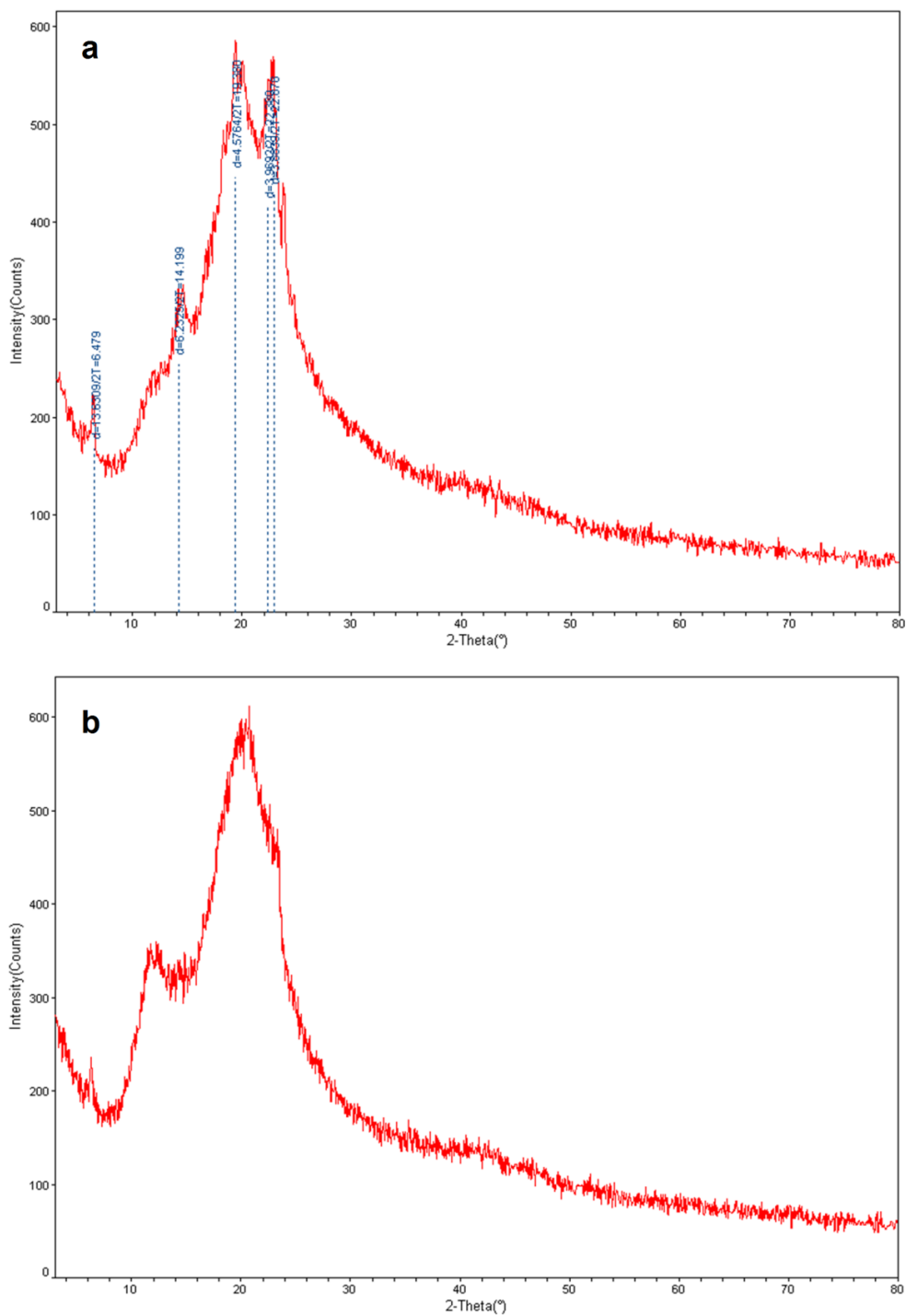


Fig. 7. X-ray spectra of pure cellulose (a) and yeast-immobilized cellulose (b) structures

To visualize the yeast layers on the surface in more detail, AFM images of pure cellulose and yeast-immobilized cellulose surfaces were obtained at different magnifications (Fig. 8). When the AFM images of the pure cellulose structure were examined, the cellulose fiber structures were clearly seen. Fibers generally showed regular fiber structures in the 100-200 nm range. The surface was quite cavitated surface roughness varies between 50-80 nm. Yeast arrested on

these surfaces was clearly selected on the surface in the form of pyramidal cones. Especially at high magnifications, the surface roughness up to 150 nm was due to the yeast structures on the surface. Yeasts were seen attached in zones of approximately 10 μm , especially on fiber structures.

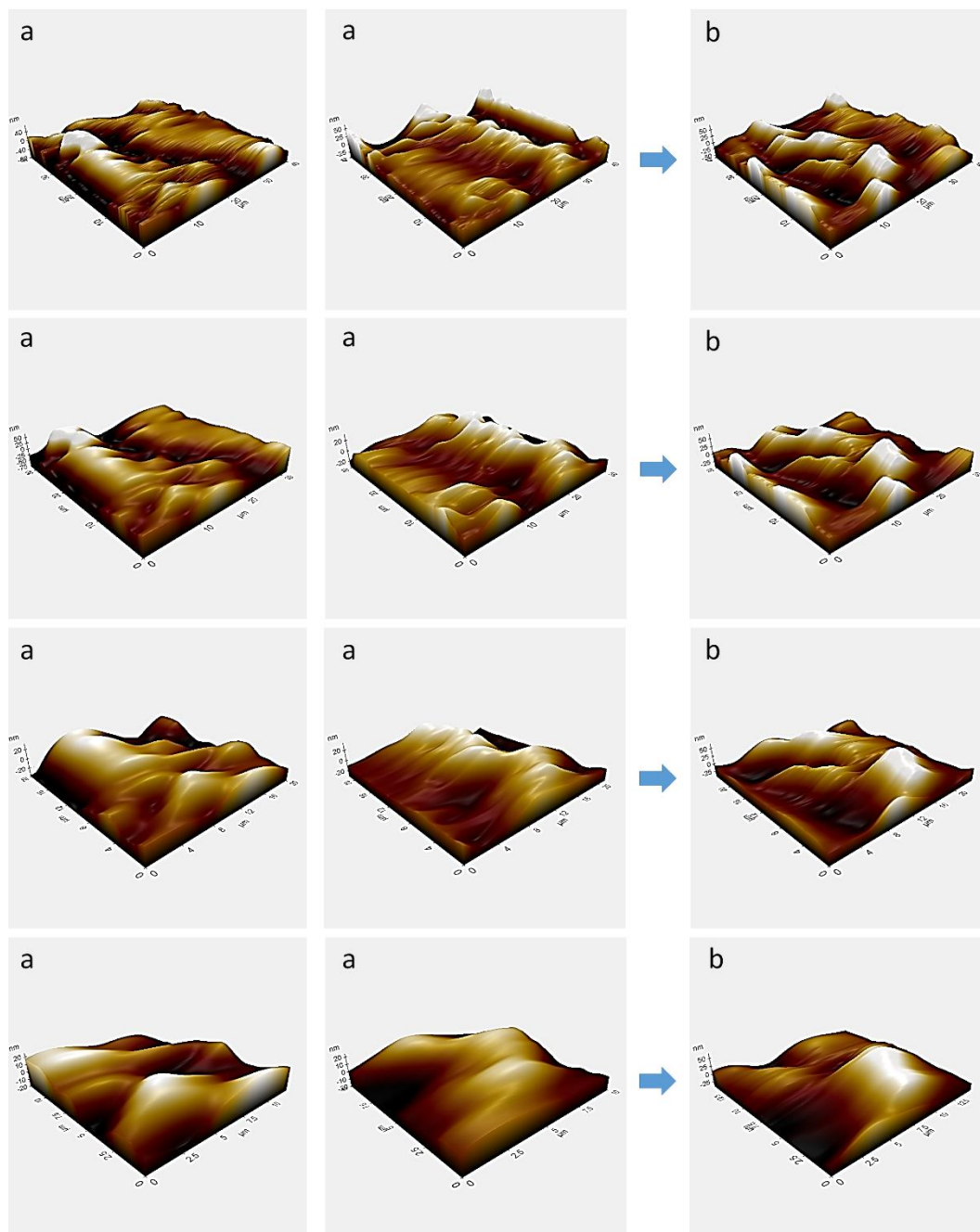


Fig. 8. AFM structures of cellulose fiber (a) and yeast-immobilized cellulose (b) structures with different magnification

DTA and TGA analyses were performed to determine the effect of yeast structures attached to the surface on the thermal properties of cellulose fiber structures. The obtained TGA

thermograms were given in Fig. 9. According to Fig. 9, thermal degradation of the pure cellulose structure occurred as 3-stage weight loss. The firstly weight loss stem from evaporation of water from BC structure at around 100°C [7]. The second weight loss started at around 200 °C. This weight loss due to the deterioration of the cellulose main chain structure was approximately 70% of the weight loss value and ends at around 380 °C. The third weight loss was in the range of about 380-600 °C. This weight loss was around 18% and is due to carbonization. When yeast is arrested on this structure, the decomposition temperature of the obtained structure decreases. The onset of degradation was observed around 160 °C. The first weight loss was around 160-350 °C. Degradation of proteins and cellulosic unit in yeast structure was observed together. A second weight loss was observed around 350-420 °C. This is due to the degradation of aromatic structures in the yeast structure. At around 420-530 °C, carbonization of the cellulose structure was observed.

DTA thermograms were taken to confirm the TGA findings (Fig. 10). In these thermograms, two main exotherm regions were seen in the cellulose fiber structure. The first exotherm appeared as a broad band around 300-400 °C. The second exotherm was in the form of an exotherm region with many peaks around 400-590 °C. When yeast was included in the structure, 3 basic exotherm zones were seen. The first exotherm zone started at 268 °C and ended at 388 °C. The second exotherm zone started at 388 °C and ended at about 450 °C. The last exotherm was observed between 450-540 °C. The second exotherm is seen only in the yeast-retained structure and is due to the yeast structure. Also, the first degradation peak energy decreased from 1.56 kJ/g to 1.19 kJ/g in the yeast-retained structures. In addition, the initial decomposition temperature decreased by about 50 °C. All these changes prove the existence of yeast in the structure.

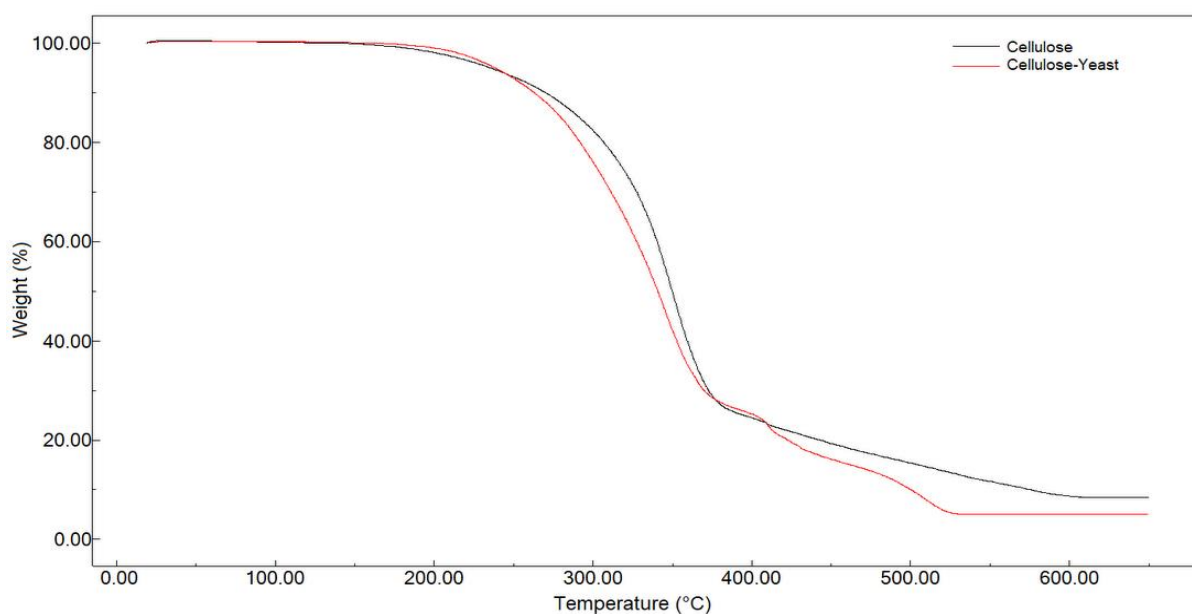


Fig. 9. TGA thermograms of pure cellulose and yeast-immobilized cellulose structures

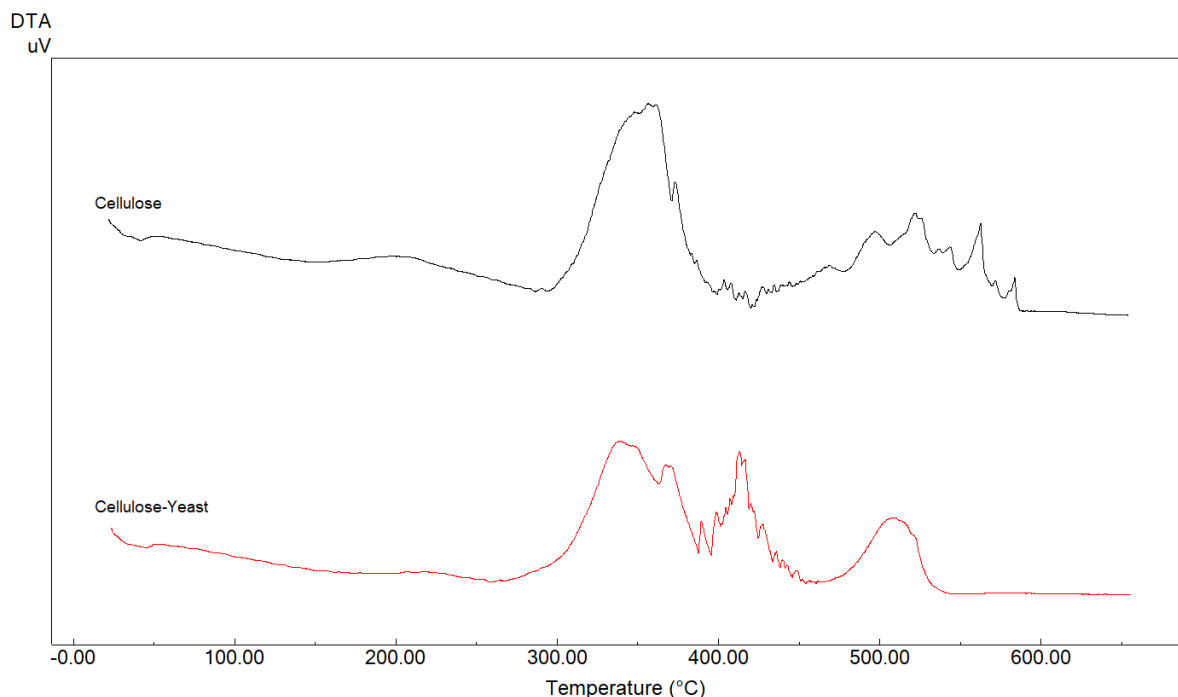


Fig. 10. DTA thermograms of pure cellulose and yeast-immobilized cellulose structures

2.6. Dye Decolorization with Immobilized *S. cerevisiae*

The *S. cerevisiae* cells were immobilized on lyophilized BC pieces and their RB 171 dye decolorization activity was tested. For this aim, various amounts of yeast-immobilized BC samples (3, 6, and 12 pieces of BC samples in 0.5 cm sizes) were incubated in RB 171 dye solutions at 30° C for 24 h under static and also agitated conditions. As shown in Fig. 11a, RB 171 dye decolorization activities of these 3 pieces, 6 pieces, and 12 pieces yeast-immobilized BC samples were 1%, 12%, and 25% and 12%, 24%, and 35% under static and agitated conditions after 24 h, respectively. Fig. 11b and 11c show the photographs of the RB 171 dye solutions incubated with yeast-immobilized BC samples under static and agitated conditions.

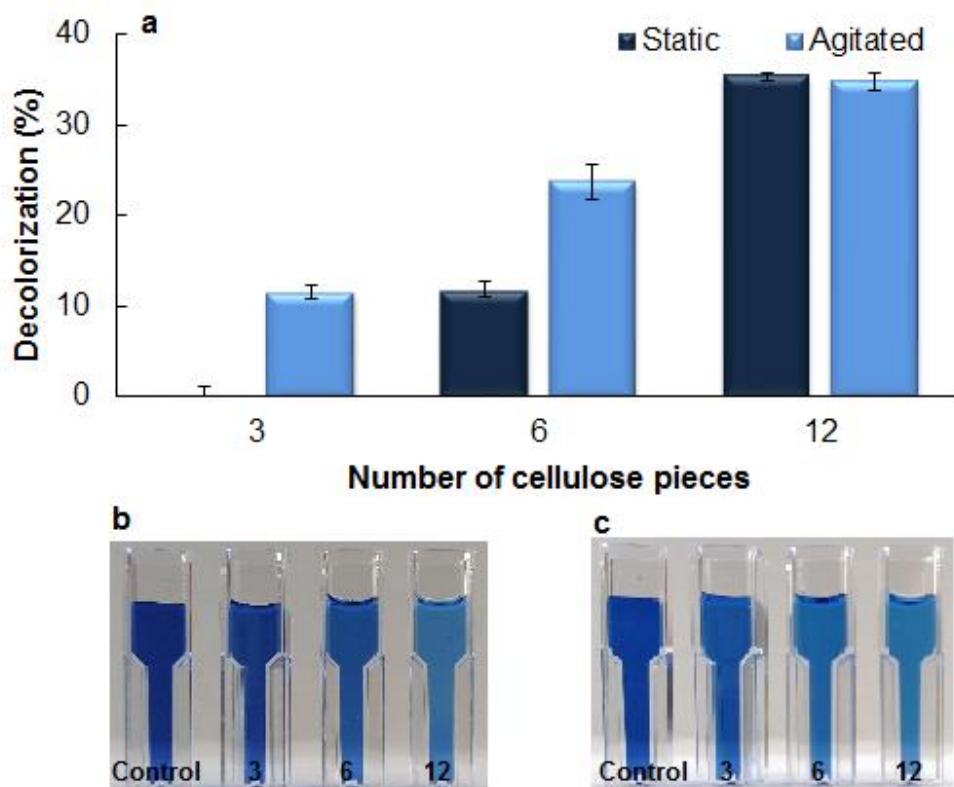


Fig. 11. Decolorization of RB 171 by yeast immobilized on different amounts of BC samples (3, 6, 12 pieces) under static and agitated conditions (a), Photographs of the decolorized Reactive Blue 171 dye solutions (from left to right: control-untreated textile dye solution, dye solutions decolorized with 3, 6 and 12 pieces of yeast-immobilized BC samples) under static (b) and agitated (c) conditions

3. CONCLUSION

The results of the study showed that *G. xylinus* B759 has a high BC production potential in cheese whey medium. Using cheap and natural medium is an economic, effective, and environmentally friendly method for the production of BC. The BC which produced in cheese whey medium was detected as a good support for yeast immobilization. The chemical, morphological and thermal analyses indicated that the yeast cells can be successfully immobilized on this BC. The decolorization results showed that this immobilized yeast could be used to decolorize the textile dyes. The decolorization of dyes by immobilized yeast on BC may be an effective and promising solution to solve the environmental pollution problem, with such a cheap, efficient, and environmentally friendly application.

Acknowledgements

This study was supported by Inonu University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project No: FBA-2019-1797).

REFERENCES

- [1] Lynd LR, Weimer PJ, Zyl, W.H, Pretorius IS (2002) Microbial cellulose utilization: fundamentals and biotechnology. *Microbiol Mol Biol Rev* 66 (3): 506-577. <https://doi.org/10.1128/MMBR.66.3.506-577.2002>
- [2] Cacicedo ML, M. Castro C, Servetas I, Bosnea L, Boura K, Tsafraikidou P, Dima A, Terpou A, Koutinas A, Castro GR (2016) Progress in bacterial cellulose matrices for biotechnological applications. *Bioresour Technol* 213: 172-180. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.02.071>
- [3] Islam MU, Ullah MW, Khan S, Shah N (2017) Strategies for cost-effective and enhanced production of bacterial cellulose. *Int J Biol Macromol* 102: 1166–1173. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.110>
- [4] Çakar F, Katı A, Özer I, Demirbağ DD, Şahin F, Aytekin AÖ (2014) Newly developed medium and strategy for bacterial cellulose production *Biochem Eng J* 92: 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2014.07.002>
- [5] Hungund B, Prabhu S, Shetty C, Acharya S, Prabhu V, Gupta SG (2013) Production of bacterial cellulose from *Gluconacetobacter persimmonis* GH-2 using dual and cheaper carbon sources. *J Microb Biochem Technol* 5: 031-033. <https://doi.org/10.4172/1948-5948.1000095>
- [6] Huang Y, Zhu C, Yang J, Nie Y, Chen C, Sun D (2014) Recent advances in bacterial cellulose. *Cellulose* 21: 1-30. <https://doi.org/10.1007/s10570-013-0088-z>
- [7] Ullah MW, Ul-Islam M, Khan S, Kim Y (2016) Structural and physico-mechanical characterization of bio-cellulose produced by a cell-free system, *Carbohydr Polym* 136: 908–916. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.10.010>
- [8] Ullah H, Badshah M, Mäkilä E, Salonen J, Shahbazi MA, Santos HA, Khan T (2017) Fabrication, characterization and evaluation of bacterial cellulose-based capsule shells for oral drug delivery. *Cellulose* 24: 1445-1454. <https://doi.org/10.1007/s10570-017-1202-4>
- [9] Karahan AG, Akoğlu A, Çakır İ, Kart A, Çakmakçı ML, Uygun A, Göktepe F (2011) Some properties of bacterial cellulose produced by new native strain *Gluconacetobacter* sp. A06O2 obtained from turkish vinegar. *J Appl Polym Sci* 121: 1823:1831. <https://doi.org/10.1002/app.33818>
- [10] Żywicka A, Banach A, Junka AF, Drozd R, Fijalkowski K (2019) Bacterial cellulose as a support for yeast immobilization – Correlation between carrier properties and process efficiency *J Biotechnol* 291: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2018.12.010>
- [11] Ullah MV, Ul-Islam M, Khan S, Kim Y, Park JK (2015) Innovative production of bio-cellulose using a cell-free system derived from a single cell line, *Carbohydr Polym* 132: 286–294. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.06.037>
- [12] Gama M, Gatenholm P, Klemm D (2013) *Bacterial NanoCellulose A Sophisticated Multifunctional Material* Taylor & Francis CRC Press .<https://doi.org/10.1201/b12936>
- [13] Ullah H, Santos HA, Khan T (2016) Applications of bacterial cellulose in food, cosmetics and drug delivery. *Cellulose* 23: 2291-2314. <https://doi.org/10.1007/s10570-016-0986-y>

- [14] Ross P, Mayer R, Benziman M (1991) Cellulose biosynthesis and function in bacteria. *Microbiol Rev* 55(1): 35-58. <https://doi.org/10.1128/mr.55.1.35-58.1991>
- [15] Yamanaka S, Watanabe K, Kitamura N, Iguchi M, Mitsuhashi S, Nishi Y, Uryu M (1989) The structure and mechanical properties of sheets prepared from bacterial cellulose. *J Mater Sci* 24: 3141–3145. <https://doi.org/10.1007/BF01139032>
- [16] Bagewadi ZK, Bhavikatti JS, Muddapur UM, Yaraguppi DA (2020) Statistical optimization and characterization of bacterial cellulose produced by isolated thermophilic *Bacillus licheniformis* strain ZBT2. *Carbohydr Res* 491: 107979. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.107979>
- [17] Manan S, Ullah MW, Ul-Islam M, Shi Z, Gauthier M, Yang G (2022) Bacterial cellulose: Molecular regulation of biosynthesis, supramolecular assembly, and tailored structural and functional properties, *Prog Mater Sci* 129: 100972. <https://doi.org/10.1007/s11814-020-0524-3>
- [18] Buruaga-Ramiro C, Valenzuela SV, Valls C, Roncero MB, Pastor FIJ, Díaz P, Martínez J (2020) Development of an antimicrobial bioactive paper made from bacterial cellulose *Int J Biol Macromol* 158: 587-594. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.234>
- [19] Fernandes IAA, Pedro AC, Ribeiro VR, Bortolini DG, Ozaki MSC, Maciel GM, Haminiuk CWI (2020) Bacterial cellulose: From production optimization to new applications *Int J Biol Macromol* 164: 2598–2611. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.255>
- [20] Żywicka A, Peitler D, Rakoczy R, Junka AF, Fijalkowski K (2016) Wet and dry forms of bacterial cellulose synthesized by different strains of *Gluconacetobacter xylinus* as carriers for yeast immobilization. *Appl Biochem Biotechnol* 180:805–816. <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2134-4>
- [21] Johnson EA, Echavarri-Erasun C (2011) Yeast Biotechnology, The yeasts Elsevier Chapter 3, 21-44. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52149-1.00003-3>
- [22] Ghozali M, Meliana Y, Chalid M (2021) Synthesis and characterization of bacterial cellulose by *Acetobacter xylinum* using liquid tapioca waste *Mater Today: Proc* 44: 2131–2134. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.12.274>
- [23] Çoban EP, Biyik H (2011) Evaluation of different pH and temperatures for bacterial cellulose production in HS (Hestrin-Scharmm) medium and beet molasses medium *Afr J Microbiol Res* 5(9): 1037-1045. <https://doi.org/10.5897/AJMR11.008>
- [24] Ul-Islam M, Ullah MW, Khan S, Park JK, (2020) Production of bacterial cellulose from alternative cheap and waste resources: A step for cost reduction with positive environmental aspects, *Korean J Chem Eng* 37(6): 925-937. <https://doi.org/10.1007/s11814-020-0524-3>
- [25] Battad-Bernardo E, McCrindle SL, Couperwhite I, Neilan BA (2004) Insertion of an *E. coli lacZ* gene in *Acetobacter xylinus* for the production of cellulose in whey. *FEMS Microbiol Lett* 231: 253-260. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(04\)00007-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(04)00007-2)

- [26] Carreira P, Mendes JAS, Trovatti E, Serafim LS, Freire SR, Silvestre AJD, Neto CP (2011) Utilization of residues from agro-forest industries in the production of high value bacterial cellulose *Bioresour Technol* 102: 7354–7360. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2011.04.081>
- [27] Revin V, Liyaskina E, Nazarkina M, Bogatyreva A, Shchankin M (2018) Cost-effective production of bacterial cellulose using acidic food industry by-products. *Braz J Microbiol* 49: 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.12.012>
- [28] Siso MIG (1996) The biotechnological utilization of cheese whey: A review. *Bioresour Technol* 57: 1-11. [https://doi.org/10.1016/0960-8524\(96\)00036-3](https://doi.org/10.1016/0960-8524(96)00036-3)
- [29] Prazeres AR, Carvalho F, Rivas J (2012) Cheese whey management: A review *J Environ Manage* 110: 48-68. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.05.018>
- [30] Shi Z, Zhang Y, Phillips GO, Yang G (2014) Utilization of bacterial cellulose in food. *Food Hydrocoll* 35: 539-545. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.07.012>
- [31] Azeredo HMC, Barud H, Farinas CS, Vasconcellos VM, Claro AM (2019) Bacterial cellulose as a raw material for food and food packaging applications. *Front. Sustain. Food Syst.* 3:7. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00007>
- [32] Szymańska-Chargot M, Cybulska J, Zdunek A (2011) Sensing the structural differences in cellulose from apple and bacterial cell wall materials by Raman and FT-IR spectroscopy. *Sensors* 11: 5543-5560. <https://doi.org/10.3390/s110605543>
- [33] Yim SM, Song JE, Kim HR (2017) Production and characterization of bacterial cellulose fabrics by nitrogen sources of tea and carbon sources of sugar. *Process Biochem* 59: 26–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.procbio.2016.07.001>
- [34] Chawla PR, Bajaj IB, Survase SA, Singhal RS (2009) Microbial cellulose: Fermentative production and applications *Food Technol Biotechnol* 47(2): 107–124.
- [35] Leal ANR, Limal ACA, Azevedo MGFA, Santos DKDN, Zaidan LEMC, Lima VF, Filho IJC (2021) Removal of Remazol Black B dye using bacterial cellulose as an adsorbent. *Sci Plena* 17: 034201. <https://doi.org/10.14808/sci.plena.2021.034201>
- [36] Salari M, Khiabani MS, Mokarram RR, Ghanbarzadeh B, Kafil HS (2019) Preparation and characterization of cellulose nanocrystals from bacterial cellulose produced in sugar beet molasses and cheese whey media. *Int J Biol Macromol* 122: 280-288. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.136>

**BALIKESİR YÖRESİNDE YETİŞTİRİLEN KIL KEÇİ OĞLAKLARINDA BÜYÜME
ÖZELLİKLERİ**

GROWTH CHARACTERISTICS OF KIL GOAT KIDS RAISED IN BALIKESİR REGION

Orhan KARADAĞ

Dr., Muş Alparslan Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Hayvansal Üretim ve Teknolojileri Bölümü
Dr., Muş Alparslan University, Faculty of Applied Sciences, Department of Animal Production and Technologies

ORCID ID: 0000-0001-7515-9671

ÖZET

Kırsalda yaşayan insanların önemli bir geçim kaynağı olan Kıl keçi, aynı zamanda Türkiye keçi popülasyonunun da %97'sini oluşturmaktadır. Keçi yetiştiriciliği gerek ekonomik katkısı gerekse yüzyıllardır süregelen kültürel katkısı bakımından çok önemlidir ve yerel istihdam anlamında ele alınmalıdır. Bu sebeple yürütülen ıslah çalışmaları, zor koşullarda yaşayan yetiştiricilerin daha fazla gelir elde etmesine ve Türkiye'nin farklı bölgelerine uyum sağlamış bu yerli ırkın verim özelliklerinin belirlenmesine katkı sağlamaktadır.

Diğer çiftlik hayvanlarında olduğu gibi keçi yetiştiriciliğinde de karlı bir üretim, yıl içerisinde doğan sağlıklı yavrular ve bu yavruların ileriki dönemlerdeki yaşama güçleri ve normal gelişimleri ile sağlanabilir. Keçilerde doğum-sütten kesim dönemi oğlak ölümlerinin en fazla olduğu dönem olarak göze çarpmaktadır. Bu sebeple bu dönemde oğlakların gelişmelerinin iyi izlenmesi ve kayıpları önleyecek tedbirlerin alınması, elde edilen oğlak sayısını artıracaktır.

Bu çalışmada "Halk Elinde Hayvan Islahı Ülkesel Projesi" kapsamında Balıkesir İlinde Kıl Keçisi Islahı Projesi kapsamında 37 yetiştiricide toplam 9706 keçiden alınan 5 yıllık veriler değerlendirilmiştir. Bu süreçte doğan toplam 9894 baş oğlağın doğumdan sütten kesime kadar (120 gün) geçen dönemdeki büyüme performansları belirlenmiştir. Doğum ağırlığı ortalamaları sırasıyla, erkek ve dişi oğlaklarda $2,65 \pm 0,114$ kg ve $2,61 \pm 0,114$ kg, tek ve ikiz doğan oğlaklarda $3,01 \pm 0,006$ kg ve $2,73 \pm 0,030$ kg, ($P < 0.01$), oğlakların sütten kesim dönemi canlı ağırlık ortalamaları erkek ve dişi oğlaklarda sırasıyla $16,63 \pm 0,670$ kg ve $16,38 \pm 0,671$ kg olarak istatistiki bakımdan önemli bulunmuştur ($P < 0.01$). Doğum tipine göre sütten kesim dönemindeki canlı ağırlık ortalamaları tek ve ikizlerde sırasıyla $16,21 \pm 0,177$ kg ve $15,41 \pm 0,037$ kg ($P < 0.01$), oğlakların doğumdan sütten kesim dönemine kadar günlük canlı ağırlık kazançları erkek ve dişi oğlaklarda sırasıyla $160 \pm 0,749$ g ve $150 \pm 0,749$ g, tek ve ikizlerde $150 \pm 0,198$ g ve $104 \pm 0,041$ g olarak hesaplanmıştır ve ortalamalar arasındaki farklar istatistiki olarak önemlidir ($P < 0.01$). Oğlakların doğum ağırlığı, sütten kesim dönemi canlı ağırlığı ve doğum-sütten kesim dönemi günlük canlı ağırlık kazançlarına yılın etkisi de istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($P < 0.01$).

Anahtar Kelimeler: Kıl keçisi, oğlak, canlı ağırlık, büyüme özellikleri

ABSTRACT

The hair goat, which is an important source of income for people in rural areas, also accounts for 97% of Turkey's goat population. Goat breeding is very important both in terms of its economic and centuries-old cultural contribution and should be considered in terms of local employment. For this reason, the breeding studies conducted help breeders living in difficult conditions to earn more income and determine the productivity characteristics of this local breed, which has adapted to different regions of Turkey.

As with other livestock, profitable production in goat breeding is ensured by healthy offspring born during the year and the viability and normal development of these offspring in the future. The period between birth and weaning of kids is the time with the highest mortality rate in kids. Therefore, it is important to carefully monitor the development of kids during this period and take precautions to avoid losses and increase the number of kids produced.

In this study, the five-year data of a total of 9706 goats from 37 breeders under the "National Livestock Breeding Project" in Balıkesir Province were analyzed. The growth performances of a total of 9894 kids born during 5 years were determined from birth to weaning (120 days). The mean birth weight was 2.65 ± 0.114 kg for male and 2.61 ± 0.114 kg for female kids, and 3.01 ± 0.006 kg and 2.73 ± 0.030 kg for singles and twins, respectively ($P < 0.01$). The mean live weight of kids at weaning was 16.63 ± 0.670 kg for males and 16.38 ± 0.671 kg for females ($P < 0.01$). Depending on birth type, mean live weight at weaning was 16.21 ± 0.177 kg in singles and 15.41 ± 0.037 kg in twins ($P < 0.01$). Daily live weight gain from birth to weaning was 160 ± 0.749 g in males and 150 ± 0.749 g in females and 150 ± 0.198 g and 140 ± 0.041 g in singles and twins, respectively ($P < 0.01$). The effects of years on birth weight, live weight at weaning, and daily live weight gains between birth and weaning were also statistically significant ($P < 0.01$).

Keywords: Kıl goat, kids, live weight, growth traits

**EFFECTS OF VORTIOXETINE TREATMENT ON DIABETES-INDUCED
BEHAVIORAL CHANGES IN RATS**

Nazlı TURAN YÜCEL

Asst. Prof. Dr., Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology

ORCID ID: 0000-0002-0371-2703

ÖZET

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder with numerous etiologies that is characterized by persistent hyperglycemia and changes in the metabolism of carbohydrates, proteins, and fats. One of the many complications associated with DM is the disturbances related to the central nervous system. Emotional disorders have been reported to be more prevalent in diabetic patients than in the overall population. In this study, it was aimed to investigate the potential efficacy of vortioxetine, an antidepressant drug, on depression and anxiety parameters in streptozotocin-induced diabetic rats.

Male Sprague Dawley rats of the same age were used for the experiments. A single dose of streptozotocin (50 mg/kg, *i.v.*) was applied to the animals to induce the experimental diabetes model. Vortioxetine treatment at 5 and 10 mg/kg (*p.o.*) doses was initiated four weeks after the induction of diabetes to provide time for the occurrence of behavioral deficits in rats. Modified forced swimming test and elevated plus-maze test were used to assess the depression and anxiety levels of experimental animals, respectively.

In the modified forced swimming test, the immobility times of the diabetic rats were increased, while swimming and climbing times were decreased when compared to the control animals. Vortioxetine administration decreased the immobility times and increased the swimming times without affecting the climbing behaviors of these animals. Moreover, in the plus-maze test, vortioxetine prolonged the time spent in the open arms and increased the number of entries into these arms with respect to the diabetic rats.

The obtained outcomes pointed out that diabetic rats exhibited higher levels of depression and anxiety, and two weeks of vortioxetine therapy reduced the enhanced depression and anxiety levels in these animals. The findings suggest that vortioxetine could offer therapeutic promise for treating diabetes-induced behavioral disorders.

Anahtar Kelimeler: Anxiety, Depression, Diabetes, Vortioxetine, Streptozotocin

**DONEPEZİL ANALOGU PİPERİDİN/PİPERAZİN KARBOHİDRAZİT
TÜREVLERİNİN KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖR AKTİVİTE
DEĞERLENDİRMELERİ**

**CHOLINESTERASE INHIBITORY ACTIVITY EVALUATION of PIPERIDINE /
PIPERAZINE CARBOHYDRAZIDE DERIVATES as DONEPEZIL ANALOGS**

Gülşah BAYRAKTAR

Ege University, Fac. Pharm., Dept. Pharm. Chem., 35100, Bornova, Izmir, Turkey

ORCID ID: 0000-0001-7271-1619

Elem BİLGİN

Izmir Katip Çelebi University, Fac. Pharm., Dept. Pharm. Chem., 35620, Çiğli, Izmir, Turkey

ORCID ID: 0009-0007-0019-3550

Sami HAMDOUN

Izmir Katip Çelebi University, Fac. Pharm., Dept. Pharm. Chem., 35620, Çiğli, Izmir, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-4323-335X

Hüseyin İSTANBULLU

Izmir Katip Çelebi University, Fac. Pharm., Dept. Pharm. Chem., 35620, Çiğli, Izmir, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-4323-335X

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder, and it is estimated that people who suffers from AD will reach 50 million by 2050. The progressive character of the disease makes it difficult for both patients and caregivers. The main symptom of AD is loss of memory, cognitive impairment, behavioral changes, and loss of functional abilities [1,2].

The main treatment relies mostly on cholinesterase (ChE) inhibitors. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine are the four drugs used to treat AD currently available on the market. However, the efficacy of these drugs is limited, and these drugs have shown various dose-associated side-effects, particularly at higher doses. Considering the progressive nature of the disease, dose-associated side-effects commonly occur [3]. Donepezil is a piperidine-based, reversible and selective acetylcholinesterase inhibitor [4]. The drug is well-tolerated in mild to moderate stages of AD yet transient cholinergic side effects which are related to the gastrointestinal and nervous systems might be encountered [5].

In this project, piperidine-4-carbohydrazide or piperazine-1-carbohydrazide derivatives with the substitution of various benzyl chlorides. AChE (acetylcholinesterase) and BChE (butyrylcholinesterase) inhibition of the target compounds were evaluated using a slightly modified Ellman test. Additionally, molecular docking studies were performed on both ChE

enzymes, namely AChE and BChE. The results reveal the activity potential of the compounds for new lead structure against AD.

This study is supported by TÜBİTAK-2209A.

Keywords: AChE inhibition, BChE Inhibition, Donepezil analogues

References:

- [1] Vaz, M., & Silvestre, S. (2020). Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European Journal of Pharmacology*, 173554. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173554
- [2] Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., ... Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). doi:10.1038/s41572-021-00269-y
- [3] Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Molecular Medicine Reports*. doi:10.3892/mmr.2019.10374
- [4] Shigeta, M., & Homma, A. (2001). Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. *CNS drug reviews*, 7(4), 353–368.
- [5] Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>

SEMICIRCULAR CANAL DEHISCENCE SYNDROME: CASE REPORT

SEMİSİRKÜLER KANAL DEHİSSANSI SENDROMU: OLGU SUNUMU

Hilal ORGUN

Ody., Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Aud., Health Sciences Institute of Dokuz Eylul University, Audiology
ORCID ID: 0000-0003-4334-4105

İlayda KİREMİTÇİ

Ody., Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Aud., Health Sciences Institute of Dokuz Eylul University, Audiology
ORCID ID: 0000-0002-5489-2599

Serpil MÜNGAN DURANKAYA

Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Odyometri Programı
Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji, İzmir-Türkiye
Assoc. Dr. Dokuz Eylül University, Vocational School of Health Services, Audiometry Programme
Assoc. Dr. Dokuz Eylül University Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Audiology, İzmir- Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4236-434X

Hande EVİN ESKİCİOĞLU

Öğr. Gör., Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Odyometri Programı
Öğr. Gör., Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji, İzmir-Türkiye
Lecturer, Dokuz Eylül University, Vocational School of Health Services, Audiometry Programme
Lecturer, Dokuz Eylül University Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Audiology, İzmir- Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0802-2971

Yüksel OLGUN

Doç. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Cerrahisi
Assoc. Dr., Otolaryngology Head and Neck Surgery, Dokuz Eylul University Medical Faculty
ORCID ID: 0000-0003-1769-4224

Günay KIRKIM

Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Odyometri Programı
Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji, İzmir-Türkiye
Prof. Dr. Dokuz Eylül University, Vocational School of Health Services, Audiometry Programme
Prof. Dr. Dokuz Eylül University Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Audiology, İzmir- Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4170-5317

ÖZET

Semisirküler kanal dehissansı (SKD), temporal kemiğin nadir görülen anomalilerinden biridir. İlk olarak superior kanalı içeren semisirküler kanal dehissansı tanımlanmış ardından daha az

yaygın olan lateral ve posterior semisirküler kanal dehissansları tanımlanmıştır. Semisirküler kanalların herhangi birinde oluşan bir ayrılma (dehissans), kemikte iç kulak ile yakın yapılar arasında anormal iletişimi sağlayan “üçüncü bir hareketli pencere” oluşturarak çeşitli işitsel veya vestibüler semptomlara neden olabilirken asemptomatik de olabilmektedir. Tanı konulmasında odyolojik tetkiklerin yanı sıra radyolojik görüntülemelerden yararlanılmaktadır. Tedavi olarak olgularda açıklığın kapatılması önerilmekte ancak semptomları devam eden hastalar için işitsel rehabilitasyon seçenekleri söz konusu olmaktadır. Kliniğimizde, işitme kaybı ve vestibüler semptomları progresyon gösteren 60 yaş hasta yapılan odyolojik, vestibüler ve radyolojik değerlendirmeler sonrası Posterior Semisirküler Kanal Dehissansı tanısı (PSKD) almıştır. Hasta işitme cihazlı ve vestibüler rehabilitasyon (VR) programına dahil edilmiştir. VR ile semptomlarında belirgin regresyon göstermesiyle hasta, koklear implantasyon sürecine dahil edildi. Konseyde değerlendirilen hastaya koklear implantasyon uygulanmıştır. Bu araştırmada amacımız, PSKD tanısı alan hastaya dair ilgili literatür ışığında odyolojik ve vestibüler klinik test bulgularını paylaşmaktır.

Anahtar Kelimeler: semisirküler kanal dehissansı, işitme kaybı, baş dönmesi, vestibüler rehabilitasyon, koklear implant

ABSTRACT

The semicircular canal dehiscence (SCD) of the temporal bone is a very rare anatomical variation. Semicircular canal dehiscence involving the superior canal was first described, followed by the less common lateral and posterior semicircular canal dehiscence. Semicircular canal dehiscence, which refers to the separation or thinning of any of the semicircular canals, can result in a variety of auditory or vestibular symptoms or may not show any symptoms because it creates an opening in the bone that allows unusual communication between the inner ear and nearby structures. In addition to audiologic examinations, radiologic imaging is used in the diagnosis. Treatment is necessary in symptomatic patients. Preferred treatment strategy is capping, which refers to closure of the opening in the superior canal however, auditory rehabilitation options are available for patients with persistent symptoms. In our clinic, a 60-year-old patient with progressive hearing loss and vestibular symptoms was diagnosed with Posterior Semicircular Canal Dehiscence (PSCD) after audiological, vestibular and radiological evaluations. The patient was included in a vestibular rehabilitation (VR) program with hearing aids. The patient was included in the cochlear implantation process when he showed significant regression in his symptoms with VR. The patient was evaluated in the council and cochlear implantation was performed. In this study, our aim is to share the audiologic and vestibular clinical test findings in the light of the relevant literature regarding a patient diagnosed with PSCD.

Keywords: semicircular canal dehiscence, hearing loss, dizziness, cochlear implant, vestibular rehabilitation

GİRİŞ

Semisirküler kanal dehissansı (SKD), temporal kemiğin nadir görülen anomalilerinden birisi olarak 1998’de Minor ve ark. tarafından süperior kanal için ilk kez tanımlanmıştır (Minor ve ark., 1998). SKD semisirküler kanalların herhangi birinde oluşan bir ayrılmanın (dehissans), kemikte iç kulak ile yakın yapılar arasında anormal iletişimi sağlayan “üçüncü bir hareketli pencere” oluşturması sebebiyle üçüncü pencere sendromu olarak da adlandırılır (Spasic M. ve ark., 2015). SKD için bildirilen sebepler arasında genişlemiş vestibüler akuaduktus ve posterior semisirküler kanal dehissansı (PSKD) mevcuttur (Gopen Q., ve ark., 2010). Süperior, lateral ve posterior kanalları içeren SKD’nın farklı etiyolojileri olabilirken benzer şekilde ortaya çıkabilirler. En olası etiyoloji, erken çocukluk döneminde kemik dokusunun gelişiminin tamamlanmamış olmasıdır (Lee JA., ve ark., 2020).

PSKD, Chien ve ark. tarafından tanımlanmış olup nadir bir klinik durumdur (Chien ve ark., 2011). Çeşitli işitsel veya vestibüler semptomlara neden olabilirken asemptomatik de olabilmektedir. En sık rastlanan semptomlar olarak; pulsatil tinnitus, otofoni, vestibüler disfonksiyon, vertigo atakları, kronik dengesizlik, hava-kemik aralığının da eşlik edebildiği farklı derece ve konfigürasyonlarda işitme kaybı karşımıza çıkmaktadır (Merchant SN., ve ark., 2008).

SKD için tutarlı semptomlara, odyolojik, vestibüler sonuçlara görüntüleme yöntemlerine göre tanı konulur. Özellikle vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (VEMP) testi tanı için önemlidir. Semptomatik bireylerin VEMP yanıtlarında genellikle eşiklerde düşüş ve amplitüdüde artış kaydedilmektedir (Yew A., ve ark., 2012). Asemptomatik bireylerde ise VEMP bulguları hala belirsizliğini korumaktadır. Literatürde şimdiye kadar dehissansın boyutu, semptom ve bulguların şiddeti ile VEMP sonuçları arasındaki ilişki tam olarak gösterilemese de VEMP yanıtlarının elde edilemeyeceği bildirilmiştir (Chilvers ve McKay, 2015). Kesin tanı için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kullanılarak semisirküler kanal dehissansı teşhis edilir (Manzari ve Modugno, 2009).

SKD hastalarının tedavisi için kanal uyarılmasından kaçınmak, durumun kontrolü açısından önemlidir bu sebeple kanalın cerrahi tedavisi dirençli veya sıklıkla izlenen denge problemlerinde göz önünde olacak etkin bir seçenektir (Brantberg K., ve ark., 2001). Cerrahi için kanalı kapama, yeni yüzey oluşturulması ve kanalın tıkanması gibi farklı yöntemler literatürde yer almaktadır (Hillman TA., ve ark., 2006). Semptomları devam eden hastalar için işitsel rehabilitasyon seçenekleri de söz konusu olmaktadır. Yapılan araştırmalar SKD hastalarında koklear implant cerrahisinin vestibüler fonksiyonun korunduğunu, yaşam kalitesi ölçümlerinin iyileştiğini ve baş dönmesi semptomlarını azalttığını göstermiştir (Puram SV., ve

ark., 2015). Bu araştırmada amacımız, PSKD tanısı alan hastaya dair ilgili literatür ışığında odyolojik ve vestibüler klinik test bulgularını paylaşmaktır.

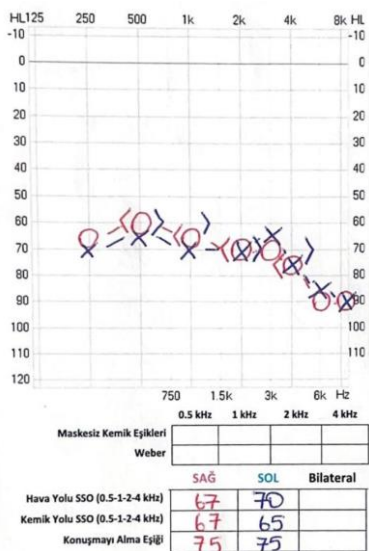
OLGU

Altmış yaşında olan erkek hastanın yaklaşık 18 yıl önce çevre dönmesi şeklinde başlayan bulantı ve kusmanın eşlik ettiği baş dönmesi yakınmalarına ek olarak bilateral kulakta dolgunluk, tinnitus ve önce sağ kulak sonra sol kulakta olmak üzere işitme kaybı başlamıştır. Hasta radyolojik görüntüleme ile PSCD tanısı almış ve tedavi için bilgilendirilmiştir. Hastanın işitme kaybı ve vestibüler yakınmalarının zaman içerisinde progresyon göstermesi sebebiyle hasta için işitme cihazlı ve vestibüler rehabilitasyon (VR) programı oluşturuldu. VR ile semptomlarında belirgin regresyon göstermesiyle hasta, koklear implantasyon sürecine dahil edildi. Avantajları ve dezavantajlarıyla koklear implant (KI) operasyonu hakkında bilgilendirilen hasta PSCD operasyonunu reddetmesine rağmen KI operasyonunu kabul ederek operasyona alındı.

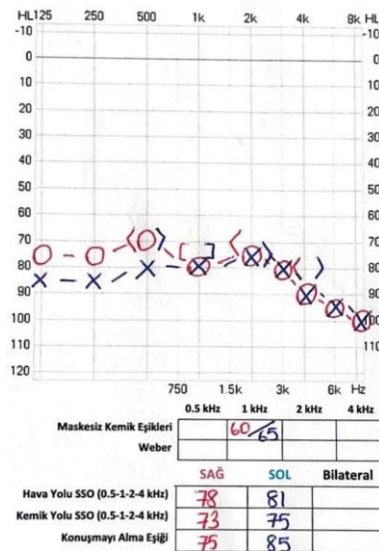
Hastanın saf ses odyometri, konuşma odyometrisi, akustik immitansmetri, c-VEMP, o-VEMP testi ve serbest alan testleri gerçekleştirildi.

BULGULAR

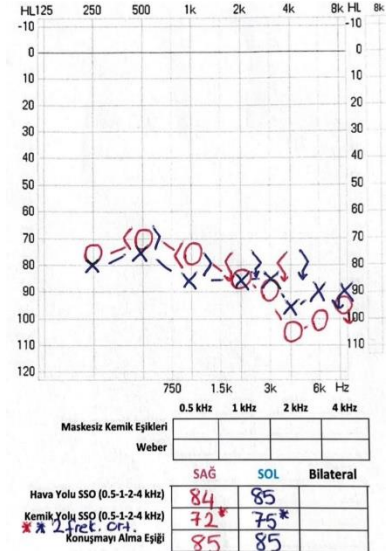
Hastaya takipleri sırasında uygulanan saf ses odyometri testinde bilateral orta ileri derece, sensörinöral tip işitme kaybı (SNİK) saptandı (Şekil 1). Yapılan kontrol saf ses odyometri testlerinde işitme eşiklerinde progresyon gözlemlendi (Şekil 2 ve Şekil 3).



Şekil 1



Şekil 2

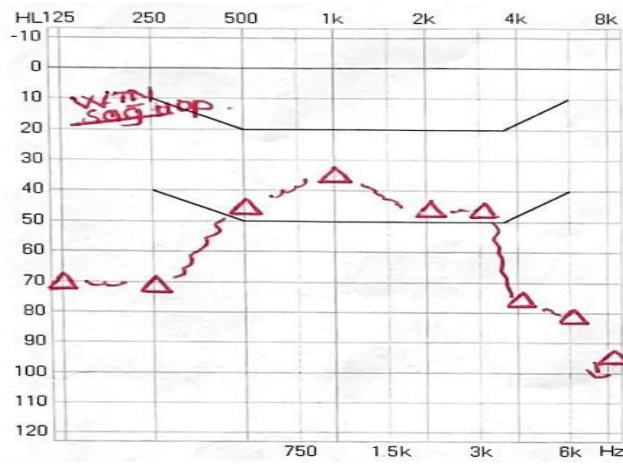


Şekil 3

Hastaya tone burst uyaran ve insert kulaklık kullanılarak VEMP testi gerçekleştirildi. o-VEMP ve c-VEMP testlerinde maksimum şiddet düzeyinde yanıt elde edilemedi.

1 mm kesit kalınlığı ile aksiyal planda temporal kemik bilgisayarlı tomografisinde bilateral PSKD raporlandı.

Hasta odyolojik takip ve VR sürecine dahil edildi. VR sürecinde hasta vestibüloküler refleks (VOR) adaptasyon, substitusyon, habituasyon, dinamik, statik denge egzersizleri yanında Nintendo Wii Fit oyunu ile desteklendi. VR öncesi Baş Dönmesi Engellilik Envanteri sonucu fiziksel skor 26, fonksiyonel skor 36, duyuusal etkiler 20 olarak belirlendi. Hastanın kendi ifadesiyle de yakınmalarında belirgin gerileme olmakla birlikte VR sonrası skor sırasıyla 4, 10 ve 8 puana indi.

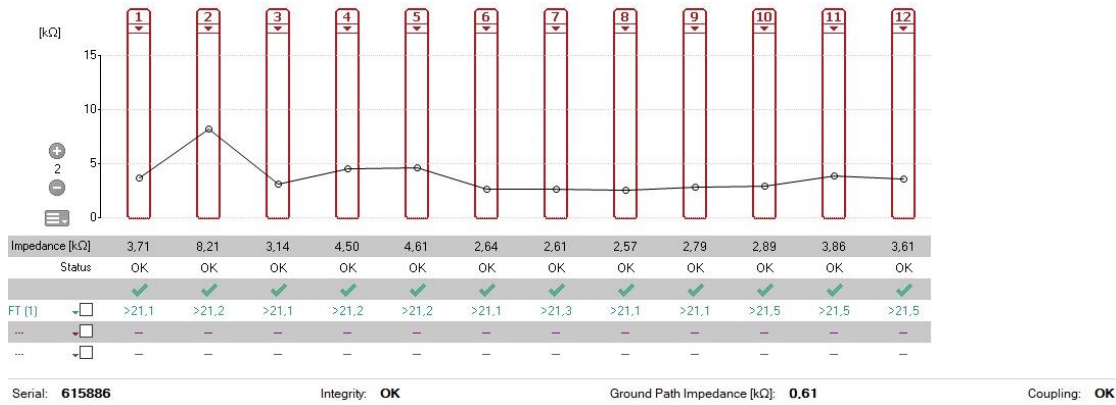


Odyolojik takiplerde işitme kaybını rehabilite etmek amacıyla bilateral işitme cihazı önerildi.

İşitme cihazlı serbest alan testi yapıldı (Şekil 4). Konuşmayı anlama eşiği 50 dB' de belirlendi. (Şekil 4)

Şekil 4: Bilateral işitme cihazlı serbest alan odyometri sonucu

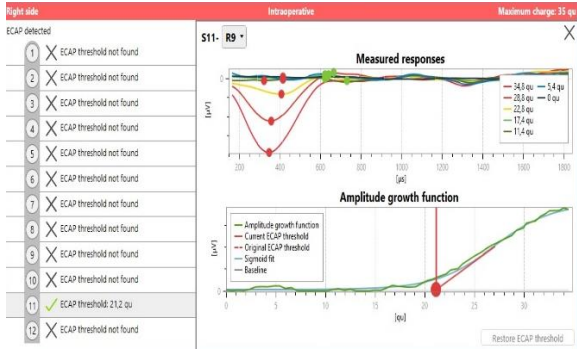
İşitme cihazlı rehabilitasyondan yeteri kadar fayda sağlamayan hasta vestibüler semptomları da regrese olduktan sonra KI sürecine dahil edildi. KI konseyinde değerlendirilerek sağ kulağına KI uygulamasına karar verildi. İntraoperatif telemetri ölçümünde tüm elektrotlarda normal değerlerde empedanslar elde edildi (Şekil 5).



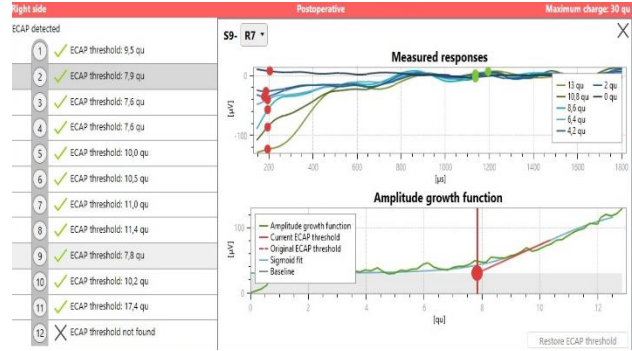
Şekil 5: İntra-operatif telemetri ölçümü

İntraoperatif Elektriksel Uyarılmış Bileşik Aksiyon Potansiyelleri (eCAP) ölçümünde sadece 11. Elektrottan yanıt elde edilirken postoperatif ölçümünde 12. elektrot hariç tüm elektrotlardan yanıt elde edildi (Şekil 6 ve Şekil 7).

INTERNATIONAL AEGEAN CONFERENCES
ON NATURAL & MEDICAL SCIENCES-VIII
 September 23-25, 2023

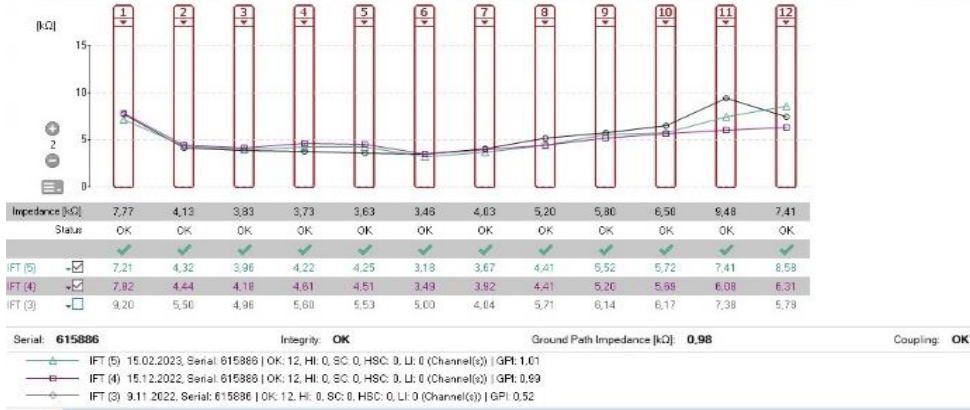


Şekil 6: İntra-operatif eCAP ölçümü

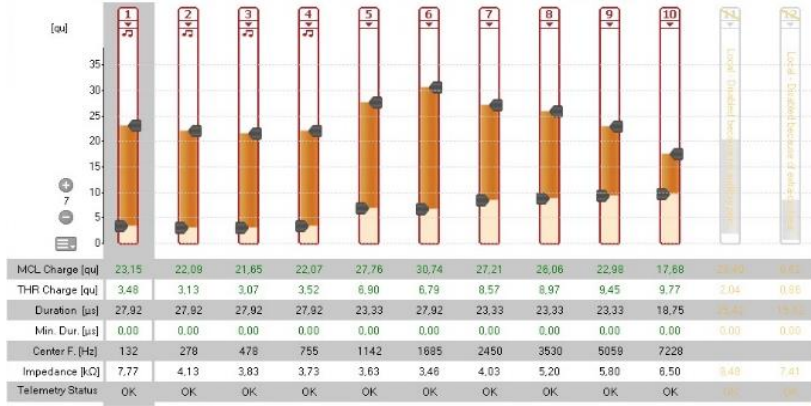


Şekil 7: Post-operatif eCAP ölçümü

KI ayarlama takiplerinde iç parça, telemetri ölçümleri ile kontrol edildi (Şekil 8). Dış parçanın ayarı ise davranışsal eşiklere göre T ve C seviyeleri belirlendi (Şekil 9).

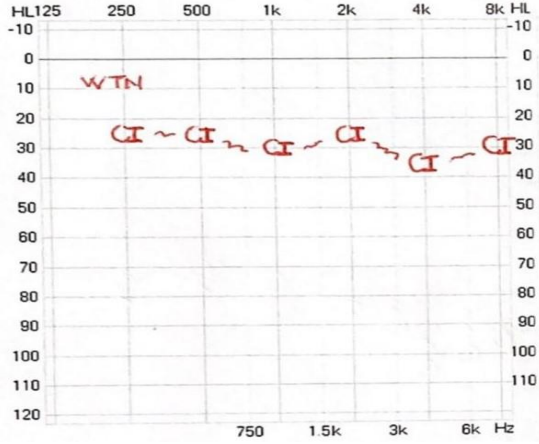


Şekil 8: Post operatif telemetri ölçümü



Şekil 9: Davranışsal eşiklere göre belirlenmiş ve canlı ses ile kontrol edilmiş T ve C seviyeleri

Koklear implant ile serbest alan testi yapıldı (Şekil 10). Hasta implantını düzenli olarak kullanmakta ve düzenli kontrollere gelmektedir. Hasta warble ton ile elde edilen serbest alan test sonuçlarıyla uyumlu olarak günlük yaşantısını normal bir şekilde sürdürmektedir.



Şekil 10: Koklear implantlı serbest alan test sonucu

TARTIŞMA

SKD' nin patofizyolojisinde, kanal içindeki dehissansın rolünün olduğu ve hastalığın hem işitsel hem de vestibüler semptomlara neden olabileceği varsayılmaktadır. Bu durum göz önüne alındığında, koklear implant ameliyatı ile iç kulak empedansı değişerek kanalın açılmasıyla ilişkili olarak semptomlar iyileştirilebilmektedir (Puram SV., ve ark., 2015). Literatürde SKD hastalarının KI operasyonu sonrası semptomlarıyla ilgili yeterli araştırma olmamakla birlikte PSKD'li bir hastaya ilişkin ayrıntılı değerlendirmelerimiz KI operasyonunun işitmeyi sağlamak adına önemli katkıları olduğunu göstermektedir. Bu tip hastalarda ayrıca VR' de operasyon öncesi dönemde verilir ve belirgin regresyon sonrası operasyon uygulanırsa hasta memnuniyeti de belirgin artacaktır. Bu hastanın yaşam kalitesi ölçümlerinde baş dönmesi engelinde subjektif iyileşmeler olduğu görülmüştür.

SONUÇ

Literatürde PSCD'nin işitsel ve/veya vestibüler semptomlara neden olabileceği ya da asemptomatik olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle PSCD'ye bağlı tanı, takip ve tedavi oldukça önemlidir. Hem işitsel hem vestibüler semptomların varlığında tanıya gidilmesi için radyolojik görüntülemelerin sorgulanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Brantberg K, Bergenius J, Mendel L, Witt H, Tribukait A, Ygge J. Symptoms, findings and treatment in patients with dehiscence of the superior semicircular canal. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(1):68-75.
- Chien WW, Carey JP, Minor LB. Canal dehiscence. *Curr Opin Neurol.* 2011 Feb;24(1):25-31. doi: 10.1097/WCO.0b013e328341ef88. PMID: 21124219.
- Chilvers G, McKay-Davies I. Recent advances in superior semicircular canal dehiscence syndrome. *J Laryngol Otol.* 2015;129(3):217-25. PMID: 25655361

- Gopen Q, Zhou G, Poe D, et al. Posterior semicircular canal dehiscence: First reported case series. *Otol Neurotol* 2010;31:339–44.
- Hillman TA, Kertesz TR, Hadley K, Shelton C. Reversible peripheral vestibulopathy: the treatment of superior canal dehiscence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):431-6.
- Lee JA, Liu YF, Nguyen SA, McRackan TR, Meyer TA, Rizk HG. Posterior Semicircular Canal Dehiscence: Case Series and Systematic Review. *Otol Neurotol*. 2020 Apr;41(4):511-521. doi: 10.1097/MAO.0000000000002576. PMID: 32176140.
- Manzari L, Modugno GC. Bilateral dehiscence of both superior and posterior semicircular canals. *Otol Neurotol*. 2009;30(3):423-5. PMID: 18997636
- Merchant S N, Rosowski J J. Conductive hearing loss caused by third-window lesions of the inner ear. *Otol Neurotol*. 2008;29(3):282–289.
- Minor LB, Solomon D, Zinreich JS, et al. Sound- and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:249–258.
- Puram SV, Roberts DS, Niesten ME, Dilger AE, Lee DJ. Cochlear implant outcomes in patients with superior canal dehiscence. *Cochlear Implants Int*. 2015 Jul;16(4):213-21. doi: 10.1179/1754762813Y.0000000044. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24074366.
- Russo JE, Crowson MG, DeAngelo EJ, Belden CJ, Saunders JE. Posterior semicircular canal dehiscence: CT prevalence and clinical symptoms. *Otol Neurotol*. 2014 Feb;35(2):310-4. doi: 10.1097/MAO.000000000000183. PMID: 24366470.
- Spasic M, Trang A, Chung LK, et al. Clinical characteristics of posterior and lateral semicircular canal dehiscence. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015;76:421–5.
- Stimmer H, Hamann K F, Zeiter S, Naumann A, Rummeny E J. Semicircular canal dehiscence in HR multislice computed tomography: distribution, frequency, and clinical relevance. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(2):475–480.).
- Yew A, Zarinkhou G, Spasic M, Trang A, Gopen Q, Yang I. Characteristics and management of superior semicircular canal dehiscence. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012 Dec;73(6):365-70. PMID: 24294552

**ANORMAL UTERİN KANAMALI HASTALARDA UYGULANAN
LEVONORGESTREL SALINIMLI RAHİM İÇİ ARAÇ VE ORAL GESTAGEN
TEDAVİLERİNİN CİNSEL FONKSİYON ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

COMPARISON OF THE EFFECTS OF LEVONORGESTREL RELEASE INTRUTERINE
DEVICE AND ORAL GESTAGEN TREATMENTS APPLIED IN PATIENTS WITH
ABNORMAL UTERINE BLEEDING, ON SEXUAL FUNCTION

Hazal Atay GÜZEL

MD, Yeni Yüzyıl Üniversitesi G.O.P Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Yeni Yüzyıl University, Department of Obstetrics and Gynecology

ORCID ID: 0000-0002-2163-6329

Fırat EKMEZ

MD, Özel Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şırnak
MD, Private Obstetrics and Gynecology Clinic

ORCID ID: 0000-0001-8076-1632

ÖZET

Bu araştırmanın amacı anormal uterin kanama tedavisinde kullanılan levonorgestrel salımlı rahim içi araç ve oral progesteron tedavilerinin hastaların seksüel fonksiyonları ve hayat kaliteleri üzerine olan etkileri arasında fark olup olmadığı karşılaştırılmaktır.

Prospektif, klinik karşılaştırmalı, paralel inceleme olarak tasarlanan bu çalışmaya; anormal uterin kanama şikayetiyle S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, reproduktif çağıdaki 79 kadın dahil edilmiştir. Bir gruba LNG-RİA ve bir gruba da siklik oral progestin tedavisi başlanmıştır. Anormal uterin kanama değerlendirilmesi hastanın şikayetleri baz alınarak yapıldı. Menstrüasyon paternini ve menstrüasyon sırasındaki kan kaybı miktarını belirlemek için piktoriyal kan kaybı değerlendirme tablosu (PBAC) kullanıldı. Hastalardan tedavi başlamadan önce Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI), Kısa Form-36 (sf-36), Beck Depresyon Envanteri formlarını doldurmaları istendi. Hastalar 4 ay boyunca takip edildi. Her vizitte hastalardan bu formları tekrar doldurmaları istendi. Elde edilen skorlar kaydedilerek iki grup birbirleriyle ve kendi içinde karşılaştırıldı.

Hastaların tedaviye başlamadan önce ve tedavinin dördüncü ayında FSFİ skorları karşılaştırıldığında; LNG-RİA grubunda 0. ve 4. ay skorları arasında istatistik olarak anlamlı bir değişim gözlenmiştir ($p<0,05$). Aynı şekile oral progestin tedavisi alan grupta FSFİ toplam skorunda da 0. ve 4. ay skorları arasında istatistik olarak anlamlı bir değişim gözlenmiştir ($p<0,05$). İki grubun tedavinin 4. ayında toplam FSFİ skorları karşılaştırıldığında gruplara göre

istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Sf-36 emosyonel fonksiyon alt grubu 4.ay skorları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Burada; LNG-RİA grubunda, emosyonel fonksiyon 4.ay skoru daha yüksek bulunmuştur. Sf-36 vitalite alt grubu 4. ay skorunda, gruplara göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Burada da; LNG-RİA grubunda siklik progesterin tedavisi alan gruba göre 4. ay skoru daha yüksek bulunmuştur. LNG-RİA grubu ile oral siklik progesterin tedavisi alan grubun tedavinin 4. ayındaki PBAC skorları karşılaştırıldığında; LNG-RİA'nın PBAC skorunun iyileşmesinde ve menstrüel kan kaybının azaltılmasında siklik oral progesterin tedavisine göre daha üstün olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Çalışmamızda FSFİ skorlarının hem LNG-RİA grubunda hem de siklik progesterin tedavisi alan grupta anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Fakat her iki grubu 4 ay sonunda birbirleriyle kıyasladığımızda FSFİ skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Anormal uterin kanama, LNG-RİA, progesteron, seksüel fonksiyon, hayat kalitesi, FSFİ

ABSTRACT

The aim of this study is to compare whether there is a difference between the effects of levonorgestrel-releasing intrauterine device and oral progesterone treatments, used in the treatment of abnormal uterine bleeding, on sexual functions and quality of life of patients.

This study was designed as a prospective, clinical comparison, parallel study. This study was conducted in Haseki Training and Research Hospital Maternity Clinic. 79 women of reproductive age presenting with abnormal uterine bleeding symptoms were included. LNG-IUD was inserted in one group and in the other group cyclic oral progesterone treatment was administered. Evaluation of abnormal uterine bleeding symptoms was decided based on the patient's complaints. Pictorial bleeding assesment chart (PBAC) was used to determine the pattern of menstruation and menstrual blood loss. The patients were asked to fill in the Female Sexual Function Index (FSFI), Short Form 36 (sf-36) and Beck Depression Inventory before starting the treatment. The patients were followed up for 4 months. At each visit patients were asked to fill out these forms again. The scores in the two groups were compared with each other and within themselves.

There was a significant difference in the total FSFI scores before and after the treatment of the patients in the LNG-IUD group ($p<0,05$). Likewise, in the group receiving oral progesterone treatment, a statistically significant change in the total FSFI score was observed before and after the treatment ($p<0,05$). When the total FSFI scores of the two groups were compared with each other at the fourth month of treatment, no statistically significant difference was observed between the two groups ($p<0,05$). When the fourth month scores of sf-36 emotional function

subgroup were compared between the two treatment groups, a statistically significant difference was observed between two groups; in the LNG-IUD group the emotional function subgroup score was higher at the fourth month ($p<0,05$). When the fourth month scores of sf-36 vitality subgroup were compared between the two treatment groups; a statistically significant difference was observed between two groups; in the LNG-IUD group the vitality subgroup score was higher at the fourth month ($p<0,05$). When the PBAC scores of LNG-IUD group and the group receiving cyclic oral progesterone treatment were compared; it has been determined that LNG-IUD is superior to cyclic oral progesterone treatment in improving PBAC scores and reducing the menstrual blood loss ($p<0,05$).

In our study, we found that FSFI scores increased significantly both in the LNG-IUD group and in the group receiving cyclic progesterone treatment. However, when we compared both groups with each other at the end of the four months; no significant difference was found between FSFI scores.

Keywords: Abnormal uterine bleeding, LNG-IUD, Progesterone, Sexual function, Quality of life, FSFI

**DETERMINING THE CHARACTERISTICS OF SPATIOTEMPORAL
PARAMETERS VARIABILITY IN MIDDLE DISTANCE RUNNER AND LONG-
DISTANCE RUNNER**

Mohammad Ahsan

Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Saudi Arabia.

Abdul Azeej Khan

Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Saudi Arabia.

Dilshad Ali

Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Saudi Arabia.

Riyajuddin

Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Saudi Arabia.

ABSTRACT

Introduction

Spatiotemporal parameters variability is a measure of the changes in an athlete running pattern over time. Spatiotemporal parameters variability may be a useful marker of balance and coordination in middle distance and long-distance runner. The objective of this study was to assess and contrast the Spatiotemporal parameters variability exhibited by middle distance runner and long-distance runner.

Methods

A total of seventy-four participants {middle distance runner (N = 37) and long-distance runner (N = 37)} were selected for this cross-sectional study. Their anthropometric characteristics were as mean age: 25.64 ± 3.54 years; height 176.57 ± 2.67 cm, body weight 64.81 ± 5.26 kg; body mass index 20.22 ± 3.47 kg/m². Spatiotemporal parameters variability was measured using a Physilog inertial sensors from GaitUp that recorded the running on a 400 meter standardize natural track. Anthropometric data and spatiotemporal parameters variability data were analyzed using t-test.

Result

Significant differences were not found for anthropometric characteristics between middle distance runner and long-distance runner. The significant differences between the middle-distance runner and long-distance runner have been shown as variability during the complete

running performance ($t = 3.58$, $p = .000$), Asymmetry between left and right foot ($t = 4.61$, $p = .000$), full speed during gait performance ($t = 4.38$, $p = .000$) was found.

Conclusions

This study demonstrates that middle distance runner and long-distance runner have higher gait variability. These findings highlight the importance of monitoring spatiotemporal parameters variability in middle distance runner and long-distance runner as it may be a useful marker for evaluating running ability and cardiovascular health.

Keywords: Stride Length, Stride Frequency, Double support, Running Variability, Middle Distance Runner; Long-Distance Runner.

**UNVEILING HYDROGEN RICH WATER'S (HRW) DIVERSE ROLES:
ELEVATING WHEAT (*TRITICUM AESTIVUM* L.) GROWTH, PHYSIOLOGY, AND
DROUGHT RESILIENCE**

Abu Saleh

Md., Microbiology Laboratory, Department of Genetic Engineering and Biotechnology, University of Rajshahi,
Rajshahi-6205, Bangladesh

ABSTRACT

Climate change threatens global food security by exposing the second most consumed cereal, wheat, to risks like irregular rainfall and extreme temperatures. Amidst increasing interest in hydrogen rich water (HRW) research in plant science, this study investigated the impact of different HRW treatment durations on wheat's traits, physiology, biochemistry, and drought resistance. The results showed that the 4-hour treatment had the highest germination rate and significantly improved germination potential, vigor index, and germination index. The 4-hour treatment also led to an increase in relative water content, root and shoot dry weight, and average root and shoot length. Additionally, the seeds treated with HRW for 4 hours resulted in the maximum concentration of chlorophyll and the highest total soluble protein concentration, while decreasing cell death percentage. The 4-hour and 5-hour treated seeds with HRW showed a notable increase in the concentration of H₂O₂, while the highest amount of NO was detected in both the root and shoot of the plants after being exposed to HRW treatment for 4 hours. Furthermore, the seeds treated with HRW exhibited a significant increase in Zn and Fe concentrations and antioxidant enzyme activities, such as CAT, SOD, and APX in both root and shoot. Regarding the molecular gene expression, the treatment of wheat seeds with HRW for four hours resulted in a significant upregulation of the *Dreb1* gene. HRW treatment enhances wheat's growth, nutrients, antioxidants, and drought tolerance, offering a promising climate change mitigation strategy for wheat production, requiring additional field experiments for validation.

Keywords: Hydrogen-rich water (HRW), *Triticum aestivum* L, Drought tolerance, Biochemical assay, Antioxidants, Gene expression.

**MOLECULAR DETECTION AND PHYLOGENY OF *TRYPANOSOMA EVANSI*
WITH ASSOCIATED RISK FACTORS IN NATURALLY INFECTED CAMELS
FROM PUNJAB, PAKISTAN**

Faiza Aslam

Department of Pathology, University of Veterinary and Animal Sciences Lahore, Pakistan

Mian Abdul Hafeez

Department of Parasitology, University of Veterinary and Animal Sciences Lahore, Pakistan.

Kamran Ashraf

Department of Parasitology, University of Veterinary and Animal Sciences Lahore, Pakistan.

Muhammad Saqib

Department of Clinical Medicine and Surgery, Faculty of Veterinary Sciences, University of Agriculture, Faisalabad

Muntazir Mahdi

Department of Parasitology, University of Veterinary and Animal Sciences Lahore, Pakistan.

ABSTRACT

Camel Trypanosomiasis significantly affects the health and productivity of camel and imposes a major constraint to food security. The current study was aimed to conduct the molecular detection, phylogenetic analysis, and evaluation of risk factors associated with *Trypanosoma evansi* infection in one humped camel (*Camelus dromedarius*) from ten camel populated districts of Punjab, Pakistan. Blood samples (n=400) were collected from camels and processed for *Trypanosoma evansi* (*T. evansi*) by parasitological and molecular assays such as PCR followed by phylogenetic analysis. The findings of present study revealed that the presence of *Trypanosomes* (8.25%) by microscopic examination of Giemsa/Field stained blood smears, while prevalence (14.8%) was found by molecular assay using specific primers (ITS1CF/BR), (pMUTec) and (RoTat 1.2) of 210, 205bp and 478bp respectively. Phylogenetic analysis exhibited 100% homology with India (KY457409.1), Sudan (LC493170.1), Malaysia (MT514514.1), Egypt (KF726106.1) and Kenya (AF317914.1) isolates of *Trypanosoma evansi*. Risk factors association was found significant ($p < 0.05$) for gender, tick infestation and housing system, while other factors like, age, body condition, tick history, cracks in walls and presence of other species in surrounding area etc. were found non-significant ($p > 0.05$) for the occurrence of Trypanosomiasis. The effects of Trypanosomiasis on several sero-biochemical parameters like, total protein, albumin and globulin had significant difference ($p < 0.05$), among the control and infected camels. Current investigation is the first report about the molecular

detection and phylogenetic analysis of *Trypanosoma* isolates in the study areas. It may help in the planning of control strategies against blood protozoan diseases particularly of *Trypanosoma evansi* in camel.

Keywords: Camel, Phylogenetic analysis, Risk factors, Serum biochemistry, *Trypanosoma evansi*

**A SURVEY ON SSI PREVENTION GUIDELINES KNOWLEDGE AND
IMPLEMENTATION LEVEL OF TRAUMA CENTER HEALTHCARE
PROFESSIONALS**

Eris Nepravishta

Msc Phd Cand., Aleksander Moisiu University, Durres, Albania

Ervin Nepravishta

MD, Trauma University Hospital, Tirana, Albania

ABSTRACT

The Aim of the survey was to obtain an overall qualitative and quantitative level of information, application and attitude of the surgeon of our National Trauma Center, regarding the latest WHO 2017 SSI Prevention Guidelines Update. And in the same time the promotion of implementation of such guidelines, and good clinical practice in the prevention of SSI in the same time. SSIs remains one of the most hot topics and top complications following surgery, it has been significantly estimated that despite a very rigorous application of the most up to date guidelines and associated clinical practices in order to prevent them, SSIs numbers very seldomly go below 5% in dedicated centers. This means that, even with all our efforts such infections remain a persistent complication of surgery associated with high morbidity and mortality. Under such terrain it is crucial that health care professionals should acquire, comply and implement all these evidence based recommendations and strategies. We selected a sample group of 26 surgeons from our National Trauma Center in Tirana, from different disciplines which gave their feedback in a questionnaire, which included all the strong and also most of the conditional recommendations, of WHO SSI Prevention Guidelines 2016, excluding only the ones not applicable due to cultural or infrastructural limitations. Data analysis suggested that strong recommendations were at least known and mostly implemented by most of the group, but only few surgeons were confidently familiar with all the investigated conditional recommendations in the questionnaire. We concluded that the overall familiarity of our health professionals with the principles and practices of these guidelines was moderate to good, but still a lot of efforts has to be made among health care providers in order to promote and increase the awareness regarding the prevention of such devastating complication that compromises results, prolongs hospitalization and has huge negative impacts on the treatment costs, destroys quality and threatens life itself.

PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS OF BURNOUT AMONG YOUNG DOCTORS IN SOUTHERN TUNISIA

Maroua Trigui

Preventive Medicine and Hospital Hygiene Department, UH Hédi Chaker, Sfax

ABSTRACT

Nowadays, we are increasingly exposed to continuous rising stress, which can lead to professional exhaustion, also known as burnout. It primarily affects professions that demand high levels of mental, emotional, and affective engagement, notably in the medical field. Residents and interns, who often have limited experience in their practice, are more susceptible to burnout. This study aimed to identify the prevalence and the associated factors of burnout among young doctors working in the two teaching hospitals in Southern Tunisia.

This was a descriptive and analytical cross-sectional study using a predictive correlational design conducted in the university hospitals of Sfax over a period of one month on a representative sample of young doctors selected through a two-stage stratified sampling method. Burnout was measured using the MBI-HSS. Data entry and analysis were carried out using SPSS 25 software. Data confidentiality and participant anonymity were strictly observed.

A total of 460 young doctors answered the questionnaire, representing a response rate of 92%. The median age of the study population was 27 years (IQR= [26 - 29 years]), 56.1% were females, 71.3% were residents and 28.7% were interns. the majority of participants 313 (93%) had burnout of whom 31.7% had a high level of burnout. The high, moderate, and low levels were respectively recorded among 31.7%, 36.3%, and 25% of participants. High levels of emotional exhaustion, high levels of depersonalization, and low personal accomplishment levels were recorded respectively among 55.4%, 64.8%, and 72.6% of respondents. This high prevalence of burnout was particularly suited for analyzing the factors associated with burnout in our population. According to our findings, a significant association between burnout and workload when it was unbearable (OR (Odds Ratio): 6.970 ; 95% CI (Confidence interval): 1.551-31.313 ; p=0.011), followed by bad work conditions (OR: 5.050; 95% CI: 1.737-14.678 ; p=0.003), having conflict with others (OR: 4.562 ; 95% CI: 1.724-12.071 ; p=0.001), insufficient staff (OR: 3.622 ; 95% CI: 1.708-7.680) ; p<0.001) . In addition, committing medical errors was significantly four times more frequent among young doctors who suffered from burnout (OR: 4.253 ; 95% CI: 1.716-10.542 ; p<0.001). Furthermore, younger doctors who had means of leisure (OR: 0.384 ; 95% CI: 0.178-0.830 ; p=0.012) and who were recognized by their supervisors at work (OR: 0.426 ; 95% CI: 0.197-0.921 ; p=0.026) had significantly less risk of developing burnout.

Integrating building strategies into an organization's culture and the daily lives of young doctors, targeting factors associated with burnout, can significantly alleviate burnout, improve overall well-being, and foster a healthier and more efficient workforce.

RESILIENCE IN TUNISIAN MEDICAL YOUNG DOCTORS: ABOUT 460 CASES

Maroua Trigui

Preventive Medicine and Hospital Hygiene Department, UH Hédi Chaker, Sfax

ABSTRACT

Young doctors with higher levels of resilience are better equipped to cope with the constant pressure and adversity they encounter. They exhibit greater adaptability, problem-solving skills, and emotional regulation, enabling them to navigate the daily challenges of patient care more effectively. Resilient physicians are also more likely to seek social support and engage in self-care practices.

the aim of the study was to identify the prevalence and the determinants of resilience among young doctors practicing in the two university hospitals in the governorate of Sfax in southern Tunisia.

We conducted a cross-sectional study in August 2023 among a sample of young doctors enrolled at the two university hospitals in Sfax, using a self-administered anonymous questionnaire. The measurement of resilience was done using the CD-RISC 10. Data were entered, checked for errors, and analyzed using SPSS software in its 25th version. The confidentiality of the data was obtained and the anonymity of the participants was respected.

A total of 460 young doctors participated in the survey. The median age of the study population was 27 years (IQR (Interquartile range) = [26 - 29 years]). According to the professional level, 71.3% were residents and 28.7% were interns. According to the hospital, 56.5% were working in Hedi Chaker University Hospital and 43.5% were working in Habib Bourguiba Hedi Chaker University Hospital. The prevalence of resilient young doctors was 84.6% (n=389), among whom 13.9% were highly resilient (n=64). Addictive habits were significantly associated with resilience among young doctors such as alcohol use (OR: 6.292 ; 95% CI (Confidence interval): 1.502-26.358 ; p=0.004) and tobacco use (OR: 3.734 ; 95% CI: 1.317-10.586 ; p=0.013). Furthermore, tiring shifts were a predictive factor of resilience (OR: 3.006 ; 95% CI: 1.636-5.520 ; p<0.001). However, getting in conflict with others (OR: 0.511 ; 95% CI: 0.306-0.853 ; p=0.009) and having a family history of psychiatric diseases (OR: 0.329 ; 95% CI: 0.170-0.636; p=0.001) were associated with low levels of resilience.

Faced with the increase of work-related stress among medical staff in general and among young doctors in particular; resilience is the best way to live and develop positively. It is considered crucial to a physician's well-being, mental and physical health. Thus, using resilience techniques in hospitals can empower young doctors to bounce back from adversity, maintain their well-being, and continue performing at their best.

**VARIABILITY IN VEGETATIVE TRAITS AND STOMATAL BEHAVIOR:
ASSESSING 14 APPLE VARIETIES FOR ADAPTATION TO MOROCCAN
CLIMATIC CONDITIONS**

Hassane BOUDAD

PhD., Regional Agricultural Research Center of Meknes, National Institute of Agricultural and University of Sultan Moulay Slimane, Faculty of Sciences and Techniques, Laboratory of Agro-industrial and Medical Biotechnologies Beni Mellal, Morocco

Atman Adiba

Dr., Regional Agricultural Research Center of Meknes, National Institute of Agricultural Research, Avenue Ennasr, P.O. Box 415, Rabat 10090, Morocco

Mentag Rachid

Dr., Regional Agricultural Research Center of Meknes, National Institute of Agricultural Research, Avenue Ennasr, P.O. Box 415, Rabat 10090, Morocco

El Fazazi Kaoutar

Dr., Regional Agricultural Research Center of Meknes, National Institute of Agricultural Research, Avenue Ennasr, P.O. Box 415, Rabat 10090, Morocco

Jamal Charafi

Dr., Regional Agricultural Research Center of Meknes, National Institute of Agricultural Research, Avenue Ennasr, P.O. Box 415, Rabat 10090, Morocco

Abdelmajid Haddioui

Professor, University of Sultan Moulay Slimane, Faculty of Sciences and Techniques, Laboratory of Agro-industrial and Medical Biotechnologies Beni Mellal, Morocco

ABSTRACT

Fourteen different apple cultivars grown in Morocco were selected, and their vegetative traits (shoot lent, leaves area, number of leaves per shoot) and stomatal properties of the leaves were compared. Indeed, the results showed a substantial variation among apple cultivars across all measured attributes. The vegetative assessment revealed that the apple shoot exhibited a range of shoot lent, spanning from 9.34 to 18.85 cm/mLn. Leaves area, on the other hand, showcased variation between 3.51 and 9.47 cm. From a stomatal perspective, significant differences were observed among the apple cultivars subjected to testing. The measured stomatal conductance exhibited a range spanning from 710 to 66 $\text{mmol m}^{-2} \text{s}^{-1}$, whereas the stomatal area showcased variability extending from 6.00 to 32.00 μm^2 . Furthermore, the stomatal density displayed considerable variability, ranging between 117 and 546 stomatal per mm^2 respectively. To

summarize, these findings underscore the cultivar's pronounced influence on not only fruit yield but also the vegetative and stomatal attributes of apples. Consequently, these outcomes serve to enrich our comprehension of the myriad apple cultivars and their prospective utilities across diverse domains, encompassing breeding, and cultivation.

Keywords: *Malus domestica* L., cultivar, productive potential, vegetative growth, stomatal traits.

**PREVALENCE OF HEPATITIS B VIUS INFECTION AMONG SUBJECTS
UNDERGOING PREMARITAL SCREENING AT A TUNISIAN HEALTH-CARE
CENTER**

Becem Mnif

Preventive Medicine and Hospital Hygiene Department, UH Hedi Chaker, Sfax, Tunisia

ABSTRACT

The prenuptial medical examination plays a crucial role in preventing transmitted diseases.

In Tunisia, it is primarily provided by first-line physicians in basic health-care centers. This study aimed to describe the sociodemographic characteristics of subjects undergoing premarital screening and to determine the prevalence of Hepatitis B infection among them.

Data were retrospectively reviewed from 2016 to 2022 at a rural health-care center, in Sfax, Southern Tunisia. All subjects undergoing premarital screening during the study period were enrolled.

In total, 448 subjects underwent prenuptial examination, among whom 228 were females (50.9%). The mean age was 29.8 ± 6 years. There were 155 subjects (34.6%) aged between 26 and 30 years. The median age difference between prospective spouses was 6 years (Interquartile range (IQR) = [3-9]). We noted that 242 (48.7%) had a primary intellectual level and 89 (17.9%) had a university intellectual level. We noted that 21 subjects (4,6%) had a medical history, among whom 4 (0.8%) had asthma.

As for lifestyle behaviors, the prevalence of tobacco use and alcohol consumption were respectively 35.9% (N=161) and 14% (N=63). Moreover, sexual practices were noted in 77 cases (15.5%), among whom 67 practices (13.5%) were unprotected.

In terms of consanguinity, 17 subjects (3.8%) had a first-degree kinship with their future spouses; 30 subejcts (6.7%) had a second-degree kinship, and 76 subjects (17%) had kinship beyond the second degree. The median delay of the spouses marriage was 20 days (IQR = [15-30]). Out of the 436 subjects (97.3%) who had blood typing, 29 (6.5%) were O(-) and 2 (0.4%) were AB(-). Overall, 5 patients had positive HBs antigen, giving a prevalence of 1.12%.

This retrospective analysis highlighted a relatively high prevalence of Hepatitis B among subjects undergoing premarital examination. These results advocated for an urgent neet to preventive measures in order to avoid the infection transmission to their families.

**FRACTURE-DISLOCATION OF THE CALCANEUS. CASE REPORT AND
REVIEW OF THE LITERATURE**

HM.BEN AYED

Department of Orthopedic and Trauma Surgery, CHU Mohamed Ben Sassi, Gabès, Faculty of Medicine of Sfax,
University of Sfax, Tunisia

H. CHAABOUNI

Orthopedic and Trauma Surgery Department, Habib Bourguiba Hospital, Sfax, Faculty of Medicine of Sfax,
University of Sfax, Tunisia

F. HADDED

Department of Orthopedic and Trauma Surgery, CHU Mohamed Ben Sassi, Gabès, Faculty of Medicine of Sfax,
University of Sfax, Tunisia

ABSTRACT

The fracture-dislocation of the calcaneus is the combination of thalamic separation fracture and dislocation of the posterolateral fragment under the distal fibula. This is a very rare injury and different from the usually calcaneal fractures. Recognize this injury is essential to avoid bad consequences of its spontaneous evolution.

We report a case of a 35-year-old woman, specifying the radiological characteristic elements diagnosis from standard incidences, the type of calcaneal and associated lesions.

The treatment consisted of a closed reduction followed by a plaster immobilization for six weeks with a good anatomical and functional result.

This observation allowed us to highlight the relative ease of reduction and effectiveness of orthopedic treatment in this known variety of surgical treatment.

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN BİREYLER İÇİN GÜNCEL BİR
YAKLAŞIM: HAYVAN DESTEKLİ AKTİVİTE**
A CURRENT APPROACH FOR INDIVIDUALS WITH AUTISM SPECTRUM
DISORDER: ANIMAL ASSISTED ACTIVITY

Nimet KARATAŞ

Arş. Gör. Dr. Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim
Dalı

Dr., Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Pediatric Nursing

ORCID ID: 0000-0002-1310-1041

Zahide İYİ

Arş. Gör. Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Pediatric Nursing

ORCID ID: 0000-0002-4419-5044

Mustafa Volkan DÜZGÜN

Arş. Gör. Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Pediatric Nursing

ORCID ID: 0000-0001-7461-7319

Şeyma KATIRCIOĞLU

Arş. Gör. İstanbul Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü
Atlas University, Health Sciences Faculty, Department of Nursing

ORCID ID: 0000-0002-5177-1919

Ayla KAYA

Doç. Dr. Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
Doç. Dr., Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Pediatric Nursing

ORCID ID: 0000-0002-0281-0299

İlkay KESER

Doç. Dr. Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı
Doç. Dr., Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Psychiatric Nursing

ORCID ID: 0000-0001-6595-4188

Ayşegül İŞLER

Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
Prof. Dr., Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Pediatric Nursing

ORCID ID: 0000-0001-8448-0483

ÖZET

Giriş ve Amaç: Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), bireyin sosyal etkileşim, iletişim alanlarında ve dil gelişimi ile davranışsal gelişim sürecinde gecikmeleri içeren yaygın nöro-gelişimsel bir bozukluktur. OSB'nin ilk belirtileri üç yaşından önce ortaya çıkar, sosyal iletişim alanına ilişkin yetersizlikler ile birlikte takıntılı, yineleyici davranışlar, ilgi alanlarına özgü sınırlılıklar ile seyredir. Otizm spektrum bozukluğu olan bireyler için oluşturulan öğrenme ortamında eğlendirilerek desteklenmesinin süreci kolaylaştırdığı belirtilmekte, tedavi ve bakımında da çeşitli müdahale yöntemleri önerilmektedir. Bu yöntemlerden biri de insan-hayvan etkileşimini destekleyen hayvan destekli aktivitelerdir (HDA). Bu derleme makale, güncel bir yaklaşım olan hayvan destekli aktivitenin, hemşirelik müdahalesi olarak OSB tanısı olan bireylerin bakım ve tedavisinde kullanımına dikkat çekmek, bu konuda farkındalık geliştirmek amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Güncel veri tabanlarında, “hayvan destekli aktivite”, “hayvan destekli oyun”, “hayvan destekli terapi”, “hayvan destekli tedavi”, “pet terapi”, “hayvan destekli aktivite ve otizm”, hayvan destekli oyun ve otizm “hayvan destekli terapi ve otizm”, “hayvan destekli tedavi ve otizm”, “pet terapi ve otizm ” anahtar kelimeleri kullanarak tarama yapılmıştır.

Bulgular: Hayvan destekli aktivitelerin otizm tanısı olan bireyler üzerinde olumlu etkileri çalışmalarla desteklenmektedir. HDA'lerin OSB üzerine etkinliğini değerlendiren uygulamalı çalışma sayısı sınırlıdır. İncelenen çalışmalarda insan-hayvan etkileşimini artırmaya yönelik müdahalelerin, fiziksel, duygusal ve davranışsal değişkenlerden olan ağrı, stres, korku, sosyal anksiyete, iyi oluş düzeylerine etkisinin değerlendirildiği görülmüştür.

Sonuç ve Öneriler: Uluslararası literatürde konu ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte, ülkemizde otizm tanısı olan bireylerle yapılmış konu ile ilgili bir çalışmaya rastlanamamıştır. OSB'li bireylerin HDA'lerin etkinliğini değerlendiren kanıt temelli ve kanıt düzeyi yüksek çalışmalara gereksinim oldukça fazladır. Bu bağlamda, otizm tanısı olan bireylerin bakım ve tedavisinde önemli bir role sahip hemşirelerin, hayvan destekli aktivitelerin otizmlili bireylerin bakım ve tedavilerinde destekleyici bir müdahale olarak kullanılabileceği konusunda farkındalık oluşturulması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler; Otizm Spektrum Bozukluğu, Hemşirelik Girişimi, Güncel Yaklaşım, Hayvan Destekli Aktivite

ABSTRACT

Introduction and Aim: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a common neuro-developmental disorder that includes delays in social interaction, communication areas, language development and behavioral development of the individual. The first symptoms of ASD appear before the age of three, and are accompanied by deficiencies in social communication, obsessive, repetitive behaviors, and limitations specific to their interests. It is stated that supporting the

individuals with autism spectrum disorder by being entertained in the learning environment created facilitates the process, and various intervention methods are recommended in their treatment and care. One of these methods is animal-assisted activities (AAA) that support human-animal interaction. This review article was prepared to draw attention to the use of animal-assisted activity, which is a current approach, in the care and treatment of individuals with ASD as a nursing intervention, and to raise awareness on this issue.

Method: In current databases, "animal assisted activity", "animal assisted play", "animal assisted therapy", "animal assisted therapy", "pet therapy", "animal assisted activity and autism", "animal assisted play and autism", "animal assisted therapy and autism", "animal assisted therapy and autism", "pet therapy and autism" were searched using keywords.

Results: The positive effects of animal-supported activities on individuals with autism are supported by studies. The number of applied studies evaluating the effectiveness of AAAs on ASD is limited. In the studies examined, the effects of interventions to increase human-animal interaction on pain, stress, fear, social anxiety, and well-being levels, which are physical, emotional and behavioral variables was observed.

Conclusion and Suggestions: Although there are studies on the subject in the international literature, there is no study on the subject made with individuals diagnosed with autism in our country. There is a great need for evidence-based and high-evidence studies evaluating the effectiveness of AAAs in individuals with ASD. In this context, it is recommended to raise awareness of nurses, who have an important role in the care and treatment of individuals with autism, that animal-supported activities can be used as a supportive intervention in the care and treatment of individuals with autism.

Keywords; Animal Assisted Activity, Autism Spectrum Disorder, Current Approach, Nursing Intervention

GİRİŞ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal etkileşim ve iletişimde zorlukla karakterize edilen, yaklaşık 100 çocuktan 1'inde görülen yaygın nöro-gelişimsel bir bozukluktur. OSB olan çocuklarda bir aktiviteden diğerine geçişte zorluk, ayrıntılara odaklanma ve duyumlara alışılmadık tepkiler gibi atipik aktivite ve davranış kalıpları gözlenebilir (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>; Erişim: 20.09.2023). OSB, ilk belirtileri üç yaşından önce ortaya çıkar, sosyal iletişim alanına ilişkin yetersizlikler ile birlikte takıntılı, yineleyici davranışlar, ilgi alanlarına özgü sınırlılıklar ile seyreder (<https://www.apa.org/topics/autism-spectrum-disorder>; Erişim: 20.09.2023; Köroğlu 2014). Ülkemizde yaygınlığına ilişkin kapsamlı bir çalışma olmamasına karşın görülme oranı 1/150 olarak bilinmekte, rakamsal olarak da tüm ülke nüfusunda yaklaşık 450.000 OSB olan bireyin var olduğu düşünülmektedir (Dur ve Mutlu 2018).

Toplumda görülme sıklığı gün geçtikçe artan OSB olan çocukların sağlığının korunması ve geliştirilmesi önemli bir halk sağlığı sorunudur (Susuz, Doğan, 2020). Otizm yaşam boyu devan eden bir bozukluk olmakla birlikte, erken teşhis ve uygun kapsamlı bir eğitimle çocuğun uyum becerisi kazanması sağlanabilmektedir (Alver, Gümüş, 2020). Otizm tanısı almış çocuklarda çeşitli bilişsel ve davranışsal terapilerin yanı sıra öğrenme ve konuşma sorunlarına yönelik tedaviler uygulanmaktadır (Korkmaz 2010; Aydın, Özgen, 2018; Alver, Gümüş, 2020). Bunlardan bazıları duygusal bütünleştirme, işitsel bütünleştirme, müzik, sanat, drama, ata binme terapisi ve yunuslarla terapidir (Dur & Mutlu B, 2018).

Özel gereksinimli bireylerin fiziksel ve ruhsal sağlığının geliştirilmesi, korunması ve sürdürülmesinde ve toplum ile etkileşiminin desteklenmesinde hemşirelerin sorumlulukları vardır. Bu durum hemşirelerin güncel ve etkili müdahalelerde bulunmasını ve bu müdahale programlarının etkinliğinin değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Bakım ve izlemde kullanılabilecek yöntemlerden biri de insan-hayvan etkileşiminin artırılarak yapılan Hayvan Destekli Aktivite (HDA) programlarıdır (Tapus ve ark., 2012; Bharatharaj, Huang, Al-Jumaily, Elara, Krägeloh, 2017; Demiralay, Keser, 2022).

HDA, bireylerin fiziksel, sosyal, duygusal ve bilişsel işleyişini geliştirmek için ayrı ayrı tasarlanmış bir programdan oluşur. Hekim, hemşire, psikolog gibi sağlık profesyonelleri program içeriğini uygulama grubuna uygun olacak şekilde yapılandırarak, bu program kapsamında müdahaleyi uygulayabilirler (Official Journal of ANA, 2008, Buettner ve ark., 2011). Literatürde hemşirelerin hem ekip içerisinde (Bardill ve Hutchinson, 1997; Edwards ve Beck, 2002; Cole ve ark., 2007) hem de bireysel şekilde (Tsai ve ark., 2010, Pope ve ark., 2016; Cowel, 2017; Demiralay, Keser, 2022) insan-hayvan etkileşimini destekleyen çalışmaları gerçekleştirdiği görülmektedir.

Günümüzde birçok ülkede hemşirelerin uyguladığı bir müdahale haline gelen HDA'ler bireyin hayvan ile etkileşime geçmesini destekleme, duygularını ifade etmesini sağlama, etkileşim için güvenli çevre oluşturma gibi girişimlerle 2004 yılından bu yana da Hemşirelik Girişimleri Sınıflandırması'nda (NIC) "Hayvan Yardımlı Terapi" başlığıyla yer almaktadır (NIC, 2004; Matuszek, 2010). Bakım verici, savunucu, eğitici, araştırmacı, yönetici ve lider rolleri kapsamında özel gereksinimli çocuk ve ailesiyle hastanede, toplum sağlığı hizmetlerinde ve rehabilitasyon merkezlerinde çalışan hemşireler, engelliliğin önlenmesi, erken tanınması, aileye ve çocuğa bakım verirken HDA'leri kullanabilirler (Çavuşoğlu 2008'den aktaran Bilsin ve Başbakkal, 2014).

Amerikan Ulusal Otizm Merkezi [National Autism Center (NAC)] tarafından 2015 yılında yayınlanmış olan raporda, OSB tanısı almış çocuğa sahip olan bazı ailelerin HDA'leri uygun bir tedavi seçeneği olarak görebildiklerini belirtilmektedir(NAC 2015). Literatürdeki çalışma sonuçları insan-hayvan etkileşimini artırmanın, OSB olan çocukların tedavi ve bakımında etkili yöntemlerden biri olduğunu ortaya koymaktadır (Sams et.al.2006; Tapus ve ark., 2012; O'Haire, 2013; Davis et al., 2015; Bharatharaj, Huang, Al-Jumaily, Elara, Krägeloh, 2017;

Srinivasan et al., 2018; Dimolareva, Dunn, 2020). Yapılan çalışmalar incelendiğinde; OSB'li bireylere uygulanan insan-hayvan etkileşimine dayalı olarak yapılan müdahalelerin, bireylerin davranış (O'Haire, 2013; Srinivasan et al.,2018), sosyal etkileşim ve iletişim becerilerini olumlu yönde etkilediği (O'Haire, 2013; Srinivasan et al.,2018; Dimolareva, Dunn, 2020), stres seviyesini azalttığı (O'Haire, 2013) belirtilmektedir. O'Haire (2013), çalışmaların birçok metodolojik zayıflıkla sınırlı olduğunu, daha ayrıntılı ve titiz araştırmaların yapılması gerektiğini vurgulamıştır.

Hayvan destekli aktivitenin etkilerini değerlendirmeye yönelik ülkemizde yapılan yayınlar incelendiğinde ise; konu ile ilgili farkındalık geliştirme ve bilgi verme amaçlı derleme çalışmalarının olduğu görülmektedir (Cevizci ve arkadaşları, 2009a, Cevizci ve arkadaşları, 2009 b, Karayağız-Muslu, Conk, 2011, Özkul, 2014; Elitok, 2017; Akkuş ve arkadaşları, 2018; Demiralay ve Keser, 2019; Çakıcı ve Kök, 2020).

AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu olan bireyler iletişim, öğrenme, davranış ve sosyal etkileşimlerde pek çok zorluklar yaşarlar. HDA, OSB olan çocukların faydasına sunulabilecek günümüzde daha da yaygınlaşan bir tamamlayıcı yaklaşımdır. Bu derleme, OSB'li bireylerde HDA'nin bilişsel, sosyal, duygusal, davranışsal ve fiziksel alanlardaki etkinliğini araştırmayı amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Güncel veri tabanları olan CINAHL, Pubmed, Google Search üzerinden, “hayvan destekli aktivite”, “hayvan destekli oyun”, “hayvan destekli terapi”, “hayvan destekli tedavi”, “pet terapi”, “hayvan destekli aktivite ve otizm”, hayvan destekli oyun ve otizm “hayvan destekli terapi ve otizm”, “hayvan destekli tedavi ve otizm”, “pet terapi ve otizm ” anahtar kelimeleri kullanarak tarama yapılmıştır.

BULGULAR

Hayvan destekli aktivitelerin otizm tanısı olan bireyler üzerinde olumlu etkileri sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarıyla desteklenmektedir (Rehn et al., 2023; Trzmiel et al., 2019; McDaniel Peters & Wood, 2017; Dimolareva & Dunn, 2021; Srinivasan et al., 2018). Mevcut kanıtlara dayanarak otizmlili bireyler ile yapılan çalışmaların katılımcıları büyük çoğunlukla çocuklardır (Tseng, 2023) (Silva et al., 2011) (Anderson & Meints, 2016) (Lanning et al., 2014) (Ávila-Álvarez et al., 2020) (Germone et al., 2019) (Funahashi et al., 2014) (Michelotto et al., 2019). (O'Haire et al., 2015) (Borgi et al., 2016) (O'Haire et al., 2014). Yetişkin örneklem ile yapılan çalışmaların kısıtlı sayıda olduğu görülmektedir (Wijker et al., 2020). Tablo 1 bu derlemenin bulgularını detaylı şekilde kapsamakta ve çalışmaların karakteristik özelliklerini içermektedir.

Tablo 1. Bulgular ve dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri

Yazar, yıl, Ülke	Çalışma deseni, İzlem süresi	Katılımcı özellikleri, sayısı	Girişim özelliği	Sonuçlar
Dimolareva & Dunn, 2021	Meta-analiz	16 araştırma makalesi	Hayvan destekli tüm aktiviteler	Sosyal etkileşim ve iletişimdeki iyileşmeler ve OSB semptomlarındaki azalma ile ilgili olumlu sonuçlar sunulmuştur. HDA'lerin otizmliler için etkileşim ve iletişimde aktif sosyal kontrol koşullarında kullanılan aktivitelerle karşılaştırılabilecek gelişmeler sağladığı görülmektedir.
Trzmiel et al., 2019	Sistemik Derleme ve Meta-Analiz	15 çalışma	At terapisi ile HDA	Sosyalleşme, katılım, uyumsuz davranışlar ve problem çözme durumlarında daha kısa reaksiyon süresi elde edilmiştir. At destekli terapinin OSB'li çocuklarda yararlı bir tedavi şekli olabileceği düşünülmektedir.
Srinivasan et al., 2018	Sistemik derleme	15 deneysel ve yarı deneysel çalışma	At terapisi ile HDA	HDA'nın OSB'li çocuklar üzerinde davranışsal ve sosyal iletişim becerileri üzerinde yararlı etkileri olduğu savunulmaktadır. At terapisinin algısal-motor, bilişsel ve işlevsel beceriler üzerindeki olumlu etkilerine ilişkin kanıtlar şu anda sınırlı olsa da ümit verici olduğu vurgulanmıştır.
McDaniel Peters & Wood, 2017	Sistemik derleme	25 araştırma makalesi	Beş tür at destekli aktivite	Sonuçlarda davranış, sosyal etkileşimde, iletişimde, motor kontrol ve öz bakımda iyileşmeler rapor edilmiştir. En çok çalışılan müdahaleler olan terapötik binicilik ve hipoterapiye yönelik farklı yaklaşımlar vurgulanmıştır. At destekli müdahalelerin otizmliler için çocuklara ve ergenlere fayda sağlayabileceğine dair geniş kapsamlı umut verici sonuçlar, standardizasyon, uygunluk ve etkililiğe odaklanan sürekli araştırmayı desteklemektedir.

Rehn et al., 2023	Sistemik derleme	7 randomize kontrollü çalışma	Motorize olmayan hayvanların dahil edildiği tüm aktiviteler	HDA'ye katılım ile OSB'li çocuklarda bilişsel, sosyal, duygusal, davranışsal ve fiziksel alanlarda olumlu eğilimler belirlenmiştir.
Borgi et al., 2016 İtalya	Yarı deneysel çalışma 25 seans 6 ay	6-12 yaşları arasında OSB'li 28 çocuk Girişim n: 15 Kontrol n: 13	At terapisi ile HDA	Sosyal işlevsellikte, motor yeteneklerde ve problem çözme gibi fonksiyonlarda iyileşme saptanması, otizmli çocuklar için tamamlayıcı müdahale stratejileri olarak hayvan destekli aktivite programlarının kullanımını desteklemektedir.
Wijker et al., 2020 Hollanda	RKÇ 10 hafta	53 OSB'li yetişkin Girişim n: 27 Kontrol n: 26	Eğitilmiş köpekler aracılığı ile HDA	OSB'li yetişkinlerde, algılanan stresi ve agorafobi semptomlarını azaltmak sosyal farkındalık ve iletişimi geliştirmek için kullanılabileceğini düşünülmektedir.
O'Haire et al., 2014 Amerika	Yarı deneysel çalışma 8 hafta	OSB'li 64 çocuk Girişim n: 37 Kontrol n: 27	Gine domuzu aracılığı ile HDA	Çocukların sosyal işlevselliğinde anlamlı iyileşmeler belirlenmiştir (sosyal yaklaşım davranışlarında ve sosyal becerilerde artış ve sosyal geri çekilme davranışlarında azalma). Program sırasında çocukların okula gitmeye ilgilerinin arttığı bildirilmiştir. Basit ve uygun maliyetli bir araç olarak sınıf temelli HDA modeli olumlu potansiyele sahiptir.
O'Haire et al., 2015 Avustralya	Bilgi yok	5-13 yaş arasında 33 OSB'li çocuk	Evcil hayvanlar ile HDA	OSB'li çocukların, akranlarıyla birlikte hayvanların bulunduğu serbest oyun sırasında tepkilerinin %43 azalması bulgusuna dayanarak, evcil hayvanlar, benzersiz anksiyolitik etkiler sağlayan sosyal tampon görevi görebileceği vurgulanmıştır.
Michelotto et al., 2019 Brezilya	Kohort çalışması 10 seans	Yaş ortalaması 5.6 olan 15 OSB'li çocuk	Eğitilmiş köpekler aracılığı ile HDA	Terapistlere göre çocukların olumlu jestleri ve yüz ifadelerini artırmıştır ve akran etkileşimi gelişmiştir. Ebeveynlerin geri

				bildirimlerine göre saldırganlık ve tekrarlayan kalıplaşmış hareketlerde azalma, ayrıca konuşma becerisi ve yaratıcılıkta iyileşme görülmüştür
Funahashi et al., 2014 Japonya	Olgu çalışması 7 ay	10 yaşında OSB'li çocuk	Eğitilmiş köpekler aracılığı ile HDA	Çocuğun gülümsemesinin, hayvan destekli aktiviteler sırasında giyilebilir bir arayüz cihazı kullanarak niceliksel olarak ölçüldüğü ve sonuçların aynı yaş yaştaki bir çocuk (kontrol grubu) ile karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Her iki grupta da gülümsemeler arttıkça olumlu sosyal davranışların arttığı ve olumsuz sosyal davranışların azaldığı belirlenmiştir.
Germone et al., 2019 Amerika	Pilot çalışma	4-17 yaş arasında OSB'li 47 çocuk	Eğitilmiş köpekler aracılığı ile HDA	HDA'nın sosyal iletişim davranışlarını önemli ölçüde iyileştirdiği, daha olumlu duygusal yüz ifadeleri, konuşma, jest kullanımı gözlemlendiği ve hem yetişkinlere hem de akranlarına odaklanabildikleri saptanmıştır. HDA gençlerde sosyal iletişim davranışlarını destekleyebilir.
Ávila-Álvarez et al., 2020 İspanya	Pilot çalışma 9 seans	30-66 ay arasında OSB'li 19 çocuk	Eğitilmiş köpekler aracılığı ile HDA	Çocukların yaşamlarının ilk yıllarında HDA yaklaşımı ile iletişim ve sosyal etkileşim becerilerinin geliştiği belirlenmiştir. Tamamlayıcı bir yaklaşım olarak, HDA'nın farmakolojik olmayan yararlı bir tedavi olabileceği düşünülmektedir.
Lanning et al., 2014 Amerika	Yarı deneysel çalışma 12 hafta	5-14 yaşları arasında OSB'li 25 çocuk Girişim n=13 Kontrol n=12	At terapisi ile HDA	İlk 6 haftasını takiben çocuklarının fiziksel, duygusal ve sosyal işleyişinde önemli gelişmeler olduğunu belirlenmiştir.
Anderson & Meints, 2016	Tek gruplu öntest-sontest çalışma	5-16 yaşları arasında OSB'li 15 çocuk	At terapisi ile HDA	Sosyal işlevselliği üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlar HDA'nın çocuklarda empatiyi artırdığını, uyumsuz davranışları azalttığını ve ortaya koymuştur.

İngiltere	5 hafta			
Silva et al., 2011 Portekiz	Olgu çalışması 6 seans	12 yaşındaki OSB'li bir çocuk	Eğitilmiş köpekler aracılığı ile HDA	Daha sık ve daha uzun süreli olumlu davranışlar (gülümseme ve olumlu fiziksel temas gibi) ile birlikte daha az sıklıkta ve daha kısa süreli olumsuz davranışlar (agresif belirtiler gibi) sergilediği belirlenmiştir
Tseng, 2023 Amerika	Tekrarlanan ölçüm tasarımı	Yaş ortalaması 9.1 olan OSB'li 11 çocuk ve 11 ebeveyn	Eğitilmiş köpekler aracılığı ile HDA	Çocuklar ve ebeveynlerin tükürükteki kortizol salgısında azalma bulgusuna ve diğer ölçüm araçlarından elde edilen verilere dayanarak kronik stres ve kaygının önemli ölçüde azaldığı, sosyal ilişkiler ve genel olarak aile deneyimlerinin önemli ölçüde iyileştiği ortaya koyulmuştur.

SONUÇ

Hayvan destekli aktivitelerin OSB üzerine etkinliğini değerlendiren uygulamalı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. İncelenen çalışmalarda insan-hayvan etkileşimini artırmaya yönelik müdahalelerin, fiziksel, duygusal ve davranışsal değişkenlerden olan ağrı, stres, korku, sosyal anksiyete ve iyi oluş düzeylerine etkisinin değerlendirildiği görülmüştür. Ülkemizde OSB olan çocuklar ile yürütülen, HDA uygulamasının etkinliğini değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Uluslararası alanda olumlu sonuçlar olmakla birlikte, yöntemsel zayıflıklar ve sonuç ölçütlerindeki heterojenliği önlemek amacıyla HDA uygulama protokollerinin geliştirilmesine gereksinim olduğu görülmektedir. Bu bağlamda kanıt düzeyi yüksek deneysel çalışmaların planlanması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Anderson, S., & Meints, K. (2016). Brief Report: The Effects of Equine-Assisted Activities on the Social Functioning in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(10). <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2869-3>
- Ávila-Álvarez, A., Alonso-Bidegain, M., De-Rosende-Celeiro, I., Vizcaíno-Cela, M., Larrañeta-Alcalde, L., & Torres-Tobío, G. (2020). Improving social participation of children with autism spectrum disorder: Pilot testing of an early animal-assisted intervention in Spain. *Health and Social Care in the Community*, 28(4). <https://doi.org/10.1111/hsc.12955>
- Borgi, M., Loliva, D., Cerino, S., Chiarotti, F., Venerosi, A., Bramini, M., Nonnis, E., Marcelli, M., Vinti, C., De Santis, C., Bisacco, F., Fagerlie, M., Frascarelli, M., & Cirulli, F. (2016). Effectiveness of a Standardized Equine-Assisted Therapy Program for Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2530-6>
- Dimolareva, M., & Dunn, T. J. (2021). Animal-Assisted Interventions for School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(7). <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04715-w>
- Funahashi, A., Gruebler, A., Aoki, T., Kadone, H., & Suzuki, K. (2014). Brief report: The smiles of a child with autism spectrum disorder during an animal-assisted activity may facilitate social positive behaviors - Quantitative analysis with smile-detecting interface. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(3). <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1898-4>
- Germone, M. M., Gabriels, R. L., Guérin, N. A., Pan, Z., Banks, T., & O’Haire, M. E. (2019). Animal-assisted activity improves social behaviors in psychiatrically hospitalized youth with autism. *Autism*, 23(7). <https://doi.org/10.1177/1362361319827411>

- Lanning, B. A., Baier, M. E. M., Ivey-Hatz, J., Krenek, N., & Tubbs, J. D. (2014). Effects of equine assisted activities on autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(8). <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2062-5>
- McDaniel Peters, B. C., & Wood, W. (2017). Autism and Equine-Assisted Interventions: A Systematic Mapping Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(10). <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3219-9>
- Michelotto, A. L. L., Anater, A., Guebert, M. C. C., Borges, T. D., Michelotto, P. V., & Pimpão, C. T. (2019). Animal-Assisted Activity for Children with Autism Spectrum Disorder: Parents' and Therapists' Perception. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 25(9). <https://doi.org/10.1089/acm.2019.0196>
- O'Haire, M. E., McKenzie, S. J., Beck, A. M., & Slaughter, V. (2015). Animals may act as social buffers: Skin conductance arousal in children with autism spectrum disorder in a social context. *Developmental Psychobiology*, 57(5), 584–595. <https://doi.org/10.1002/dev.21310>
- O'Haire, M. E., McKenzie, S. J., McCune, S., & Slaughter, V. (2014). Effects of Classroom Animal-Assisted Activities on Social Functioning in Children with Autism Spectrum Disorder. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20(3), 162–168. <https://doi.org/10.1089/acm.2013.0165>
- Rehn, A. K., Caruso, V. R., & Kumar, S. (2023). The effectiveness of animal-assisted therapy for children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. In *Complementary Therapies in Clinical Practice* (Vol. 50). <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2022.101719>
- Silva, K., Correia, R., Lima, M., Magalhães, A., & De Sousa, L. (2011). Can dogs prime autistic children for therapy? evidence from a single case study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 17(7). <https://doi.org/10.1089/acm.2010.0436>
- Srinivasan, S. M., Cavagnino, D. T., & Bhat, A. N. (2018). Effects of Equine Therapy on Individuals with Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 5(2), 156–175. <https://doi.org/10.1007/s40489-018-0130-z>
- Trzmiel, T., Purandare, B., Michalak, M., Zasadzka, E., & Pawlaczyk, M. (2019). Equine assisted activities and therapies in children with autism spectrum disorder: A systematic review and a meta-analysis. In *Complementary Therapies in Medicine* (Vol. 42). <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.004>
- Tseng, A. (2023). Brief Report: Above and Beyond Safety: Psychosocial and Biobehavioral Impact of Autism-Assistance Dogs on Autistic Children and their Families. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 53(1). <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05410-0>

- Wijker, C., Leontjevas, R., Spek, A., Enders-Slegers, M.-J., Wijker carolienwijker, C., & Oost Brabant, G. (2020). Effects of Dog Assisted Therapy for Adults with Autism Spectrum Disorder: An Exploratory Randomized Controlled Trial. 50, 2153–2163. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03971-9>
- Cevizci S, Erginöz E, Baltaş Z (2009a) Ruh sağlığının iyileştirilmesinde destek bir tedavi yaklaşımı: Hayvan destekli tedavi. Nobel Medicus, 5: 4-9.
- Cevizci S, Erginöz E, Baltaş Z (2009b) İnsan sağlığının iyileştirilmesine yönelik hayvan destekli tedaviler. TAF Prev Med Bull, 8:263-272.
- Karayağız-Muslu G, Conk Z (2011) Hayvan destekli uygulamalar ve çocuklarda kullanımı. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi, 4:83-88.
- Özkul T (2014) Türkiye’de hayvan destekli terapi uygulamalarından örnekler. IV. National Symposium of the History of Veterinary Medicine and Professional Ethics, 21-23 Mayıs 2014.
- Akkuş A, Köse E, Erdoğan M, Taşpınar B, Taşpınar, F (2018) Otizm Spektrum Bozukluğunda evcil hayvan desteği. Izmir Democracy University Health Sciences Journal, 1(3):34-42.
- Çakıcı A (2019) Evcil hayvan beslemenin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri. Atlas Journal, 5(20):518-528.
- Official Journal of ANA (2008). “Unleash the Healing Power of Pet Therapy”. Official Journal of ANA 3/5 (2008). Kaynak: <https://www.americannursetoday.com/unleash-the-healing-power-of-pet-therapy/>. Erişim Tarihi: 05 Aralık 2018.
- Sams MJ, Fortney EV, Willenbring S. Occupational therapy incorporating animals for children with autism: A pilot investigation. The American Journal of Occupational Therapy. 2006; 60(3): 268-274.
- Davis TN, Scalzo R, Butler E, Stauffer M, Farah YN, Perez S et al. (2015) Animal assisted interventions for children with autism spectrum disorder: A systematic review. Educ Train Autism Dev Disabil, 50:316-329.
- Matuszek S. Animal-Facilitated Therapy in various patient populations. Holistic Nursing Practice. 2010; 24(4): 187–203.
- Bilsin E, Başbakkal DZ. Dünyada ve türkiye de engelli çocuklar. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2014; 30: 65-78.
- Buettner LL, Fitzsimmons S, Barba B. Animal-assisted therapy for clients with dementia. J Gerontol Nurs 2011; 37:10–4.
- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Washington DC, American Psychiatric Association.
- Bharatharaj J, Huang L, Al-Jumaily A, Krägeloh C, Mohan ER. Investigating the effects of Robot-Assisted Therapy among children with autism spectrum disorder using bio-markers. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2017; 1–7.

- Bardill N, Hutchinson S. Animal-Assisted Therapy with hospitalized adolescents. *JCAPN*. 1997; 10(1)
- Edwards N, Beck AM. Animal-Assisted Therapy and Nutrition in Alzheimer's Disease. *Western Journal of Nursing Research*. 2002; 24(6): 697-712
- Cole KM, Gawlinski A, Steers N, Kotlerman N. Animal assisted therapy in patients hospitalized with heart failure. *AJCC American Journal Of Critical Care*. 2007; 16(6): 575-586.
- Pope WS, Hunt C, Ellison K. Animal assisted therapy for elderly residents of a skilled nursing facility. *Journal of Nursing Education and Practice*. 2016; 6(9): 56-62
- Bharatharaj J, Huang L, Al-Jumaily A, Krägeloh C, Mohan ER. Investigating the effects of Robot-Assisted Therapy among children with autism spectrum disorder using bio-markers. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2017; 1-7.
- Dur Ş. & Mutlu B. (2018). Otizm spektrum bozukluğu ve hemşirelik yaklaşımı. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 15(1), 45-50.
- Köroğlu E.. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. American Psychiatric Association. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2014 p.43.
- Korkmaz B. Otizm: Klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanı, tedavi ve bazı güncel gelişmeler. *Türk Ped Arsi*. 2010;45(80):37-44. Available from: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/tpedar/article/view/5000002123/5000003006>
- Susuz Ç, Doğan BG. Halk Sağlığı Bakışıyla Otizm Spektrum Bozukluğu. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 2020;5(2):297-310.
- AYDIN, D., & ÖZGEN, Z. E. (2018). Çocuklarda otizm spektrum bozukluğu ve erken tanılarda hemşirenin rolü. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(3), 93-101.
- Demiralay Ş, Keser İ (2019) Ruh sağlığını koruma ve iyileştirmede hayvan destekli uygulamaların kullanımı. *Mediterranean Journal of Humanities*, 9:219-224.
- Demiralay Ş., Keser, İ. (2022)The Effect Of Pet Therapies On The Stress And Social Anxiety Levels Of Disabled Children: A Randomized Controlled Trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 48: Article 101574. Doi: doi: 10.1016/j.ctcp.2022.101574
- Tapus A, Peca A, Aly A, Pop C, Jisa L, Pintea S, Rusu A, David D. Children with autism social engagement in interaction with NAO, an imitative robot: a series of single case experiments. *Interaction Studies: Social Behaviour and Communication in Biological and Artificial Systems* 2012; 13(3): 315-347.
- Alver, E., & Gümüş, Ç. (2020). OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNA SAHİP BİREYLERDE EĞİTİMİN ÖNEMİNE DİKKAT ÇEKMEK ÜZERE HAZIRLANMIŞ DERGİ İLANI TASARIMI ÖRNEKLERİ. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 19(39), 1423-1435.

**RESEARCH TRENDS OF MOBILE HEALTH APPLICATIONS IN NURSING IN
TÜRKİYE: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS**
TÜRKİYE’DE HEMŞİRELİKTE MOBİL SAĞLIK UYGULAMALARININ ARAŞTIRMA
EĞİLİMLERİ: BİBLİYOMETRİK ANALİZ

Zahide İYİ

Arş. Gör., Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
Res. Asst., Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Pediatric Nursing

ORCID ID: 0000-0002-4419-5044

Nimet KARATAŞ

Dr., Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
Dr., Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Pediatric Nursing

ORCID ID: 0000-0002-1310-1041

Ayşegül İŞLER

Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
Prof. Dr., Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Pediatric Nursing

ORCID ID: 0000-0001-8448-0483

İlkay KESER

Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı
Doç. Dr., Akdeniz University, Nursing Faculty, Department of Psychiatric Nursing

ORCID ID: 0000-0001-6595-4188

ÖZET

Bibliyometrik analiz, çok sayıda yayını yıl, anahtar sözcükler, yazar, çalışma deseni ve atıf sayısı açısından inceleyerek, yeni bilgiler elde etmek için kullanılmaktadır. Bu araştırma, Türkiye’de hemşirelikte mobil sağlık uygulamalarına dayalı yüksek lisans ve doktora tezlerinin araştırma eğilimlerini belirlemek için bibliyometrik analiz yöntemiyle incelenmesini amaçlamıştır.

Araştırma verileri Türkiye Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi veri tabanı kullanılarak hemşirelik alanında yapılan mobil sağlık uygulamalarına dayalı lisansüstü tüm tezler, 15-30 Ağustos 2023 tarihleri arasında “mobil veya mobil uygulama veya mobil sağlık uygulaması” anahtar kelimeleri kullanılarak taranmıştır. Veri tabanında yapılan tarama sonucunda 1681 lisansüstü teze ulaşılmıştır. Bu tezlerin 39’u hemşirelik alanında yapılmış olup bulgular bu veri kullanılarak analiz edilmiştir. Tezlerin %79.49’u doktora düzeyinde ve %20.51’i yüksek lisans düzeyinde yapılmıştır. Tezlerin %61.55’i deneysel, %33.33’ü yarı deneysel, %2.56’sı tanımlayıcı ve %2.56’sı karma yöntem araştırma türüdür. Örneklem grupları incelendiğinde %74.36’sının yetişkinlerle, %10.26’sının çocuklarla, %10.26’sının

öğrencilerle ve %5.13'ünün hemşirelerle yapıldığı görülmüştür. Tezlerde en sık kullanılan anahtar kelime mobil uygulamadır (%61.54). Mobil sağlık uygulamaları ilk olarak 2018 yılında tezlere konu olmuştur.

Türkiye'de hemşirelik alanında mobil sağlık uygulamasına yönelik çok çeşitli lisansüstü tez çalışmalarının yapıldığı, bu çalışmaların 2021 yılından itibaren sayısının arttığı saptanmıştır. Bu araştırmanın sonucunda Türkiye'de mobil sağlık uygulamalarının hemşirelik alanındaki mevcut durumu ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bibliyometrik Analiz, Hemşirelik, Mobil, Mobil Uygulama, Mobil Sağlık Uygulaması.

ABSTRACT

Bibliometric analysis is used to obtain new information by examining a large number of publications in terms of year, keywords, author, study design, and number of citations. This research aimed to examine master's and doctoral theses based on mobile health applications in nursing in Turkey using the bibliometric analysis method to determine research trends.

Research data using the Turkish Council of Higher Education (CoHE) National Thesis Center database, all postgraduate theses based on mobile health applications in the field of nursing were scanned using the keywords "mobile or mobile application or mobile health application" between 15-30 August 2023. As a result of the search in the database, 1681 theses were reached. 39 of these theses were made in the field of nursing and the findings were analysed using this data. 79.49% of theses were made at the doctoral level and 20.51% were made at the master's level. 61.55% of the theses are experimental, 33.33% are quasi-experimental, 2.56% are descriptive and 2.56% are mixed-method research types. When the sample groups were examined, it was seen that 74.36% were conducted with adults, 10.26% with children, 10.26% with students, and 5.13% with nurses. The most commonly used keyword in these is mobile application (61.54%). Mobile health applications were first discussed in theses in 2018.

It has been determined that a wide variety of postgraduate thesis studies have been carried out on mobile health applications in the field of nursing in Turkey, and the number of these studies has increased since 2021. As a result of this research, the current situation of mobile health applications in the field of nursing in Turkey has been revealed.

Keywords: Bibliometric Analysis, Nursing, Mobile, Mobile Application, Mobile Health Application.

GİRİŞ

Dünya sağlık ve teknoloji alanında hızlı bir gelişim ve değişim içerisinde. Özellikle teknoloji son yüzyılda mobil sağlık (mHealth) uygulamaları alanında ivme kazanmıştır. Mobil sağlık uygulamaları temel olarak cep telefonlarının, tablet bilgisayarların ve akıllı saatlerin sağlık hizmeti sunma, bilgi ve veri toplama amacıyla kullanımını içerir (Değerli, 2021). Akıllı telefonların erişilebilirliği ve yaygın olarak benimsenmesi, mobil sağlık uygulamaları aracılığıyla sağlık davranışlarını iyileştirmek için önemli bir fırsat sunmaktadır (Zhao ve ark., 2016). Beraberinde zaman ve mekân kısıtlaması olmaksızın geniş kitlelerin iyilik halinin sağlanmasında kullanılabilir (Behboudi ve ark., 2022). Mobil sağlık uygulamaları, sağlık verilerine uzaktan erişim, sağlık verilerinin analiz kolaylığı, uzaktan hasta ve hastalık yönetimi, sağlık personelinin iş yükünün azaltılması, maliyet etkinliği gibi avantajları nedeniyle popülerliğini sürdürmektedir (Çınkır ve Çalışır, 2023). Mobil sağlık uygulamaları konusunda yapılmış bir araştırma, akıllı telefon kullanıcılarının kişisel sağlık verilerini kaydetmede ve takipte sorumluluk aldıklarını ve yaşam kalitesini yükseltmede daha avantajlı olabileceklerini göstermiştir (Ghahramani ve Wang, 2020).

Bibliyometri ise; kitapların, makalelerin ve diğer yayınların nitelik ve niceliğini (ülke, yazar, kurum, dergi, yıl, atıf sayısı ve anahtar sözcükler) ölçmek için istatistiksel yöntemlerin kullanılması olarak tanımlanmaktadır (Kokol, 2019). Bibliyometrik analiz, çok sayıda yayının analizlerinin yapılmasını sağlayarak yeni bilgiler elde edebilmek için kullanılmaktadır. Bibliyometrik analizin hemşirelik çalışmalarında kullanımını oldukça yeni olup yayınlanma ivmesi gün geçtikçe artmaktadır (Kavradım, 2022). Ancak sağlık alanında mobil teknolojinin bibliyometrik analizini inceleyen sınırlı sayıda yayınlanmış makale vardır (Pai ve Alathur, 2021).

AMAÇ

Bu çalışma ile Türkiye’de mobil sağlık uygulamaları konusunda yapılan lisansüstü tez çalışmaları bibliyometrik analiz yöntemiyle incelenerek hemşirelikte sağlık uygulamaları alanındaki araştırma eğilimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Araştırmada aşağıdaki sorulara cevap aranmıştır. Hemşirelik alanında mobil sağlık uygulamalarıyla ilgili yapılan yüksek lisans ve doktora tezlerinin;

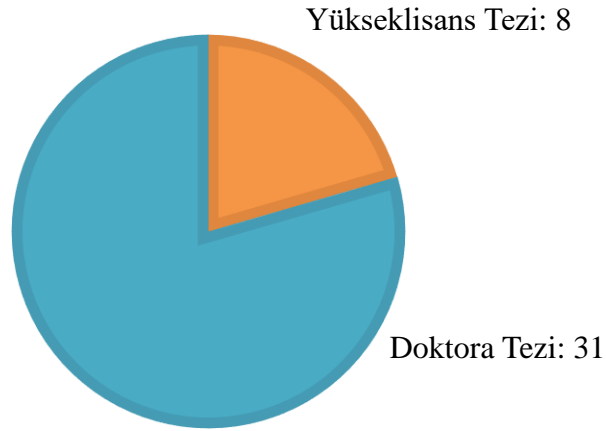
1. Tez türlerinin dağılımı nasıldır?
2. Yıllara göre dağılımı nasıldır?
3. Çalışma desenleri nasıldır?
4. Örneklem grubu nedir?
5. En sık kullanılan anahtar kelime nedir?

YÖNTEM

Araştırma verileri Türkiye Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi veri tabanı kullanılarak hemşirelik alanında mobil sağlık uygulamasıyla ilgili yapılan tüm tezler, 15-30 Ağustos 2023 tarihleri arasında “mobil veya mobil uygulama veya mobil sağlık uygulaması” anahtar kelimeleri kullanılarak yıl sınırlaması yapılmaksızın taranmıştır. Veri tabanında yapılan tarama sonucunda 1681 lisansüstü teze ulaşılmıştır. Tarama sonunda yapılan filtreleme ile tezlerin 39’unun hemşirelik alanında olduğu belirlenmiştir. Veriler 39 tez üzerinden analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde bibliyometrik analiz yöntemi kullanılmıştır. Bulgular sayı ve yüzde kullanılarak aktarılmıştır.

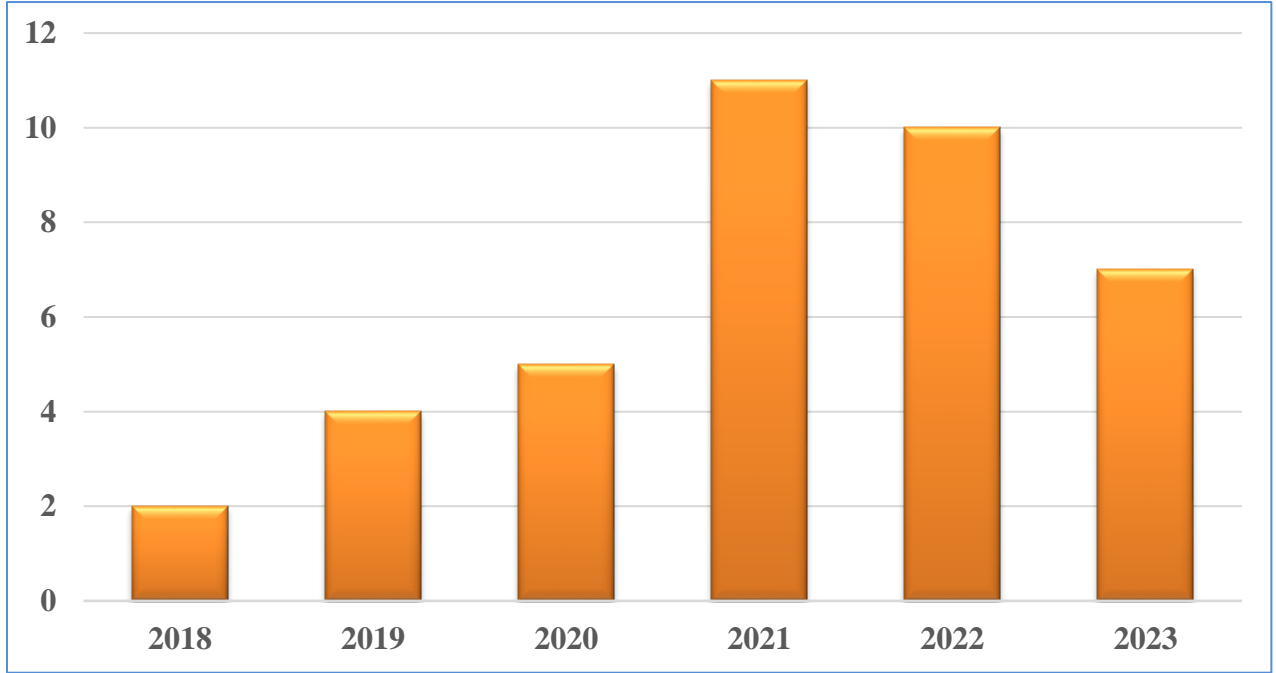
BULGULAR

Türkiye Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi veri tabanında hemşirelik alanında mobil sağlık uygulaması konulu toplamda 39 lisansüstü tez bulunmaktadır. Bu tezlerin %79.49’u (n:31) doktora düzeyinde ve %20.51’i (n:8) yüksek lisans düzeyinde yapılmıştır (Şekil 1).



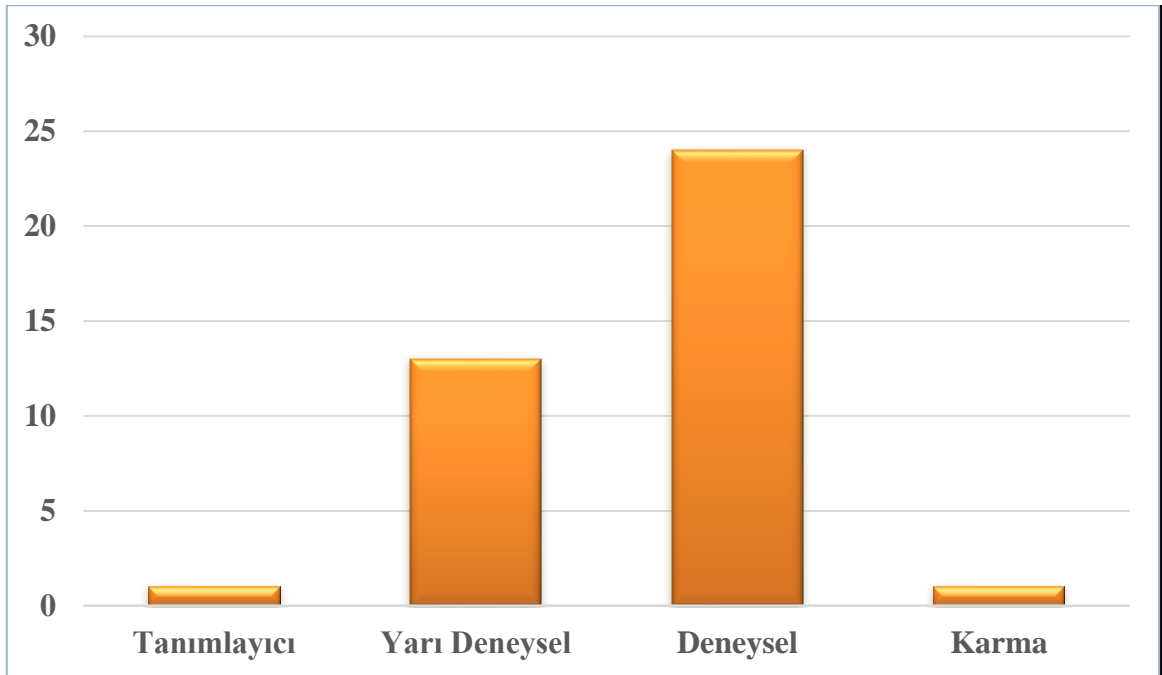
Şekil 1. Lisansüstü tez türlerinin dağılımı

Hemşirelik alanında mobil sağlık uygulamasıyla ilgili ilk lisansüstü tez 2018 yılında yayınlanmıştır. Yıllara göre dağılım farklılık göstermekle birlikte mobil sağlık uygulaması konulu tez çalışmaları 2021 (n:11) yılında yükseliş kazanmıştır. (Şekil 2).



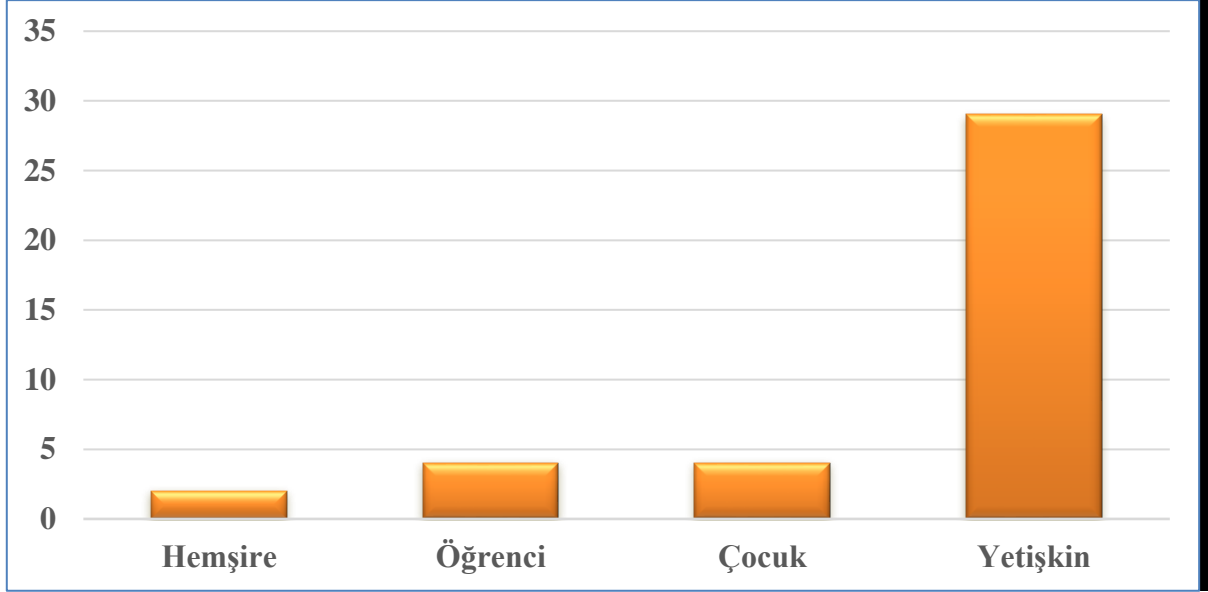
Şekil 2. Lisansüstü tezlerin yıllara göre dağılımı

Hemşirelik alanında mobil sağlık uygulamasıyla ilgili yapılan lisansüstü tezlerin çalışma desenleri incelendiğinde %61.55'i (n:24) deneysel, %33.33'ü (n:13) yarı deneysel, %2.56'sı (n:1) tanımlayıcı ve %2.56'sı (n:1) karma yöntem araştırma türüdür (Şekil 3).



Şekil 3. Lisansüstü tezlerin çalışma desenleri

Şekil 4'te araştırmacıların lisansüstü tezlerinde girişimde buldukları örneklem grupları verilmiştir. Örneklem grupları incelendiğinde %74.36'sının (n:29) yetişkinlerle, %10.26'sının (n:4) çocuklarla, %10.26'sının öğrencilerle (n:4) ve %5.13'ünün (n:2) hemşirelerle yapıldığı görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen tezlerde %61.54 (n: 24) ile en sık "mobil uygulama" anahtar kelimesi kullanılmıştır.



Şekil 4. Lisansüstü tezlerin örneklem grupları

SONUÇ

Türkiye’de hemşirelik alanında mobil sağlık uygulamasına yönelik çeşitli lisansüstü tez çalışmalarının yapıldığı, bu çalışmaların 2021 yılından itibaren sayısının arttığı saptanmıştır. Türkiye Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi veri tabanındaki tezlerin çoğunlukla doktora düzeyinde ve deneysel tipte olması kanıt düzeyi yüksek çalışmalar olduğunu göstermektedir. Mobil sağlık uygulamalarına hemşirelik alanında giderek daha fazla önem verilmektedir.

KAYNAKLAR

- Behboudi, F., Pouralizadeh, M., Yeganeh, M. R., & Roushan, Z. A. (2022). The Effect of Education Using a Mobile Application on Knowledge and Decision of Iranian Mothers about Prevention of Foreign Body Aspiration and to Relieve Choking in Children: A Quasi-experimental Study. *Journal of Pediatric Nursing*, 62, e77-e83. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.07.007>
- Çinkır, İ., & Çalışır, H. (2023). İşeme Bozukluğu Olan Çocuklara Mobil Uygulama Destekli Verilen Eğitimin Alt Üriner Sistem Semptomları ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi.

- Yüksek Lisans Tezi (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.
- Değerli, M. (2021). Mobil Sağlık Uygulamalarına Genel Bir Bakış ve Özgün Bir Mobil Sağlık Uygulaması Geliştirilmesi. *EMO Bilimsel Dergi*, 11(21), 59-69.
- Ghahramani, F., & Wang, J. (2020). Impact of Smartphones on Quality of Life: A Health Information Behavior Perspective. *Information Systems Frontiers*. (22)6, 1275-1290. <https://doi.org/10.1007/s10796-019-09931-z>
- Kavradım, S. T., & Özer, Z. C., (2022). Hemşirelik Alanındaki Kalp Yetersizliği Araştırmalarının Bibliyometrik Analizi. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 14(4): 1174-1186.
- Kokol, P., & Vošner, H. B., (2019). Historical, Descriptive and Exploratory Analysis of Application of Bibliometrics in Nursing Research. *Nursing Outlook*, 67(6): 680-695. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2019.04.009>
- Pai, R. R., & Alathur, S. (2021). Bibliometric Analysis and Methodological Review of Mobile Health Services and Applications in India. *International Journal of Medical Informatics*, 145, 104330. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2020.104330>
- Zhao, J., Freeman, B., & Li, M. (2016). Can Mobile Phone Apps Influence People's Health Behavior Change? An Evidence Review. *Journal of Medical Internet Research*, 18(11), 287. <https://doi.org/10.2196/jmir.5692>

**YAŞLI BİREYLERDE GASTROİNTESTİNAL SEMPTOM SIKLIĞI VE YAŞAM
KALİTELERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**
ASSESSMENT OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS AND ITS EFFECT ON
QUALITY OF LIFE AMONG ELDERLY

Gülmira NAZIM

Uzm. Hem. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi

RN, MSc, Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital

ORCID ID: 0009-0006-6999-4066

ÖZDEN DEDELİ ÇAYDAM

Doç. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları

Hemşireliği Anabilim Dalı

Assoc. Prof. Manisa Celal Bayar University Faculty of Health Sciences, Department of Internal Medicine

Nursing

ORCID ID: 0000-0003-0558-9400

ÖZET

Bu çalışmada amaç, yaşlı bireylerde gastrointestinal semptom sıklığı ve yaşam kalitelerine etkisinin değerlendirilmesidir. Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki araştırma Temmuz 2018-Mart 2019 tarihleri arasında Manisa İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı merkezde bulunan iki Aile Sağlığı Merkezleri'nde kayıtlı 384 yaşlı birey ile yürütüldü. Araştırma verileri, birey tanıtım formu, Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği ve Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi kullanılarak yüz yüze görüşme tekniği ile araştırmacı tarafından toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel analizler ve korelasyon analizi kullanıldı. Araştırmaya katılan yaşlı bireylerin yaş ortalaması 75,2±6,2 (65-89) yıl olup büyük çoğunluğu erkek (%51,1) idi. Yaşlı bireylerin genel sağlık durumları değerlendirildiğinde %30,8'nin hipertansiyonu, %4,1'inin diyabeti, %27,1'nin kalp hastalığı olduğu ve kronik hastalıkları ile ilgili ilaç kullandıkları bulundu. Yaşlı bireylerde en sık görülen gastrointestinal semptomların sırası ile hazımsızlık (%85,3), karın ağrısı (%84,2), konstipasyon (%82,9) olduğu belirlendi. Yaşlı bireylerin Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi'nden aldıkları puan ortalaması 86,3±5,5 olarak bulundu. Yaşlı bireylerin hazımsızlık, diyare ve konstipasyon semptomları ile yaşam kalitesi puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı korelasyon bulundu. Araştırma sonuçları, yaşlı bireylerin en sık deneyimledikleri GİS semptomların hazımsızlık, konstipasyon ve diyare olduğu ve semptomlar arttıkça gastrointestinal yaşam kalitelerinin azaldığı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal sistem, belirti ve semptomlar, yaşam kalitesi, yaşlı bireyler

ABSTRACT

The aim of this study was to assessment of gastrointestinal symptoms and its effect on quality of life among elderly. The descriptive and cross-sectional study was carried out with 384 elderly registered in Manisa Provincial Health Directorate between July 2018 and March 2019. The data were collected using face to face interview technique with a identification form, Gastrointestinal Symptom Rating Scale and Gastrointestinal Quality of Life Index. Arithmetic averages, standard deviation (SD), percentage, descriptive statistical analysis and correlation analysis were used in statistical analysis. The mean age of the elderly was 75.2 ± 6.2 (65-89) years, and the majority of the patients were male (51.1%). When evaluating general health conditions of elderly it was found that hypertension in 30.8%, diabetes in 4.1%, heart disease in 27.1% and drug used related to chronic diseases. The most common gastrointestinal symptoms in the elderly were indigestion (85.3%), abdominal pain (84.2%) and constipation (82.9%). The mean score of the elderly individuals from the Gastrointestinal Quality of Life Index was 86.3 ± 5.5 . A negative significant correlation was defined between indigestion, abdominal pain, constipation and the Gastrointestinal Quality of Life Index. The results of the study indicated that the most common gastrointestinal symptoms were indigestion, constipation and diarrhea, and gastrointestinal quality of life decreased as these symptoms increased among elderly.

Keywords: Gastrointestinal system, signs and symptoms, quality of life, elderly

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşlanma ayrılmaksız her canlıda görülen tüm işlevlerde azalmaya neden olan evrensel bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanma ile birlikte gastrointestinal sistemde oluşan birçok fizyolojik değişiklik yaşlılık döneminde görülen gastrointestinal sistem (GİS) sorunları ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkilidir. Yaşla beraber birçok GİS hastalığının görülme sıklığı artmaktadır (Crane 2007; Dedeli 2013; Üçbilek ve ark. 2015). Yaşlı bireylerde organik hastalıklar sıklıkla GİS semptomlarına neden olsa da psikososyal streslerin de GİS ile ilgili somatik yakınmalara neden olduğu bilinmektedir. Yaşlı bireylerin yaklaşık %35-40 yılda en az bir kere GİS semptomlar nedeniyle hekime başvurduğu bildirmektedir (Üçbilek ve ark. 2015). Bir başka çalışmada, kentsel bir bölgede yaşayan ve GİS şikayetleri ile sağlık kuruluşuna başvuran yaşlı bireylerin %58'inin şikayetlerinin psikosomatik kökenli olduğu vurgulanmıştır (Altman 1983). 60 yaş ve üzeri bireylerin %38'inde en az bir alt GİS semptomunun olduğu bildirilmiştir. Yaşlı bireylerde sık görülen GİS semptomlar ise konstipasyon, diyare, fekal inkontinas, abdominal ağrı, iritabil barsak hastalığı ve dispepsi

olarak tanımlanmaktadır (Varlı 2012; Üçbilek ve ark. 2015; Tufan ve Akın 2015; Dedeli ve ark. 2008a; Dedeli ve ark. 2008b).

Dünyada ve ülkemizde sağlık alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler hastalıkların erken tanı ve tedavisini sağlayarak, yaşam süresini arttırmış, bu bağlamda da toplam nüfus içerisindeki 65 yaş ve üzeri birey sayısını da arttırmıştır. Dolayısıyla daha uzun yaşayan, daha fazla kronik hastalık ve fonksiyonel yetersizliği olan birey sayısı da artmıştır. Yaşlanma süreci hücrel olarak başlayan tüm organ ve sistemleri olumsuz etkileyen fizyolojik bir süreçtir (Akçayaka ve Özmete 2017). Yaşlanmanın GIS fonksiyonlarına olumsuz etkisinin yanı sıra, kronik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar da GIS semptomlarına neden olabilmekte, yaşlıda hastalık ve ölüm riskini de arttırabilmektedir. Yaşlanma ile GIS’de meydana gelen değişiklikler tükürük salgısında azalma, yutma bozukluğu, motilite bozukluğu sindirim enzimlerinin azalması, diş kaybı, tat kaybı olarak tanımlanmaktadır. Ancak yaşlanma ile birlikte GIS ile ilgili malignite ve kanama riski de artmaktadır (AlAmeel ve ark. 2012; Dedeli 2013). Hemşirelik, insanın yaşadığı her yerde bütün insanlara sağlığının korunması geliştirilmesi kendine bakımında yetersizlik halinde nedenlerinin belirlenmesine yönelik girişimlerin planlaması ve uygulanmasından sorumlu bir meslek olarak tanımlanmaktadır. Hemşireler yaşlı bireylerde yaşlanma ile meydana gelen sindirim sistemindeki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin farkında olmalıdırlar. Yaşlının genel sağlık durumu ve beslenmesini olumsuz etkileyebilecek GIS hastalıkları ve semptomları tanıyarak yaşlı bireye özgü uygun hemşirelik girişimlerini planlayarak uygulamalı ve sonuçlarını değerlendirmelidirler (Tiftik ve ark. 2012; Dedeli 2013; Kaptan ve Dedeli 2017). Bu çalışmanın amacı, yaşlı bireylerde gastroentestinal semptom sıklığı ve yaşam kalitelerine etkisinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu araştırma, Temmuz 2018-Mart 2019 tarihleri arasında Manisa İl Sağlık Müdürlüğü’ne bağlı merkezde bulunan Yunus Emre İlçe Sağlık Müdürlüğü ve Şehzadeler İlçe Sağlık Müdürlüğü’nün Aile Sağlığı Merkezleri’nde kayıtlı 65 yaş üstü bireyler ile yürütüldü. Araştırmanın evrenini; Manisa merkezde yaşayan 65 yaş üstü bireyler oluşturmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu 2007-2017 verilerine göre Manisa’daki yaşlı nüfus 142,506’dur (www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=945). Çalışmanın Manisa İl Sağlık Müdürlüğü’ne bağlı merkezde bulunan Yunus Emre İlçe Sağlık Müdürlüğü ve Şehzadeler İlçe Sağlık Müdürlüğü’nün Aile Sağlığı Merkezleri’nde kayıtlı 65 yaş üstü bireyler ile yürütülmesi planlandı. Araştırmanın sonuçlarının güvenilir olması ve istatistiksel analizin yapılabilmesine yetecek büyüklükte bir örnek büyüklüğüne karar vermek için %50 sıklık, %5 sapma, %95 güven düzeyinde örnekleme alınacak yaşlı birey sayısı hesaplandı (n=384). Araştırmanın yürütüldüğü tarihler arasında gündüz mesai içerisinde Aile Sağlık Merkezlerine her hangi bir neden ile başvuran araştırmaya dahil olma kriterlerine uygun 380 yaşlı birey araştırmanın örneklemini oluşturdu. Araştırmaya dahil olma kriterleri:

-65 yaş ve üzeri olan,

-Mini mental durum ölçeğinden 24 ve üzeri puan alan,

-Sözel iletişim kurabilen,

-Soru formlarındaki ifadeleri anlayıp, yanıtlama yetisine sahip olan,

-Türkçe anlayıp ve konuşabilen,

-Çalışma hakkında bilgi verildikten sonra kendi rızası ile çalışmaya katılmayı kabul eden yaşlı bireylerdir.

Araştırma soruları

-Yaşlı bireylerin gastrointestinal sistem semptomları nasıldır?

-Yaşlı bireylerin gastrointestinal sistem ile ilgili yaşam kaliteleri nasıldır?

-Yaşlı bireylerde gastrointestinal sistem semptomlar yaşam kalitelerini etkiler mi?

Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Bağımsız değişkenler: Yaşlı bireylerin Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği'nden aldıkları puanlar

Bağımlı değişkenler: Yaşlı bireylerin Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi aldıkları puanlardır.

Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri, birey tanıtım formu, Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği ve Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi kullanılarak toplandı.

Birey Tanıtım Formu: Araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanan, sosyodemografik özellikleri içeren toplam 12 sorudur (Dedeli ve ark. 2008b; İlçe ve Ayhan 2011; Ferchve ark. 2012; Tufan ve Akın 2015).

Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSDÖ): Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği, 15 maddelik, “rahatsızlık yok”dan başlayıp, “çok şiddetli rahatsızlık var”a kadar giden seçenekleri olan 7’ li likert tipinde bir ölçektir. Faktör analizine dayalı olarak GSDÖ’nün üç maddesi Karın Ağrısı, iki maddesi Reflü, üç maddesi Diyare, dört maddesi Hazımsızlık ve üç maddesi Konstipasyon olmak üzere beş alt boyuta sahiptir. GSDÖ’de bireyin son bir haftada gastrointestinal sorunlar yönünden kendini nasıl hissettiği sorgulanır. GSDÖ’den alınan yüksek puanlar semptomların daha şiddetli olduğunu gösterir. GSDÖ’nün Türkçe geçerlik güvenirliği Turan ve Aştı (2011) tarafından yapılmış ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,82 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,83 olarak bulundu. GSDÖ’nün çalışmada

kullanılabilmesi için ilgili izin yazardan elektronik posta ile alındı.

Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi (GIYKI): Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi, 36 parametreyi içermektedir. Her bir parametre için ise Likert skalası kullanılarak cevaplar beş dereceye ayrılmış veskorlama yapılmıştır. (0: en kötü ve 4: en iyi). Toplam GIYKI skoru ise 0-144 arasındadır. Ülkemizde konuyla ilgili birçok çalışmada kullanılmış olup (Çetinküner ve ark. 2011; Celep ve ark. 2011) Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Oğuz ve Leventoğlu(2010) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin çalışmada kullanılması için ilgili izin Leventoğlu'ndan elektronik posta ile alındı.

Veri Toplama Yöntemleri

Araştırma verileri çalışmanın yürütüldüğü tarihler arasında Manisa İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı merkezde bulunan Yunus Emre İlçe Sağlık Müdürlüğü ve Şehzadeler İlçe Sağlık Müdürlüğü'nün Aile Sağlığı Merkezleri'nde kayıtlı araştırmaya dahil olma kriterlerine uygun 65 yaş üstü bireyler ile gündüz mesai saatleri içerisinde yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak birinci araştırmacı tarafından toplandı. Her bir görüşme ortalama 40 dakika sürdü.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırma verileri bilgisayara girildikten sonra tanımlayıcı istatistiksel analizleri ve korelasyon analizleri yapıldı. Bulgular, sayısal ve yüzdeler dağılım, ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) şeklinde gösterildi. Anlamlılık $\alpha=0,05$ güven aralığı $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan Manisa İl Sağlık Müdürlüğü'nden ilgili izinler alındı. Araştırmada insan olgusunun kullanımı bireysel hakların korunmasını gerektirdiğinden çalışma süresince İnsan Hakları Helsinki Deklerasyonu'na sadık kalındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan yaşlı bireylerin yaş ortalaması $75,2\pm 6,2$ (65-89) yıl olup büyükçoğunluğu erkek (%51,1) idi. Yaşlı bireyin sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Yaşlı bireylerin genel sağlık durumları Tablo 2'de gösterildi. Yaşlı bireylerin %30,8'nin hipertansiyonu, %42,1'inin diyabeti, %27,1'nin kalp hastalığı olduğu ve kronik hastalıkları ile ilgili ilaç kullandıkları bulundu.

Yaşlı bireylerin gastrointestinal sistem semptomlarının dağılımı Tablo 3'te verildi. Yaşlı bireylerde en sık görülen GİS semptomlarının sırası ile hazımsızlık (%85,3), karın ağrısı (%84,2), konstipasyon (%82,9) olduğu belirlendi.

Yaşlı bireylerin Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi'nden aldıkları puanlar Tablo 4'te belirtildi. Yaşlı bireylerin Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi'nden aldıkları puan ortalaması $86,3 \pm 5,5$ olarak bulundu.

Yaşlı bireylerin Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği'nden aldıkları puanlar ile Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi'nden aldıkları puanlar arasındaki korelasyonlar Tablo 5'te verildi. Yaşlı bireylerin karın ağrısı ve reflü semptomları ile yaşam kalitesi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmazken hazımsızlık ($p < 0,00$), diyare ($p < 0,01$) ve konstipasyon semptomları ($p < 0,00$) ile yaşam kalitesi puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı korelasyon bulundu.

Tablo 1. Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılım (n=380)

Özellikler	n	%
Cinsiyet		
Kadın	186	48,9
Erkek	194	51,1
Eğitim Durumu		
Okuryazar değil	8	2,1
Okuryazar	189	52,1
İlkokul mezunu	84	22,1
Ortaokul mezunu	26	6,8
Lise mezunu	36	9,5
Fakülte yüksekokul	28	7,4
Medeni		
Evli	380	100
Bekar	-	-
Meslek		
Emekli	380	100
Sosyal güvence		
Var	380	100
Yok	-	-

Tablo 2.Yaşlı bireylerin genel sağlık durumları (n=380)

Genel sağlık durumu	n	%
Kronik hastalıklar		
Hipertansiyon	117	30,8
Diyabet	160	42,1
Kalp Hastalığı	103	27,1
Sürekli Kullanılan İlaç		
Var		
Yok	384	100
	-	-

Tablo 3.Yaşlı bireylerde görülen Gastrointestinal Semptomların Dağılımı (n=380)

Semptomlar	n	%
Karın ağrısı	320	84,2
Reflü	302	79,5
Hazımsızlık	324	85,3
Diyare	307	80,8
Konstipasyon	315	82,9

Tablo 4.Yaşlı bireylerin Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi'nden aldıkları puanlar (n=380)

Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi	Min-Maks Puanlar	Ort±SS
	65-118	86,3±5,5

Not: Min=Minimum; Maks=Maksimum; Ort±SS=Ortalama±Standart sapma

Tablo 5. Yaşlı bireylerin Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği'nden aldıkları puanlar ile Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi'nden aldıkları puanlar arasındaki ilişkiler (n=380)

Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği	Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi	
	r	p
Karın ağrısı	-0,07	0,15
Reflü	-0,08	0,11
Hazımsızlık	-0,15	0,00**
Diyare	-0,12	0,01*
Konstipasyon	-0,15	0,00**

Not:

*p<0,05; **p<0,01

SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırma sonuçları, yaşlı bireylerin en sık deneyimledikleri GİS semptomların hazımsızlık, konstipasyon ve diyare olduğu ve GİS semptomlar arttıkça gastrointestinal yaşam kalitelerinin azaldığı bulundu.

Bu bulgular doğrultusunda;

Yaşlı bireylerde gastrointestinal semptomların geriatrik değerlendirme çerçevesinde yapılması,

Yaşlı bireylerde yaşam kalitesini olumsuz etkileyen gastrointestinal semptomlar, etyoloji ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Akçakaya İB, Özmete E. Türkiye Aktif ve Sağlıklı Yaşlanma Zirvesi – 2017. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1. Baskı. 2017.

AlAmeel T, Bashekh M, Andrew MK. Digestive symptoms in older adults: Prevalence and associations with institutionalization and mortality. *Can J Gastroenterol.* 2012; 26(12): 881–4.

Altman DF. Gastrointestinal disease in elderly. *Med Clin North Am.* 1983;67:433-44.

Crane SJ, Talley NJ. Chronic gastrointestinal symptoms in the elderly. 2007;23(49): 721-34.

Celep B, Çetinkünar S, Çağlar B, Tokgöz S, Atlı MY. Safra kesesi polibi olan hastalarda kolesistektominin hayat kalitesine etkisi. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2011;7:147-52.

Çetinkünar S, Tokgöz S, Tokaç M, Bilgen K, Celep B, Hasdemir O, Atlı M. Asemptomatik safra kesesi taşı olan hastalarda laparoskopik kolesistektominin gastrointestinal hayat

- kalitesine üzerine etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;12(2):2-10.
- Dedeli Ö, Fadıoğlu Ç, Bor S. Geriartik hastalarda fonksiyonel barsak hastalıkları. MN Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2008a;3(2):145-51.
- Dedeli Ö, Turan İ, Fadıoğlu Ç, Bor S. İzmir huzurevlerindeki yaşlılarda fekal inkontinans sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. Turkish Journal of Geriatrics. 2008b;11(1):33-41.
- Dedeli Ö. Yaşlanma ile meydana gelen fizyolojik/sorunlar. In: Kaptan G (Ed).Geriatrik bakım ilkeleri.İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri. 2013;pp,13-23.
- Ferch C, Chey WD, Saad RJ. The prevalence and impact of lower gastrointestinal symptoms in an ambulatory elderly outpatient population. Gastroenterology. 2012; 142(5) Suppl 1:710-11.
- İlçe A, Ayhan F. Yaşlılarda üriner ve fekal inkontinansın belirlenmesi, yaşam kalitesine etkisi: bilgilendirme ve eğitim. Anatol J Clin Investig 2011;5(1):15-23.
- Oğuz M, Leventoğlu S. Kolorektal cerrahide yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.In: Başkan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C (Eds). Kolon rektum kanserleri. 1. Baskı. İstanbul: Seçil Ofset Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi Ltd Şti. 2010;pp 721-32.
- Tiftik S,Kayış A, İnanır İ. Yaşlı bireylerde sistemsel değişiklikler, hastalıklar ve hemşirenin rolü. Türk Geriatri Dergisi. 2012/15 Özel sayı: 97.
- Tufan A, Akın S. Yaşlıda konstipasyon ve fonksiyonel dispepsi. Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics 2015;1(1):95-9.
- Üçbilek E, Oğuz D, Sezgin O. Yaşlıda gastrointestinal sorunlar. Güncel Gastroenteroloji 2015; 19/1:11-9.
- Varlı M. Yaşlıda sık görülen gastrointestinal problemler. Klinik Gelişim. 2012; 25: 56-6

**DAHİLİYE KLİNİKLERİNDE YATAN HASTALARDA ÜRİNER VE FEKAL
INKONTİNANS VARLIĞININ ANKSİYETE VE DEPRESYON DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

EVALUATION THE EFFECTS OF URINARY AND FECAL INCONTINENCE ON
ANXIETY AND DEPRESSION LEVELS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN INTERNAL
MEDICINE CLINICS

HANİFE NAZIM ERKEK

Uzm. Hem. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi

RN, MSc, Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital

ORCID ID: 0009-0000-1533-7528

SEZGİ ÇINAR PAKYÜZ

Emekli Profesör Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları
Hemşireliği Anabilim Dalı

*Veteran Professor, Manisa Celal Bayar University Faculty of Health Sciences, Department of Internal
Medicine Nursing*

ORCID ID: 0000-0002-6538-8801

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda üriner ve fekal inkontinans varlığının anksiyete ve depresyon düzeylerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bir üniversite hastanesinde dahiliye kliniklerinde yatan yaş ortalaması 60,43±11,17 yıl, %65,4' ü erkek olan 321 hasta örneklem grubunu oluşturdu. Veriler, hasta tanıtım formu ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği kullanılarak, yüz yüze görüşme yöntemiyle araştırmacı tarafından toplandı. Verilerin analizinde t-testi, ki-kare, Fisher kesin ki-kare testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık %95 güven aralığında p<0,05 kabul edildi.

Bulgular: Hastaların %34,3 (n=110)' ünde üriner inkontinans, %12,5 (n=40)' inde fekal inkontinans şikayeti olduğu, %6,8 (n=22)' inde hem üriner hem de fekal inkontinans şikayetinin birlikte bulunduğu belirlendi. Erkeklere göre kadınlarda üriner inkontinans şikayetinin daha fazla görüldüğü, iri bebek doğuran veya beş ve fazla doğum yapan kadınlarda üriner inkontinans şikayetinin daha fazla görüldüğü, beden kütle indeksi arttıkça üriner inkontinans şikayetinin arttığı saptandı. Kadın ve erkekler arasında fekal inkontinans şikayeti varlığı açısından fark olmadığı, doğum sayısı altı olan kadınlarda daha fazla fekal inkontinans şikayeti olduğu, fekal inkontinans şikayeti ile beden kütle indeksi ve yaş arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı. Üriner veya fekal inkontinans şikayeti olan hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerinin olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlendi.

Sonuçlar: Dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda üriner veya fekal inkontinans şikayetinin olması anksiyete ve depresyon düzeylerini arttırabilmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda; dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda fekal ve üriner inkontinans olup olmadığını sorgulanması ve tanılanması için tetkiklerin yapılması, inkontinans sorunu olan hastalarda günlük yaşamı kolaylaştırıcı önlemlerin alınması, anksiyete ve depresyon düzeylerinin değerlendirilmesi ve tedavisi için yönlendirilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, depresyon, üriner inkontinans, fekal inkontinans.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of urinary and fecal incontinence on anxiety and depression levels in patients hospitalized in internal medicine clinics.

Materials and Methods: The sample group consisted of 321 patients (65.4% male) with a mean age of 60.43 ± 11.17 years hospitalized in internal medicine clinics in a university hospital. Data were collected by the researcher by face to face interview method with patient identification form and hospital anxiety depression scale. T-test, chi-square, Fisher's exact chi-square test and Pearson correlation analysis were used for data analysis. Significance was accepted as $p < 0.05$ within 95% confidence interval.

Results: 34.3% (n= 110) of the patients had urinary incontinence, 12.5% (n= 40) had fecal incontinence and 6.8% (n= 22) had both urinary and fecal incontinence complaints together. Urinary incontinence was more common in women than men, urinary incontinence was more common in women who had large babies or five or more births, and urinary incontinence increased as body mass index increased. It was found that there was no difference between men and women according to presence of fecal incontinence complaints, more fecal incontinence complaints were found in women with six births, and there was no significant relationship between fecal incontinence complaints and body mass index and age. Anxiety and depression levels were higher in patients with urinary or fecal incontinence than those without.

Conclusions: The presence of urinary or fecal incontinence complaints may increase anxiety and depression levels in patients hospitalized in internal medicine clinics. According to these results; it may be recommended to conduct investigations to diagnose and diagnose the presence of fecal and urinary incontinence in patients hospitalized in internal medicine clinics, to take measures to facilitate daily life in patients with incontinence problems, and to guide and evaluate anxiety and depression levels.

Key Words: Anxiety, depression, urinary incontinence, fecal incontinence.

GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası İnkontinans Derneği üriner inkontinans ‘her türlü idrarı tutamama yakınması’ olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmaların sonucunda üriner inkontinansprevalansı yaşlılarda %8-%34 olarak bulunmuştur (Ateşkan ve ark. 2000; Çetinel 2005; Çetinel ve ark. 2007). Üriner inkontinans, sosyal veya hijyenik probleme neden olan idrar kaçırma durumudur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de inkontinansın yıllık 10 milyar dolarlık maddi yük getirdiği bildirilmiştir. ABD'de toplumda yaşlıların %15-30' un da, bakımevlerinde yaşayanların %50' sin de ve birçoğun da üriner inkontinans bulunmaktadır. Üriner inkontinans genel olarak yaşlı popülasyonda daha fazla görülürünler arasında olmasına rağmen 20 yaş üstündeki kadınlarda prevalansı %53 olarak belirtilmiştir (Arıkan ve ark. 2002; Aslan ve ark. 2009). Üriner inkontinans için tanımlanmış birçok risk faktörü bulunmakla birlikte, kadınlarda gebelik sayısının fazla olması, müdahaleli doğumlar, epizyotomi ve spontan yırtıklar gibi doğumda yaşanan travmalar risk faktörü olarak bildirilmiştir. Ülkemizde kadınlarda sık aralıklarda, elverişsiz koşullarda ve fazla sayıda doğum yapma nedeniyle pelvik destek yapılarındaki etkilenme sonucu üriner inkontinans görülebilmekte ve yaş ilerledikçe bu sorun artmaktadır (Bilgili ve ark. 2008; Aslan ve ark. 2009). Üriner inkontinans etiolojisinde rol oynayan başlıca faktörler; çok sayıda doğum yapma, menapozla azalan östrojen düzeyleri, pelvik cerrahi veya pelvik travması, pelvik prolapsusu, bazı ilaçların (alfa blokeler, kalsiyum kanal blokerleri, dekonjestanlar, opioidler, fenotiazin, antispazmodik, antiparkinsonien, antidepresan, antihistaminik, diüretik, benzodiazepin türevi, hipnotik sedatifler gibi) kullanılması, sigara içme, alkol tüketime ve obezitedir. Konstipasyon, bazı psikolojik sorunlar, endokrinolojik problemler (diyabet gibi), nörolojik sistem hastalıkları (multipl skleroz, spinal cord yaralanması), alerjik hastalıklar ve mesleki faktörler (ağır kaldırma gerektiren meslekler) üriner inkontinansetiolojisinde rol oynayan diğer faktörler arasında yer almaktadır (Güneş ve ark 2000; Beji 2002; Arıkan ve ark. 2002; Biri ve ark 2006). Üriner inkontinans varlığı ciltte maserasyon ve irritasyona yol açabileceği gibi, bası yaraları ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına da neden olabilmekte (Ateşkan ve ark. 2000; Koçak ve ark. 2005) ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Işıklı ve ark. 2011; İlçe ve Ayhan 2011).

Fekal inkontinans, anüsteki sfinkterlerin gaz ve feçes çıkışını kontrol edememesi olarak tanımlanmaktadır. İstemsiz olarak gaz ve/veya gaita kaçırılması yani gaz ya da gaitanın kontrol edilememesi ile karakterize bir hastalık grubudur (Akhtar et al. 2005; Alsheik et al. 2012). Toplumumuzda fekal inkontinans görülme sıklığı %2-3'tür. Fekal inkontinans görülme sıklığının yaşın ilerlemesi ile birlikte arttığı ve yaşlılarda görülme oranının %10'dan fazla olduğu belirtilmektedir (Dedeli ve ark. 2008a) Yaşlılarda fekal inkontinansa neden olan risk faktörleri; 70 yaş ve üzeri olma, nörolojik hastalıklar, bilişsel fonksiyonlarda ciddi azalma, kadın cinsiyeti, üriner inkontinans öyküsü ve hareket kısıtlılığı olarak tanımlanmıştır. Tüm yaş grubundaki bireylerde fekal inkontinans, serebrovasküler olaylar, nörojenik disfonksiyon ve travma/yaralanmalar gibi nedenlerden dolayı gelişebilmektedir

(Dedeli ve ark. 2008a; Dedeli ve ark. 2008b; İlçe ve Ayhan 2011). Fekal inkontinans varlığı perineal deri hasarı ve üriner sistem enfeksiyon riskini artırannedenler arasında yer almakta olup (Eşer 1999; Denat ve Khorshid 2009) yaşlıların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (Dedeli ve ark. 2008a; Dedeli ve ark. 2008b). Üriner ve/veya fekal inkontinans varlığı anksiyete ve depresyon riskini artırmaktadır. Üriner inkontinansı olan kadınlarda olmayanlara göre anksiyete ve depresyon sıklığının daha fazla olduğu, üriner inkontinansı olan kadınlarda anksiyetenin %56,6, depresyonun ise %37,6 olduğu bildirilmiştir (Perry et al. 2006). Üriner ve fekal inkontinans yaşlanma ile sıklığı artan önemli geriatrik sendromlardan olup; genellikle hasta tarafından belirtilmeyen bir sosyal problemdir. Toplumumuzda bir tabu olarak algılanan inkontinansın tanılanması ve değerlendirilmesinde hemşirelere önemli sorumluluklar düşmektedir. Bu nedenle, inkontinans varlığının anksiyete ve depresyon düzeylerine etkisi olup olmadığının belirlenmesi önemlidir (Parlar 2006; Dedeli ve ark. 2008a; Dedeli ve ark. 2008b).

Bu çalışmanın amacı, dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda üriner ve fekal inkontinans varlığının anksiyete ve depresyon düzeylerine etkisi olup olmadığını belirlemektir. İnkontinans varlığı hastalar tarafından sıklıkla şikayet olarak belirtilmediği için sağlık ekibi tarafından da yeterince tanımlanamamaktadır. Bu nedenle, koruyucu yaklaşımlarla önlenebilen ve spesifik tedavilerle sıklığı azaltılabilen inkontinansın varlığı göz ardı edilmiş olmaktadır. Çalışma sonucunda; sosyal izolasyona yol açabilen inkontinans sorununa, anksiyete ve depresyon düzeyleri arasındaki ilişkiye sağlık profesyonellerinin dikkati çekilmiş olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipte çözümleyici (analitik) bir araştırma olarak planlanan bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi, Kardiyoloji Servisi, Fizik Tedavi Servisi, Romatoloji Servisi, Gastroloji Servisi, Endokrin Servisi, Nefroloji Servisi Dahiliye kliniklerinde Eylül 2018- Mart 2019 tarihleri arasında yapıldı.

Araştırmanın evrenini; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi, Kardiyoloji Servisi, Fizik Tedavi Servisi, Romatoloji Servisi, Gastroloji Servisi, Endokrin Servisi, Nefroloji Servisi Dahiliye Kliniklerinde Eylül 2018- Mart 2019 tarihleri arasında yatan 975 yetişkin hasta oluşturdu.

Araştırmanın örneklemini; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi, Kardiyoloji Servisi, Fizik Tedavi Servisi, Romatoloji Servisi, Gastroloji Servisi, Endokrin Servisi, Nefroloji Servisi Dahiliye Kliniklerinde Eylül 2018- Mart 2019 tarihleri arasında yatan ve araştırma kriterlerini karşılayan 321 hasta oluşturdu.

Araştırmaya alınma kriterleri:

-Türkçe anlama ve konuşma,

- Kanser tanısı olmama,
- Psikiyatrik bir tanısı olmama,
- Sözel iletişime engel olacak sorunu olmama,
- 18 yaş ve üstü olma,
- 65 yaş üstü hastaların Mini Mental Durum Ölçeğinden 24 ve üzeri puan alma,
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olma.

Araştırma soruları

- Dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda üriner inkontinans sıklığı nedir?
- Dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda fekal inkontinans sıklığı nedir?
- Üriner inkontinansı olan ve olmayan hastalar arasında anksiyete ve depresyondüzeyleri farklı mıdır?
- Fekal inkontinansı olan ve olmayan hastalar arasında anksiyete ve depresyondüzeyleri farklı mıdır?

Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Bağımlı değişkenler: Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeğinde alınan puanlardır.

Bağımsız değişkenler: Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, beden kütle indeksi, kronik hastalıklar, üriner ve/veya fekal inkontinans varlığı.

Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri; Hasta Tanıtım Formu, İnkontinans Sorgulama Formu, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği ve Mini Mental Durum Ölçeği kullanılarak toplandı.

Hasta Tanıtım Formu: Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, gibisoyodemografik özellikler ile hastalık tanısı, süresi, kullandığı ilaçlar gibi hastalığa ilişkin bilgileri, kadınlar için doğum geçmişi bilgilerini içermektedir.

İnkontinans Sorgulama Formu: Literatür bilgisine dayanarak (Beji 2002; Bilgili ve ark. 2008; Dedeli ve ark. 2008; Aslan ve ark. 2009; Çiftçi 2011) araştırmacı tarafından hazırlanan bu form; üriner ve fekal inkontinans varlığını sorgulayan 44 sorudan oluşmaktadır.

Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği: Zigmond ve Snaith (1983) tarafından hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için geliştirilmiştir. Aydemir ve ark. (1997) tarafından ölçeğin Türkiye’de geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır. HAD Ölçeği toplam 14 sorudan yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi ve yedisi (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Yanıtlar dörtlü Likert tipinde olup 0-3 arasında puanlanmaktadır. Ölçekte her maddenin puanlaması farklıdır. 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13.

maddeler giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçiminde iken 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. maddeler 0, 1, 2, 3, biçiminde puanlanırlar. Anksiyete alt ölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. maddeler toplanırken; depresyon alt ölçeği için 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14. maddelerin puanları toplanır. Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21'dir. HADÖ'nin Türkçe formunun kesme noktaları anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7 olarak belirlenmiştir (Aydemir ve ark. 1997). Bu çalışmada HADÖ Cronbach Alfa güvenirlik katsayısı 0,73 olarak bulundu.

Veri Toplama Yöntemleri

Araştırmanın verileri yüz yüze görüşme yöntemi ile araştırmacı tarafından toplandı. Her bir görüşme ortalama 15 dakika sürdü.

Verilerin Değerlendirilmesi

Statistical Package the Social Sciences (SPSS) 21 programı kullanılarak analiz edildi ve %95 güven aralığında $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi. Veriler yüzdelik ve ortalama \pm standart sapma (SS) ile gösterildi. Parametrik verilerde; iki grup karşılaştırmalarında Pearson t-testi, Nonparametrik verilerin karşılaştırmalarında; ki-kare, Fisher kesin ki-kare testi normal dağılım gösteren parametrik verilerde Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Araştırmanın Etik Yönü

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan ilgili izinler alındı. Araştırmada insan olgusunun kullanımı bireysel hakların korunmasını gerektirdiğinden çalışma süresince İnsan Hakları Helsinki Deklerasyonu'na sadık kalındı.

BULGULAR

Dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda üriner ve fekal inkontinans varlığının anksiyete ve depresyon düzeylerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada örnekleme oluşturan 321 hastanın sosyodemografik özellikleri Tablo 1' de gösterildi.

Tablo 1. Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılım (n=321)

Değişkenler	Ort. \pm S.S. / n	%
Yaş (yıl)	60,43	11,17 (35-94)
Cinsiyet		
Kadın	111	34,6
Erkek	210	65,4
Medeni Durum		
Evli	300	93,5
Bekar	21	6,5

Eğitim Durumu

Okur yazar değil	38	1,8
Okur yazar	43	13,4
İlkokul	180	56,1
Ortaokul	17	5,3
Lise	34	10,6
Lisans/Lisans Üstü	9	2,8

Meslek

Memur	12	3,7
İşçi	64	19,9
Çiftçi	104	32,4
Ev Kadını	105	32,7
Serbest	36	11,2

Yaş ortalaması $60,43 \pm 11,17$ yıl olan 321 hastanın %65,4 (n=210)' ü kadın, %93,5(n=300)' i evli, %56,1 (n=180)' i ilkokul mezunu, %32,7 (n=105)' si ev kadını ve %32,4 (n=104)' ü çiftçi idi (Tablo 1). Hastalık ile ilgili değişkenler Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Hastalık ile İlgili Değişkenlerin Dağılımı (n=321)

Değişkenler	n	%
Sistem Hastalıkları		
Solunum Sistemi	78	24,3
Dolaşım Sistemi	44	13,7
Sindirim Sistemi	42	13,1
Üriner Sistemi	20	6,2
Endokrin Sistem	137	42,7

Kronik Hastalık

Yok	38	11,8
Var	283	88,2
Hipertansiyon	78	24,3
Diyabet	149	46,4
Kalp Hastalığı	20	6,2
KOAH	24	5,7
Böbrek Hastalığı	12	3,7

Sürekli Kullanılan İlaç

Yok	37	11,5
Var	284	88,5

Hastaların %88,2 (n=283)'inin kronik bir hastalık bulunduğu ve en fazla görülen kronik hastalığın da diyabet (%46,4) olduğu belirlendi. Hastaların hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde, en fazla endokrin sistem hastalığı %42,7 (n=137)'i tanısıyla hastaneye yatırıldıkları belirlendi. Hastaneye yatan hastaların tümü %88,5 (n=284)'i sürekli kullandıkları ilaç bulunmaktadır (Tablo 2). Üriner inkontinans şikayeti varlığı, üriner inkontinans şikayetini başlatan ve eşlikeden olaylar Tablo 3' te verildi.

Tablo 3. Üriner İnkontinans Şikayeti Varlığı, Başlatan ve Eşlik Eden Olayların Dağılımı (n=321)

Değişken	n	%
Üriner inkontinans şikayeti		
Yok	211	65,7
Var	110	34,3
Üriner inkontinans şikayetini başlatan olaylar		
Su ile uğraşırken	80#	24,9
Otururken	53#	16,5
Gülerken/ hapşırırken/ öksürürken	68#	21,6
Ayağa kalkarken/ hafif hareketle	46#	14,3
Yükseğe uzanırken/ zorlu işlerde	46#	14,3
Tuvalete giderken	88#	27,4

Üriner inkontinans şikayetine eşlik eden olaylar

Ağrı	3	3,7
Kesik kesik idrar yapma	7	1,6
Tekrar idrar yapma hissi	6	1,8
Mesanenin tam boşalmaması	3	3,7
İdrar yapmaya elle yardımcı olma	4	2,8
Eşlik eden şikayet tanımlamıyor	87	79,1

Not:# Aynı hastada birden fazla şikayet bulunmaktadır.

Araştırma kapsamına alınan hastaların %34,3 (n=110) ünde üriner inkontinans şikayeti olduğu saptandı. Üriner inkontinans şikayetini başlatan olaylar arasında en fazla görülen %27,4 (n=88)'ü tuvalete giderken, %24,9 (n=80)'u su ile uğraşırken,

%14,3 (n=46)'ü ayağa kalkarken/hafif hareketle, %14,3 (n=46)'ü yükseğe uzanırken/zorlu işlerde, %21,6 (n=68)'sı gülerken/ hapşırırken/ öksürürken, %16,5 (n=53)'i otururken ve aynı hastada birden fazla şikayet bulunmaktadır (Tablo 3).

Üriner inkontinans şikayetine eşlik eden olaylar arasında %79,1 (n=87) eşlik eden şikayet tanımlanmıyor, %3,7 (n=3) ağrı, %3,7 (n=3) mesanenin tam boşalmaması,

%2,7 (n=4) idrar yapmaya elle yardımcı olma, %1,8 (n=6) tekrar idrar yapma hissi,

%1,6 (n=7) kesik kesik idrar yapma yer almaktadır (Tablo 3).

Üriner inkontinans şikayeti olması açısından kadın ve erkekler arasındaki fark (Tablo 4)' te gösterildi.

Tablo 4. Üriner İnkontinans Açısından Kadın ve Erkekler Arasındaki Fark(n=110)

Üriner İnkontinans	Yok	Var	Total
Kadın	17	94	111
Erkek	194	16	210
Toplam	211	110	321
Anlamlılık	ki kare =	191,467	p=0,000***

Not: *** p<0,001.

Üriner inkontinans şikayeti olması açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulundu (p<0,001). Kadınlarda üriner inkontinans şikayetinin erkeklere göre dahafazla olduğu görüldü

(Tablo 4). Üriner inkontinansı olan ve olmayan kadınlar arasında doğum sayısı açısından fark Tablo 5' te gösterildi.

Tablo 5. Doğum Sayısına Göre Üriner İnkontinans Şikayeti (n=111)

Doğum sayısı	Üriner	Üriner	Toplam
	İnkontinans Yok	İnkontinans Var	
0.Doğum	0	1	1
1.Doğum	0	9	9
2.Doğum	7	24	31
3.Doğum	6	17	23
4.Doğum	3	7	10
5. Doğum	1	17	18
6. Doğum	0	13	13
7. Doğum	0	2	2
8. Doğum	0	2	2
10. Doğum	0	2	2
Toplam	17	94	111
Anlamlılık	ki kare =203,650		p=0,000***

Üriner inkontinansı olan ve olmayan kadınlar arasında doğum sayısı açısından anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Beş ve fazla doğum yapanlarda üriner inkontinans şikayetinin daha fazla olduğu görüldü (Tablo 6).

Örneklem grubunu oluşturan 111 kadından dokuzunun iri bebek doğurduğu belirlendi. İri bebek doğuran dokuz kadından altısında üriner inkontinans şikayeti tespit edildi. İri bebek doğuran ve doğurmayan kadınlar arasında üriner inkontinans şikayeti açısından anlamlı fark bulundu (ki kare=185,543 ve $p=0,000$).

Hastaların hiçbirinin son bir yıl içerisinde barsak tıkanıklığı veya herhangi bir nedenle operasyon geçirmediği, ancak kadın hastaların %8,4 (n=27)' ünün daha önce histerektomi operasyonu geçirdiği belirlendi.

Beden kütle indeksi, yaş ile üriner inkontinans şikayetleri arasındaki korelasyonlar Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Beden Kütle İndeksi, Yaş ile Üriner İnkontinans Şikayetleri Arasındaki Korelasyonlar (n=321)

	BKİ r	Yaş R	Ü.İ.Ş. r	
BKİ##	-			
Yaş	-0,067	-		
Ü. İ.Ş.###	0,175**	-0,054	0,065	-

Not: Pearson korelasyon analizi yapıldı. **p<0,01; ##BKİ= Beden Kütle İndeksi; ### Ü.İ.Ş= Üriner İnkontinans Şikayeti.

Üriner inkontinans şikayeti ile beden kütle indeksi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu (p<0,01). Beden kütle indeksi arttıkça üriner inkontinans şikayeti artmakta idi (Tablo 6). Üriner inkontinans şikayeti için herhangi bir ilaç veya yöntem kullanan hasta belirlenmedi.

Araştırmaya katılan 321 hastanın %87,5 (n=281)'inde fekal inkontinans şikayeti bulunmazken, %12,5 (n=40)'ünde fekal inkontinans şikayeti olduğu bulundu. Hastaların %15,6 (n=40)'sında defekasyon sıklığında değişiklik saptandı (Tablo 7).

Fekal inkontinans sıklığı hastaların %84,1 (n=270)'sinde günde 1-2, %8,4 (n=27)'ünde günde 3'ten fazla, %5,9 (n=19)'una haftada 1-2, %1,6 (n=5)'sında haftada 1'den az olduğu bulundu. Fekal inkontinans şikayeti varlığı, özellikleri ve başlatan olaylar Tablo 7' de verildi.

Tablo 7. Fekal İnkontinans Şikayeti, Özellikleri ve Başlatan Olayların Dağılımı (n=321)

Değişken	n	%
Defekasyonda değişiklik		
Yok	271	84,4
Var	50	15,6
Fekal inkontinans şikayeti		
Yok	281	87,5
Var	40	12,5
Fekal inkontinans şikayeti olanlarda dışkıının özellikleri		
Sümüklü Dışkı	2	5

Sıvı Dışkı	37	92,5####
Kanlı Dışkı	6	15####
Fekal inkontinans şikayetini başlatan olaylar		
Gülme	1	2,5
Öksürme hapşırma	3	7,5
Yük kaldırma çömelme	3	7,5
Uyku	3	7,5
Sinirli stresli olduğunda	3	7,5
Belirli bir neden olmadan	27	67,5
İstemsiz Gaz kaçırma		
Yok	78	24,3
Var	243	75,7

Not:#### Aynı hastada birden fazla şikayet bulunmaktadır.

Fekal inkontinans şikayeti olanlarda dışkının özellikleri değerlendirildiğinde %92,5(n=37)'inde sıvı dışkı, %15 (n=6)'inde kanlı dışkı ile görüldüğü bulundu (Tablo 7). Hastaneye yatan hastaların %67,6 (n=27)'in da belirli bir neden olmadan fekal inkontinans şikayetinin başladığı tespit edildi (Tablo 7). Hastaneye yatan hastaları da fekal inkontinans şikayetinin süresi değerlendirildiğinde %4,7 (n=15)' sinde son altı ay, %5,3 (n=17)' ünde 1-12 aydır, %1,9 (n=6)'unda 2-5 yıldır, %0,6 (n=2) sinde 5 yıl ve üzerinde olduğu belirlendi.

İri bebek doğuran hiçbir kadında fekal inkontinans şikayeti saptanmadı. İri bebekdoğuran ve doğurmayan kadınlar arasında fekal inkontinans şikayeti açısından anlamlı fark bulunmadı (ki kare=4,937 ve p=0,085). Hastaların %75,7 (n=243) sinde farkında olmadan gaz kaçırma şikayeti olduğu belirlendi. (Tablo 7). Fekal inkontinans şikayeti için herhangi bir ilaç veya yöntem kullanan hasta belirlenmedi. Kadın ve erkekler arasında fekal inkontinans şikayeti olma açısından fark Tablo 8' de verildi.

Tablo 8. Kadın ve Erkekler Arasında Fekal inkontinans Şikayeti Olma Açısından Fark (n=321)

Fekal İnkontinans Şikayeti	Yok	Var	Total
Kadın	93	18	111
Erkek	188	22	210

Toplam	281	40	321
--------	-----	----	-----

Anlamlılık ki kare= 2.193	p=0,139
---------------------------	---------

Fekal inkontinans şikayeti olma açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$), (Tablo 8). Fekal inkontinans şikayeti olan ve olmayanlar kadınlar arasında doğum yapma sayısı açısından fark Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Doğum Sayısına Göre Fekal İnkontinans Şikayetinin Değerlendirilmesi (n=111)

Doğum sayısı	Fekal	Fekal	Toplam
	İnkontinans Yok	İnkontinans Var	
0. Doğuran	1	0	1
1. Doğum	9	0	9
2. Doğum	28	3	31
3. Doğum	21	2	23
4. Doğum	8	2	10
5. Doğum	12	6	18
6. Doğum	8	5	13
7. Doğum	2	0	2
9. Doğum	2	0	2
10. Doğum	2	0	2
Toplam	93	18	111
Anlamlılık	ki kare=15,466		p=0,045*

Not: Fisher's kesin ki kare testi kullanıldı. * $p<0,05$.

Fekal inkontinans şikayeti olan ve olmayanlar kadınlar arasında doğum yapma açısından anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Doğum sayısı altı olan kadınlarda fekal inkontinans şikayeti daha fazla görüldü (Tablo 9). Beden kütle indeksi, yaş ile fekal inkontinans şikayetleri arasındaki korelasyonlar Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Beden Kütle İndeksi, Yaş ile Fekal İnkontinans Şikayetleri Arasındaki Korelasyonlar (n=321)

	BKİ r	Yaş r	F.İ.Ş. r
BKİ##	-		
Yaş	-0,067	-	
F.İ.Ş.###	-0,044	-0,005	-

Not: Pearson korelasyon analizi yapıldı. ##BKİ = Beden Kütle İndeksi, ### F.İ.Ş = Fekal İnkontinansŞikayeti

Araştırmaya katılan 321 hastanın %6,8 (n= 22)'inde hem üriner inkontinans hem fekal inkontinans şikayeti birlikte bulunmakta idi. Fekal ve/veya üriner inkontinans şikayetinin günlük yaşam aktivitelerine etkisi Tablo 11' de gösterildi.

Tablo 11. Fekal ve/veya Üriner İnkontinans Şikayetinin Günlük Yaşam Aktivitelerine Etkisi (n=128)

Değişken	n	%
Sosyal hayatın etkilenmesi		
Hayır	99	77,3
Evet	29	22,6
İş yaşantısının etkilenmesi		
Hayır	100	78,1
Evet	28	21,9
Tuvalete yetişememe kaygısı		
Hayır	64	50
Evet	64	50
Geceleri iyi uyuyamama		
Hayır	0	0
Evet	128	100
Giysi seçiminde zorlanma		
Hayır	101	78,9
Evet	27	21,1

Araştırmaya katılan hastaların fekal ve/veya üriner inkontinans şikayetinin günlük yaşam aktivitelerine etkisi; %77,3 (n=99)' ü sosyal hayatın etkilenmesi, %78,1 (n=100)' ü iş yaşantısının etkilenmesi, %50 (n=64)' si tuvalete yetişememe kaygısı,

%100 (n=128)' ü geceleri iyi uyuyamama ve %78,9 (n=101)' u giysi seçiminde zorlanma olduğu belirlendi.

Fekal ve/veya üriner inkontinans şikayeti olan ve olmayan hastalar arasında depresyon ve anksiyete düzeyleri açısından farklar Tablo 12' de gösterildi.

Tablo 12. Fekal ve/veya Üriner İnkontinans Şikayeti Olan ve Olmayan Hastalar Arasında Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri Açısından Farklar (n=321)

Değişkenler	Anksiyete Ort ± S.S.	Depresyon Ort ± S.S.
Üriner inkontinans şikayeti		
Yok (n=211)	8,05 ± 3,36	8,23 ± 3,65
Var (n=110)	9,33 ± 4,07	9,31 ± 3,60
Anlamlılık t ve p	2,986 ve 0,003**	2,517 ve 0,012*
Fekal inkontinans şikayeti		
Yok (n=281)	7,10 ± 3,32	7,35 ± 3,17
Var (n=40)	8,69 ± 3,67	8,78 ± 3,70
Anlamlılık t ve p	2,592 ve 0,010*	2,322 ve 0,021*

Not: *p<0,05, **p<0,01.

Üriner inkontinans şikayeti olan ve olmayan hastalar arasında anksiyete ve depresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,01 ve p<0,05). Üriner inkontinans şikayeti olan hastaların anksiyete ve depresyon düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 12). Fekal inkontinans şikayeti olan ve olmayan hastalar arasında anksiyete ve depresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05 ve p<0,05). Fekal inkontinans şikayeti olan hastaların anksiyete ve depresyon düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 12).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda üriner ve fekal inkontinans varlığının anksiyete ve depresyon düzeylerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada;

-Hastaların %34,3 (n=110) ünde üriner inkontinans, %12,5' in de fekal inkontinans şikayeti olduğu, %6,8 (n=22)' inde hem üriner inkontinans hem fekal inkontinans şikayetinin birlikte olduğu,

-Üriner inkontinans şikayeti olan hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerinin olmayanlara göre daha yüksek olduğu,

-Fekal inkontinans şikayeti olan hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerininolmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlendi.

Bu sonuçlar doğrultusunda;

-Dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda fekal ve üriner inkontinans olup olmadığının sorgulanması ve tanılanması için tetkiklerin yapılması,

-İnkontinans sorunu olan hastalarda günlük yaşamı kolaylaştırıcı önlemlerin alınması,

-Anksiyete ve depresyon düzeylerinin değerlendirilmesi ve tedavisi için yönlendirilmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

Akhtar AJ, Padda M. Fecal Incontinence in Older Patients. Journal of The American Medical Directors Association, 2005; 54-60.

Alsheik EH, Coyne T, Hawes KS, Merikhi L, Naples SP, Kanagarajan N, Reynolds JC, Myers SE, Ahmad AS. Fecal incontinence: prevalence, severity, and quality of life data from an outpatient gastroenterology practice. Gastroenterology Research and Practice, 2012; 947694:1-7.

Arıkan E, Özcan E, Bardak A, Ketenci A. Urinary incontinence in women living in a rest home. Turkish Journal of Geriatrics 2002; 5: 7-10.

Aslan E, Beji NK, Erkan HA, Yalcin O and Gungor F. The prevalence of and the related factors for urinary and fecal incontinence among older residing in nursing homes. Journal of Clinical Nursing, 2009; 18: 3290-3298.

Ateşkan Ü, Mas M.R. Doruk H, Kutlu M. Türk popülasyonunda üriner inkontinans: Görülme sıklığı, muhtemel klinik tipleri ve birey açısından öneminin değerlendirilmesi. Geriatri, 2000; 3(2): 45-50.

Aydemir Ö, Güvenir T, Kuey L, & Kültür S. Validity and reliability of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. Türk Psikiyatri Dergisi 1997;8(4):280-287.

Beji NK. Üriner inkontinans tipleri ve hasta değerlendirmesi, In: Beji NK, editor. Kadınlarda üriner inkontinans ve hemşirelik yaklaşımı, İstanbul, Emek Matbaacılık, 2002; pp.29-50.

Bilgili N, Akın B, Ege E, Ayaz S. Kadınlarda üriner inkontinans sıklığı ve etkileyen faktörleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 2008; 2(8): 487-493.

- Biri A, Durukan E, Maral I, Korucuoğlu U, Biri H, Tyras B, Bumin MA. Incidence of stress urinary incontinence among women in Turkey. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2006; 17: 604-10.
- Çetinel B, Demirkesen O, Yalçın O, Koçak T, Şenocak M, İtil İ. Hidden female urinary incontinence in urology and obstetrics and gynecology outpatient clinics in Turkey: What are the determinants of bothersome urinary incontinence and help seeking behavior? *Int Urogynecol J*, 2007; 18(6): 659-64.
- Çetinel B. İdrar kaçırma (Üriner inkontinans): Tanılama, sınıflama, değerlendirme ve tipleri. *Türk Üroloji Dergisi*, 2005; 3(1): 246-52.
- Çiftçi Ö, Günay O. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniğe başvuran kadınlarda üriner inkontinans görülme sıklığı ve etkileyen faktörler. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2011; 33(4): 301-308
- Dedeli Ö, Fadiloğlu Ç, Bor S. Geriatrik hastalarda fonksiyonel barsak hastalıkları. *MN Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2008b;3(2):145-51.
- Dedeli Ö, Fadiloğlu Ç, Turan İ, Bor S. İzmir huzurevlerindeki yaşlılarda fekal inkontinans sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2008a; 11(1): 33-41.
- Denat Y, Khorshid L. Fekal inkontinansın bakımı ve bakımda kullanılan ürünler. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2009; 12(2): 94-102.
- Eşer İ. Bağırsak Boşaltımı Uygulamaları ve Hemşirelik Bakımı, Meta Basım İzmir 1999.
- Güneş A, Pehlivan E. Malatya Yeşilyurt sağlık ocağı bölgesindeki erişkin kadınlarda üriner inkontinans ve etkili faktörler. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 2000; 7 (1):54-57.
- İlçe A, Ayhan F. Yaşlılarda üriner ve fekal inkontinansın belirlenmesi, yaşam kalitesine etkisi: bilgilendirme ve eğitim. *Anatol J Clin Investig*, 2011; 5(1): 15-23.
- Işıklı B, Yenilmez A, Kalyoncu C. Eskişehir Alpu ilçesi 18 yaş üstü kadınlarda üriner inkontinans, risk faktörleri ve yaşam kalitesine etkisi: Bir toplum tabanlı çalışma. *Nobel Med*, 2011; 7(2):34-39.
- Koçak Ş, Okyay P, Dunder M, Erol H, Beser E. Female urinary incontinence in the West Turkey: Prevalence, risk factor and impact on the quality of life. *Eur Urol*, 2005; 48: 634-64.
- Parlar S. Yaşlılarda Görülen İnkontinans. *İleri Geriatri Hemşireliği.Ç.*, Fadiloğlu(ed), Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 2006: (İzmir).
- Perry SP, McGrother CW, Turner K, Leicestershire MRC Incontinence Study Group. An investigation of the relationship between Anxiety and depression and Urge incontinence women: Development of a psychological model. *British Journal of Health Psychology*, 2006; 1(1):463-482.
- Zigmond AS & Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1983;67(6): 361-370.

**HİDROSEFALİSİ OLAN ÇOCUĞA SAHİP EBEVEYNLERİN BİLGİ VE BAKIM
BECERİLERİ ÖZ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ'NİN GELİŞTİRİLMESİ VE
PSİKOMETRİK NİTELİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DEVELOPMENT AND PSYCHOMETRIC PROPERTIES EVALUATION OF THE SELF-
ASSESSMENT SCALE OF KNOWLEDGE AND CARE SKILLS OF PARENTS WITH
CHILDREN WITH HYDROCEPHALUS

Mustafa Volkan DÜZGÜN

Arş. Gör Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği
R.A., Akdeniz University, Faculty of Nursing, Department of Child Health and Diseases

ORCID ID: 0000-0001-7461-7319

Ayşegül İŞLER

Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği
Prof. Dr., Akdeniz University, Faculty of Nursing, Department of Child Health and Diseases

ORCID ID: 0000-0001-8448-0483

ÖZET

Hidrosefalisi tanısı ile ventriküloperitoneal şant takılan çocuğun bakımında, ebeveynlerin doğru bilgi ve uygulamaları komplikasyonların önlenmesi açısından son derece önemlidir. Ancak literatürde bu ebeveynlerin bilgi ve bakım becerilerini değerlendirecek bir ölçme aracı bulunmamaktadır. Bu araştırma, hidrosefalisi olan çocuğa sahip ebeveynlere yönelik hidrosefali hakkında bilgi ve bakım becerileri öz değerlendirme ölçeğini geliştirme ve psikometrik özelliklerini doğrulama amacıyla yapılmış metodolojik ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Veriler hidrosefalisi olan çocuğa sahip 201 ebeveyn den Temmuz 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında online anket formu ile elde edildi. Kapsam geçerliği, kapsam geçerlik indeksi ile yapı geçerliği, Açıklayıcı Faktör Analizi ve Doğrulamalı Faktör Analizi ile değerlendirildi. İç tutarlılık için cronbach alfa katsayısı ve madde-toplam korelasyonu kullanıldı. Kararlılık için test-tekrar test yöntemi kullanıldı. Ölçek için kapsam geçerliği indeksi 0.90'dır. Açıklayıcı Faktör Analizi sonrasında 34 maddelik ölçeğin faktör sayısı scree plot grafiğine ve öz değerine göre iki faktör (Hidrosefali hakkında bilgi düzeyi, hidrosefalide bakım becerileri) olarak belirlendi. Bu bileşenlerin toplam varyansa yaptığı katkı %50.16 ve faktör yükleri 0.420-0.815 arasında değişti. Doğrulamalı Faktör analizi için uyum indeksleri $\chi^2=808.90$, $df=524$, $RMSEA=0.083$, $RMR = 0.048$, $CFI = 0.890$ 'dır. Bu değerlere göre ölçek iyi bir uyum gösterdi. Ölçeğin Cronbach alpha katsayısı 0.949, madde-toplam korelasyonları ise 0.275 ile 0.722 arasında değişmektedir. Test tekrar test için yapılan paired t test sonucunda ölçümler arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($t(9)=1.635$, $p=0.136$). Tüm maddeler ebeveynlerin hidrosefali hakkında bilgi düzeyleri ve bakım becerilerinin öz değerlendirmelerini sağlayan 5'li likert ölçeğine göre (1- Kesinlikle Katılmıyorum ile 5-Kesinlikle Katılıyorum)

derecelendirildi. Ölçekte ters kodlanan madde bulunmamakta olup ölçekten alınan puanlar 34 ile 170 arasında değişmektedir. Yüksek puan daha yüksek bilgi ve bakım becerisi anlamına gelmektedir. Sonuç olarak 34 madde, iki faktörden oluşan Hidrosefali Olan Çocuğa Sahip Ebeveynlerin Hidrosefali Hakkında Bilgi ve Bakım Becerileri Öz Değerlendirme Ölçeği geçerli ve güvenilir bir ölçektir.

Anahtar Kelimeler: hidrosefali, bilgi ve bakım becerileri, ölçek geliştirme, pediatri

ABSTRACT

In the care of a child with a ventriculoperitoneal shunt with the diagnosis of hydrocephalus, the parents' correct knowledge and practices are critical in preventing complications. However, there is no measurement tool in the literature to evaluate the knowledge and care skills of these parents. This research is a methodological and descriptive study conducted with the aim of developing a self-assessment scale of knowledge and care skills about hydrocephalus for parents of children with hydrocephalus and verifying its psychometric properties. Data were collected from 201 parents of children with hydrocephalus between July 2021 and December 2022 using an online questionnaire. Content validity was assessed by the content validity index and construct validity was by Exploratory Factor Analysis and Confirmatory Factor Analysis. Cronbach's alpha coefficient and item-total correlation were used for internal consistency. The test-retest method was used for stability. The content validity index for the scale is 0.90. After the Exploratory Factor Analysis, the factor number of the 34-item scale was determined as two factors (level of knowledge about hydrocephalus, and care skills in hydrocephalus) according to the scree plot graph and eigenvalue. The contribution of these components to the total variance was 50.16% and factor loadings varied between 0.420 and 0.815. The fit indices for confirmatory factor analysis are $\chi^2=808.90$, $df=524$, $RMSEA=0.083$, $RMR=0.048$, $CFI=0.890$. According to these values, the scale showed a good fit. The Cronbach alpha coefficient of the scale is 0.949 and item-total correlations range between 0.275 and 0.722. No significant difference was found between the measurements as a result of the paired t-test for test-retest ($t(9)=1.635$, $p=0.136$). All items were graded according to a 5-point Likert scale (1-Strongly Disagree and 5-Strongly Agree), which provides a self-evaluation of parents' knowledge levels and care skills about hydrocephalus. There is no reverse coded item in the scale, and the scores obtained from the scale vary between 34 and 170. A higher score means higher knowledge and care skills. As a result, the Self-Evaluation Scale of Knowledge and Care Skills of Parents with a Child with Hydrocephalus, consisting of 34 items and two factors, is a valid and reliable scale.

Keywords: hydrocephalus, knowledge and care skills, scale development, pediatri

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ ZEHİRLENME OLGULARININ
RETROSPEKTİF ANALIZI**
RETROSPECTIVE ANALYSIS OF INTOXICATION CASES IN THE PEDIATRIC
INTENSIVE CARE UNIT

Cansu DURAK

Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk
Yoğun Bakım Bilim Dalı

*Dr, University of Health Science Sancaktepe Sehit Prof. Dr. IlhanVarank Training and Research Hospital,
Department of Pediatric Intensive Care*

ORCID ID: 0000-0001-6309-8859

Yasar Yusuf CAN

Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk
Yoğun Bakım Bilim Dalı

*Dr, University of Health Science Sancaktepe Sehit Prof. Dr. IlhanVarank Training and Research Hospital,
Department of Pediatric Intensive Care*

ORCID ID: 0000-0002-1767-1551

ÖZET

Zehirlenmeler çocukluk çağında yaygın görülebilen ve önlenebilir mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bu hastalarda klinik seyir değişkendir. Yoğun bakıma başvuru nedenleri arasında en sık yaşamsal belirtilerin yakın takibi, yakın nörolojik takip, klinik bozulmanın erken tespiti ve en önemlisi yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi yer almaktadır. Zehirlenme nedeninin belirlenmesi takip ve tedavi açısından önemlidir. Zehirlenmelere bağlı yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle erken tanı ve tedavi çok büyük önem taşımaktadır.

Bu bildiri, çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) intoksikasyon tanısıyla başvuran olguların demografik, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin araştırılması amacıyla planlandı. Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank EAH Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Şubat 2022-Temmuz 2023 tarihleri arasında zehirlenme nedeniyle yatırılan hastaların demografik özellikleri, tedavi süreçleri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen 52 hastanın, yaşları medyanı 183,5 ay (12-272) iken %67,3'ü kızdı. Medyan yatış süresi 2 (1-23) gündü. Zehirlenmelerin yaklaşık yarısı (%55,7) intihar girişimi, %40,3'ü kaza ve %3,8'si madde kullanımı nedeniyle meydana geldi. Hastaların çoğunluğunda (%76,9) intoksikasyondan farmasötik ajanlar sorumluydu ve bunlar arasında merkezi sinir sistemi (MSS) ilaçları en sık (%42,5) idi. En sık görülen bulgu uykuya eğilim (%36,5), bulantı ve kusmaydı (%28,8). Yedi (%13,5) hasta mekanik ventilatör destek ihtiyacı olurken, 3 hasta (%5,8) devamlı renal replasman tedavisi ve terapötik plazma değişim tedavisi ihtiyacı duydu. Sadece 1 hastaya inotropik ajan desteği verildi. Mortalite oranı %1,9 (n=1) idi.

Çocukluk çağı zehirlenmeleri yaygın ve önemli bir sorundur. Pediatrik acil ve yoğun bakım ünitelerinde etkin yönetim, hastanın sekelsiz yaşamasına katkıda bulunur.

Anahtar Kelimeler: İlaç, intihar, pediatrik yoğun bakım, zehirlenme

ABSTRACT

Intoxication is one of the common and preventable causes of mortality and morbidity in childhood. The clinical course in these patients is variable. The most common reasons for admission to the intensive care unit are close monitoring of vital signs, close neurological follow-up, early detection of clinical deterioration, and most importantly, supporting vital functions. Determining the cause of intoxication is important in terms of follow-up and treatment. Early diagnosis and treatment are of great importance because of the high morbidity and mortality rates associated with intoxications.

This report was planned to investigate the demographic, epidemiological and clinical characteristics of cases admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) with the diagnosis of intoxication. The demographic characteristics and treatment processes of the patients hospitalized in Sancaktepe Martyr Prof Dr İlhan Varank EAH Pediatric Intensive Care Unit between February 2022 and July 2023 due to poisoning were retrospectively analyzed.

Median age of 52 patients included in the study was 183,5 months (12-272), and 67,3% of them were girls. The median length of stay was 2 (1-23) days. Approximately half of the poisonings (55,7%) were caused by suicide attempts, 40,3% by accident and 3,8% by substance use. Pharmaceutical agents were responsible for intoxication in the majority of patients (76,9%), and among these, central nervous system (CNS) drugs were the most common (42,5%). The most common finding was sleepiness (36,5%), nausea and vomiting (28,8%). While seven (13,5%) patients required mechanical ventilator support, 3 (5,8%) patients required continuous renal replacement therapy and therapeutic plasma exchange therapy. Only 1 patient was given inotropic agent support. The mortality rate was 1,9% (n=1).

Childhood poisoning is a common and important problem. Effective management in pediatric emergency and intensive care units contributes to the sequela-free life of the patient.

Keywords: Drug, suicide, pediatric intensive care, poisoning

**COVID-19 GEÇİRMİŞ KİŞİLERDE ORAL LEZYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

EVALUATION OF ORAL LESIONS IN PEOPLE WITH COVID -19 DIAGNOSIS

Meral UZUNKAYA

Dr. Öğr. Üye, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology

ORCID ID: 0000-0001-7605-6527

Eda ÇETİN ÖZDEMİR

Dr. Öğr. Üye, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology

ORCID ID: 0000-0001-5792-304X

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine herhangi bir nedenle başvurmuş ve Covid-19 geçirmiş hastalarda, COVID-19 sürecinde veya sonrasında oluşan oral lezyonların değerlendirilmesidir.

MATERYAL-METHOD: Çalışmaya 160 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılara sosyo-demografik bilgileri ve dental durumları ile ilgili 14 sorudan oluşan bir anket uygulandı. Hastalara Kovid-19 karantina dönemi ve sonrasında dental hassasiyet, ağız kuruluğu, dişeti kanaması, oral dokularda ödem ve dişlerde mobilite bulgularını içeren sorular soruldu.

SONUÇLAR: Katılımcıların, % 43'ü COVID-19 süresince veya sonrasında ağız kuruluğu yaşadıklarını belirtmiştir. Bireylere sorulan COVID-19 sürecinde veya sonrasında dişlerinizde hassasiyet yaşadınız mı sorusuna verilen cevaba baktığımızda, % 24 oranında evet olarak cevaplamışlardır. Bireylerin % 5,8'i dişlerinde mobilite hissettiğini belirtmişlerdir. Katılımcıların diş fırçalama ve diş ipi kullanımının dişeti kanaması üzerine etkisini karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

TARTIŞMA: COVID-19 ve oral lezyonları değerlendiren çalışmalarda ağız kuruluğu ve aftöz lezyonların en sık rastlanan lezyonlar olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, COVID-19'un dental dokuda hassasiyet ve mobilite gibi olası etkileri olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, oral lezyonlar, ağız kuruluğu, mobilite.

ABSTRACT

Background: The aim of this study is to evaluate the oral lesions that occur during or after the COVID-19 disease in patients who have applied to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Dentistry for any reason.

Material-method: A total of 160 patients were included in the study. A questionnaire consisting of 14 questions was applied to the participants about their socio-demographic information and dental status. Patients were asked questions about dental sensitivity, dry mouth, bleeding gums, edema in the oral tissues and mobility in the teeth during or after the Covid-19 quarantine periods.

Results: 43% of the participants stated that they experienced dry mouth during and after COVID-19. When we look at the answer given to the question of whether you have experienced sensitivity in your teeth during or after the COVID-19 process, they answered yes at a rate of 24%. 5.8% of the individuals stated that they felt mobility in their teeth. When we compared the effects of tooth brushing and flossing on gingival bleeding, no statistically significant difference was found.

Discussion: In studies evaluating COVID-19 and oral lesions, it is stated that dry mouth and aphthous lesions are the most common lesions. According to the results of our study, we think that COVID-19 may have possible effects on dental tissue, such as sensitivity and mobility.

Keywords: COVID-19, oral lesions, dry mouth, mobility.

**ERKEN VE GEÇ KOKLEAR İMPLANTASYONUN KARŞILAŞTIRILMASI:
İŞİTSEL PERFORMANS, HAFIZA VE DİKKATE ETKİLERİ**
COMPARISON OF EARLY AND LATE COCHLEAR IMPLANTATION: EFFECTS ON
AUDITORY PERFORMANCE, MEMORY AND ATTENTION

Ceren BODUR

Yüksek Lisans Öğrencisi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Anabilim Dalı
Student of MSc., Ege University, Faculty of Health Sciences, Department of Audiology

ORCID ID: 0000-0003-1096-6098

Deniz TUZ

Dr. Öğr. Üyesi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Anabilim Dalı
Asst. Prof., Ege University, Faculty of Health Sciences, Department of Audiology

ORCID ID: 0000-0002-9265-2940

ÖZET

İşitme kaybı derecesine bağlı olarak, rehabilitasyon seçenekleri arasında koklear implant (Kİ) veya işitme cihazı bulunmaktadır. Koklear implant, akustik uyarınları elektrikselsel uyarınlara dönüştürerek doğrudan işitme sinirini uyaran elektronik cihazdır. Kİ kullanıcıları çocukların işitme ve konuşma algılarını etkileyen bir dizi faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında çocuğun implant edilme yaşı, işitme kaybının etiyojisi, işitme kaybının süresi, işitsel deprivasyon, rezidüel işitme, işitme ve konuşma algı düzeyi, cihazın programlanması, ek engel varlığı, çocuğun yaşam kalitesi, sosyal çevresi ve ailenin motivasyonu yer almaktadır. Özellikle implantasyon yaşı bireyin dil gelişimini önemli ölçüde etkilemektedir.

Çalışma belleği, bilginin geçici olarak depolandığı ve kodlandığı sınırlı bellek sistemi olarak tanımlanır. Literatür incelemesi, işitme kaybı olan çocukların işitsel dikkat, gürültüde anlama, çalışma belleği ve işitsel tamamlama becerilerinin geri planda olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, işitme kayıplı çocukların erken dönemde (4 yaşından önce) koklear implantasyon olmaları, bu becerilerin gelişimini desteklemek açısından kritik öneme sahiptir.

Bu nedenle bu bildirinin amacı, erken dönemde (4 yaş öncesi) ve geç dönemde (8 yaş sonrası) implantlanmış çocukların işitsel tamamlama, sözel çalışma belleği (ÇB), işitsel dikkat performanslarının karşılaştırılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda her iki gruba Filtre Kelime Testi, İşitsel Figür Zemin Testi, Çalışma Belleği Ölçeği, Sürekli İşitsel Dikkat Kapasitesi Testi ve Çocukların İşitsel Performanslarını Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır.

Çalışmaya erken implantlanan iki birey ve geç implantlanan iki birey olmak üzere toplam dört birey dahil edilmiştir. Çalışmada erken implantlanan bireylerle yaş ve cinsiyet bakımından eşleşmiş olan geç implantlanan bireylerin sonuçları karşılaştırılmış olup verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel analiz yöntemi kullanılmıştır.

Araştırma sonuçlarına göre, geç implantlanan bireylerin erken implantlananlara göre gürültüde anlama, işitsel tamamlama, sözel çalışma belleği ve işitsel dikkat becerilerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Bu bulgular, işitme kayıplı çocuklarda erken dönemde koklear implantasyonun önemini vurgulamaktadır. İşitme kayıplı çocukların erken teşhis edilmesi ve en erken dönemde koklear implantasyon olmaları dil ve kognitif gelişimleri için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İşitsel Dikkat, İşitsel Tamamlama, Çalışma Belleği, Koklear İmplant

ABSTRACT

Rehabilitative options for individuals with varying degrees of hearing loss encompass the utilization of either a cochlear implant (CI) or a hearing aid. A cochlear implant is an electronic device designed to directly stimulate the auditory nerve by converting acoustic signals into electrical impulses. Various factors influence CI users' auditory, speech and language performance. Implantation age, hearing loss etiology, the duration of hearing loss, auditory deprivation, residual hearing, levels of hearing and speech perception, device programming, the presence of additional disabilities, the child's quality of life, the social environment, and the motivation of the family are all factors to consider. Notably, implantation age has a major impact on their language development.

Working memory, which is described as a finite memory system that temporarily stores and encodes information, is critical in the cognitive functioning of those who have hearing loss. According to existing research, auditory attention, recognition speech in noise, working memory, and auditory closure abilities are especially important for children with hearing impairments. As a result, it is critical that children with hearing loss have cochlear implantation at a young age, ideally before the age of four, in order to facilitate the development of these critical skills.

Therefore, the aim of this paper is to compare recognition of speech in noise, auditory closure, verbal working memory (WM), auditory attention performances of children who were implanted in the early (before 4 years) and late (after 8 years) period. For this purpose, Filter Word Test, Auditory Figure Ground Test, Working Memory Scale, Sustained Auditory Attention Capacity Test and Children's Auditory Performance Scale were applied to both groups.

A total of 4 individuals, 2 individuals implanted early and 2 individuals implanted late, were included in the study. The results of the early implanted individuals and the late implanted individuals matched in terms of age and gender were compared, and the descriptive statistical analysis method was used in the analysis of the data.

According to the results of the research, it was determined that the late implanted individuals had lower speech recognition in noise, auditory closure, verbal working memory and auditory attention skills than the early implanted individuals.

These findings highlight the importance of early cochlear implantation in children with hearing loss. Early diagnosis of children with hearing loss and cochlear implantation in the earliest period is very important for their language and cognitive development.

Keywords: Auditory Attention, Auditory Closure, Working Memory, Cochlear Implant

1. INTRODUCTION

Rehabilitation alternatives include cochlear implants (CIs) or hearing aids, depending on the degree of hearing loss. A cochlear implant is an electronic device that converts acoustic stimuli into electrical impulses and directly stimulates the auditory nerve. Individuals with bilateral, severe, or profound sensorineural hearing loss who receive little or no improvement from traditional hearing aids are candidates for these devices (Todt I. et al., 2017; Van Hoesel R.J., 2012; Luxford W.M., 1994). Numerous factors influence the development of hearing and voice perception in CI users. The age of implantation, the etiology of hearing loss, the duration of hearing loss, auditory deprivation, residual hearing, auditory and speech perception levels, device programming, the presence of additional disabilities, the child's quality of life, social environment, and family motivation are among these factors (Schow R. L. and M. A. Nerbonne, 2017). The implantation age, in particular, has a substantial impact on an individual's language development. Early brain plasticity and responsiveness to auditory input at a young age are thought to be the key factors for cochlear implantation success in early childhood (Archbold S. et al., 2008). According to published research, early implantation improves auditory perception, speech intelligibility, auditory performance, and word recognition skills. (Yıldırım, 2019; Govaerts, P. J. et al., 2002; De Raeve, L., 2010; Robbins A. M. et al., 2004; Akın İ. et al., 2012; Erken Ş.B. et al., 2020; Liu S. et al., 2009).

Short-term memory is a cognitive framework that allows knowledge to be passively retained (Archibald L. M. and Gathercole S. E., 2006). Working memory, on the other hand, is characterized as a restricted memory system that temporarily stores, encodes, and processes information (Baddeley A., 2007; Baddeley A. D. and Hitch G., 1974; Ciappe P. et al., 2000; Rajendran G. et al., 2009). Auditory processing is the processing of auditory stimuli by the central nervous system from peripheral auditory organs to primary and secondary auditory areas. These processes include sound direction determination, temporal analysis, frequency, phase, and intensity resolution, auditory memory, and auditory attention (Bolulu A. and Elkin N., 2019). Auditory attention is defined as the ability to focus on a prepared auditory stimulus while also being ready for other stimuli at any one time (Gomes H. et al., 2000). The ability to

interpret the intended word or message by filling in missing or distorted auditory information is known as auditory closure (Tuz D., 2019).

The importance of early implantation has been repeatedly emphasized in the literature (Yıldırım, 2019; Govaerts, P. J. ve ark., 2002; De Raeve, L., 2010; Robbins A. M. ve ark., 2004; Akin İ. ve ark., 2012; Erken Ş.B. ve ark., 2020; Liu S. ve ark., 2009). It has been demonstrated that children who receive early implantation have increased language development, auditory perception, and academic ability. The purpose of this study was to look into the effect of implantation age on auditory closure, verbal working memory (WM), and auditory attention ability. The Filtered Word Test, Auditory Figure-Ground Test, Working Memory Scale, Continuous Auditory Attention Capacity Test, and Children's Auditory Performance Evaluation Scale were administered to both early-implanted (before the age of four) and late-implanted (after the age of eight) groups to achieve this goal, and the test results were compared.

2.METHOD

The study included four participants: two early-implanted individuals and two late-implanted individuals who were getting regular check-ups at Ege University's Department of Otorhinolaryngology.

Case report forms were used to collect participant information from the children's family and records. The Filtered Word Test, Auditory Figure-Ground Test, Working Memory Scale, Continuous Auditory Attention Capacity Test, and Children's Auditory Performance Evaluation Scale were administered to each participant.

2.1. Participants

2.1.2. Demographic Information

The study included four subjects, two of whom were early-implanted (before the age of four) and two of whom were late-implanted (after the age of eight). One of the early-implanted people used bilateral CI, whereas the other used bimodal CI. One participant in the late-implanted group used bilateral CI, whereas the other used unilateral CI. The study subjects had implanted pure-tone thresholds greater than 30 dB.

Table 1. Demographic information of the participants

Participant	Age	Implantation Age and Side	Gender
Participant 1	10 Years	Right: 8 Years Left: 9 Years	Female
Participant 2	10 Years 7 Months	Right: 9 Years	Female
Participant 3	10 Years	Right: 2 Years Left: 2 Years	Female
Participant 4	10 Years 7 Months	Right: 3.5 Years	Female

2.2. Auditory Performance Tests:**2.2.1. Filtered Word Test (Filtered Words-FW)**

Auditory closure was assessed using the Filtered Word (FW) Test, a subtest of the SCAN-C Turkey Language Version screening scale. Keith created the test in 2001, and Yalçinkaya et al. validated its Turkish validity and reliability in 2015 (Yalçinkaya et al., 2015).

Single-syllable words are given with a low-pass filter at 750 Hz in the Filtered Word subtest. The test consists of two lists of 30 words each. Children were asked to repeat what they had heard. To prepare the youngster for the test, two practice trials were supplied. The administration took about ten minutes. The Filtered Word Test score was calculated by recording the total number of words properly repeated by the kid.

2.2.2. Auditory Figure Ground Test

The Auditory Figure-Ground (AFG) Test, a subtest of the SCAN-C Turkey Language Version screening scale, was used to assess selective attention (Yalçinkaya et al., 2015). This test assesses a child's ability to perceive speech in the midst of background noise at a signal-to-noise ratio of +8 decibels. Words are provided in the presence of multitalker babbling noise in this test, and the kid is asked to repeat the words heard from the noise. Before the test, two practice trials were conducted, similar to the Filtered Word Test. The administration took about ten minutes. The Auditory Figure-Ground Test score was calculated by recording the total number of syllables properly repeated by the kid.

2.2.3. Sustained Auditory Attention Capacity Test (SAACT)

This test consists of previously recorded words that are given sequentially at a rate of one word per second. It is made up of 21 single-syllable syllables that are randomly repeated to form a collection of 100 words. There are 20 target stimuli in this 100-word set. During the test, the set is shown six times. When they heard a target word, the children were instructed to raise their hands. A practice trial was conducted prior to the start of the test to guarantee the child's

comprehension. Each target word successfully identified by the child was marked with a "X" in the responses. When the child recognized each target word, he or she received one point for each right response (Feniman et al., 2007). The tests were given in a quiet booth utilizing supraaural headphones. The test lasted about 5 minutes. The Sustained Auditory Attention Capacity Test score was calculated using the child's average correct response count.

2.2.4. Working Memory Scale (WMS)

Ergül et al. established the Working Memory Scale's validity and reliability in 2018 (Ergül et al., 2018). This tool was designed to assess working memory function in children aged five to nine (from kindergarten to fourth grade). The scale assesses working memory performance in four dimensions, each of which has nine subscales: verbal/visual short-term memory and verbal/visual working memory. We employed the subscales testing verbal short-term memory and verbal working memory in our study.

There are three subscales of verbal short-term memory: digit recall, word recall, and nonword recall. Backward Digit Recall and First Word Recall are two subscales of verbal working memory.

The sequences in each item were given sequentially and comprehensibly to the child during the administration of the subscales, and if the child succeeded in at least one of the trials in each item, they moved on to the next item. If a child failed both trials for an item, the subscale was stopped and the following subscale was administered. The child was asked to remember and repeat numerical sequences shown in the Digit Recall subscale, word sequences offered in the Word Recall subscale, and nonword sequences presented in the Nonword Recall subscale. The child was anticipated to remember and repeat number sequences in reverse order in the Backward Digit Recall subscale (Babayit and Stainthorp, 2009, 2011; Ergül et al., 2018). The administration took about 30 minutes. Each accurate response was worth one point, and the sum of the points earned from these subscales was the Working Memory Scale score.

2.2.5. Children's Auditory Performance Evaluation Scale (CHAPS)

The Children's Auditory Performance Evaluation Scale (CHAPS) was developed by Smoski, Brunt, and Tannahill in 1998 (Smoski et al., 1998). We used the Turkish validity and reliability of the scale, which Baydan et al. established in 2020 (Baydan et al., 2020). This scale, which takes around 10 minutes to complete by parents, consists of 36 items and six subscales:

1. Listening Situation - Noisy Environment
2. Listening Situation - Quiet Environment
3. Listening Situation - Ideal Environment
4. Listening Situation - Multisource Environment
5. Listening Situation - Auditory Memory

6. Listening Situation - Auditory Attention Duration

For each item, possible answers and scoring are as follows:

- "No difficulty, performs better than peers" response: +1 point
- "No difficulty, performs the same as peers" response: 0 points
- "Slight difficulty" response: -1 point
- "Mild difficulty" response: -2 points
- "Moderate difficulty" response: -3 points
- "Severe difficulty" response: -4 points
- "Very severe" response: -5 points

Both the CHAPS-Total scale and the total scores for the six subscales were determined. In our study, the CHAPS-Total scale score was used. The total passing score ranged from +36 to -11, while the at-risk score ranged from -12 to -130 (Baydan et al., 2020).

2.3. Procedure

The participants were given the Working Memory Scale subtests of Digit Recall, Word Recall, Nonword Recall, Backward Digit Recall, and First Word Recall, as well as the Filtered Word Test and Auditory Figure-Ground Test from the SCAN-C test. Participants were given breaks between tests to allow them to rest.

Stimuli were provided at 0° azimuth to individuals with bilateral cochlear implants, and the child sat facing the speaker. Stimuli were provided to unilateral cochlear implant users via the speaker on the side of the implant, at a 90° azimuth from the implanted side, at a tolerable hearing level for the child. Auditory performance assessments were given on the same day, with pauses in between.

3. RESULTS

The study included four participants: two early-implanted people and two late-implanted people who were age and gender matched to the early-implanted group. The data was analyzed using descriptive statistical analysis.

According to the findings, late-implanted persons who were matched with early-implanted individuals in terms of age and gender had lower.

Table 2. Comparison of Auditory Performance Tests and Scales

	Late		Early	
	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4
FWT	4	4	10	13
AFGT	9	11	12	18
SAACT	3	7	12.6	8
WMS	25	8	26	16
CHAPS	+3	-15	+27	-8

FWT: Filtered Words Test

AFGT: Auditory Figured Ground Test

SAACT: Sustained Auditory Attention Capacity Test

WMS: Working Memory Scale

CHAPS: Children's Auditory Performance Scale

4. DISCUSSION

In a study conducted by Halpin (2010), it was found that children who received early implantation exhibited better speech and language skills, speech intelligibility, reading skills, and academic achievements (Halpin, 2010). Early management for hearing loss is critical for auditory perception development, according to Yildirim (2019). In their study analyzing the age of cochlear implantation in children aged 0-6 years, Govaerts, P. J. et al. (2002) stressed the importance of early implantation (before the age of 2). De Raeve, L. (2010) reported in a study comparing the auditory performance and speech intelligibility of children implanted before and after 18 months that children implanted before 18 months showed faster progress in auditory performance and speech intelligibility than those implanted later. The need of early implantation at the earliest feasible age for hearing-impaired children to gain communication abilities comparable to their normally hearing peers was stressed by Robbins A. M. et al. (2004). (Robbins A. M. et al., 2004). In a study by Akin İ. et al. (2012) investigating the impact of age on the long-term success of cochlear implantation, it was found that the earlier the implantation is performed, the more significant the benefits in terms of hearing and speech performance are (Akin İ. et al., 2012). Erken Ş. B. et al. (2020) examined the effect of implantation age on auditory perception test scores and reported that as the implantation age decreased, auditory perception and word recognition performance improved significantly (Erken Ş.B. et al., 2020). Liu S. et al. (2009) studied the auditory perception skills, auditory performance, and speech intelligibility of children implanted at different ages and found that those who received cochlear implants at an early age achieved better results compared to those implanted at a later age (Liu S. et al., 2009). Chinnaraj et al. (2022) aimed to evaluate the impact of hearing loss on auditory processing skills in a study and found that hearing loss had

a significant effect on auditory processing abilities such as auditory closure, temporal resolution, binaural integration, and working memory (Chinnaraj et al., 2019).

Consistent with these findings, our study found that the scores of early-implanted individuals (before the age of four) were better than those of late-implanted individuals (after the age of eight) in terms of the Filtered Words Test, Auditory Figured Ground Test, Working Memory Scale, Sustained Auditory Attention Capacity Test, and Children's Auditory Performance Scale.

5. CONCLUSION

In this study, test results between early-implanted and late-implanted individuals favored the early-implanted group. These findings emphasize the importance of early cochlear implantation for children with hearing loss. Early diagnosis of hearing-impaired children and cochlear implantation at the earliest possible age are crucial for their auditory perception and cognitive development.

6. REFERENCES

- Akın, İ., Şimşek, G., & Barmak, E. (2012). A comparison of long-term outcomes in early and late cochlear implantation. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 22(3), 123-128.
- Archbold S, Harris M, O'Donoghue G, Nikolopoulos T, White A, Richmond HL. Reading abilities after cochlear implantation: the effect of age at implantation on outcomes at 5 and 7 years after implantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1471-8.
- Archibald, L. M., & Gathercole, S. E. (2006). Visuospatial immediate memory in specific language impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 49(2), 265-277.
- Babayiğit, S., & Stainthorp, R. (2009). Component processes of early reading, spelling, and narrative writing skills in Turkish: A longitudinal study. *Reading and Writing*, 23, 539-568.
- Babayiğit, S., & Stainthorp, R. (2011). Modeling the relationships between cognitive–linguistic skills and literacy skills: New insights from a transparent orthography. *Journal of Educational Psychology*, 1, 169-189.
- Baddeley, A. (2007). *Working memory, thought, and action*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.
- Baydan, M., Aslan, F., YILMAZ, S., & YALÇINKAYA, F. (2020). Children's Auditory Performance Scale: Turkish Validity and Reliability. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 7(1), 32-40.
- Bolulu, A., & Elkin, N. (2019). Auditory Processing Disorders and Potentials. *Istanbul Gelisim University Journal of Health Sciences*, (8), 816-826.

- Chinnaraj, G., Jain, C., Parameshwara, K. S., & Trinesh, R. (2022). Effect of Age and Hearing Loss on Auditory Processing Skills. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 1-5.
- Ciappe, P., Hasher, L., & Siegel, L. (2000). Working memory, inhibitory control and reading disability. *Memory and Cognition*, 28(1), 8-17.
- De Raeve, L. (2010). A longitudinal study on auditory perception and speech intelligibility in deaf children implanted younger than 18 months in comparison to those implanted at later ages. *Otology & Neurotology*, 31(8), 1261-1267.
- Ergül, C., YILMAZ, Ç. Ö., & Demir, E. (2018). Validity and reliability of a working memory scale developed for children aged 5-10. *Educational Theory and Practice*, 14(2), 187-214.
- Erken, Ş. B., Barmak, E., Keseroğlu, K., & Korkmaz, M. H. (2020). Evaluation of the Effect of Cochlear Implantation on Auditory Perception Test Results in Hearing-Impaired Individuals. *Kbb-Forum*, 19(3), 310-317.
- Feniman, M. R., Ortelan, R. R., Lauris, J. R. P., Campos, C. F., & Cruz, M. S. (2007). A proposed behavioral tool to assess sustained auditory attention. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 73, 523-527.
- GOMES, H., MOLHOLM, S., CHRISTODOULOU, C., RITTER, W., & COWAN, N. (2000). The Development of Auditory Attention in Children. *Frontiers in Bioscience*, 5(1), D108–D120.
- Govaerts, P. J., De Beukelaer, C., Daemers, K., De Ceulaer, G., Yperman, M., Somers, T., ... & Offeciers, F. E. (2002). Outcome of cochlear implantation at different ages from 0 to 6 years. *Otology & Neurotology*, 23(6), 885-890.
- HALPİN, K.S., SMİTH, K.Y., & CHERTOFF, M.E. (2010). Effects of universal newborn hearing screening on early intervention program for children with hearing loss, birth to 3 yr of age. *American Academia of Audiohy*, 21, 169-175.
- Liu S, Wang F, Chen P, Zuo N, Wu C, Ma J, Huang J, Wang C. Assessment of outcomes of hearing and speech rehabilitation in children with cochlear implantation. *Journal of Otology*, 14, 57-62.
- Luxford WM, Surgery For Cochlear Implantation. In: Brackmann DE, Shelton C, Arriaga MA (eds). *Otologic Surgery*, 1st ed. Philadelphia, W B Saunders Company, 1994: 426–36.
- Rajendran, G., Alloway, T. P., & Archibald, L. (2009). Working memory in children with developmental disorders. *Journal of Learning Disabilities*, 42(4), 372-382.
- Robbins, A. M., Koch, D. B., Osberger, M. J., Zimmerman-Phillips, S., & Kishon-Rabin, L. (2004). Effect of age at cochlear implantation on auditory skill development in infants and toddlers. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 130(5), 570-574.
- SCHOW, R. L. AND M.A. NERBONNE, Introduction to audiologic rehabilitation. 2017: Pearson.

- Smoski, W., Brunt, M. A., & Tannahill, J. C. (1998). Children's auditory performance scale (CHAPS). Tampa, FL: Educational Audiology Association.
- Todt I, Utca J, Karimi D, Ernst A, Mittmann P. Cochlear implant electrode sealing techniques and related intracochlear pressure changes, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017, 46(1): 40.
- Tuz D., Development of a Computer-Based Auditory Training Program for Adults with Hearing Loss, Doctoral Dissertation, Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Ankara, 2019.
- Van Hoesel RJ. Contrasting benefits from contralateral implants and hearing aids in cochlear implant users, *Hear Res.*, 2012, 288: 100–113.
- Yalçinkaya, F., et al. "The Scan-C (Children) In Testing For Auditory Processing Disorder In A Sample

**THE IMPORTANCE OF SIGIRR IN FORMATION OF NECROTIZING
ENTEROCOLITIS IN INFANTS WITH INTRAUTERINE INFECTION**

Aliyeva Aytakin Mahir

Dr., Scientific Research Institute of Pediatrics named after Farajova, Department of Newborn Pathologies

ORCID ID: 0000-0003-2685-6790

Mammadova Naiba Mirzali

PHD., Azerbaijan Medical University, Department of 2nd Pediatrics.

ABSTRACT

Necrotizing Enterocolitis is one of the actual problems that primarily affects premature infants, particularly those born before 32 weeks of gestation.

The aim of this study is to investigate the role of genetic factors in the development of both necrotizing enterocolitis and intrauterine infection, exploring the possible links between these two conditions. A total of 52 infants with NEC and 10 healthy, were included in this study. Genetic tests for SIGIRR gene were carried out at INTEGEN Laboratory in Ankara, Turkey. All the examined children with NEC were divided into 2 groups: 19 newborns with intrauterine infection were classified as the 1st subgroup, 33 infants without intrauterine infection were included in the 2nd subgroup. The 10 healthy newborns were included in control group. They, in turn, were divided into 2 subgroups, children with a body weight of more than 1500 g and a weight of less than 1500 g. It was determined SIGIRR gene mutations with DNA isolation and standardized PCR reactions. It was found that C58 gene locus changes is a potential predictive marker for differentiating between infants with intrauterine infection and NEC and those without these conditions. Early detection of these conditions is crucial for timely intervention and management, as both intrauterine infection and NEC can lead to serious health complications if left untreated. By incorporating C58 into screening protocols, healthcare professionals may improve the accuracy of diagnoses and tailor appropriate treatment strategies for affected infants. Moreover, further research and validation studies could provide deeper insights into the biological mechanisms underlying the association between C58 and NEC susceptibility in infants with NEC. Genetic screening may help identify infants at higher risk of developing NEC, allowing for targeted interventions and personalized care.

Keywords: Necrotizing Enterocolitis; Intrauterine infection; SIGIRR mutations; Preterm Birth

TORUS PALATINUS'UN MORFOLOJİSİ VE KLİNİK ÖNEMİ
MORPHOLOGY AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF TORUS PALATINUS

Rahime ŞEKERCİ

Öğr.Gör.Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Antalya

ORCID: 0000-0002-3253-1186

ÖZET

Sert damakta bulunan torus palatinus, hem kompakt hem de süngerimsi kemik dokusundan oluşur. Torus palatinus ağızda görülen kemik varyasyonu olmasına rağmen bu özelliğin gelişimi konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar bu yapının oluşumunda gelişimsel anomaliler, enfeksiyon, beslenme alışkanlıkları, diş sıkma alışkanlığı gibi çiğneme hiperfonksiyonundan kaynaklanan stresin etkili olduğunu ileri sürerken, bazıları da genetik faktörlerin sorumlu olduğunu belirtmektedir. Farklı şekil ve boyutlara sahip olan bu kemik yapı için bazı durumlarda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur.

Çalışmamızın amacı beyin, diş, çene cerrahları ve protez uzmanları için son derece önemli olan sert damağın anatomisi içinde yer alan torus palatinus'u detaylı bir şekilde incelemek ve değerlendirmektir. Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yer alan sert damağı korunmuş 112 kuru kafatası kullanılmıştır. 44 kadın ve 68 erkek kafatasında incelenen torus palatinusların genişliği, yüksekliği, konumu ve şekli görsel olarak incelenmiştir. Ölçümler dijital kumpas yardımıyla yapılmıştır. İncelenen 21 kafatasında (8 kadın, 13 erkek) görülen torus palatinus'un çalışmamızdaki prevalansı %18 olarak belirlenmiştir. Torus palatinusların ortalama parametreleri; uzunluk – 14,46 mm (erkek) ve 15,85 mm (kadın), genişlik – 12,15 mm (erkek) ve 11,87 mm (kadın) şeklinde ölçülmüştür. Torus palatinus 21 olgunun 14'ünde (%66) lokasyon olarak sert damağın orta hattında yer almaktadır. Şekil olarak düz, nodular ve lobular olmak üzere incelenen sert damaklarda en çok tespit edilen düz şekildeki (%52) torus palatinustur. Torus palatinus'un lokalizasyonu, morfolojisi ve varyasyonlarının bilinmesi, yer aldığı sert damak ve yakın bölgelerin cerrahisinde oldukça önemlidir. Klinik başarı sağlanmasında, cerrahi müdahalenin endikasyonları, uygun görülen cerrahi tekniğin aşamaları ve sonrasında meydana gelebilecek komplikasyonlar için torus palatinus hakkında detaylı bilgiye sahip olunması gerekmektedir.

Anahtar Kelime: Kafatası, sert damak, torus palatinus

ABSTRACT

Located on the hard palate, the torus palatinus consists of both compact and spongy bone tissue. Although the torus palatinus is the bony variation seen in the mouth, there is no consensus on the development of this feature. While some researchers suggest that stress resulting from chewing hyperfunction such as developmental anomalies, infection, eating habits, and teeth clenching habits are effective in the formation of this structure, others state that genetic factors are responsible. Surgical treatment is needed in some cases for this bone structure, which has different shapes and sizes.

The aim of our study is to examine and evaluate in detail the torus palatinus, which is located within the anatomy of the hard palate, which is extremely important for brain, dental and maxillofacial surgeons and prosthodontists. In our study, 112 dry skulls with preserved hard palate located in the Anatomy Department Laboratory of Akdeniz University Faculty of Medicine were used. The width, height, position and shape of the torus palatinus were examined visually in 44 female and 68 male skulls. Measurements were made with a digital caliper. The prevalence of torus palatinus, which was seen in 21 skulls (8 females, 13 males), was determined as 18% in our study. Average parameters of torus palatinus; measured length – 14.46 mm (male) and 15.85 mm (female), width – 12.15 mm (male) and 11.87 mm (female). The torus palatinus was located in the midline of the hard palate in 14 (66%) of 21 cases. Flat in shape, nodular and lobular, the most detected in the hard palate examined is the flat (52%) torus palatinus. Knowing the localization, morphology and variations of the torus palatinus is very important in the surgery of the hard palate and nearby areas. In order to achieve clinical success, it is necessary to have detailed information about the torus palatinus, the indications of surgical intervention, the stages of the appropriate surgical technique and the complications that may occur afterwards.

Keywords: Skull, hard palate, torus palatinus

**İMLANTLARIN ÜÇ BOYUTLU OLARAK POZİSYONLANDIRILMASI VE
SUBKRESTAL YERLEŞİMİN BİYOLOJİK AVANTAJLARI**
THREE-DIMENSIONALLY POSITIONING OF IMPLANTS AND BIOLOGICAL
ADVANTAGES OF SUBCRESTAL POSITION

Mert ATAOL

Dr., Zoom Dental Clinic

Dr., Zoom Dental Clinic

ORCID ID: 0000-0002-8015-1681

ÖZET

Dental implantların uzun dönem sonuçlarında hekime, ürüne, hastaya ve dokuya bağlı pek çok faktör vardır. Bu konular oldukça popüler olmakla birlikte net bir kriter ortaya koymak oldukça zordur. Güncel çalışmalar göstermektedir ki, implantların hem osseonegrasyon başarısı, hem uzun dönem kemik kaybı olmaması hem de estetik açıdan en önemli faktör implantların üç boyutlu olarak pozisyonlanmasıdır. Vertikal yönde ise, implantın dizaynına göre dişeti hizasında, kemik hizasında veya kemik içinde pozisyonlanması mümkündür. Özellikle estetik bölge implant tedavilerinde ideal implant konumu, implant platformunun implant kuruğu etrafındaki serbest diş eti marjiniinden 3-4 mm daha aşağıda olmasıyla sağlanabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmanın amacı implantların meziodistal, bukkolingual ve apikokoronal yönde pozisyonlandırılmalarını ve buna bağlı olarak kısa dönemde ve uzun dönemde karşılaşılan avantaj ve dezavantajları sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Dental implant, İmplant Tasarımı, Çıkış profili, Subkrestal yerleştirme,

ABSTRACT

About the long-term results of dental implants, there are various factors depending on the physician, product, patient and tissue. Although these topics are popular, it is very difficult to present a clear criteria. Current studies show that three-dimensional positioning of the implants are the most important factor in terms of osseointegration, long term bone loss around implant and aesthetics. Depending on the design of the implant, it is possible to position the implant at the soft tissue level, at the bone level or subcrestally in the vertical direction. It is stated that the ideal implant position, especially in aesthetic region implant treatments, should be achieved if the implant platform is 3-4 mm lower than the free gingival margin around the implant crown. The aim of this study is to present the positioning of the implants in the mesiodistal, buccolingual and apicocoronal directions and, accordingly, the advantages and disadvantages encountered in the short term and long term.

Keywords: Dental implants, Implant design, Emergency profile, Subcrestal positioning

**ASSESSMENT OF COVID-19 PERITRAUMATIC DISTRESS INDEX AMONG
MEDICAL STUDENTS IN BULGARIA – PRELIMINARY RESULTS**

Rumyana STOYANOVA

Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Stanislava HARIZANOVA

Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Zlatina ZHELEVA

Medical University of Plovdiv, Bulgaria

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has had a serious impact on people's mental health and lives. The aim of this study was to measure psychological distress levels among medical students following the COVID-19 pandemic. The study was conducted among 155 students from Medical University of Plovdiv in the period from April to May 2022. A self-report questionnaire COVID-19 Peritraumatic Distress Index (CPDI) was used to measure the psychological distress level. The average age of respondents participating in the survey is 22.96 ± 2.545 , women being predominant - 63.2% (n=98). Data was analyzed using descriptive statistic and non-parametric tests. The results show that the mean CPDI score is 22.11 ± 10.57 . Only 1.9% (n=3) of respondents have high distress as a result of the COVID-19 pandemic, however 24.5% (n=38) have developed an average level of distress for a period of two years. A statistically significant association was observed between CPDI scores with gender ($p < 0.03$). Women have higher level of psychological distress index in comparison to men. The results of the study, related to the identification of susceptible students, have an important role in taking adequate measures by the university management, such as acquiring coping skills and resilience training, and psychological support groups for those in need.

Keywords: Coronavirus Pandemic, Peritraumatic Distress Index, Psychological Distress.

ROLE OF BENEFICIAL MICROBES IN PLANT HEALTH MANAGEMENT

VIGNESH K

Ph. D Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University

ORCID: 0000-0003-4484-3862

SATHIYA ARAVINDAN V

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University.

ORCID: 0000-0002-8556-7801

LOKESH R

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University

ORCID: 0009-0003-6040-6758

SABARI GRISH P

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University

ORCID: 0003-2536-5416-3254

AJAYDESOUZA

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University

ORCID: 0009-0006-8526-0742

ABSTRACT

To ensure crop security and sustainable cultivation practices, the development of new varieties, hybrids and transgenic plants are necessary. These include addressing many factors, positively yield and grain quality characters whereas negatively increases biotic and abiotic constraints in Agriculture. Consumers, however, have become very concerned in recent decades over the side effects of Agrochemicals on plant and human ecosystem. As a result, research into alternative solutions to protect crops has been imposed and attracted wide attention from researchers worldwide. Biological method of plant health management represents an alternative to agrochemicals, i.e., synthetic insecticides, fungicides, herbicides and fertilizers. Among the various bioprotectants (Bio Control Agents (BCAs); Bioinoculants) Fungi, Bacteria, Actinobacterial species on crop disease management in field as well as post-harvest level, biometric, yield attributes and perform the similar role as fungicides, acting as a biofertilizer, plant growth promoter, plant activator have been well demonstrated in several agricultural and horticultural crops. Phytobiome in the rhizosphere condition produces microbial volatile compounds, which have various activities ranging from stimulating immunity and growth development. Bio-protectant exhibits both a direct mechanism (Production of secondary metabolites, cell wall degrading enzymes and defense enzymes against pathogen) and indirect mechanism (induction of ISR (Induced Systemic Resistance)

and phytohormones) to suppress plant diseases caused by pathogens. They can also act as Phosphorus solubilizer, nitrogen fixation bacterium, quorum-sensing molecules, different secondary metabolites producer, siderophores, various enzymes, etc., serve as elicitors / effectors of plant defense activation that promotes plant growth and suppresses the disease development. Biopriming of seeds is a simple practice, a very low input technology but highly effective against seed and soil borne pathogens and to prepare the germinating seeds for profitable tasks. Seeds biopriming with BCAs exhibited quick germination, reduction of dormancy period and develop the resistance against biotic and abiotic stresses. The interaction of plant biota with the environment helps to promote plant growth, prevent disease, and promote more sustainable agriculture. The polysaccharides, present in macroscopic fungi (mushrooms) like β -glucans, micronutrients, antioxidants like glycoproteins, triterpenoids, flavonoids, and ergosterols can act as antimicrobial activity in plants and human.

Keywords: Bio Control Agents, Phytobiome, Bio-protectant, Biopriming, Macroscopic Fungi, Antimicrobial activity.

**SURVEY OF LITTLE LEAF OF BRINJAL (*CANDIDATUS PHYTOPLASMA*) IN
DIFFERENT VILLAGES OF CUDDALORE AND CHENGALPATTU DISTRICT**

Lokesh R

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University.

ORCID: 0009-0003-6040-6758

Sundaramoorthy S

Assistant Professor, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University.

ORCID: 0000-0002-8556-7801

Vignesh K

Ph. D Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University

ORCID: 0000-0003-4484-3862

Sathiya Aravindan V

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University.

ORCID: 0000-0002-8556-7801

Ajaydesouza V

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University.

ORCID: 0009-0006-8526-0742

ABSTRACT

In India as well as other countries, the production of brinjal is seriously threatened by the Little Leaf disease in brinjal caused by *Candidatus* Phytoplasma. This survey study sought to determine the prevalence and severity of the illness in various Cuddalore and Chengalpattu district villages. Visual observations were taken for symptoms including stunted growth, yellowing of the leaves, and limited leaf production on a total of 15 brinjal farms. The findings demonstrated that Little Leaf disease, with a severity range of 20% to 80%, was prevalent in every farm surveyed. It was discovered that Cuddalore district has a greater disease incidence than Chengalpattu district. The majority of farmers were uninformed of the disease and lacked knowledge about effective management techniques, according to a thorough examination of the management practices used by farmers. In conclusion, this survey shows that in order to stop the development of Little Leaf disease in the production of brinjal, farmers need to be made more aware of the disease, given more information about it, and encouraged to use integrated disease management measures.

Keywords: *Candidatus* Phytoplasma, Little Leaf of Brinjal, Survey

**THE EFFECT OF LIQUID ORGANIC FERTILIZER BASED ON GOAT URINE,
MORINGA LEAF, AND BANANA STEM ON THE GROWTH AND YIELD OF
MUSTARD GREENS (*Brassica rapa* L.) AND PAKCOY (*Brassica rapa* L.)**

Darwin H Pangaribuan

Lecture of department of Agronomy and Horticulture, Faculty of Agriculture, Universitas Lampung, Indonesia.
ORCID ID: 0000-0002-0551-476X

Yohannes C Ginting

Lecture of department of Agronomy and Horticulture, Faculty of Agriculture, Universitas Lampung, Indonesia.

Agus Karyanto

Lecture of department of Agronomy and Horticulture, Faculty of Agriculture, Universitas Lampung, Indonesia.

M Syamsuel Hadi

Lecture of department of Agronomy and Horticulture, Faculty of Agriculture, Universitas Lampung, Indonesia.

Affa Meilin N

Universitas Lampung, Faculty of Agriculture, departemen of Agronomy and Horticulture, Lampung, Indonesia.

Prayogo Danang

Universitas Lampung, Faculty of Agriculture, departemen of Agronomy and Horticulture, Lampung, Indonesia.

ABSTRACT

The use of fertilizer for mustard greens and pakcoy cultivation still uses fertilizer inorganic materials which if used continuously will reduce soil fertility. Fertilizer Organic is the solution to overcome these problems. This research intended to determine the effect of applying liquid organic fertilizer based on goat urine, moringa leaves, and banana stems on the growth and yield of mustard greens and pakcoy plants and to determine the effectiveness of liquid organic fertilizer based on goat urine, moringa leaves, and banana stems as a substitute for NPK fertilizer in mustard greens cultivation. This research was conducted at the Integrated Field Laboratory, Faculty Agriculture, University of Lampung from February to March 2023. Treatment arranged in a Randomized Complete Block Design (RCBD) with 4 treatments and 10 test. Each experimental unit was planted 2 plants/polybag so that the total population pakcoy is 80 plants. Homogeneity of variance was tested using the Bartlett test. If assumptions are met, analysis of variance (ANOVA) and separation of mean values is performed using the Least Significant Difference (LSD) test at the 5% level. This research is done using three kinds of treatment namely control, 100% NPK, POC made from basic goat urine, Moringa leaves, and banana stems 100%, and 50% NPK + POC made from goat urine, moringa leaves, and 50%

banana stems. Administration of POC urine goats, moringa leaves and banana stems had a significant effect on almost all variables plant. POC urine treatment Goat, Moringa leaves and banana stems 100% showed the highest yields on fresh weight of leaves, stalk fresh weight, plant height, leaf width, leaf length, stem diameter, green level leaves, and dry weight of leaves on pakcoy. while for the mustard greens, POC urine treatment Goat, Moringa leaves and banana stems 100% showed the highest yields on fresh weight of leaves, plant height, leaf width, leaf length, stem diameter, green level leaves, and dry weight of root. Use of organic fertilizers liquid based on goat urine, moringa leaves, and banana stems can be used as a substitute for inorganic NPK fertilizer in mustard greens and pakcoy cultivation.

Keywords: liquid organic fertilizer, goat urine, moringa leaves, banana stems, NPK, mustard greens, pakcoy

LIPOSOMAL MICROENCAPSULATION TECHNIQUES AND APPLICATIONS

Muhammad Imran

Associate Professor, Dr., Department of Food Science, Faculty of Life Sciences, Government College University, Faisalabad, Pakistan.

ABSTRACT

Liposomal microencapsulation has been generally defined as entrapping bioactive compounds within sealed capsules. The purpose of liposomal microencapsulation may be to deliver these bioactive compounds to their target sites which are biological tissues. The conditions are important and under specified controlled processing conditions, liposomal microencapsulation process is carried out to deliver these compounds. The lab and industrial applications of liposomal microencapsulation techniques are widely adopted for food and nutraceutical delivery research and value addition purposes. The hydrophilic and hydrophobic properties of sensitive and bioactive compounds are much important to determined for target delivery of these compounds. The important parameters which are focused belong to microencapsulation efficiency, chemical, physical and sensoric characters of resultant microcapsules. Different research studies have target to improve product quality and shelf life using these techniques. The resultant capsules are applied for food, therapeutic and medicinal industry. Resultantly, liposomal microencapsulation is a useful technique which targets bioavailability of encapsulated ingredients for biological systems.

Keywords: Microencapsulation, Capsules, Bioactive Compounds, Liposomes, Food Industry, Public Health

**MOLECULAR SURVEILLANCE OF SOIL BORNE HELMINTHS FROM
GRAZING AREAS OF DISTRICT FAISALABAD**

Muhammad Adnan Sabir Mughal

Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Science, University of Agriculture, Faisalabad, Pakistan

Muhammad Kasib Khan

Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Science, University of Agriculture, Faisalabad, Pakistan

Abdullah Azeem

Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Science, University of Agriculture, Faisalabad, Pakistan

Rao Zahid Abbas

Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Science, University of Agriculture, Faisalabad, Pakistan

Kashif Hussain

Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary and Animal Science, Muhammad Nawaz Sharif University of Agriculture, Multan, Pakistan

Zohaib Saeed

Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Science, University of Agriculture, Faisalabad, Pakistan

ABSTRACT

Soil-borne helminth infections are most common across the world and affect the most deprived and poorest communities. In human or animal faeces, eggs of helminths are present which cause the contamination of soil, especially in poor sanitation areas. The main species that infect the people include hookworms (*Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus*), roundworm (*Ascaris lumbricoides*), and the whipworm (*Trichuris trichiura*). Helminths badly infect the health of animals in terms of production losses which have a negative impact on economy. In Pakistan, limited data is available on molecular detection of soil borne helminths and associated risk factors. Therefore, the present study was proposed to detect and estimate the prevalence of soil borne helminths in grazing areas of district Faisalabad. Briefly, 384 soil samples (as determined through epidemiological sample size calculation formula) were collected from grazing areas of district Faisalabad through simple random sampling method. Parasitic oocysts were separated from soil by using modified centrifugal floatation technique and observed under microscope. From positive samples, DNA extraction was done from isolated oocysts of parasites and PCR was performed for identification using genus specific primers. The data regarding associated determinants with the occurrence of these parasites in study area were collected on a pre-designed questionnaire. The obtained data were interpreted

through odds ratio and multiple logistic regression. Out of total 384 samples, 158 soil samples were positive for one or more helminth eggs, showing an overall prevalence of 41.14%. Upon molecular analysis, four helminth eggs were detected i.e., *Trichuris*, *Capillaria*, *Toxocara*, and *Echinococcus* showing an overall prevalence of 19.01%, 17.70%, 10.15% and 6.77%, respectively. The main factors which were taken into consideration were grazing animals, type of land used for grazing, source of irrigation and grazing types. The highest prevalence was reported in caprine grazing from pastureland followed by ovine and bovines. Similarly, the prevalence was found higher in areas where continuous grazing was in practice and canal water was used for irrigation purpose.

Keywords: Helminths, Soil, hookworm, roundworm, whipworm

ADVANTAGES OF MOLECULAR IDENTIFICATION OF TICKS

Muhammad Salman

Department of Parasitology, University of Agriculture Faisalabad, Pakistan

Rao Zahid Abbas

Department of Parasitology, University of Agriculture Faisalabad, Pakistan

Sehar Shah

Department of Parasitology, University of Agriculture Faisalabad, Pakistan

Asghar Abbas

Department of Veterinary and Animal Sciences, Muhammad Nawaz Shareef University of Agriculture, Multan,
Pakistan

Zohaib Saeed

Department of Parasitology, University of Agriculture Faisalabad, Pakistan

Warda Qamar

Department of Parasitology, University of Agriculture Faisalabad, Pakistan

ABSTRACT

Molecular identification of ticks has emerged as an indispensable tool within the domains of tick research, epidemiology, and public health. Its advantages over the traditional morphological identification are multifaceted with enhanced precision. Through employment of various techniques such as DNA sequencing, it allows the accurate classification of tick species. It is helpful even in those cases where visual morphological evidence proves insufficient for characterization, thus bolstering our ability to pinpoint these disease vectors accurately. Moreover, molecular techniques excel in revealing cryptic species and identifying genetic variations within tick populations, ultimately deepening our knowledge of tick biology and disease transmission. This rapid and accurate identification of ticks, across various life stages, proves to be of great importance for disease surveillance and the formulation of targeted control strategies. Furthermore, molecular techniques not only reduce the reliance on specialized taxonomic expertise but are also adaptable to preserved samples, thus, streamlining retrospective investigations and high-throughput analyses. Ultimately, molecular tick identification serves as an invaluable assistant in our ongoing struggle against ticks and ticks-borne diseases, and the advancement of tick-related research.

Keywords: Molecular, Identification, Ticks, DNA, Taxonomy.

IN VITRO EFFICACY OF LEAF EXTRACT AGAINST ANTHRACNOSE OF CHILLI (*CAPSICUM ANNUM* L.) CAUSED BY *COLLETOTRICHUM CAPSICI*(SYD.)

E.J. BUTLER & BISBY

R LOKESH

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University.

ORCID: 0009-0003-6040-6758

S Sundaramoorthy

Assistant Professor, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University.

ORCID: 0009-0009-7211-6962

K Vignesh

Ph. D Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University

ORCID: 0000-0003-4484-3862

N Devayani

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University.

ORCID: 0009-0003-1082-9058

V Sathiya Aravindan

PG Scholar, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Annamalai University.

ORCID: 0000-0002-8556-7801

ABSTRACT

A severe issue influencing the quality and productivity of the production of chili (*Capsicum annum* L.) belonging to the Solanaceae family is the chili anthracnose disease. In India area under chili crop raised during the last three decades for ripe – red – dry fruits varies from 634 to 921 thousand hectares, with a total production of 364 to 895 thousand tons of dry fruits with an average yield of 574 to 957 kg per hectare. Among the other various fungal diseases, Chilli Anthracnose causes severe damage and yield loss. The in vitro poisoned food technique was used in the study to determine the antifungal activity of leaf extracts against *Colletotrichum capsici*. *Eucalyptus robusta*, *Calotropis procera*, *Nerium*, Basil, Henna, *Prosopis*, *Acalypha indica*, and *Datura* leaf extracts were tested against *Colletotrichum capsici* at 5%, 10%, and 15% concentrations. According to the findings, all plant extracts greatly slowed *Colletotrichum capsici* mycelial growth. The concentrations of these eight plant extracts had different effects. The pathogen's mycelial growth was most strongly inhibited by leaf extract of *Colletotrichum capsici* at a concentration of 15%, followed by basil and *Nerium*, while the pathogen's mycelial development was least inhibited by leaf extract of *Calotropis* at a concentration of 5% as compared to control.

Keywords: Chilli Anthracnose, *Colletotrichum capsici* and Leaf Extract

**DETERMINING THE HYPOGLYCEMIC POTENTIAL OF DRIED VITIS
VINIFERA STEM BARK IN ALLOXAN-INDUCED WISTAR RATS**

Muhammad Saad Tariq

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder, and it can be characterized by increased levels of glucose, decreased levels of insulin, or defects in the action of insulin. The treatment and management of diabetes include lifestyle changes (dietary modifications and physical exercise) and the use of drugs. *Vitis vinifera* or grape has very high production worldwide. Most of the grape produced is used for wine production. The vinification by-product such as stem is high in polyphenols having anti-inflammatory and antioxidant properties and thus, it can also show anti-diabetic potential. In this study, we divided twenty (20) Wistar rats into four (4) groups. Diabetes was induced using a single intraperitoneal injection of alloxan monohydrate (130mg/kg) in all groups except normal control. The first group (normal control) was given a normal routine diet; the second group (positive control) was given alloxan monohydrate; Group 3 (treatment I) was treated by using polyphenolic extract of *V. vinifera* at a dose rate of 150 mg/kg; Group 4 (treatment II) was given polyphenolic extract of *V. vinifera* at a dose rate of 300 mg/kg. Antidiabetic activity of the polyphenolic extract of the grape stem was determined by performing biochemical and histopathological analysis. The statistical analysis of variance (ANOVA) was performed and the significance among different groups was determined by Duncan's multiple range (DMR) test. Results of the study have indicated that polyphenolic extract of *Vitis vinifera* stem bark significantly reversed the alloxan-induced hyperglycemia by improving biochemical and oxidative stress parameters in a dose-dependent pattern.

Keywords: Diabetes mellitus (DM), Alloxan monohydrate, *Vitis vinifera*, Polyphenols

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA *SETD1A* GEN VARYANTLARININ
ARAŞTIRILMASI**

INVESTIGATION OF SETD1A GENE VARIANTS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS

Evrım Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

Assist.Prof.Dr., Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Medical
Biology,

ORCID ID: 0000-0002-8550-793X

Betül KURTSES GÜRİSOY

Assoc.Prof.Dr., Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Mental Health
and Diseases,

ORCID ID: 0000-0002-1261-0848

Zafer SÖYLEMEZ

Assist.Prof.Dr., Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Medical
Biology,

ORCID ID: 0000-0002-0415-8118

Mert GÖZEN

Dr., Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Mental Health and
Diseases

ORCID ID: 0000-0001-7652-0975

ÖZET

Şizofreni oldukça kalıtsal bir hastalık olup, şizofreninin genetik kalıtımına ilişkin anlayışımız son on yılda büyük ölçüde artmıştır. Şizofreni, kalıtsallığı yüksek olan ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Konsorsiyum çalışmaları ve teknolojik gelişmeler, son on yılda şizofreninin kalıtımına ilişkin bilgide önemli bir artışa yol açmıştır.

SETD1A (SET Domain Containing 1A, Histone Lysine Methyltransferase) protein kodlayan bir gendir. *SETD1A* geninde bulunan bazı varyantların şizofreni de dahil olmak üzere bir dizi nörogelişimsel bozukluğa neden olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, şizofreni hastalarında aday bir gen olarak öne sürülen *SETD1A* geninin 8. Ekzonunun incelenmesidir. 8. Ekzon 786 baz uzunluğuna sahiptir. DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olan 15 şizofreni hastasına ait sekans analizleri 3130XL Genetic Analyzer (USA) kullanılarak yapılmıştır. Tüm hastalar bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Raw data analizleri Multiple Sequence Alignment by CLUSTALW kullanılarak tamamlanmıştır. Tüm şizofreni hastalarının sekans sonuçları referans dizi ile aynı olup 8. Ekzonda varyant mevcut değildir.

SETDIA geni 19 ekzona sahip bir gendir. Bir ön çalışma niteliğinde olan çalışmamızda 15 hastada 8. ekzon incelenmiş ve varyant rapor edilmemiştir. Hastalıkta olası rol oynayan *SETDIA* varyantlarını tanımlayabilmek için hasta popülasyonunun artırılması ve gendeki diğer ekzonların da sekans analizlerinin yapılması gerekmektedir. Sekans fiyatlarının yüksek olması, yeterli hasta örnek sayısına ulaşmadaki zorluklar çalışmaları sınırlandıran faktörlerin başında gelmektedir.

Şizofreni gelişiminin daha iyi anlamak için yapılan tüm genom sekans analiz sonuçları, bu hastalığın temelini oluşturan genetik yollarının anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, *SETDIA*, ekzon, varyant

ABSTRACT

Schizophrenia is a highly heritable disorder and our understanding of the genetic inheritance of schizophrenia has greatly increased in the last decade. Schizophrenia is a serious psychiatric disorder with a high heritability. Consortium studies and technological advances have led to a significant increase in knowledge of the inheritance of schizophrenia over the last decade.

SETDIA (SET Domain Containing 1A, Histone Lysine Methyltransferase) is a protein coding gene. Some variants in the *SETDIA* gene have been reported to cause a number of neurodevelopmental disorders, including schizophrenia.

The aim of this study was to analyse the 8th exon of *SETDIA* gene, which has been suggested as a candidate gene in schizophrenia patients. Exon 8 has a length of 786 bases. Sequence analyses of 15 schizophrenia patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 diagnostic criteria were performed using a 3130XL Genetic Analyzer (USA). All patients signed the informed consent form and agreed to participate in the study. Raw data analyses were completed using Multiple Sequence Alignment by CLUSTALW. Sequence results of all schizophrenia patients were identical to the reference sequence and there was no variant in exon 8.

SETDIA gene is a gene with 19 exons. In our preliminary study, the 8th exon was analysed in 15 patients and no variant was reported. In order to identify *SETDIA* variants that play a possible role in the disease, the patient population should be increased and sequence analyses of other exons in the gene should be performed. High sequence prices and difficulties in reaching sufficient number of patient samples are the main factors limiting the studies.

The results of whole genome sequence analyses performed to better understand the development of schizophrenia contribute to the understanding of the genetic pathways underlying this disease.

Keywords: Schizophrenia, *SETDIA*, exon, variant

GİRİŞ

Şizofreni, pozitif semptomlar (halüsinasyonlar, sanrılar ve dezorganizasyon) ve negatif semptomlar (bozuk motivasyon, spontan konuşmada azalma ve sosyal geri çekilme) ile karakterize, yaygın, zayıflatıcı bir psikiyatrik bozukluktur (Dollfus & Lyne, 2017). Kalıtım, bir özelliğin genetik mirasa atfedilebilir varyasyon oranının bir ölçüsüdür (Young ve ark., 2018). Şizofreni, kalıtsallığı yüksek olan ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Konsorsiyum çalışmaları ve teknolojik gelişmeler, son on yılda şizofreninin kalıtımına ilişkin bilgide önemli bir artışa yol açmıştır. Şizofreninin kalıtım derecesi tahminleri, aile çalışmalarına (örn. ailesel kümelenme ve ikiz çalışmaları) dayanır ve çalışma metodolojisine göre değişir. Tahminler %41 ila %87 arasında değişirken (Chou ve ark., 2017), şizofreninin kalıtsallığına ilişkin mevcut tahmin yaklaşık %80'dir (Owen ve ark., 2016).

Şizofrenide genetik faktörlerin rolü iyi tanımlanmış olmakla beraber, bu hastalık yalnızca kalıtsal faktörlerin değil, birçok koşulun bir araya gelmesi ile oluşur. Yani şizofreni genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı oldukça kompleks bir hastalıktır. Klinik ve sosyal işlevsellik göstergelerine dayalı olarak, 7 şizofreni vakasından yaklaşık 1'i iyileşir (Jaaskelainen ve ark., 2013). Kötü sonuçlar yaygındır ve erken ölüm, uzun süreli hastaneye yatış, tedaviye direnç ve düşük yaşam kalitesini içerir. Şizofreni hastalarında intihar riski çok yüksektir, tahminlere göre yaşamları boyunca 3 şizofrenili kişiden 1'i intihar girişiminde bulunmaktadır (Pompili ve ark., 2007).

SETDIA (SET Domain Containing 1A, Histone Lysine Methyltransferase) gen, tarafından kodlanan protein, Lys4'te mono-, di- ve trimetillenmiş histon H3 üreten bir histon metiltransferaz (HMT) kompleksinin bir bileşenidir. Histon H3'ün lizin 4'te (H3K4me3) trimetilasyonu, genellikle aktif genlerin transkripsiyon başlangıç bölgelerini işaretlediği bilinen bir kromatin modifikasyonudur. Protein, bir RNA tanıma motif alanı olan SET alanları içerir ve sınıf V benzeri SAM bağlayıcı metiltransferaz süper ailesinin bir üyesidir (www.genecards.org). Kromatin modifikasyonu ve gen ekspresyon modellerinin ilgili düzenlemesi, özellikle nörogelişimsel veya nöropsikiyatrik olmak üzere çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Gabriele ve ark., 2018; Satterstrom ve ark., 2020; Mossink ve ark., 2021). Şizofreni ile ilişkili genetik lokuslar, tipik olarak küçük etkileri olan yaygın varyantlar veya bireysel risk üzerinde büyük bir etkiye neden olabilen nadir varyantlar olabilir (Legge ve ark., 2021).

Çalışmalar, *SETDIA* genini şizofreni için önemli bir risk geni olarak tanımlanmıştır *SETDIA*'daki işlev kaybı (LoF: Loss of function) ve yanlış anlamlı mutasyonların (missense variants) şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Singh ve ark., 2016, Takata ve ark., 2014).

YÖNTEM**Çalışma Grubunun Oluşturulması**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvurmuş, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş, DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olan 15 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir (10 erkek, 5 kadın).

Çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Etik Kurul'u tarafından 02.09.2022 tarih 459 karar numarası ile etik onay almıştır.

Periferik Kan Örneklerinden Total DNA İzolasyonu

5cc EDTA'lı tüpe alınmış periferik kandan ilgili DNA izolasyon prosedürleri kullanılarak (Invitrogen™ PureLink™ Genomic DNA Mini Kit, Kat No: K182002, USA) genomik DNA eldesi yapıp, Promega QuantiFluor E6090 (Promega, Madison, USA) ile miktar ve saflığı belirlenmiş ve kullanılmaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

SETDIA Geni 8. Ekzon Sekans Analizleri

SETDIA geninin 8. Ekzonundaki olası varyantları tespit etmek amacıyla Applied Biosystems 3130XL Genetic Analyzer (USA) kullanılmıştır. Amplifikasyon Biorad T100 Thermal Cyclers. Kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlgili amplifikasyon protokolü Tablo 1'de verilmiştir. Reaksiyon karışımında MyTaq™ HS DNA Polymerase (Bioline, Meridian Bioscience, Tennessee, USA) kullanılmış, ilgili primerler Sentebiolab (ANKARA) tarafından dizayn edilmiştir (Tablo 2). Reaksiyon karışımının hazırlanması Tablo 3'de verilmiştir. Raw data analizleri Multiple Sequence Alignment by CLUSTALW kullanılarak yapılmıştır.

Tablo 1: Amplifikasyon protokolü

HOLD	95°C	3 dak	
Annealing	95°C	30 sn	35X
Extension	62°C	30 sn	
Final extension	72°C	60 sn	
	72°C	10 dak	
HOLD	4°C	∞	

Tablo 2: Primer sekansları

Primers	Primer Sequences	Base lenght
EXON-8		

SETD1A-F	5'- GGAGAGGGAAGGGAACCAGA -3'	~924 bp
SETD1A-R	5'- CAGAGGCCCATTTTCCTCCTG -3'	

Tablo 3: Reaksiyon karışım solüsyonları ve miktarları

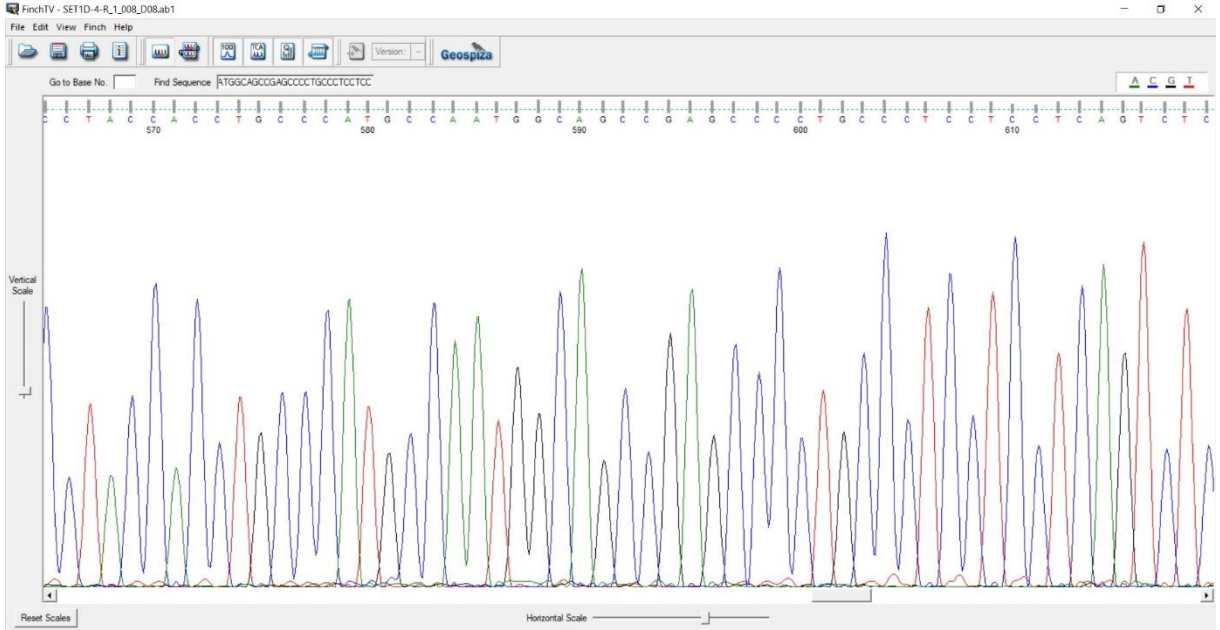
Solüsyon	Reaksiyon başına miktar
H ₂ O (DNaz, RNaz free)	15,8 µl
5x MyTaq Reaction Buffer	5 µl
Primer F	1 µl
Primer R	1 µl
5x MyTaq Reaction Buffer	0,2 µl
DNA	2 µl
Toplam Hacim	25 µl

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Toplam 15 hastaya ait DNA örneğine sanger dizileme analizi yapıldı (Şekil 1) ve tüm hastalar *SETD1A* 8. ekzon açısından yabani tipti. 8. Ekzon 786 baz uzunluğuna sahiptir.

GCTTCTCCATGCTCTTCTGGAGACGACATGGAGATCTCCGACGACGACCGGGGTG
GTCACCCCTCCGGCCCCGACGCCCTCAGCAGCTCCGCCACCTCCCCCTCC
CCCGCCGCTCCTCCTCCCTACCTGGCGTCCCTTCTCTTGGTTATCCTCCCCACC
AACCTGCCTACCTCCTCCCACCCAGACCTGATGGGCCGCCGCCCTGAGTACCC
CCCACCTCCTCCACCACCCCGCACATCTATGACTTTGTGAACCTTGGAGCTC
ATGGACCGACTTGGGGCTCAGTGGGGAGGGATGCCCATGTCCTTCCAGATGCAG
ACCCAGATGTTAACTCGGCTCCATCAGCTGCGGCAGGGCAAGGGATTGATTGCC
GCCTCAGCTGGCCCCCCCCGGTGGGGCCTTTGGGGAGGCCTTCCTCCCGTTTCCAC
CCCCGCAGGAGGCAGCCTACGGCTTGCCGTATGCTCTATATGCACAGGGGCAGG
AGGGCAGAGGGGCATACTCACGGGAGGCCTACCACCTGCCCATGCCAATGGCAG
CCGAGCCCCTGCCCTCCTCCTCAGTCTCGGGAGAGGAGGCCCGGCTGCCACCCA
GGGAAGAAGCAGAGCTGGCAGAGGGCAAGACCCTCCCGACAGCAGGCACCGTG
GGCCGTGTGCTCGCCATGCTGGTCCAGGAGATGAAGAGCATCATGCAGCGAGAC
CTCAACCGCAAGATGGTGGAGAACGTGGCCTTCGGAGCCTTTGACCAGTGGTGG
GAGAGCAAGG**AGGAGAAGGCCAAG**

INTERNATIONAL AEGEAN CONFERENCES
ON NATURAL & MEDICAL SCIENCES-VIII
September 23-25, 2023



Şekil 1: 8. ekzonun bir kısmını temsil eden sekans görüntüsü
(...CTACCACCTGCCCATGCCAATGGCAGCCGAGCCCTGCCCTCCTCCTCAGTCTC...)

Aşağıda bir hastaya ait sekans analizi sonucu bulunmaktadır. Tüm hastaların sekans sonuçları aynı olup varyant mevcut değildir.

```
SETD1A-1          GCTTCTCCATGCTCTTCTGGAGACGACATGGAGATCTCCGACGACGACCGGGGTGGCTCA
reference          GCTTCTCCATGCTCTTCTGGAGACGACATGGAGATCTCCGACGACGACCGGGGTGGCTCA
*****

SETD1A-1          CCCCTCCGGCCCGACGCCCCCTCAGCAGCCTCCGCCACCTCCCCTCCCCGCGCCT
reference          CCCCTCCGGCCCGACGCCCCCTCAGCAGCCTCCGCCACCTCCCCTCCCCGCGCCT
*****

SETD1A-1          CCTCCTCCCTACCTGGCGTCCCTTCTCTTGGTTATCCTCCCCACCAACCTGCCTACCTC
reference          CCTCCTCCCTACCTGGCGTCCCTTCTCTTGGTTATCCTCCCCACCAACCTGCCTACCTC
*****

SETD1A-1          CTCCCACCCAGACCTGATGGGCGCGCCCCCTGAGTACCCCCACCTCCTCCACCACC
reference          CTCCCACCCAGACCTGATGGGCGCGCCCCCTGAGTACCCCCACCTCCTCCACCACC
*****

SETD1A-1          CCGCACATCTATGACTTTGTGAACTCCTTGGAGCTCATGGACCGACTTGGGGCTCAGTGG
reference          CCGCACATCTATGACTTTGTGAACTCCTTGGAGCTCATGGACCGACTTGGGGCTCAGTGG
*****

SETD1A-1          GGAGGGATGCCCATGTCCTTCCAGATGCAGACCCAGATGTAACTCGGCTCCATCAGCTG
reference          GGAGGGATGCCCATGTCCTTCCAGATGCAGACCCAGATGTAACTCGGCTCCATCAGCTG
*****

SETD1A-1          CGGCAGGGCAAGGATTGATTGCCGCTCAGCTGGCCCCCGGTGGGGCCTTTGGGGAG
```

reference	CGGCAGGGCAAGGGATTGATTGCCGCCTCAGCTGGCCCCCGGTGGGGCCTTTGGGGAG *****
SETD1A-1 reference	GCCTTCCTCCCGTTTCCACCCCGCAGGAGGCAGCCTACGGCTTGCCGTATGCTCTATAT GCCTTCCTCCCGTTTCCACCCCGCAGGAGGCAGCCTACGGCTTGCCGTATGCTCTATAT *****
SETD1A-1 reference	GCACAGGGGCAGGAGGGCAGAGGGCATACTCACGGGAGGCCTACCACCTGCCCATGCCA GCACAGGGGCAGGAGGGCAGAGGGCATACTCACGGGAGGCCTACCACCTGCCCATGCCA *****
SETD1A-1 reference	ATGGCAGCCGAGCCCCTGCCCTCCTCCTCAGTCTCGGGAGAGGAGGCCCGGTGCCACCC ATGGCAGCCGAGCCCCTGCCCTCCTCCTCAGTCTCGGGAGAGGAGGCCCGGTGCCACCC *****
SETD1A-1 reference	AGGGAAGAAGCAGAGCTGGCAGAGGGCAAGACCCTCCCGACAGCAGGCACCGTGGGCCGT AGGGAAGAAGCAGAGCTGGCAGAGGGCAAGACCCTCCCGACAGCAGGCACCGTGGGCCGT *****
SETD1A-1 reference	GTGCTCGCCATGCTGGTCCAGGAGATGAAGAGCATCATGCAGCGAGACCTCAACCGCAAG GTGCTCGCCATGCTGGTCCAGGAGATGAAGAGCATCATGCAGCGAGACCTCAACCGCAAG *****
SETD1A-1 reference	ATGGTGGAGAACGTGGCCTTCGGAGCCTTTGACCAGTGGTGGGAGAGCAAGGAGGAGAAG ATGGTGGAGAACGTGGCCTTCGGAGCCTTTGACCAGTGGTGGGAGAGCAAGGAGGAGAAG *****
SETD1A-1 reference	GCCAAG GCCAAG *****

SETD1A'nın, gen ifadesinin epigenetik kontrolü ve genom stabilitesinin korunması için gelişimin erken aşamasından itibaren gerekli olduğu rapor edilmiştir (Clifton et al. 2022). *SETD1A*'daki patojenik varyantların şizofreni, gelişimsel gecikme/zihinsel engellilik ve otizm spektrum bozuklukları dahil olmak üzere çok çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (Kummeling et al., 2021; Singh et al 2016).

Takata ve ark. (2014) 231 şizofreni hastasından ve 34 kontrol üçlüsünden alınan ekzom dizileme verilerini analiz ederek *SETD1A* geninde 2 de novo işlev kaybı varyantı tanımlamıştır. Aktarım modeli analizleri, LOF (Loss of function) varyantlarının etkilenen bireylere aktarılma olasılığının kontrollere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum özellikle fonksiyonel genetik varyasyona tolerans göstermeyen genlerdeki özel LOF varyantları için geçerlidir. Bu bulgular, LOF mutasyonlarının şizofreninin genetik mimarisine katkısının vurgulamakta ve hastalık patogeneziyle ilişkin önemli bilgiler sağlamaktadır (Takaya ve ark., 2014).

Morikawa ve ark. (2022) Japon popülasyonunda *SETD1A* geninde iki yeni missense varyant tespit etmişler (p.Ser575Pro and p.Glu857Gln) ve sadece p.Glu857Gln varyantına sahip

şizofreni hastasının gelişimsel gecikmeleri olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, bu varyantların şizofreninin genetik etiyolojisine katkısı olabileceğine dair yeterli bir kanıt olmadığını öne sürmüşlerdir.

Cameron ve ark. (2019) *SETDIA*'nın genetik pertürbasyonunun şizofreni için risk oluşturabileceği transkripsiyonel değişiklikleri keşfetmek için yaygın olarak kullanılan insan nöroblastom hücre hücre hattında, *SETDIA* ekspresyonunu RNA interferans (RNAi) kullanılarak azaltmışlar ve genom çapında gen ekspresyon profilini incelemişlerdir. *DCX* ve *DLX5* gibi nörogelişimsel önemi bilinen genler de dahil olmak üzere, kontrol ile karşılaştırıldığında 1.031 gen ekspresyon değişikliği belirlemişlerdir.

Jin ve ark. (2023) bir olguda tüm eksom dizileme analizi gerçekleştirmişler ve *SETDIA*'nın 2096. bazında 8. Ekzon içinde heterozigot trunke mutasyon tespit etmişlerdir. Timin yerine adenin geçmiş ve bu mutasyonun 699. aminoasit residüsünde lösinin stop kodonuna dönüşmesine neden olduğu bildirilmiştir (c.2096T>A, p.L699*). Bu mutasyon nadir bir mutasyondur ve popülasyonda nispeten düşük bir dağılım sıklığına sahiptir. Mutasyon, American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines'in 2015 varyant sınıflandırmalarına göre patojenik mutasyon (PVS1 + PS2 + PM2) olarak değerlendirilmiştir. Mutasyonun genetik paterni otozomal dominant kalıtıma uymaktadır (Jin ve ark. 2023).

Son yapılan çalışmalar *SETDIA* disfonksiyonunu nörogelişimsel hastalıklar, erken başlangıçlı epilepsi ve şizofreniyle ilişkilendirmektedir (Singh et al., 2016; Yu et al., 2019). Bu durum *SETDIA*'nın hem beyin gelişimi esnasında hem de sağlıklı beyin fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

SETDIA geni 19 ekzona sahip bir gendir. Bir ön çalışma niteliğinde olan çalışmamızda 15 hastada 8. ekzon incelenmiş ve varyant rapor edilmemiştir. Hastalıkta olası rol oynayan *SETDIA* varyantlarını tanımlayabilmek için hasta popülasyonunun artırılması ve gendeki diğer ekzonların da sekans analizlerinin yapılması gerekmektedir. Sekans fiyatlarının yüksek olması, yeterli hasta örnek sayısına ulaşmadaki zorluklar çalışmaları sınırlandıran faktörlerin başında gelmektedir. Şizofreni gelişiminin daha iyi anlamak için yapılan tüm genom sekans analiz sonuçları, bu hastalığın temelini oluşturan genetik yollarının anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 22.KARİYER.016 proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Cameron D, Blake DJ, Bray NJ, Hill MJ. Transcriptional Changes following Cellular Knockdown of the Schizophrenia Risk Gene *SETD1A* Are Enriched for Common Variant Association with the Disorder. *Mol Neuropsychiatry*. 2019 Apr;5(2):109-114. doi: 10.1159/000497181.
- Chou IJ, Kuo CF, Huang YS, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Yu KH, Luo SF, Huang LS, Tseng WY, Zhang W, Doherty M. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. *Schizophr Bull*. 2017 Sep 1;43(5):1070-1078. doi: 10.1093/schbul/sbw159.
- Clifton NE, Bosworth ML, Haan N, et al.. Developmental disruption to the cortical transcriptome and synaptosome in a model of SETD1A loss-of-function. *Hum Mol Genet*. 2022;31:3095–106.
- Dollfus S, Lyne J. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017 Aug;186:3-7. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.024.
- Gabriele M, Lopez Tobon A, D'Agostino G, Testa G. The chromatin basis of neurodevelopmental disorders: Rethinking dysfunction along the molecular and temporal axes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jun 8;84(Pt B):306-327. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.12.013.
- Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, Veijola J, Miettunen J. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 Nov;39(6):1296-306. doi: 10.1093/schbul/sbs130.
- Jin L, Mo W, Yan Y, Wang Y. Novel mutation in the SETD1A gene in a newborn patient associating with congenital airway and heart defects: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 31;102(13):e33449. doi: 10.1097/MD.00000000000033449.
- Kummeling J, Stremmelaar DE, Raun N, Reijnders MRF, Willemsen MH, Ruiterskamp-Versteeg M, et al. Characterization of SETD1A haploinsufficiency in humans and *Drosophila* defines a novel neurodevelopmental syndrome. *Mol Psychiatry*. 2021 Jun;26(6):2013-2024. doi: 10.1038/s41380-020-0725-5.
- Legge SE, Santoro ML, Periyasamy S, Okewole A, Arsalan A, Kowalec K. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements. *Psychol Med*. 2021 Oct;51(13):2168-2177. doi: 10.1017/S0033291720005334.
- Morikawa R, Watanabe Y, Igeta H, Arta RK, Ikeda M, Okazaki S, Hoya S, Saito T, Otsuka I, Egawa J, Tanifuji T, Iwata N, Someya T. Novel missense SETD1A variants in Japanese patients with schizophrenia: Resequencing and association analysis. *Psychiatry Res*. 2022 Apr;310:114481. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114481.

- Mossink B, Negwer M, Schubert D, Nadif Kasri N. The emerging role of chromatin remodelers in neurodevelopmental disorders: a developmental perspective. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Mar;78(6):2517-2563. doi: 10.1007/s00018-020-03714-5.
- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016 Jul 2;388(10039):86-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
- Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K, et al. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann Gen Psychiatry.* 2007 Mar 16;6:10. doi: 10.1186/1744-859X-6-10.
- Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An JY, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell.* 2020 Feb 6;180(3):568-584.e23. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.036.
- Singh T, Kurki MI, Curtis D, Purcell SM, Crooks L, McRae J, et al. Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci.* 2016 Apr;19(4):571-7. doi: 10.1038/nn.4267.
- Takata A, Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, Gogos JA, Karayiorgou M. Loss-of-function variants in schizophrenia risk and SETD1A as a candidate susceptibility gene. *Neuron.* 2014 May 21;82(4):773-80. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.043.
- www.genecards.org (erişim tarihi 20.04.2022)
- Young AI, Frigge ML, Gudbjartsson DF, Thorleifsson G, Bjornsdottir G, Sulem P, Masson G, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Kong A. Relatedness disequilibrium regression estimates heritability without environmental bias. *Nat Genet.* 2018 Sep;50(9):1304-1310. doi: 10.1038/s41588-018-0178-9.
- Yu X, Yang L, Li J, Li W, Li D, Wang R, Wu K, Chen W, Zhang Y, Qiu Z, Zhou W. De Novo and Inherited SETD1A Variants in Early-onset Epilepsy. *Neurosci Bull.* 2019 Dec;35(6):1045-1057. doi: 10.1007/s12264-019-00400-w.

**THE IMPACT OF MISSING DATA RATES ON STATISTICAL METHOD
SELECTION IN MICROARRAY DATA**

**MİKRODİZİ VERİLERİNDE KAYIP VERİ ORANLARININ İSTATİSTİKSEL YÖNTEM
SEÇİMİNE ETKİSİ**

Asena Ayça ÖZDEMİR

Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı
Dr., Mersin University, Medical Faculty, Department of Medical Education

ORCID ID: 0000-0002-0108-1880

Emine Arzu KANIK

Prof.Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı
Prof.Dr., Mersin University, Medical Faculty, Department of Biostatistics and Medical Informatics

ORCID ID: 0000-0002-7068-1599

Damla Hazal SUCU

Ar.Gör., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı
RA., Mersin University, Medical Faculty, Department of Biostatistics and Medical Informatics

ORCID ID: 0000-0002-8823-3727

ÖZET

Binlerce genin ekspresyon düzeylerini aynı anda ölçmeye olanak tanıyan mikrodizi teknolojisi, bilimsel araştırmalarda önemli bir araç haline gelmiştir. Mikrodizi veri setlerinde eksik veya kayıp verilere neden olan pek çok sebep bulunmaktadır. Bu sebepler arasında arka plan pikselleri ile spot pikselleri arasındaki dengesizlik, hibridizasyon işlemi sırasındaki hatalar, floresan yoğunluğundaki değişkenlik, slayt eksiklikleri, slaytlardaki toz veya çizikler, görüntü kalitesinin bozulması, düşük çözünürlük ve deneylerden kaynaklanan hatalar yer alabilir. Bazı veri setlerinde eksik veri oranı çok yüksek oranlara ulaşabilmektedir. Bu bildirinin amacı, mikrodizi verilerinde farklı oranlarda ortaya çıkan eksik veri yapılarının klasik istatistiksel yöntemlerden Bağımsız Ortalamalar t-testi ve mikrodizi verileri için geliştirilmiş Mikrodizi Anlamlılık Analizi (MAA) sonuçlarını nasıl etkilediğini incelemektir. Bu amaç doğrultusunda R programı ile gen sayısı 10.000, örnek genişlikleri sırasıyla 5:5, 10:10, 20:20 ve 100:100 olacak şekilde veri setleri üretilmiştir. Sonrasında 1.000 tekrar olacak şekilde %1, %5, %10, %15, %20, %30, %40, %50, %60, %70, %80 ve %90 oranlarında Tamamen Rastgele Kayıp yapısında eksiklikler oluşturulmuş ve veriler Kantil normalizasyon yöntemi ile analize uygun hale getirilmiştir. Eksik veri bulunmayan veri setlerinde MAA sonucu anlamlı bulunan genlerin sayısı her bir örnek genişliği için sırasıyla 709, 837, 1189 ve 2476 iken t-test sonuçları 549, 729, 1171 ve 2569 şeklinde idi. Örnek genişliği toplamı 10 iken %1, 20 iken %15, 40 iken %40 ve 200 iken %70'ten sonra her iki yöntem için hesaplama yapılamamıştır. Eksik veri oranı arttıkça MAA sonucunda anlamlı bulunan gen sayısı t-teste göre kendini korumuştur. Örnek

genişliği 200 olduğunda ise başlangığta t-testte anlamlı gen sayısı daha fazla iken eksiklik oranı arttıkęa MAA sonucunda anlamlı bulunan gen sayısının daha fazla olduğu görülmüştür. Mikrodizi sonucu elde edilen gen ekspresyon değerleri için bu veri yapısına uygun olarak geliştirilmiş MAA'nın sürekli değişkenler için kullanılan klasik yöntemlerden t-test sonuçlarına göre daha gğl ve eksik veri yapısında daha dayanıklı olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Mikrodizi, Mikrodizi Anlamlılık Analizi, Eksik veri.

ABSTRACT

The microarray technology, which allows the simultaneous measurement of expression levels of thousands of genes, has become a crucial tool in scientific research. Microarray datasets often exhibit missing or incomplete data due to various reasons. Among these reasons are imbalances between background pixels and spot pixels, errors during the hybridization process, variations in fluorescence intensity, slide deficiencies, dust or scratches on slides, image quality deterioration, low resolution, and errors originating from experiments. In some datasets, the rate of missing data can reach very high levels.

The aim of this study is to investigate how missing data that occur at different rates in microarray data affect the results of classical statistical methods such as Independent Sample t-tests and the specially developed Significance Analysis of Microarray (SAM). For this purpose, datasets were generated using the R program, with a gene count of 10,000 and sample sizes of 5:5, 10:10, 20:20, and 100:100, respectively. Then, missing data structures were created at rates of 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, and 90% with 1,000 repetitions in a Completely Random Missing data format, and the data were normalized using Quantile normalization for analysis. In datasets without missing data, the number of genes found significant by SAM was 709, 837, 1189, and 2476 for each sample size, while the t-test results were 549, 729, 1171, and 2569, respectively. When the sample size was 200, calculations could not be made for both methods after 1% for t-test and 15% for SAM. As the rate of missing data increased, the number of genes found significant by SAM remained relatively stable compared to the t-test. When the sample size was 200, although initially t-test had more significant genes, it was observed that as the missing data rate increased, SAM yielded more significant genes. The results indicate that SAM, tailored to gene expression values obtained from microarrays, is more robust and resilient to missing data structures compared to classical methods like t-test for continuous variables.

Keywords: Microarray, Significance Analysis of Microarray, Missing value.

GİRİŞ

Mikrodizi teknolojisi, yüzlerce veya binlerce genin aynı anda hücrelerde veya dokularda ifade düzeylerini incelemek için kullanılan bir yöntemidir. Mikrodiziler, özellikle gen ifade profillemesi, gen regülasyonu, hastalık mekanizmalarının anlaşılması, ilaç keşfi ve biyomedikal araştırmalar gibi birçok alanda kullanılır. Mikrodizi teknolojisi, gen ifadelerinin farklı koşullar altında nasıl değiştiğini veya hangi genlerin belirli fenotipler veya hastalıklarla ilişkilendirildiğini anlama konusunda önemli bir araçtır (1, 2). Mikrodizi teknolojisinin temel adımları şunlardır:

Gen Seçimi: İncelenmek istenen genler veya gen bölgeleri özenle seçilir ve bu seçim, biyolojik süreçler veya belirli durumlarla ilişkilendirilmiş genleri içerir.

Genlerin Taşındığı Yüzey: Genler, genellikle cam veya silikon yüzeylere yerleştirilir ve bu yüzeyler, genlerin sabitlenmesi ve analiz için uygun hale getirilmesi aşamalarını içerir.

Hibridizasyon: Genetik materyalin hedef genlerle etkileşime girdiği hibridizasyon adımı gerçekleştirilir. Bu aşamada, örneğin içerisindeki RNA veya DNA, önceden etiketlenmiş olan prob adı verilen genetik materyallerle eşleştirilir. Hibridizasyon, gen ifadelerinin ölçülmesi için temel bir adımdır.

Floresan Etiketleme: Genetik materyaller genellikle floresan etiketlerle işaretlenir ve bu işaretleme, belirli bir genin ifadesini ölçmek için floresan sinyallerin kullanılmasını mümkün kılar.

Tarama ve Veri Analizi: Etiketlenmiş genlerin yüzeydeki konumları, tarama cihazları kullanılarak tespit edilir. Elde edilen tarama sonuçları, her bir genin ifade düzeyini belirlemek için analiz edilir ve sonuçlar veri olarak elde edilir.

Mikrodizi verileri genlerin ifade düzeyleri olup sürekli yapıda değişkenlerdir. Sürekli yapıdaki değişkenlerin analizinde ise grup sayısına ve normal dağılıma uygunluğuna bağlı olarak kullanılan pek çok klasik istatistiksel yöntem bulunmaktadır. Literatürde de görülmektedir ki mikrodizi verileri için özellikle iki grup karşılaştırmalarında Bağımsız Ortalamalar t test (Student t test) oldukça sık kullanılmaktadır. Ancak özellikle bu teknoloji için geliştirilmiş başka yöntemler de bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Mikrodizi Anlamlılık Analizi (Significance Analysis of Microarray) gen ifadeleri arasındaki farkı tanımlamak ve test etmek için geliştirilmiş bir yöntem olup t-testinin geliştirilmiş bir versiyonudur (3, 4). Ancak mikrodizi verilerinde bir dizi nedenden dolayı eksik veriler ortaya çıkabilir (5, 6). Eksik verilerin ortaya çıkması aşağıdaki sebeplerle sıralanabilir.

Teknik Hatalar: Mikrodizi deneylerinde, örnekleme, RNA hazırlığı, hibridizasyon veya tarama sırasında teknik hatalar meydana gelebilir. Bu hatalar, bazı gen ifadelerinin eksik veya yanlış kaydedilmesine neden olabilir.

Deneysel Koşulların Farklılığı: Mikrodizi deneylerinde farklı örnek grupları arasında deneysel koşulların farklı olması, verilerin tutarlılığını etkileyebilir. Örneğin, farklı zaman noktalarında veya farklı koşullarda alınan örneklerde gen ifadeleri farklılık gösterebilir ve eksik verilere yol açabilir.

Düşük Sinyal Zayıflığı: Bazı genler, düşük ifade seviyelerine sahip olabilir ve bu nedenle tarama veya ölçüm sırasında sinyal zayıf olabilir. Bu düşük ifade genleri eksik veya düşük sinyalli olarak kaydedilebilir.

Fiziksel Sorunlar: Mikrodizi slaytları üzerinde toz veya çizikler olabilir. Bu fiziksel sorunlar, veri taraması sırasında eksik veya bozuk verilere yol açabilir.

Küçük Veri Numunesi: Bazı mikrodizi deneyleri sınırlı sayıda numuneyle gerçekleştirilir ve bu durumda eksik veri riski daha yüksektir.

Analiz Yöntemi Sınırlamaları: Kullanılan analiz yöntemleri veya yazılımlar, verileri işleme sırasında sınırlamaları olabilir.

Bu nedenlerden dolayı, mikrodizi verilerinde eksik veriler sıkça karşılaşılan bir sorundur. Mikrodizi verilerindeki eksiklik oranı %90'a kadar ulaşabilmektedir (7).

Araştırmamızda mikrodizi verilerinde ortaya çıkan farklı oranlardaki eksik veri durumunun literatürde sıkça kullanılan Bağımsız Ortalamalar t testi ve bu veri setleri için geliştirilmiş olan Mikrodizi Anlamlılık Analizi sonuçlarını nasıl etkilediğini ortaya koymayı planladık.

ARAŞTIRMA VE BULGULAR

Mikrodizi verilerinin üretimi ve verilerin analizi R programında gerçekleştirildi. Madsim paketi aracılığı ile tek renkli mikrodizi verisi üretildi. Gen sayısı 10.000 olarak belirlendi ve bağımsız iki grubu yansıtabilecek şekilde örnek genişlikleri 5:5, 10:10, 20:20 ve 100:100 şeklinde veri setleri oluşturuldu. Oluşturulan veri setlerine Tamamen Rastgele Kayıp eksik veri yapısına uygun %1, %5, %10, %15, %20, %30, %40, %50, %60, %70, %80 ve %90 oranlarında 1.000 tekrarlı olacak şekilde eksik veriler oluşturuldu. Eksik veri oluşturulan veri setlerine Kantil normalizasyon yöntemi uygulanarak veriler normalleştirildi. Normalizasyon uygulanan her bir veri setine Bağımsız Ortalamalar t test ve Mikrodizi Anlamlılık Analizi (MAA) uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan genlerin sayısı tablolarda verildi.

Tablo 1. Eksik Veri Bulunmayan Veri Setindeki Anlamlı Bulunan Genlerin Sayısı

Yöntem	Örnek Genişliği			
	5:5	10:10	20:20	100:100
MAA	709	837	1189	2476
t-test	549	729	1171	2569

Tam verilere ait anlamlı bulunan genlerin sayısı Tablo 1’de verilmiştir. Buna göre örnek genişliği toplamı 10 iken MAA ile 709, t test ile 549, 20 iken MAA ile 837, t test ile 729, 40 iken MAA ile 1189, t test ile 1171 olduğu görülmüştür. Örnek genişliği 200’e çıkartıldığında ise MAA ile 2476, t test ile 2569 gen anlamlı bulunmuştur.

Tablo 2. Farklı Eksik Veri Oranlarında Anlamlı Bulunan Genlerin Sayısı

	Yöntem	Örnek Genişliği				
		5:5	10:10	20:20	100:100	
Eksik Veri Oranı	%1	MAA	712	839	1199	2474
		t-test	549	729	1153	2552
	%5	MAA	-	843	1218	2505
		t-test	-	718	1118	2504
	%10	MAA	-	852	1233	2547
		t-test	-	710	1076	2437
	%15	MAA	-	867	1255	2583
		t-test	-	684	1048	2386
	%20	MAA	-	-	1266	2620
		t-test	-	-	1005	2320
	%30	MAA	-	-	1288	2694
		t-test	-	-	923	2177
	%40	MAA	-	-	1263	2795
		t-test	-	-	854	2048
	%50	MAA	-	-	-	1785
		t-test	-	-	-	1864
	%60	MAA	-	-	-	806
		t-test	-	-	-	1658
	%70	MAA	-	-	-	542
		t-test	-	-	-	1430
%80	MAA	-	-	-	-	
	t-test	-	-	-	-	

Farklı eksik veri oranları bulunan verilere ait anlamlı bulunan genlerin sayısı Tablo 2’de verilmiştir. Buna göre örnek genişliği toplamı 10 iken sadece %1’lik eksik veri yapısına kadar hesaplama yapılabilmıştır ve MAA ile anlamlı bulunan gen sayısı t teste göre daha fazla hesaplanmıştır. Örnek genişliği toplamı 20 iken %15 eksik veri yapısına kadar hesaplama yapılabilmıştır ve her eksik veri oranında MAA ile anlamlı bulunan gen sayısı t teste göre daha fazla hesaplanmış ve MAA ile anlamlı bulunan gen sayısı eksiklik oranı yükseldikçe artmıştır. Örnek genişliği toplamı 40 iken %40 eksik veri yapısına kadar hesaplama yapılabilmıştır ve her eksik veri oranında MAA ile anlamlı bulunan gen sayısı t teste göre daha fazla

hesaplanmıştır. Ayrıca %30 eksik veri yapısına yaklaşıldıkça MAA ile anlamlı bulunan gen sayısında artış olduğu görülmüştür. Örnek genişliği toplamı 200 iken %1'lik eksik veri oranında t test ile daha fazla anlamlı gen elde edilirken, eksik veri oranı %5'e çıktığında MAA ile daha fazla anlamlı gen elde edildiği gözlenmiştir. Bu durum eksik veri yapısı %50'ye ulaşana kadar devam etmiş olup MAA ile anlamlı bulunan gen sayısında artış olurken, t testte azalma olduğu görülmüştür. Büyük örnek genişliğinde eksik veri oranı %50 ve üzerine çıktığında ise MAA'da ciddi düşüşler olduğu ve t testin daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Ancak eksik veri oranı %70'in üzerine çıktığı durumda iki yöntem de anlamlı gen hesaplayamamıştır.

SONUÇ

Düşük örnek genişliklerinde eksik veri oranı arttıkça MAA yönteminin t teste kıyasla kendini daha iyi koruduğu gözlenmiştir. MAA ile küçük örnek genişliklerinde eksik veri oranının artması durumunda anlamlı bulunan gen sayısında artışlar olduğu görülürken t testte anlamlı bulunan genlerin sayısında azalmaların olduğu görülmektedir. Büyük örnek genişliklerinde tam veri ve %1 eksik veri durumunda t test daha fazla anlamlı gen tespit etmesine rağmen, eksik veri oranının artması ile bu sayıların düştüğü gözlenmiştir. Ancak %40 eksik veri oranına kadar MAA'nın oldukça iyi sonuçlar verdiği fakat bu oran aşıldığında başarısını koruyamadığı gözlenmiştir.

Mikrodizi teknolojisi genellikle çok sayıda gen ve küçük örnek genişlikleri ile planlanmaktadır. Araştırmamızın sonucunda küçük örnek genişliklerinde klasik yöntemler yerine mikrodizi verileri için geliştirilmiş MAA yönteminin kullanılmasının daha uygun olduğu, ancak sonuçların özellikle %40 eksik veri oranından sonra başarılı bir şekilde hesaplanamadığı ve bu durumda klasik yöntemlerin daha iyi performans gösterdiğine ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Stears, R. L., Martinsky, T., & Schena, M. (2003). Trends in microarray analysis. *Nature medicine*, 9(1), 140-145.
2. Govindarajan, R., Duraiyan, J., Kaliyappan, K., & Palanisamy, M. (2012). Microarray and its applications. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 4(Suppl 2), S310.
3. Tusher, V. G., Tibshirani, R., & Chu, G. (2001). Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(9), 5116-5121.
4. Larsson, O., Wahlestedt, C., & Timmons, J. A. (2005). Considerations when using the significance analysis of microarrays (SAM) algorithm. *BMC bioinformatics*, 6(1), 1-6.

5. Troyanskaya, O., Cantor, M., Sherlock, G., Brown, P., Hastie, T., Tibshirani, R., ... & Altman, R. B. (2001). Missing value estimation methods for DNA microarrays. *Bioinformatics*, *17*(6), 520-525.
6. Moorthy, K., Saberi Mohamad, M., & Deris, S. (2014). A review on missing value imputation algorithms for microarray gene expression data. *Current Bioinformatics*, *9*(1), 18-22.
7. Liew, A. W. C., Law, N. F., & Yan, H. (2011). Missing value imputation for gene expression data: computational techniques to recover missing data from available information. *Briefings in bioinformatics*, *12*(5), 498-513.

**EFFICACY OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF NECROTIZING
ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS**

Sevinj Nasirova Ramiz

Doctor of Philosophy in Medicine, ass.prof, Scientific Research Institute of Pediatrics named after
K.Y.Farajova, Baku, Azerbaijan

ORCID ID: 0000-0002-3113-3282

Naila Rahimova Calil

Doctor of Medical Sciences, ass.prof, Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y.Farajova,
Baku, Azerbaijan

ORCID ID: 0000-0002-1551-2979

ABSTRACT

Necrotic enterocolitis is a serious disease that occurs in newborns admitted to the intensive care unit with various urgent conditions. Recently, one of the main directions in the treatment of NEC is the use of biopreparations - probiotics.

The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of probiotics in necrotic enterocolitis in newborns.

In order to realize the set goal, 100 newborns with NEC were examined. These children were divided into the following groups according to their clinical signs: Group I - 28 patients with NEC stage I, Group II - 42 patients with NEC stage II, Group III - 30 patients with NEC stage III, control group 51 patients. In addition to complex treatment, 49 children out of 100 patients were prescribed probiotics in the form of drops from the moment of starting enteral nutrition. Some indicators of cytokine status (IL-1 β , IL-6, TNF- α) were determined in patients who were prescribed probiotics and those who were not. In the probiotic group, IL-1 β was 1.99 \pm 0.18 (0.43-3.6) before treatment, and 1.35 \pm 0.19 (0.26-3.2) after treatment, and in the control group, before 2.06 \pm 0.06 (1.28-2.53), after treatment 1.68 \pm 0.10 (1-2.5) IL-6 before treatment in the group prescribed probiotic 30.8 \pm 1.8 (19.6-44.2), after treatment, it was 15.2 \pm 2.2 (4.4-31). In the control group, after treatment, the level of IL-6 slightly decreased compared to the probiotic group, before treatment it was 29.2 \pm 0.8 (22.84-36.21), and after treatment it was 21.1 \pm 1.7 (11.25 -32.6) was. A significant difference was found in the TNF- α level before and after treatment in the probiotic-prescribed group. Thus, while TNF- α was 47.7 \pm 1.5 (36.5-64.2) before treatment, it was 22 \pm 2.9 (7.8-42.2) after treatment. In the control group, TNF- α before treatment was 49.6 \pm 0.8 (45.2-56.7), and after treatment was 30.7 \pm 3.6 (10.2-50.2).

In patients prescribed probiotics, laboratory and cytokine status indicators were more actively approaching the norm.

Keywords: Necrotic enterocolitis, newborn, probiotics.

MİTOKONDRIYAL DNA KOPYA SAYISININ ÖNEMİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

THE IMPORTANCE OF MITOCHONDRIAL DNA COPY NUMBER AND ITS RELATIONSHIP WITH DISEASES

SEVDE HASANOĞLU SAYIN

M.Sc.Bio., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

M.Sc.Bio., Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Turkey

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye

Department of Medical Biology, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey.

ORCID ID: 0000-0003-2378-1535

YASEMİN OYACI

M.Sc.Bio., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

M.Sc.Bio., Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Turkey

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye

Department of Medical Biology, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey.

ORCID ID: 0000-0002-1338-0087

SACİDE PEHLİVAN

Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye

Prof. Dr., Department of Medical Biology, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey.

ORCID ID: 0000-0003-1272-5845

ÖZET

Mitokondri, sürekli bir adenosin trifosfat (ATP) kaynağı sağlayarak, Ca²⁺ + sinyalinin modüle ederek, reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini etkileyerek ve redoks kontrolünü düzenleyerek hücre fonksiyonunun neredeyse her yönünü kontrol eden organeldir. Mitokondriyal matriste bulunan kendi genomu olan mtDNA'yı içerir. mtDNA, oksidatif fosforilasyon zincirinin temel bileşenlerinin çoğunu kodlar ve bu nedenle ATP üretimi için çok önemlidir. mtDNA kopya sayısı, mitokondriyal fonksiyonun doğrudan bir ölçüsü olmasa da mitokondriyal enzim aktivitesi ve ATP üretimi ile ilişkilidir. mtDNA kopya sayısı dokuya özgü olarak farklılık gösterir ve nükleer genomun aksine, hücre/organel başına birden fazla kopya halinde bulunur ve enerji ihtiyacına bağlı olarak her hücrede belirli sayıda olarak kalabilir. Ancak yaşlanma süreci, hücre farklılaşması, hormon tedavisi ve egzersiz sırasında belirgin şekilde değişebilmektedir. Kandan izole edilen DNA ile mtDNA kopya sayısı belirlenebilmektedir. Kantitatif gerçek zamanlı PCR, mtDNA kopya sayısını ölçmek için mevcut altın standart yöntemdir. Bunun yanında, mikroarray ve DNA sekanslamayla da mtDNA kopya sayısı ölçülebilmektedir. Yapılan çalışmalar çok çeşitli hastalık gruplarıyla mtDNA kopya sayısının ilişkili olabileceğini göstermektedir. Mitokondriyal hastalıkların

başlangıcı ve ilerlemesi ile mtDNA kopya sayısı arasındaki doğrudan ilişki güçlü bir şekilde ortaya koyulmuştur. mtDNA kopya sayısı fetal dönemden bebeklik ve çocukluk dönemlerine kadar çok çeşitli gelişim aşamalarında da önemlidir ve düzensizlikleri gelişim anomalilerine sebebiyet verebilmektedir. mtDNA'nın daha yüksek oksidatif hasara maruz kalması ve nükleer DNA ile karşılaştırıldığında daha düşük replikasyon doğruluğuna sahip olması nedeniyle yaşlanmayla ilişkili mutasyon birikiminin de ana hedefi olarak kabul edilmiştir. Alzheimer ve Parkinson gibi yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklarda da azalmış mtDNA seviyeleri gösterilmiştir. Kolorektal kanser, meme kanseri ve prostat kanseri gibi kanserlerde mtDNA kopya sayısı seviyeleri ile artan kanser riski ve prognoz arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, mtDNA kopya sayısı ile mitokondriyal bozukluklar, gelişimsel anomaliler, karaciğer ve böbrek hastalıkları, yaşlanma ve yaşa bağlı nörodejeneratif bozukluklar, kanser, psikiyatrik bozukluklar, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Mitokondri, mtDNA kopya sayısı, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma.

ABSTRACT

Mitochondria are the organelle that controls nearly every aspect of cell function by providing a constant supply of adenosine triphosphate (ATP), modulating Ca²⁺ signaling, influencing levels of reactive oxygen species (ROS), and regulating redox control. It contains its own genome, mtDNA, located in the mitochondrial matrix. mtDNA encodes most of the essential components of the oxidative phosphorylation cascade and is therefore crucial for ATP production. Although mtDNA copy number is not a direct measure of mitochondrial function, it is associated with mitochondrial enzyme activity and ATP production. mtDNA copy number varies tissue-specifically, and the diversity of the nuclear genome exists in multiple copies per cell/organelle and may persist in a certain number in each cell, depending on energy needs. However, it can change significantly during the aging process, cell differentiation, hormone therapy and exercise. The mtDNA copy number can be determined with DNA isolated from blood. Quantitative real-time PCR is the current gold standard method for measuring mtDNA copy number. In addition, mtDNA copy number can also be measured by microarray and DNA sequencing. Studies show that mtDNA copy number may be associated with a wide variety of disease groups. The direct relationship between the onset and progression of mitochondrial diseases and mtDNA copy number has been strongly established. mtDNA copy number is important at various developmental stages, from the fetal period to infancy and childhood, and its irregularities can cause developmental anomalies. Since mtDNA is subject to higher oxidative damage and has lower replication fidelity compared to nuclear DNA, it has also been considered a major target of aging-associated mutation accumulation. Decreased mtDNA

levels have also been shown in age-related neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. It has also been reported that there is a relationship between mtDNA copy number levels and increased cancer risk and prognosis in cancers such as colorectal cancer, breast cancer and prostate cancer. In this study, the relationship between mtDNA copy number and mitochondrial disorders, developmental anomalies, liver and kidney diseases, aging and age-related neurodegenerative disorders, cancer, psychiatric disorders, metabolic diseases and cardiovascular diseases will be reviewed.

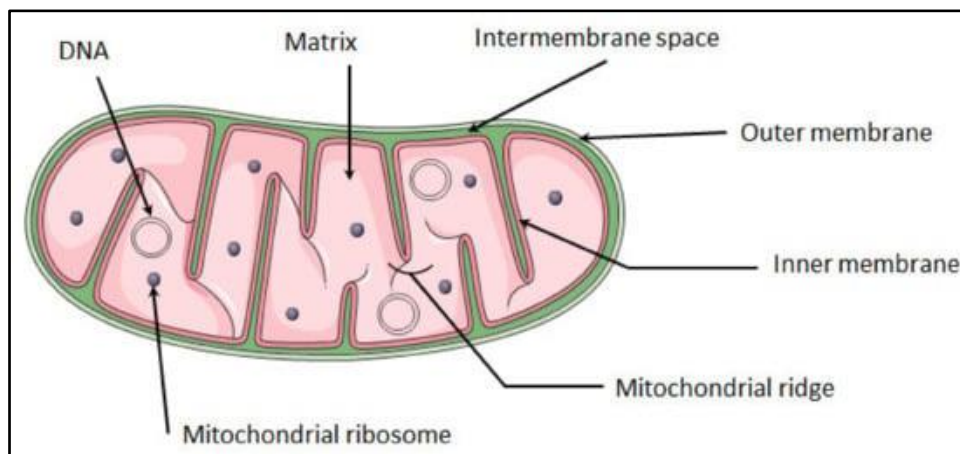
Keywords: Mitochondria, mtDNA copy number, cancer, neurodegenerative diseases, aging.

1. GİRİŞ

Mitokondriyal DNA (mtDNA) kopya sayısı, mitokondrideki hayati kompleks proteinlerin ekspresyonu, hücresel morfoloji ve solunum enzim aktivitesi gibi çeşitli mitokondri fonksiyonlarının değişimiyle ilişkilendirilmiş önemli bir belirteçtir. Bu çalışmada, mitokondriyal bozukluklar, gelişimsel anomaliler, karaciğer ve böbrek hastalıkları, yaşlanma ve yaşa bağlı nörodejeneratif bozukluklar ve kanser dahil olmak üzere çeşitli insan hastalıklarında mtDNA kopya sayısının rolüne ilişkin bilgiler son literatürler ışığında derlenmiştir.

1.1 Mitokondriyal DNA

Mitokondri, hücresel metabolizmayı harekete geçiren yakıtların oksidatif fosforilasyon süreci yoluyla ATP'ye dönüştürüldüğü ökaryotik hücrelerin enerji üreten organelleridir. Çift zarlı bir organeldir. Dış zar mitokondriyi sitozolden ayırır. İç zar, organel matrisinin içine çıkıntı yapan ve onu tanımlayan kristayı oluşturmak için içe doğru kıvrılır. Oksidatif fosforilasyon sisteminin beş enzim kompleksi, mitokondriyal iç zara gömülüdür (1).



Şekil 1: Mitokondrinin Yapısı.

Mitokondri nükleer genomdan hem farklı hem de ayrı bir ekstrakromozomal genom içeren kendi genomunu bulunduran hücresel organellerdir (2). mtDNA ilk olarak 1963 yılında Margit

Nass ve Sylvan Nass tarafından fiksasyon, stabilizasyon ve boyama davranışlarına göre DNA ile ilişkili gibi görünen bazı mitokondriyal lifler üzerinde çalışılmış ve izole edilmiştir. Bununla birlikte, ilk mtDNA'nın tam dizisi ancak on sekiz yıl sonra, 1981'de mtDNA Cambridge Referans Dizisi (CRS) olarak yayınlanmıştır (3,4).

mtDNA, oksidatif fosforilasyon zincirinin temel bileşenlerinin çoğunu kodlar ve bu nedenle ATP üretimi için çok önemlidir. Anaerobik büyüme koşullarında hayatta kalabilen tomurcuklanan maya ve kültürdeyken glikoz ve glikoliz üzerinde varlığını sürdürebilen mtDNA'sı tükenmiş hücreler gibi birkaç dikkate değer anomali dışında, mtDNA yaşam için gereklidir. İlginç bir şekilde, yaşamı tehdit etmeyen daha küçük mutasyonların da yaşam döngüsünde daha sonra veya metabolik stres koşulları altında ortaya çıkabilen patolojileri tetiklediği gösterilmiştir. Bu tür mutasyonların hücresel fonksiyona katkısını belirtmek oldukça zordur çünkü hastalık semptomları, belirli bir mutasyonu barındıran mitokondri sayısına bağlı bir spektrumda var olabilir. Belirli bir mitokondride hem sağlıklı hem de mutasyona uğramış mtDNA'nın varlığı heteroplazmi olarak adlandırılır ve muhtemelen hücresel fonksiyon üzerinde derin bir etkiye sahiptir. mtDNA heteroplazmisinin hücresel toleransı tam olarak anlaşılabilen bir konudur, çünkü toleransın mutasyona ve hücre tipine bağlı olarak farklılık göstermesi, mitokondriyal biyogenez ve bozunma gibi süreçlerden önemli ölçüde etkilenmesi ve birçoğu klinik tespit seviyelerinin altında olabilen bir fenotip spektrumu ile sonuçlanır (5).

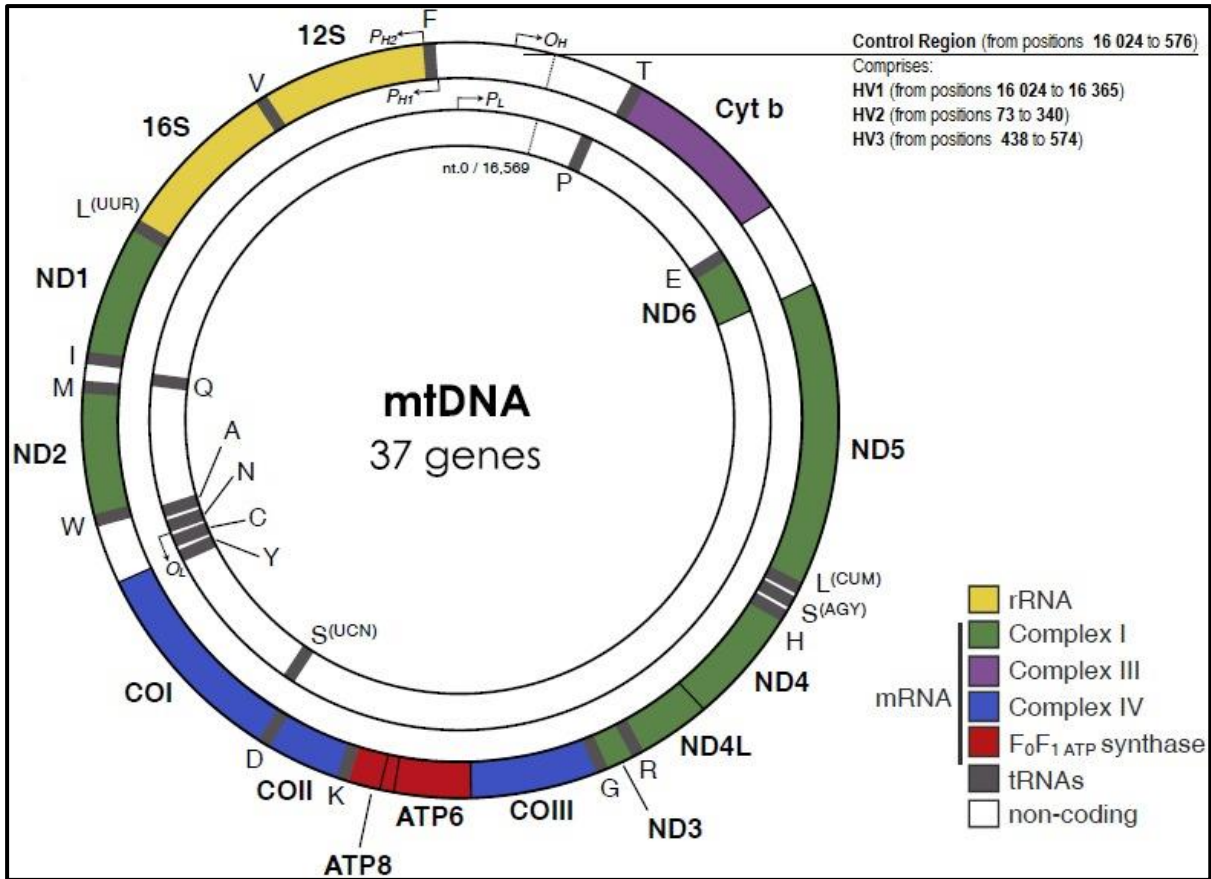
1.2 Mitokondriyal Genom ve Kalıtımı

mtDNA yalnızca maternal kökenlidir. Anne mtDNA'sını tüm çocuklarına aktarmaktadır. Ancak yalnızca kız çocukları mtDNA'yı gelecek neslin tüm üyelerine aktarır. Bunun nedeni oosit içindeki mtDNA kopyalarının sayısının fazla olması ve ilk hücre bölünmelerinde spermin ara bölgesindeki mitokondrilerin yok edilmesidir. Oogenez sırasında mitokondri havuzunda küresel bir çoğalma meydana gelir, mtDNA'nın birkaç yüz binlerce kopyası üretilir ve olgun oosit, tüm türlerde organizmadaki en yüksek mitokondri sayısına sahip hücre haline gelir. Döllenmeden birkaç dakika sonra ise oosit otofajik bir süreç başlatır. Bu süreçte spermin elementleri keseciklerde tutulur ve ardından enzimatik bozunma yoluyla elimine edilir (6,7).

Temel olarak, mtDNA, yaklaşık 16.569 baz çifti ve 107 Dalton ağırlığı olan, beş nm'lik histonsuz dairesel çift sarmallı bir DNA molekülüdür. İnsan hücrelerinde 13 polipeptit, iki ribozomal RNA ve 22 tRNA dahil olmak üzere 37 geni kodlar. 13 polipeptit, oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) kompleksleri I, III, IV ve V' in çekirdek alt birimidir ve OXPHOS aktivitesi için gereklidir. Mitokondriyal rRNA'lar ve tRNA'lar, 13 peptidin sentezi için bir makine oluşturur (8). mtDNA iplikleri, farklı G+T baz bileşimi nedeniyle farklı yoğunluklara sahiptir. Ağır (H) sarmal, iki rRNA (12S ve 16S), 12 polipeptit ve 14 tRNA için genlerle daha fazla bilgi kodlarken, hafif (L) sarmal sekiz tRNA ve bir polipeptidi kodlar (3).

Omurgalılar arasında mtDNA'nın organizasyonu insanlarınkine benzer, kodlamayan DNA'nın çoğunluğu kodlamayan bölge (NCR- non-coding region) olarak adlandırılan ~ 1 kb'lik bir

bölge içinde yer alır. NCR, NCR' deki iki hiperdeğişken bölge (HVR) içinde bilinen birkaç polimorfizm ile mtDNA içindeki en polimorfik bölgedir. mtDNA' nın HVR'lerinin dizilimi, mitokondriyal haplo grupları tanımlamak için kullanılabilir ve insan popülasyonlarının genetik soylarının izini sürmede yararlıdır (5). NCR, transkripsiyon ve translasyon üzerinde kontrol uygulayan mtDNA içinde düzenleyici bir işleve hizmet eder. mtDNA kontrol bölgesi, bir iplikçik için replikasyon orijinini ve her iki iplikçik için transkripsiyon orijinini içerir (5). Mitokondriyal D-halkası, birçok mitokondriyal genomun NCR bölgesinde bulunan üçlü sarmallı bir bölgedir ve 7S DNA olarak bilinen üçüncü bir 680 bazlık DNA sarmalının kararlı bir şekilde dahil edilmesiyle oluşturulur. Replikasyonun orijini, CRS numaralandırmasına göre 16.024 ve 576. konumlar arasında yer alan 1.121 baz çifti segmenti olan kodlamayan veya D-halkası bölgesinde bulunur (Şekil 1). D-halkası bölgesi ayrıca, her iplikçik için bir tane olmak üzere iki transkripsiyon promotorunu da kapsar (3, 9).



Şekil 2: İnsan mitokondriyal DNA genomu (3).

Mitokondriyal protein dizileriyle yapılan çalışmalar, standart genetik koddan sapmaları ortaya çıkarmış ve daha sonra, farklı türlerden mitokondrilerde kodon kullanımında farklılıklar bulunmuştur. mtDNA yalnızca iki durdurma kodonu kullanır: 'AGA' ve 'AGG'6 (nükleer DNA'daki 'UAA', 'UGA' ve 'UAG' ile karşılaştırıldığında), aksine 'UGA' triptofanı kodlar. Ek olarak, nükleer DNA'daki izolösün olan 'AUA', mtDNA'daki metiyonini kodlar (10).

1.3 Mitokondriyal DNA Kopya Sayısı

mtDNA kopya sayısı hücre başına mtDNA seviyelerinin bir ölçüsüdür. Mitokondriyal fonksiyonun doğrudan bir ölçüsü olmasa da mitokondriyal enzim aktivitesi ve adenozin trifosfat üretimi ile ilişkilidir. mtDNA kopya sayısı dokuya özgü bir şekilde düzenlenir ve nükleer genomun aksine, hücre/organel başına birden fazla kopya halinde bulunur (11). Her hücrede neredeyse yüzlerce veya binlerce mtDNA kopyası mevcuttur ve hücre tiplerine ve doku kökenlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterir. mtDNA kopya sayısının enerji ihtiyacına bağlı olarak her hücrede tutarlı kaldığı ancak yaşlanma süreci, hücre farklılaşması, hormon tedavisi ve egzersiz sırasında belirgin şekilde değişebileceği dikkate alınmalıdır. Beyin, iskelet ve kalp kasları gibi enerji ihtiyacı yüksek olan dokular, örneğin böbrek ve karaciğer hücreleri gibi diğer dokulara göre daha fazla mtDNA kopya sayısına sahiptir. Oositlerdeki mtDNA kopya sayısının 100 bin kopyaya kadar ulaştığı belirlenmiş olup, son analizlerde kalpte ~4-6 bin kopya, akciğer, karaciğer ve böbreklerde ise $0,5-2 \times 10^3$ kopya bulunduğu gösterilmiştir (12). Kandan izole edilen DNA'dan mtDNA kopya sayısı belirlenebildiğinden mitokondriyal fonksiyonun nispeten kolay elde edilebilir bir biyobelirteçidir. Azalan mtDNA kopya sayısına sahip hücrelerde, hayati kompleks proteinlerin ekspresyonunun azaldığını, hücre morfolojinin değiştiği ve solunum enzim aktivitesinin düşük olduğu gösterilmektedir. mtDNA kopya sayısındaki varyasyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, diyabet ve karaciğer hastalığı dahil olmak üzere çok sayıda hastalık ile ilişkilendirilmiştir. (11,13).

Hücre başına mitokondriyal genom sayısının bir ölçüsü olan mtDNA kopya sayısı mitokondriyal fonksiyon için minimal invazif bir parametredir. Kantitatif gerçek zamanlı PCR, mtDNA kopya sayısını ölçmek için mevcut altın standart yöntem olmasına rağmen, mtDNA kopya sayısı, ayrıca mikroarray ve DNA sekanslamayla da ölçülebilmektedir. Kantitatif gerçek zamanlı PCR, kısmen düşük maliyeti ve hızlı geri dönüş süresi nedeniyle mtDNA kopya sayısını ölçmek için günümüzde en yaygın kullanılan yöntemdir (14).

2. MİTOKONDRIYAL DNA KOPYA SAYISI VE HASTALIK İLİŞKİSİ

Mitokondriyal disfonksiyonun, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, metabolik hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere yaşlanmayla ilişkili birçok hastalığın altında yatan etiyolojide önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Mitokondriyal fonksiyon için kolayca ölçülebilir ve erişilebilir bir parametre olarak mtDNA kopya sayısı, mitokondrinin hastalığındaki rolünü değerlendirmek için giderek daha fazla araştırılmaktadır (14).

2.1 Mitokondriyal Hastalıklar

Mitokondriyal hastalıklar, OXPHOS eksikliği ile karakterize edilen bir grup heterojen kalıtsal hastalıktır. Bu bozukluklar farklı hücre tiplerini ve organları etkileyebilir ve bu nedenle çok çeşitli semptomlara neden olabilir. Mitokondriyal hastalıklar klinik belirtilerine göre sınıflandırılmıştır ve mtDNA ekspresyonunun azalmasına yol açan nükleer genlerdeki

mutasyonlardan veya mtDNA kodlu gen ürünlerinin fonksiyonunu veya artışını doğrudan bozan birincil mtDNA mutasyonlarından kaynaklanabilir. mtDNA tükenme sendromları (MDS'ler), mitokondriyal nükleotid metabolizması, mtDNA replikasyonu, mitokondriyal dinamikler ve kalite kontrolüne kadar çeşitli mtDNA süreçlerinde yer alan genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak mtDNA seviyelerinde dokuya özgü güçlü bir azalma ile karakterize edilen otozomal resesif hastalıklardır. Böylece MDS'ler, düşük mtDNA içeriği ile patolojik durumlar arasında nedensel ve doğrudan bir bağlantı kurmaktadır. Bununla birlikte, diğer mitokondriyal hastalıkların patofizyolojisinde mtDNA kopya sayısının önemi çoğu zaman gizemli kalmaktadır. Mitokondriyal polimeraz POLC' nin katalitik alt birimini kodlayan *POLGA* geni, MDS ile ilişkili çeşitli nükleer genlerden biridir. Bununla birlikte, *POLGA* geninde şu ana kadar tanımlanan 300'den fazla mutasyon, farklı semptomlara, hastalık şiddetine ve hastalığın başlangıç yaşına yol açan çeşitli mtDNA kusurlarına neden olmaktadır. *POLGA* ile ilişkili bozukluklardan etkilenen hastalar, mtDNA kopya sayısında ciddi azalma veya mtDNA seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmayan mtDNA mutasyonları ve delesyonlarının birikmesini göstermektedir. Mutlak mtDNA kopya sayısı ile mitokondriyal hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesi arasında doğrudan bir ilişki olduğu güçlü bir şekilde ortaya konmaktadır. Mutlak mtDNA kopya sayısındaki artışın OXHPOS aktivitesini sürdürmeyi amaçlayan telafi edici bir mekanizma olabileceği fikri özellikle ilgi çekicidir (15). Homoplazmik mitokondriyal DNA kopyaları normal veya mutasyona uğramış olabilir, mitokondriyal genomun tüm kopyaları aynıdır. Patojenik mtDNA mutasyonlarının çoğu heteroplazmiktir, yani vahşi tip ve mutant mtDNA'nın bir arada var olduğu anlamına gelir. Homoplazmik ve heteroplazmik patojenik mtDNA mutasyonları, mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve felç benzeri ataklar (MELAS), Leber'in kalıtsal optik nöropatisi (LHON), düzensiz kırmızı lifli miyoklonus epilepsisi (MERRF), Pearson sendromu veya Kearns-Sayre sendromu (KSS) dahil olmak üzere çeşitli mitokondriyal sendromlardan sorumludur. mtDNA kopya sayısı yalnızca tek bir mtDNA delesyonunun neden olduğu Pearson veya KSS'den etkilenen küçük hasta gruplarında değerlendirilmiştir. Bu araştırmaların sonuçları, mtDNA düzeylerinin delesyonun boyutu veya konumu ile korelasyon göstermemesine rağmen çoğu hastanın, kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığında artan bir mtDNA kopya sayısına sahip olduğunu göstermektedir (16).

2.2 Gelişimsel Anomaliler

Mitokondriyal DNA tükenme sendromu (MDS), mtDNA kopya sayısının azaldığı ve mitokondriyal enerji metabolizmasının bozulduğu hastalıkları ifade etmektedir. MDS 'nin altında yatan patogenez, nükleer DNA'da kodlanan mtDNA'nın replikasyon düzenleme mekanizmasıyla ilişkili genlerdeki anormallikleri ifade eder; bu, yalnızca mtDNA tükenmesine değil aynı zamanda çoklu delesyonlara ve nokta mutasyonlarına da neden olmaktadır. Bunlar *POLG*, *POLG2*, *Twinkle*, *RNASEH1*, *DNA2* ve *MGME1* genlerindeki anormallikleri içerir. MDS 'nin kalıtım şekli otozomal resesiftir. Çeşitli patolojik durumlarla ilişkili MDS' nin

önerdiği gibi, mtDNA kopya sayısının düzensizliği ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, çeşitli patolojilerde rol oynar. mtDNA replikasyonu yoluyla mtDNA kopya sayısının korunması, yalnızca hücresel düzeyde değil, aynı zamanda bireysel düzeyde de büyük önem taşımaktadır (17,18).

Fizyolojik önemi açısından mtDNA kopya sayısı fetal dönemden bebeklik ve çocukluk dönemlerine ve yetişkinliğe kadar önemlidir. mtDNA kopya sayısı, erken gelişimsel hücre farklılaşmasını ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin yeniden programlanmasını etkiler. Daha önce yapılan bir çalışmada, anormal doğum ağırlığına sahip yenidoğanların mtDNA içeriklerinin normal kilolu yenidoğanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Biriken kanıtlar, azalmış mtDNA içeriğinin, anormal fetal büyüme ile daha sonraki yaşamdaki metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasında olası bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (19).

2.3 Yaşlanma ve Yaşa Bağlı Nörodejeneratif Hastalıklar

Yaşlanma genellikle fizyolojik bütünlüğün zamana bağlı ilerleyici kaybı olarak tanımlanır, bu da işlev bozukluğuna ve ölüme karşı duyarlılığın artmasına neden olur. Yaşlanmanın önemli bir faktörü, DNA hasarının zamanla birikmesidir. mtDNA, muhtemelen daha yüksek oksidatif hasara maruz kalması, daha fazla dönüşüm yaşaması ve nükleer DNA ile karşılaştırıldığında daha düşük replikasyon doğruluğuna sahip olması nedeniyle yaşlanmayla ilişkili mutasyon birikiminin ana hedefi olarak kabul edilmiştir (20). Yüksek mtDNA mutasyon yükü taşıyan fareler, saç dökülmesi ve erken ölüm gibi erken yaşlanma belirtileri göstermektedir. İnsan çalışmalarında, mtDNA heteroplazmi insidansı yaşla birlikte artarken, yaşlı popülasyonlarda daha düşük mtDNA kopya sayısı rapor edilmiştir (21).

Parkinson ve Alzhemier için yeni tanısal ve prognostik biyobelirteçlere duyulan ihtiyaç, periferik kan ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) mtDNA kopya sayısını değerlendirmeye yönelik önemli araştırmalara teşvik etmiştir. Parkinson hastalarından alınan kan örneklerinde mtDNA seviyelerinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında azaldığı gösterilmiştir. Yaşlı Parkinson hastalarında daha düşük mtDNA kopya sayısı daha sık gözlemlenmiş, bu da mtDNA içeriğinin Parkinson hastalığının ilerlemesinde prognostik bir ilişkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (22). Alzheimer hastalarının beyin dokularından yapılan mtDNA düzeylerinin ölçümleri sonucu kontrollere kıyasla Alzheimer hastalarının frontal korteksinde mtDNA seviyelerinin %30-50 oranında azaldığını ortaya çıkarmaktadır (23). Çoğunlukla beyin metabolizmasındaki patolojik değişiklikleri yansıtan BOS 'da gerçekleştirilen analizler ise hem Alzheimer hem de Parkinson hastalığı örneklerinde cell-free mtDNA'da bir azalma olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu durum da cell-free mtDNA seviyelerinin her ikisinin de erken tespiti için biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini öne sürmektedir (15).

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin immün aracılı kronik bir hastalığıdır. Genetik düzeyde, nükleer gen varyasyonlarının MS'a katkıda bulunduğu aynı zamanda mtDNA

varyasyonların/mutasyonların da MS patogeneziyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, MS ile patojenik sürecin erken safhalarında ortaya çıkan ve aksonal dejenerasyon ve hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynayan mitokondriyal fonksiyon bozukluğu arasında bir bağlantı kurmaktadır. MS'de, MS hastalarının gri maddesinde çoklu mtDNA delesyonu gözlenmiş ve hastaların nöronlarındaki mtDNA kopya sayısının azalması, geç başlangıçlı MS ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise BOS'ta azalan mtDNA kopya sayısı ile MS'in ilerlemesi arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Ayrıca MS hastalarında değişen BOS mtDNA kopya sayısının tedaviye yanıtın etkinliğini izlemek için yararlı bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (23).

Huntington hastalığı, belirgin kilo kaybı da dahil olmak üzere periferik değişikliklerle birlikte hareket bozukluğu, bilişsel gerileme ve psikiyatrik semptomlarla karakterize, geç başlangıçlı, otozomal dominant kalıtsal bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığa neden olan mutasyon, Huntingtin proteinini kodlayan gendeki CAG tekrar artışıdır. Huntingtin'in mutant formunun nöronlarda hücresel değişikliklere neden olduğu patolojik mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak birkaç çalışma mitokondriyal disfonksiyonun önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Huntington hastalığında hastalara ait lenfositlerde bulunan yüksek mtDNA delesyon sıklığı nedeniyle mtDNA'da yüksek bir mutasyon oranı görülmektedir. Huntington hastalığında mtDNA'yı düzenleyen temel faktörler araştırılmıştır. Huntington hastalarında ve transgenik hayvan modellerinden beyinde ve periferik dokuda peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptör gama koaktivatörü 1 alfa (PGC-1 α), nükleer solunum faktörleri 1 ve 2 (NRF1/2) ve mitokondriyal transkripsiyon faktörü A'nın (TFAM) ekspresyonunda veya aktivitesinde azalma görülmüştür. mtDNA kopya sayısı, TFAM protein seviyesiyle sıkı bir şekilde ilişkilidir. TFAM'nin down regülasyonunun, mtDNA kopya sayısının azalmasına ve mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir. TFAM, NRF1/2 ve PGC-1 α tarafından kontrol edilir ve mtDNA hasarının artması durumunda, bu proteinlerden herhangi birinin fonksiyon bozukluğu, mtDNA kapasitesinin azalmasına ve dolayısıyla mtDNA kopya sayısının azalmasına yol açabilmektedir (24).

2.4 Karaciğer Hastalıkları

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), diğer kardiyometabolik komorbiditelerle birlikte metabolik sendrom içinde kümelenen oldukça yaygın bir kronik karaciğer hastalığıdır. Hastalık, hafif anormal hepatik trigliserit birikiminden, basit steatozdan, fibrozise ve hatta geri dönüşü olmayan siroza yol açabilen alkolsüz steatohepatite kadar çeşitli hasarlardan oluşur. NAYKH'nın patogenezinde mitokondri ve oksidatif stresin anahtar rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (25). Mitokondrinin hepatik hücrelerde yağ ve enerji homeostazisinde çeşitli fonksiyonları vardır. mtDNA kopya sayısının NAYKH dahil olmak üzere çeşitli karaciğer hastalığı sınıflarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, karaciğer biyopsi örneklerindeki mtDNA kopya sayısının anlamlı derecede yüksek olduğu ve karaciğer dokusundaki mtDNA kopya sayısı düzeyi ile daha sonra NAYKH gelişme riski

arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (26). Ayrıca mtDNA kopya sayısı ile nükleer DNA oranının insülin direnci, serum açlık glikozu ve plazma açlık insülini ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur (27).

Biliyer atrezi (BA), bebeklik döneminde nadir görülen bir kolestatik hastalıktır. Karaciğerin büyük bölümü ciddi şekilde hasar gördüğünde ortaya çıkan, ciddi karaciğer fibrozuna ve sonunda safra sirozuna yol açmaktadır. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalardan elde edilen giderek artan kanıtlar, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun kolestatik hastalıktaki en patojenik olaylardan biri olduğunu göstermektedir. Değişen mtDNA kopya sayısı hepatoselüler karsinom ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı dahil olmak üzere çeşitli kronik karaciğer hastalıklarının patogeneziyle ilişkilendirilmiştir. İleri BA hastalarında mtDNA kopya sayısının önemli ölçüde azaldığı ayrıca, mtDNA kopya sayısının BA hastalarında yaş ve karaciğer fibrozisinin derecesi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Azalan mtDNA kopya sayısı, artan BA, şiddetli fibroz, sarılık ve karaciğer fonksiyon bozukluğu riskleriyle anlamlı şekilde ilişkilidir. Düşük mtDNA kopya sayısı, kötü sonuçlu hastaları iyi sonuçlu olanlardan ayırmak için kullanılabilir bir parametredir. Yapılan çalışmalar mtDNA kopya sayısının BA şiddetini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç görevi görebileceğini göstermektedir (28).

Arsenik, doğada yaygın olarak bulunan ve vücudun hemen hemen tüm organlarına zarar verebilen çevresel bir zehirdir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından onaylanan insan sınıf I kanserojendir. Arseniğe maruz kalma, karaciğer hasarına ve hatta kömür yakmanın neden olduğu arsenikozun sağlık risklerinden biri olan karaciğer kanserine bile neden olabilmektedir. mtDNA kopya sayısı, çevresel toksinlere maruziyetten sonra değiştiğinden, mitokondriyal hasarı ve eksojen kimyasallara maruz kalmanın neden olduğu hastalık riskini belirlemek için potansiyel bir belirteç olabilmektedir. mtDNA kopya sayısının çeşitli mesleki maruz kalma yolları ve hastalık durumlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Arseniğe maruz kalmanın mitokondriyal kaliteye ve fonksiyona zarar verebileceğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Arsenik, ROS birikiminin dolaylı etkisi yoluyla mitokondriyal oksidatif stresi indükleyebilir. Bu durum mitokondriyal matris konsantrasyonunun artmasına, ozmotik kanalların açılmasına, altyapının tahrip olmasına ve genel işlev bozukluğuna yol açarak mitokondriyal hasara yol açar. Mitokondri, karaciğer hücrelerinde bol miktarda bulunur ve karaciğer hücre fonksiyonlarını sürdürmek için önemli bir organdır. Bu nedenle mitokondri aynı zamanda çeşitli çevresel kirleticilerin neden olduğu hepatotoksisitenin de ana hedefidir. Yapılan çalışmalar, arseniğin diğer yolların yanı sıra apoptoz, fibrozis, nekroz ve iltihaplanma yoluyla karaciğer hücrelerinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olabileceğini göstermiştir. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun mtDNA hasarına veya delesyonuna ve dolayısıyla mtDNA kopya sayısında değişikliklere neden olabileceği bulunmuştur. Arsenik kaynaklı karaciğer hasarı olan hastalarda periferik kanda mtDNA kopya sayısının önemli ölçüde azaldığı ve mtDNA kopya sayısının arsenik kaynaklı karaciğer hasarının potansiyel bir biyobelirteci olabileceği gösterilmiştir (29).

Karaciğer yetmezliği, karaciğerin büyük bölümlerinin ciddi şekilde hasar görmesi ve bunun sonucunda ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açması sonucu ortaya çıkan yaşamı tehdit eden kritik bir hastalıktır. Karaciğer yetmezliğinin nedeni çoğunlukla bilinmemekle birlikte, özellikle çocukluk çağında mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, yağ asidi oksidasyonu, üre döngüsü veya glikojen depolama gibi kalıtsal bozuklukların sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Karaciğer yetmezliğinin diğer nedenleri arasında biliyer atrezi, siroz, tümörler, zehirlenmeler ve sitomegalovirüs, adenovirüs ve hepatit A, B ve C gibi enfeksiyonlar yer almaktadır. Karaciğer çok çeşitli işlevlere sahip hayati bir organ olduğundan ATP'ye ve işleyen bir oksidatif fosforilasyon sistemine bağımlıdır. Karaciğeri etkileyen mitokondriyal hastalık genlerinin sayısının yüksek olması, mitokondrinin karaciğer hücre fonksiyonundaki önemini vurgulamaktadır. Karaciğer nakli yapılan hastalarla yapılan bir çalışmada çalışma grubunun %22'sinde mtDNA kopya sayısının azaldığı bir diğer çalışmada ise vakaların %66'sında düşük mtDNA kopya sayısı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, mtDNA kopya sayısı azalmasının bu hastalarda mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve akut karaciğer hücre ölümüne yol açabileceğini göstermektedir (30). Hepatit C virüsü (HCV), kronik viral hepatitin önemli bir nedenidir. Tedavi edilmezse hastalar siroza doğru ilerlemekte ve sonunda hepatoselüler karsinom gelişmektedir. HCV' nin neden olduğu karaciğer hasarı için, immünolojik hepatoselüler hasar, farklı viral ürünlerin sitotoksitesi ve artan oksidatif stres dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda artan lökosit mtDNA kopya sayısının, daha yüksek HCV viremi, artan hepatit aktivitesi ve daha düşük trombosit sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (31).

2.5 Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalık, dünya çapında önemli bir ölüm ve sakatlık nedenidir. Biyobelirteçler, kardiyovasküler hastalık yönetiminde tanımlama, prognoz ve karar vermede kritik bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışma ile kardiyovasküler hastalığa sahip bireylerde mtDNA kopya sayısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalık biyobelirteçleri arasında mtDNA kopya sayısının umut verici bir aday olabileceği belirtilmektedir (32).

Mitokondri, kardiyomiyositlerin normal işleyişi için kritik öneme sahiptir ve fonksiyon bozukluğu, kalp dokusunda patofizyolojik sonuçlara yol açabilir. Hasarlı mitokondri normalde otofaji/lizozom sistemi ve kardiyomiyositler tarafından uzaklaştırılır. Otofajiden kaçan mtDNA, kardiyomiyositlerde inflamatuvar yanıtlara yol açar ve miyokardit ile dilate kardiyomiyopatiyi tetikleyebilir. mtDNA kopya sayısı, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun bir belirteçidir. Tam kan kullanarak yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalığa sahip kişilerde mtDNA kopya sayısının azaldığı gösterilmiştir (33).

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler hastalığın altında yatan birincil patolojik lezyon olan aterosklerozun başlatılmasında ve ilerlemesinde de kritik bir rol oynayabilir.

İnsanlarda beyaz kan hücresi mtDNA hasarı, yüksek riskli aterosklerotik plaklarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan küçük bir vaka kontrol çalışması, periferik kan mtDNA kopya sayısı ile koroner kalp hastalığının şiddeti arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (34). Üç ana kohortun geniş analizinde ise, periferik kandan ölçülen mtDNA kopya sayısının, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak yaygın ve yeni ortaya çıkan kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı, felç ve ani kalp ölümü ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Lökositlerden ölçülen mtDNA kopya sayısı, bir vaka kontrol çalışmasında koroner aterosklerotik plak varlığıyla ilişkilendirilmiştir (35).

Atriyal fibrilasyon (AF), dünya çapında artan prevalansı ve insidansı ile klinik kardiyak aritminin en yaygın şeklidir. AF, kardiyovasküler olaylar ve tromboemboli ile ilişkili önemli mortalite ve morbidite riskleri oluşturur ve çok büyük sağlık bakım maliyetleriyle ilişkilidir. Periferik kandaki mtDNA kopya sayısının azalması, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gibi olumsuz kardiyovasküler hastalık olaylarıyla ilişkilidir. Artan kanıtlar mtDNA fonksiyon bozukluğunun, azalan ATP üretimi ve artan ROS yoluyla artan AF riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışma ile mtDNA kopya sayısı ile AF olayı riski arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. mtDNA kopya sayısı, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak AF riskiyle ters orantılıdır. Bu bulgular, mitokondri DNA kopya sayısının atriyal fibrilasyon için yeni bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (36).

2.6 Böbrek Hastalıkları

Mitokondri, böbrek fonksiyonunda merkezi bir rol oynamaktadır. Böbrek, oksijen tüketimi ve mitokondri sayımı bakımından kalpten sonra ikinci sırada gelmektedir. Böbrekler görevlerini yerine getirebilmek için çok büyük miktarda enerjiye ihtiyaç duymaktadır. Mitokondri, filtratın yeniden emilmesinde ve toksinlerin salgılanmasında rol oynadığı için proksimal tübüler hücrelerde özellikle bol miktarda bulunur. Akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığında da ortak bir özellik olan mitokondriyal ROS üretiminin artmasının, mitokondriyal homeostazdaki dengesizliğe ve dolayısıyla mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabileceği varsayılmaktadır. Dolaşımdaki beyaz kan hücrelerindeki mtDNA kopya sayısı, sistemik oksidatif stresin neden olduğu mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun yerine geçebilmektedir (37). Tübüler hücreler ve podositlerdeki mitokondriyal işlev bozukluğunun, podosit hasarı, tübüler epitel hücre hasarı ve endotelial işlev bozukluğu yoluyla kronik böbrek hastalığına katkıda bulunduğu, bununla birlikte tübüler defektler ve kistik böbrek hastalığıyla sonuçlandığı varsayılmıştır. Yapılan bir çalışma, kronik böbrek hastaları arasında belirlenmiş risk faktörlerinden bağımsız olarak, daha düşük mtDNA kopya sayısının, kronik böbrek hastalığı ilerlemesinin daha yüksek riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (38).

Artan kanıtlar, hücre içi mtDNA konsantrasyonlarının azalmasının mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı olduğunu ve sıklıkla görülen mikroenflamasyona katkıda bulunduğunu göstermiştir. Son aşama böbrek hastalığında yapılan bir çalışma ile Çin

popülasyonunda genç hastalar arasında sağlıklı gruba göre daha yüksek mitokondriyal haplogrup D sıklığı gözlemlenmiştir. Hastalarının lökositleri ve serumlarındaki değişen mtDNA kopya sayıları son aşama böbrek hastalığı belirteçleridir ve özellikle genç grup olmak üzere Çin hastaların haplogrup D ile mtDNA kopya sayıları arasındaki ilişki de gösterilmiştir. Yapılan bu çalışma ile mitokondriyal haplogrupların ve mtDNA kopya sayılarının kronik böbrek hastalığı için risk belirteçleri olarak hizmet edebileceği belirtilmiştir (39).

Renal arterlerin veya dallarının aterosklerotik tıkanması, yaşlı popülasyonda böbrek fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedenidir. Azalan renal kan akışı sıklıkla renovasküler hipertansiyona (RVH) neden olmakta, glomerüler filtrasyon hızını azaltmakta ve kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırmaktadır. RVH olan hastalarda, idrarda artan mtDNA kopya sayısı renal mitokondriyal hasarın temsili belirteci olarak gösterilmiştir. Yapılan bir çalışma ile RVH hastalarında idrar mtDNA kopya sayısının arttığı ve böbrek hasarı ve fonksiyon bozukluğu belirteçleri ile korele olduğu, insan RVH' sinde mitokondriyal hasarın kronik böbrek hasarına işaret ettiğini gösterilmiştir (40).

2.7 Psikiyatrik Bozukluklar

Bipolar bozukluk, depresyon ataklarıyla karakterize, aralara remisyon dönemleri serpiştirilen, kronik psikiyatrik bir hastalıktır. Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde sinyal iletim yolları, çeşitli nörotransmitter anormallikleri, mitokondriyal ve metabolik fonksiyon bozuklukları vb. gibi pek çok sistem ve yolak bir arada yer alsa da bipolar bozukluğun kesin mekanizmaları tam olarak aydınlatılmayı beklemektedir. Patolojik durumlarda aşırı oksidatif stresler mitokondrilerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. Postmortem, beyin görüntüleme, genetik ve periferik hücre çalışmaları, mitokondriyal disfonksiyonun bipolar bozukluk ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Anormal mtDNA kopya sayısının çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Periferik kan lökositlerinde bipolar hastalarının mtDNA kopya sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışma ile mtDNA içeriğinin farklı ruh hali durumlarında nasıl değiştiğini belirlemek için üç farklı durumdaki bipolar bozukluk hastalarında ve sağlıklı bireylerde mtDNA kopya sayısı ölçülmüştür. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, manik ve depresif belirtileri olan bipolar bozukluk hastalarında mtDNA kopya sayısı düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ötimik hastalar ve sağlıklı kontroller arasında mtDNA kopya sayısı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Manik bipolar bozukluk hastalarında mtDNA kopya sayısında anlamlı bir düşüş, manik ve depresif bipolar hastalar arasında mtDNA kopya sayısında benzer bir azalma gözlemlenmiştir (41).

Ergen anksiyete ve depresyonu, çok sayıda uzun vadeli olumsuz sağlık sonuçlarına sebep olmaktadır. Depresyon ve anksiyetesi olan yetişkinlerde araştırılan ümit verici hücre içi belirteçlerden biri, kan hücrelerindeki veya tükürükteki mtDNA kopya sayısıdır. Bazı çalışmalarda mtDNA kopya sayısı artışının yetişkinlerde stres ve çeşitli psikopatolojilerle, özellikle de anksiyete ve depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada

ise klinik olarak depresif veya kaygılı ergenler ile sağlıklı kontroller arasındaki tükürük mtDNA kopya sayısı karşılaştırılmıştır. mtDNA kopya sayısında tanıya özgü herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Ancak ergenlerin tamamında mtDNA kopya sayısı ile anksiyete düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardır ancak depresyon yoktur (42).

Majör depresif bozukluk (MDB) oldukça yaygın görülen bir psikiyatrik bozukluktur. MDB'nin patofizyolojisi henüz net olarak anlaşılamadığı için MDB ile ilişkili biyolojik mekanizmaların araştırılması gerekmektedir. Mitokondriyal hastalığı olan hastaların yapılandırılmış psikiyatrik değerlendirmeleri, bu hastaların yaklaşık %50'sinin yaşam boyu MDB prevalansına sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca mitokondriyal bozukluğu olan pediatrik hastalarda mtDNA delesyonunun hafif-orta dereceli unipolar depresyonla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda MDB hastalarında mtDNA kopya sayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aksine, diğer çalışmalar MDB'li hastaların periferik kan lökositlerinde mtDNA kopya sayısının daha düşük olduğunu veya MDB'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında mtDNA kopya sayısında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Bipolar bozukluğun depresif döneminde kontrollere kıyasla lökosit mtDNA kopya sayısının azaldığı rapor edilmiştir. Birlikte ele alındığında bu bulgular, MDB hastalarının periferik kanını kullanan mtDNA kopya sayısı çalışmalarının tutarsız sonuçlar ortaya çıkardığını göstermektedir (43).

Şizofreni, çok faktörlü etiyolojiye sahip karmaşık bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Güçlü genetik kalıtımın yanı sıra çeşitli çevresel faktörlerin patogeneze katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Şizofreninin patogenezinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da kanıtlar hücrel stres yollarının patofizyolojide rol oynadığını göstermiştir. Birçok bağımsız çalışma şizofrenide artan neopterin ve azalan glutatyon üretimi şeklinde oksidatif stresin arttığını bildirmiştir. Mitokondriyal bozukluklarda psikotik semptomların birlikte görülmesi ve şizofrenide mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu öngören raporların varlığı, mitokondrinin hastalık patogenezindeki rolü olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında mtDNA kopya sayısının önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir (44).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), bireyin erken çocukluk döneminde başlayan ve yaşam boyu devam eden, dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize gelişimsel bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Oksidatif stresin DEHB'nin nedenlerinden biri olduğu ileri sürülmekte ve son yıllarda oldukça dikkat çekmektedir. Beyin dokusu, yüksek enerji ihtiyacına rağmen orta düzeyde antioksidan içermesi nedeniyle serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı oldukça hassastır. Çeşitli çalışmalar toplam oksidan stres düzeylerinin DEHB hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Mitokondriyal disfonksiyonun oksidatif stresin DEHB patogeneze katkıda bulunduğu en muhtemel mekanizma olduğu öne sürülmektedir. Yapılan çalışma ile vaka grubunun mtDNA kopya sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. DEHB grubunda mtDNA kopya

sayısının anlamlı derecede yüksek olması DEHB etiopatogenezinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu akla getirmektedir (45).

2.8 Metabolik Hastalıklar

Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, insülin direnci gibi çeşitli metabolik bozukluklarla temsil edilir ve tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve böbrek hastalığının öncüsüdür. Özellikle böbrekler, en yüksek mitokondri yoğunluklarından birine sahiptir ve çoğunlukla ATP üretimi için oksidatif fosforilasyon yoluyla mitokondri içinde metabolize edilen moleküler oksijene yüksek bir talebe sahiptir. Son epidemiyolojik çalışmalar mtDNA kopya sayısı ile mortalite ve kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki olduğunu tanımlamıştır. Ayrıca, mtDNA kopya sayısı ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bazı metabolik sendrom çalışmaları, azalmış mtDNA kopya sayısının genel popülasyondaki metabolik sendrom bileşenleriyle korele olduğunu ve metabolik sendromu olan hastaların kontrollerden daha düşük mtDNA kopya sayısına sahip olduğunu gözlemlemiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise mtDNA kopya sayısı ile daha yüksek metabolik sendrom ve tip 2 diyabet riski arasında ters bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (46).

Metabolik hastalıklara sahip hastalarda mtDNA kopya sayısındaki değişikliklere ilişkin kanıtlar da artmaktadır. Vücut kitle indeksinin (BMI), metabolik sendromlu hastalarda periferik kan hücrelerindeki mtDNA kopya sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada laparoskopik tüp mide ameliyatı ve gastrik bypasstan bir yıl sonra tip 2 diyabetli hastalardan oluşan bir hasta grubu incelenmiştir. Başlangıçta düşük olan mtDNA kopya sayısı seviyelerinin normale döndüğünü, istatistiksel olarak sağlıklı donörlerden ayırt edilemeyeceği gösterilmiştir. Bu ileri geri dinamikler, mtDNA seviyeleri ile obezite arasında işlevsel bir bağlantı olduğunu göstermektedir (47).

Çok sayıda çalışma ile ortamdaki hava kirliliğine kısa süreli maruz kalmanın, artan kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskiyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirmiştir. Sistemik inflamasyon ve oksidatif stres, yaygın olarak hava kirlleticilerin kardiyovasküler etkilerine aracılık eden iki ana patofizyolojik süreç olarak kabul edilmektedir. İn vitro ve in vivo çalışmalar mitokondri ve telomerin inflamasyon ve oksidatif stres sürecinde önemli rol oynadığını bildirmiştir. Yapılan bir çalışma ile boyuta göre parçalanmış partikül madde ve gaz halindeki kirlitici maruziyetinin tip 2 diyabet hastalarında kan mtDNA kopya sayısı ve telomer uzunluğu ile kısa vadeli ilişkilerini araştırmışlardır. Genel olarak tüm kirliticilerin ile mtDNA kopya sayısı arasında ters fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişkileri olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, tip 2 diyabet hastalarında partikül madde veya gaz halindeki kirliticilerin kan mtDNA ve telomer uzunluğu ile kısa süreli ilişkilerini desteklememiştir (48). Tip 1 diyabet hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise mtDNA kopya sayısı sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Tip 1 diyabette mtDNA kopya sayısı, yaş ve inflamasyonla ters korelasyon göstermiştir (49).

2.9 Kanser

Tümörlerde, artan glukoz metabolizması ile değişen kalsiyum regülasyonu, değişen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi veya değişen yapı ve organeller arası etkileşim gibi biyoenerjetik süreçler gözlenmektedir. Bu değişiklikler, önceden var olan nükleer DNA veya mtDNA'dan veya de novo mutasyonlardan, gen kopya sayısındaki değişikliklerden veya gen ifadesindeki değişikliklerden kaynaklanabilir (50). Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu kanserde birkaç farklı rol oynar. İlk olarak, mitokondrinin normal fonksiyonları tümörün büyümesini destekleyecek şekilde bozulabilir. Bunun bir örneği, birçok tümörün, artan glikoz alımı ve laktat salgılanması lehine mitokondriyal solunumu baskıladığı gözlemdir. İkincisi, mitokondri, nükleer ve mitokondriyal olarak kodlanmış genlerdeki mutasyonlara karşı hassastır. Ayrıca, elektron taşıma zincirini etkileyen mtDNA fonksiyon bozukluğu, aşırı ROS oluşmasına yol açarak tümör hücresi metastazına katkıda bulunabilir (51).

Kanser hastaları ve normal sağlıklı kontroller arasında kandaki mtDNA kopya sayısını ölçen bir dizi vaka kontrol çalışması, mtDNA kopya sayısı seviyeleri ile artan kanser riski arasındaki ilişkileri tespit etmiştir. Yapılan bir çalışmada kolorektal kanser riskinin periferik kandaki mtDNA kopya sayısının hem yüksek seviyeleri hem de düşük seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, kolorektal kanserde artan mtDNA kopya sayısı, beş tRNA genini ve yedi protein kodlayan geni kapsayan ortak 4977 mitokondriyal delesyonun varlığıyla ilişkili bulunmuştur (35). Meme kanseri olan hastaların çoğunda ise mtDNA kopya sayısında önemli değişiklikler sergilenmiş ve bu da meme kanseri riskiyle pozitif korelasyon göstermiştir (12). Hepatoselüler karsinom (HCC), en sık görülen malignitelerden biridir ve kansere bağlı hastalıklar arasında mortalite açısından üçüncü sırada yer almaktadır. Aflatoksin maruziyeti, alkol tüketimi, viral hepatitle ilişkili kronik inflamasyon ve ailesel yatkınlık gibi çeşitli risk faktörlerinin HCC gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ayrıca inflamasyon ve oksidatif stresin HCC karsinogenezine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Somatik mtDNA mutasyonlarının ve mtDNA kopya sayısındaki azalmanın HCC'de yaygın olduğu ve mitokondriyal disfonksiyonla aktive edilen sinyal yolağının HCC'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir. HCC'de mtDNA kopya sayısındaki azalma farklı çalışmalarla gösterilmiştir. HCC'lerin %60'ından fazlası, karşılık gelen tümör olmayan karaciğer dokularından daha düşük bir mtDNA kopya sayısına sahiptir. Ayrıca tümörlerinde mtDNA kopya sayısı daha düşük olan HCC hastaları, mtDNA kopya sayısı daha yüksek olan hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü 5 yıllık sağkalım sergileme eğilimindedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma ile, periferik kan lökositlerindeki mtDNA içeriği ile hepatit B virüsü ile ilişkili hepatoselüler karsinom arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir, bu da periferik kan lökositlerindeki mtDNA kopya sayısının bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (52).

Prostat kanseri, erkeklerde kanserden ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir. Prostat karsinogenezi, klinik ve patolojik tanısının heterojenliği ve yaşamı tehdit eden prostat kanserinin gelişimindeki uzun gecikme ile ortaya çıkan çok karmaşık bir süreçtir. Yapılan

prostat kanseri çalışmalarında mtDNA kopya sayılarının yüksek bir oranı rapor edilmiştir (53). Prostat kanseri dokusunda, normal dokularla karşılaştırıldığında artmış mtDNA kopya sayısı bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise, yüksek mtDNA kopya sayısının agresif olmayan prostat kanseri ile ilişkili olduğunu ve bu kanserin riskini arttırdığını gözlemlemişlerdir (12).

Yapılan birçok çalışmada mtDNA kopya sayısı ile akciğer kanseri ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kemoterapiden sonra akciğer tümör dokularında mtDNA kopya sayısında azalma ve düşük düzeyde oksidatif mtDNA hasarı bulunmuştur (54). Başka bir çalışmada ise daha düşük mtDNA kopya sayısının, daha kötü prognoza sahip olan akciğer kanserinin geç evresi ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (12).

Değişen enerji metabolizması kanserin ortak bir özelliğidir ve bu nedenle mitokondri, yumurtalık kanseri dahil olmak üzere kanserde önemli bir rol oynamaktadır. mtDNA, nükleer DNA ile karşılaştırıldığında histon eksikliği, DNA onarım mekanizmasının verimsiz olması ve çevrede ROS oluşması nedeniyle mutasyonlara karşı daha savunmasızdır. Yapılan bir çalışmada tümör hücresindeki mtDNA kopya sayısının normal yumurtalıktakinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. mtDNA kopya sayısındaki değişimin hastaların yaşı veya tümör evreleriyle ilişkili olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, patolojik düşük dereceli tümörlerdeki ortalama mtDNA kopya sayısı, yüksek dereceli karsinomlardakinden iki kat daha yüksek bulunmuştur. mtDNA kopya sayısındaki değişiklik, yumurtalık karsinomlarının ilerlemesinde önemlidir (55).

Spesifik olarak, mtDNA'nın eşleşen normal dokuya göre azalması özellikle mesane, meme ve böbrek kanserlerinde yaygındır. Ayrıca bazı kanser türlerinde mtDNA içeriği, solunum genlerinin ekspresyonuyla ilişkili olmakla birlikte bağışıklık tepkisi ve hücre döngüsü genlerinin ekspresyonuyla negatif ilişkilidir. Bu gözlemler, mtDNA kopya sayısı ölçümünün, tümör tanımlaması, ilerlemesi ve tedavisinin klinik bir belirteci olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, insan kanserlerinde mitokondriyal genomların son moleküler karakterizasyonu, kronik lenfositik lösemi, akciğer skuamöz hücreli karsinom ve pankreas adenokarsinomunda mtDNA kopya sayısının arttığını ve böbrek berrak hücreli karsinom, karaciğer kanseri ve miyeloproliferatif neoplazmada mtDNA kopya sayısının azaldığını göstermiştir (51).

İlginç bir şekilde, azalan mtDNA kopya sayısının tümör hücrelerinde ROS seviyelerini, tümör hücresinin kemoterapötik ilaçlara duyarlılığını ve apoptoz oranını arttırdığı göz önüne alındığında, tümör hücrelerinin apoptozu önlemek için kendi kendini koruyan bir mekanizma olarak mtDNA kopya sayısının arttırabileceği öne sürülmüştür. Dolayısıyla mtDNA kopya sayısının varyasyonu, klinik ortamda tümörlerin tedavisi için olası bir terapötik hedef olabilir (56).

3. SONUÇ

Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, çeşitli insan hastalıkları ve yaşlanmayla ilişkilidir. mtDNA kopya sayısı mitokondriyal fonksiyonun önemli bir belirleyicisi olduğundan insan

hastalıkları için bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Periferik kandan genomik DNA izole edilerek kolay ve çabuk bir şekilde belirlenmesi de araştırmacılar için biyobelirteç kullanımında önemli bir kriter olarak göze çarpmaktadır. Çalışmaların daha yüksek örnek gruplarıyla ve farklı etnik kökene sahip bireylerle yapılması ile mtDNA kopya sayısının çeşitli hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanılması durumu da kesinlik kazanabilecektir.

4. KAYNAKLAR

1. Andrieux, P., Chevillard, C., Cunha-Neto, E., & Nunes, J. P. S. (2021). Mitochondria as a Cellular Hub in Infection and Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11338. <https://doi.org/10.3390/ijms222111338>
2. Taanman J. W. (1999). The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochimica et biophysica acta*, 1410(2), 103–123.
3. Amorim, A., Fernandes, T., & Taveira, N. (2019). Mitochondrial DNA in human identification: a review. *PeerJ*, 7, e7314.
4. Pehlivan S. (1997). Mitokondrial DNA, Çukurova Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 22, 64-68.
5. Sharma, P., & Sampath, H. (2019). Mitochondrial DNA Integrity: Role in Health and Disease. *Cells*, 8(2), 100.
6. May-Panloup, P., Boguenet, M., Hachem, H. E., Bouet, P. E., & Reynier, P. (2021). Embryo and Its Mitochondria. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(2), 139.
7. Habbane, M., Montoya, J., Rhouda, T., Sbaoui, Y., Radallah, D., & Emperador, S. (2021). Human Mitochondrial DNA: Particularities and Diseases. *Biomedicines*, 9(10), 1364.
8. Yan, C., Duanmu, X., Zeng, L., Liu, B., & Song, Z. (2019). Mitochondrial DNA: Distribution, Mutations, and Elimination. *Cells*, 8(4), 379.
9. Kargaran, P. K., Mosqueira, D., & Kozicz, T. (2021). Mitochondrial Medicine: Genetic Underpinnings and Disease Modeling Using Induced Pluripotent Stem Cell Technology. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 604581.
10. Chinnery, P. F., & Hudson, G. (2013). Mitochondrial genetics. *British medical bulletin*, 106(1), 135–159.
11. Jeng, J. Y., Yeh, T. S., Lee, J. W., Lin, S. H., Fong, T. H., & Hsieh, R. H. (2008). Maintenance of mitochondrial DNA copy number and expression are essential for preservation of mitochondrial function and cell growth. *Journal of cellular biochemistry*, 103(2), 347–357.
12. Abd Radzak, S. M., Mohd Khair, S. Z. N., Ahmad, F., Patar, A., Idris, Z., & Mohamed Yusoff, A. A. (2022). Insights regarding mitochondrial DNA copy number alterations in human cancer (Review). *International journal of molecular medicine*, 50(2), 104.
13. Castellani, C. A., Longchamps, R. J., Sumpter, J. A., Newcomb, C. E., Lane, J. A., Grove, M. L., Bressler, J., Brody, J. A., Floyd, J. S., Bartz, T. M., Taylor, K. D., Wang, P., Tin, A., Coresh, J., Pankow, J. S., Fornage, M., Guallar, E., O'Rourke, B., Pankratz, N., Liu, C., ...

- Arking, D. E. (2020). Mitochondrial DNA copy number can influence mortality and cardiovascular disease via methylation of nuclear DNA CpGs. *Genome medicine*, 12(1), 84.
14. Longchamps, R. J., Castellani, C. A., Yang, S. Y., Newcomb, C. E., Sumpter, J. A., Lane, J., Grove, M. L., Guallar, E., Pankratz, N., Taylor, K. D., Rotter, J. I., Boerwinkle, E., & Arking, D. E. (2020). Evaluation of mitochondrial DNA copy number estimation techniques. *PloS one*, 15(1), e0228166.
15. Filograna, R., Mennuni, M., Alsina, D., & Larsson, N. G. (2021). Mitochondrial DNA copy number in human disease: the more the better?. *FEBS letters*, 595(8), 976–1002.
16. Bai, R. K., & Wong, L. J. (2005). Simultaneous detection and quantification of mitochondrial DNA deletion(s), depletion, and over-replication in patients with mitochondrial disease. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 7(5), 613–622.
17. Copeland W. C. (2012). Defects in mitochondrial DNA replication and human disease. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 47(1), 64–74.
18. Young, M. J., & Copeland, W. C. (2016). Human mitochondrial DNA replication machinery and disease. *Current opinion in genetics & development*, 38, 52–62.
19. Fukunaga H. (2021). Mitochondrial DNA Copy Number and Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6634.
20. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217.
21. Zhang, R., Wang, Y., Ye, K., Picard, M., & Gu, Z. (2017). Independent impacts of aging on mitochondrial DNA quantity and quality in humans. *BMC genomics*, 18(1), 890.
22. Coskun, P. E., Beal, M. F., & Wallace, D. C. (2004). Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(29), 10726–10731.
23. Al-Kafaji, G., Bakheit, H. F., Alharbi, M. A., Farahat, A. A., Jailani, M., Ebrahin, B. H., & Bakhiet, M. (2020). Mitochondrial DNA Copy Number in Peripheral Blood as a Potential Non-invasive Biomarker for Multiple Sclerosis. *Neuromolecular medicine*, 22(2), 304–313.
24. Petersen, M. H., Budtz-Jørgensen, E., Sørensen, S. A., Nielsen, J. E., Hjermland, L. E., Vinther-Jensen, T., Nielsen, S. M., & Nørremølle, A. (2014). Reduction in mitochondrial DNA copy number in peripheral leukocytes after onset of Huntington's disease. *Mitochondrion*, 17, 14–21.
25. Pirola, C. J., Scian, R., Gianotti, T. F., Dopazo, H., Rohr, C., Martino, J. S., Castaño, G. O., & Sookoian, S. (2015). Epigenetic Modifications in the Biology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of DNA Hydroxymethylation and TET Proteins. *Medicine*, 94(36), e1480.
26. Kamfar, S., Alavian, S. M., Houshmand, M., Yadegarazari, R., Seifi Zarei, B., Khalaj, A., Shabab, N., & Saidijam, M. (2016). Liver Mitochondrial DNA Copy Number and Deletion

Levels May Contribute to Nonalcoholic Fatty Liver Disease Susceptibility. *Hepatitis monthly*, 16(12), e40774.

27. Sookoian, S., Rosselli, M. S., Gemma, C., Burgueño, A. L., Fernández Gianotti, T., Castaño, G. O., & Pirola, C. J. (2010). Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α promoter. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 52(6), 1992–2000.

28. Udomsinprasert, W., Poovorawan, Y., Chongsrisawat, V., Vejchapipat, P., Jittikoon, J., & Honsawek, S. (2019). Leukocyte mitochondrial DNA copy number as a potential biomarker indicating poor outcome in biliary atresia and its association with oxidative DNA damage and telomere length. *Mitochondrion*, 47, 1–9.

29. Wang, Q., Ma, L., Sun, B., & Zhang, A. (2023). Reduced Peripheral Blood Mitochondrial DNA Copy Number as Identification Biomarker of Suspected Arsenic-Induced Liver Damage. *Biological trace element research*, 10.1007/s12011-023-03584-5.

30. Lane, M., Boczonadi, V., Bachtari, S., Gomez-Duran, A., Langer, T., Griffiths, A., Kleinle, S., Dineiger, C., Abicht, A., Holinski-Feder, E., Schara, U., Gerner, P., & Horvath, R. (2016). Mitochondrial dysfunction in liver failure requiring transplantation. *Journal of inherited metabolic disease*, 39(3), 427–436.

31. Yen, H. H., Shih, K. L., Lin, T. T., Su, W. W., Soon, M. S., & Liu, C. S. (2012). Decreased mitochondrial deoxyribonucleic acid and increased oxidative damage in chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*, 18(36), 5084–5089.

32. Bordoni, L., Petracci, I., Pelikant-Malecka, I., Radulska, A., Piangerelli, M., Samulak, J. J., Lewicki, L., Kalinowski, L., Gabbianelli, R., & Olek, R. A. (2021). Mitochondrial DNA copy number and trimethylamine levels in the blood: New insights on cardiovascular disease biomarkers. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 35(7), e21694.

33. Sundquist, K., Sundquist, J., Wang, X., Palmer, K., & Memon, A. A. (2022). Baseline mitochondrial DNA copy number and heart failure incidence and its role in overall and heart failure mortality in middle-aged women. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 1012403.

34. Ashar, F. N., Zhang, Y., Longchamps, R. J., Lane, J., Moes, A., Grove, M. L., Mychaleckyj, J. C., Taylor, K. D., Coresh, J., Rotter, J. I., Boerwinkle, E., Pankratz, N., Guallar, E., & Arking, D. E. (2017). Association of Mitochondrial DNA Copy Number With Cardiovascular Disease. *JAMA cardiology*, 2(11), 1247–1255

35. Castellani, C. A., Longchamps, R. J., Sun, J., Guallar, E., & Arking, D. E. (2020). Thinking outside the nucleus: Mitochondrial DNA copy number in health and disease. *Mitochondrion*, 53, 214–223.

36. Zhao, D., Bartz, T. M., Sotoodehnia, N., Post, W. S., Heckbert, S. R., Alonso, A., Longchamps, R. J., Castellani, C. A., Hong, Y. S., Rotter, J. I., Lin, H. J., O'Rourke, B.,

- Pankratz, N., Lane, J. A., Yang, S. Y., Guallar, E., & Arking, D. E. (2020). Mitochondrial DNA copy number and incident atrial fibrillation. *BMC medicine*, 18(1), 246.
37. Fazzini, F., Lamina, C., Fendt, L., Schultheiss, U. T., Kotsis, F., Hicks, A. A., Meiselbach, H., Weissensteiner, H., Forer, L., Krane, V., Eckardt, K. U., Köttgen, A., Kronenberg, F., & GCKD Investigators (2019). Mitochondrial DNA copy number is associated with mortality and infections in a large cohort of patients with chronic kidney disease. *Kidney international*, 96(2), 480–488.
38. He, W. J., Li, C., Huang, Z., Geng, S., Rao, V. S., Kelly, T. N., Hamm, L. L., Grams, M. E., Arking, D. E., Appel, L. J., Rebholz, C. M., & CRIC Study Investigators (2022). Association of Mitochondrial DNA Copy Number with Risk of Progression of Kidney Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 17(7), 966–975.
39. Zhang, Y., Zhao, Y., Wen, S., Yan, R., Yang, Q., & Chen, H. (2017). Associations of mitochondrial haplogroups and mitochondrial DNA copy numbers with end-stage renal disease in a Han population. *Mitochondrial DNA. Part A, DNA mapping, sequencing, and analysis*, 28(5), 725–731.
40. Eirin, A., Herrmann, S. M., Saad, A., Abumoawad, A., Tang, H., Lerman, A., Textor, S. C., & Lerman, L. O. (2019). Urinary mitochondrial DNA copy number identifies renal mitochondrial injury in renovascular hypertensive patients undergoing renal revascularization: A Pilot Study. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 226(3), e13267.
41. Wang, D., Li, Z., Liu, W., Zhou, J., Ma, X., Tang, J., & Chen, X. (2018). Differential mitochondrial DNA copy number in three mood states of bipolar disorder. *BMC psychiatry*, 18(1), 149.
42. Tymofiyeva, O., Henje Blom, E., Ho, T. C., Connolly, C. G., Lindqvist, D., Wolkowitz, O. M., Lin, J., LeWinn, K. Z., Sacchet, M. D., Han, L. K. M., Yuan, J. P., Bhandari, S. P., Xu, D., & Yang, T. T. (2018). High levels of mitochondrial DNA are associated with adolescent brain structural hypoconnectivity and increased anxiety but not depression. *Journal of affective disorders*, 232, 283–290.
43. Chung, J. K., Lee, S. Y., Park, M., Joo, E. J., & Kim, S. A. (2019). Investigation of mitochondrial DNA copy number in patients with major depressive disorder. *Psychiatry research*, 282, 112616.
44. Shivakumar, V., Rajasekaran, A., Subbanna, M., Kalmady, S. V., Venugopal, D., Agrawal, R., Amaresha, A. C., Agarwal, S. M., Joseph, B., Narayanaswamy, J. C., Debnath, M., Venkatasubramanian, G., & Gangadhar, B. N. (2020). Leukocyte mitochondrial DNA copy number in schizophrenia. *Asian journal of psychiatry*, 53, 102193.
45. Ögütlü, H., Esin, İ. S., Erdem, H. B., Tatar, A., & Dursun, O. B. (2020). Mitochondrial DNA Copy Number is Associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatria Danubina*, 32(2), 168–175.

46. Fazzini, F., Lamina, C., Raftopoulou, A., Koller, A., Fuchsberger, C., Pattaro, C., Del Greco, F. M., Döttelmayer, P., Fendt, L., Fritz, J., Meiselbach, H., Schönherr, S., Forer, L., Weissensteiner, H., Pramstaller, P. P., Eckardt, K. U., Hicks, A. A., Kronenberg, F., & GCKD Investigators (2021). Association of mitochondrial DNA copy number with metabolic syndrome and type 2 diabetes in 14 176 individuals. *Journal of internal medicine*, 290(1), 190–202.
47. Skuratovskaia, D., Litvinova, L., Vulf, M., Zatolokin, P., Popadin, K., & Mazunin, I. (2019). From Normal to Obesity and Back: The Associations between Mitochondrial DNA Copy Number, Gender, and Body Mass Index. *Cells*, 8(5), 430.
48. Xia, Y., Chen, R., Wang, C., Cai, J., Wang, L., Zhao, Z., Qian, J., & Kan, H. (2015). Ambient air pollution, blood mitochondrial DNA copy number and telomere length in a panel of diabetes patients. *Inhalation toxicology*, 27(10), 481–487.
49. Jenkins, A. J., Carroll, L. M., Huang, M. L. H., Wen-Loh, Y., Mangani, A., O'Neal, D. N., & Januszewski, A. S. (2023). Mitochondrial DNA copy number in adults with and without Type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 203, 110877
50. Kopinski, P. K., Singh, L. N., Zhang, S., Lott, M. T., & Wallace, D. C. (2021). Mitochondrial DNA variation and cancer. *Nature reviews. Cancer*, 21(7), 431–445.
51. Reznik, E., Miller, M. L., Şenbabaoglu, Y., Riaz, N., Sarungbam, J., Tickoo, S. K., Al-Ahmadie, H. A., Lee, W., Seshan, V. E., Hakimi, A. A., & Sander, C. (2016). Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. *eLife*, 5, e10769.
52. Hsu, C. C., Lee, H. C., & Wei, Y. H. (2013). Mitochondrial DNA alterations and mitochondrial dysfunction in the progression of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*, 19(47), 8880–8886.
53. Mizumachi, T., Muskhelishvili, L., Naito, A., Furusawa, J., Fan, C. Y., Siegel, E. R., Kadlubar, F. F., Kumar, U., & Higuchi, M. (2008). Increased distributional variance of mitochondrial DNA content associated with prostate cancer cells as compared with normal prostate cells. *The Prostate*, 68(4), 408–417.
54. Lin, C. S., Wang, L. S., Tsai, C. M., & Wei, Y. H. (2008). Low copy number and low oxidative damage of mitochondrial DNA are associated with tumor progression in lung cancer tissues after neoadjuvant chemotherapy. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 7(6), 954–958.
55. Wang, Y., Liu, V. W., Xue, W. C., Cheung, A. N., & Ngan, H. Y. (2006). Association of decreased mitochondrial DNA content with ovarian cancer progression. *British journal of cancer*, 95(8), 1087–1091.
56. Mei, H., Sun, S., Bai, Y., Chen, Y., Chai, R., & Li, H. (2015). Reduced mtDNA copy number increases the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic drugs. *Cell death & disease*, 6(4), e1710.

**TÜRK POPÜLASYONUNDA ADİPONEKTİN VARYANLARI İLE ALKOL DIŞI
YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI RİSKİ ARASINDA İLİŞKİ VAR MI?
IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN ADIPONECTIN VARIANTS AND THE RISK
OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN THE TURKISH POPULATION?**

NACİ ŞENKAL

Dr., İstanbul Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Dr., Department of Internal Medicine, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

ORCID ID: 0000-0001-7072-8724

YASEMİN OYACI

M.Sc.Bio., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
M.Sc.Bio., Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Turkey
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakóltesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye
Department of Medical Biology, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey.

ORCID ID: 0000-0002-1338-0087

ÖZET

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), kronik karaciğer hasarının günümüzde en yaygın nedeni haline gelmektedir ve dünya çapında tahmini prevalansı %24-30'dur. Geçtiğimiz yirmi yılda, obezitenin artışı ve buna bağlı olarak metabolik hastalıklarla birlikte NAYKH vakaları da çarpıcı biçimde artmıştır. NAYKH'li hastaların %90'ının obez olduğu ve bunların yaklaşık %70'inin insüline dirençli veya Tip 2 Diyabete sahip olduğu tahmin edilmektedir. NAYKH, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için de bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. NAYKH'nin patogenezi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, insülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyon, NAYKH'nin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli roller oynamaktadır. Yağdan salgılanan pro- ve anti-inflamatuar adipokinlerin dengesiz üretimi de NAYKH'nin patogeneze katkıda bulunur. Adiponektin, insülin duyarlılığını, glukoz homeostazisini ve lipit metabolizmasını düzenleyen, yağ dokusuna özgü bir sitokindir. Plazmadaki azalan adiponektin seviyeleri NAYKH'nin yanı sıra obezite, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığıyla da ilişkilendirilmiştir. Adiponektin genindeki genetik ve epigenetik değişiklikler, plazmadaki adiponektin düzeylerini azaltabilir ve hepatik lipit metabolizmasını düzensizleştirebilir; bu da bireyler arasındaki NAYKH riskindeki farklılıkları açıklamaya yardımcı olabilir. Adiponektin genindeki varyantların dolaşımdaki protein düzeylerini değiştirerek lipit metabolizmasını ve NAYKH riskini etkileyebileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada, 82 NAYKH tanısı konmuş hasta ve 56 sağlıklı kontrolde ADIPOQ geninin rs266729, rs17300539 ve rs2241766 varyantlarının PCR-RFLP yöntemiyle analizleri yapılmış, genotip ve allel frekansları karşılaştırılarak aralarında anlamlı bir ilişkinin olup-olmadığı araştırılmıştır. Hastalar ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında 3 varyantta da genotip ve allel

frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Türk popülasyonunda bu varyantlar tip 2 diyabet ve obezite hastalarında çalışılmış ancak bildiğimiz kadarıyla bu varyantlardan hiçbiri NAYKH vakalarında incelenmemiştir. Literatürde ADIPOQ geninin rs266729, rs17300539 ve rs2241766 varyantlarının farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda NAYKH riski ve ilerlemesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar 3 varyantın da Türk popülasyonunda NAYKH ile ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Ancak daha fazla sayıda örnek grubunda yapılacak çalışmalar hastalığın patogenezinde ADIPOQ gen varyantlarının etkisini tam olarak anlayabilmemize yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, NAYKH, ADIPOQ, Adiponektin, PCR-RFLP

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now the most common cause of chronic liver damage, with an estimated worldwide prevalence of 24–30%. Over the past two decades, the incidence of NAFLD has increased dramatically along with the increase in obesity and associated metabolic diseases. It is estimated that 90% of patients with NAFLD are obese, and approximately 70% of them have insulin resistant or Type 2 Diabetes. NAFLD is also considered an independent risk factor for cardiovascular diseases (CVD). Although the pathogenesis of NAFLD is largely unknown, insulin resistance, oxidative stress, and inflammation play important roles in the development and progression of NAFLD. Imbalanced production of fat-secreted pro- and anti-inflammatory adipokines also contributes to the pathogenesis of NAFLD. Adiponectin is an adipose tissue-specific cytokine that regulates insulin sensitivity, glucose homeostasis and lipid metabolism. Decreased levels of adiponectin in plasma have been associated with NAFLD, as well as obesity, type 2 diabetes, and coronary artery disease. Genetic and epigenetic changes in the adiponectin gene may reduce plasma adiponectin levels and dysregulate hepatic lipid metabolism; this may help explain differences in NAFLD risk between individuals. It has been reported that variants in the adiponectin gene may affect lipid metabolism and NAFLD risk by changing circulating protein levels. In this study, rs266729, rs17300539 and rs2241766 variants of the ADIPOQ gene were analyzed by PCR-RFLP method in 82 patients diagnosed with NAFLD and 56 healthy controls, and it was investigated whether there was a significant relationship between them by comparing their genotype and allele frequencies. When patients and healthy controls were compared, no statistically significant difference was detected at the genotype and allele frequency in all 3 variants ($p>0.05$). In the Turkish population, these variants have been studied in patients with type 2 diabetes and obesity, but to our knowledge, none of these variants have been studied in NAFLD cases. It has been reported in the literature that rs266729, rs17300539 and rs2241766

variants of the ADIPOQ gene may be associated with NAFLD risk and progression in studies conducted in different populations. Our results indicate that all 3 variants may not be associated with NAFLD in the Turkish population. However, studies on a larger number of samples will help us fully understand the effect of ADIPOQ gene variants on the pathogenesis of the disease.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, ADIPOQ, Adiponectin, PCR-RFLP

1. GİRİŞ

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), birçok ülkede en sık görülen kronik karaciğer hasarı türüdür. NAYKH, basit steatoz, alkolsüz steatohepatit (NASH)'den fibroz, siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar uzanan bir sendrom yelpazesini içerir (1-3). Birçok NAYKH vakasında, metabolik ve kardiyovasküler morbidite gelişme riski, hepatik hastalık gelişme riskinden çok daha yüksektir. NAYKH, santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve T2DM dahil olmak üzere insülin direnciyle ilişkili bir dizi kardiyovasküler risk faktörünü ifade eden metabolik sendromun hepatik belirtisi olarak kabul edilir (4-6). NAYKH, diyabet riskini önemli ölçüde artırır ve metabolik bozuklukların gelişiminin obezitenin kendisinden daha iyi bir göstergesidir. Bazı çalışmalar NAYKH'nin kardiyovasküler hastalıklar için birçok klasik ve klasik olmayan risk faktörüyle ilişkisini bildirmiştir. NAYKH, metabolik sendromun bileşeni de dahil olmak üzere diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmektedir (7).

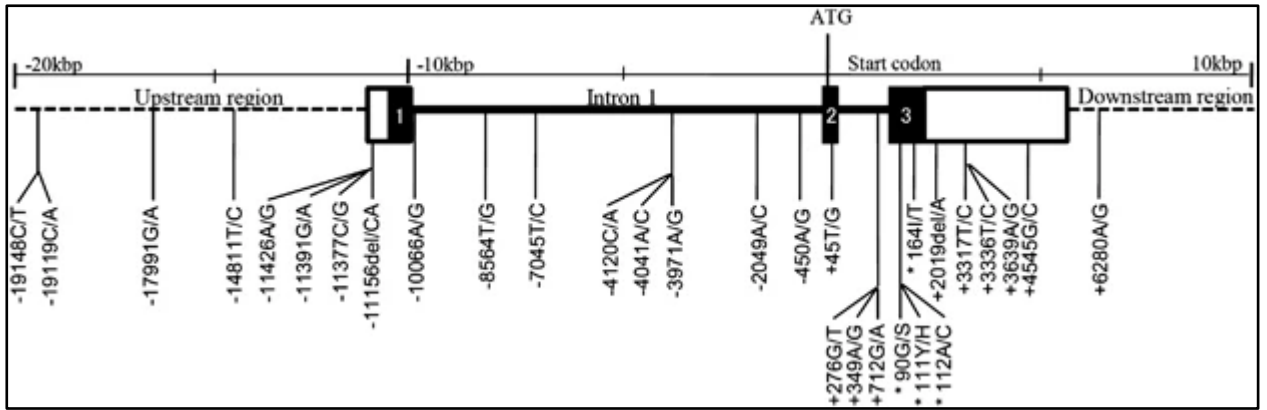
NAYKH'nin patogenezi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, insülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyon, NAYKH'nin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli roller oynamaktadır. Karaciğer yağlanması başlı başına bir insülin direnci durumudur. Hepatik yağ birikimi, periferik insülin etkilerindeki değişikliklerden önce ortaya çıkabilen hepatik insülin direncine yol açabilir ve periferik insülin direncini indükleyebilir (8-11). Biriken kanıtlar, NAYKH'nin patofizyolojik mekanizmalarının esasen, yağ asidi oksidasyonunun (FAO) azalmasıyla eş zamanlı olarak ortaya çıkabilen gelişmiş de novo lipogenez (DNL) ile birlikte karaciğere artan lipit akışı tarafından yönlendirildiğini ileri sürmektedir (12,13).

Adipoz dokudan salgılanan adiponektin, leptin, resistin ve visfatin gibi farklı moleküller ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökinler (IL'ler) gibi pro-inflamatuvar sitokinler, NAYKH'nin patogenezinde rol oynayabilir. Özellikle, adiponektin seviyeleri kardiyovasküler risk faktörleriyle ters orantılıdır ve yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-c) seviyeleriyle pozitif bağlantılıdır. Artan adipokin seviyeleri, daha spesifik olarak adiponektin konsantrasyonları, NAYKH'nin ve buna bağlı komplikasyonların iyileşmesine öncülük ederek olumlu etkiler gösterebilir (14-16).

Adiponektin esas olarak beyaz yağ dokusu tarafından üretilen ve salgılanan en bol adipokindir. Bu biyoaktif protein 1990'ların ortasında keşfedildi. Adiponektinin ilk keşfinden bu yana

birçok çalışma, etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla metabolizmadaki önemini ortaya koymaya odaklanmıştır. Bu nedenle adiponektinin, metabolik ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan anahtar bir adipokin olduğu öne sürülmektedir. Adiponektin plazmada çok yüksek konsantrasyonlarda (2-30 µg/mL) dolaşmaktadır ve plazma proteinlerinin yaklaşık %0,01'ini temsil etmektedir. Bu adipokin plazmada küresel ve tam uzunlukta bir izoform olarak ortaya çıkar. İkinci izoform ilgi çekicidir çünkü küresel izoformdan daha yüksek bir yüzdede dolaşımda olduğu ve insülin duyarlılığını arttırmada daha güçlü olduğu bildirilmektedir (17-21).

Adiponektini kodlayan ADIPOQ geni (AMP1 geni olarak da bilinir), kromozom 3q27 üzerinde yer alır, üç ekson ve iki introndan oluşur ve toplam 16 kb genomik diziyi kapsar. ADIPOQ geninde 160'tan fazla varyant bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: ADIPOQ'un genomik yapısı ve polimorfik varyantları (22).

Bu çalışmada, 82 NAYKH tanısı konmuş hasta ve 56 sağlıklı kontrolde ADIPOQ geninin rs266729 (-11377 C/G), rs17300539 (-11391 G/A) ve rs2241766 (+45T/G) varyantlarının PCR-RFLP yöntemiyle analizleri yapılmış, genotip ve allel frekansları karşılaştırılarak aralarında anlamlı bir ilişkinin olup-olmadığı araştırılmıştır. rs266729 (-11377 C/G) ve rs17300539 (-11391 G/A) varyantları proksimal promotör bölgesinde, rs2241766 (+45T/G) varyantı ise 2. ekzonda yer alır.

2. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya katılan 138 bireyden (82 NAYKH tanısı konmuş hasta ve 56 sağlıklı kontrol) toplanan kanlardan öncelikle lökosit izolasyonu gerçekleştirildi, elde edilen lökositlerden de ticari kitle, üreticinin yönergesine uyularak genomik DNA izolasyonu yapıldı. (Elk Biotech DNA izolasyon kiti).

ADIPOQ geninin rs266729, rs17300539 ve rs2241766 varyantlarının PCR-RFLP yöntemiyle analizleri yapıldı. rs17300539 varyantı için MspI enzimi, rs266729 varyantı için HhaI enzimi ve rs2241766 varyantı için ise SmaI enzimi kullanılarak çoğaltılan bölgelerin enzim kesimleri gerçekleştirildi. %3'lük agaroz jelde yürütülen örneklerin UV kabinde görüntülenerek genotiplenmeleri yapıldı ve kaydedildi. rs17300539 varyantı AA genotipi 296 bp, GA genotipi

129, 167 ve 296 bp, GG genotipi ise 129 ve 167 bp uzunluklarında, rs266729 varyantı CC genotipi 296 bp, GC genotipi 113, 183 ve 296 bp, GG genotipi ise 113 ve 183 bp uzunluklarında, rs2241766 varyantı TT genotipi 250 bp, TG genotipi 250,164 ve 86 bp, GG genotipi ise 164 ve 86 bp uzunluklarında bantlar gösterdi (23,24).

3. BULGULAR

NAYKH tanısı konmuş hasta ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında 3 varyantta da genotip ve allel frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında ADIPOQ gen varyantlarının genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Genotip	NAYKH Hasta	Sağlıklı Kontrol	P
ADIPOQ rs17300539	n: 82 (%)	n: 56 (%)	
AA	0 (% 0)	0 (% 0)	
AG	11 (% 13)	8 (% 14)	0,884
GG	71 (% 87)	48 (% 86)	
Allel			
A	11 (% 7)	8 (% 7)	0,888
G	153 (%93)	104 (% 93)	
Genotip			
ADIPOQ rs266729			
CC	43 (% 52)	34 (% 60)	
CG	32 (% 39)	20 (% 36)	0,414
GG	7 (% 9)	2 (% 4)	
Allel			
C	118 (%72)	88 (% 79)	0,215
G	46 (%28)	24 (% 21)	
Genotip			
ADIPOQ rs2241766			
TT	63 (% 77)	40 (% 71)	
TG	19 (% 23)	16 (% 29)	0,474
GG	0 (% 0)	0 (% 0)	
Allel			
T	145 (% 88)	96 (% 86)	0,508
G	19 (% 12)	16 (% 14)	

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ADIPOQ geninin rs266729 (-11377 C/G), rs17300539 (-11391 G/A) ve rs2241766 (+45T/G) varyantları ile NAYKH arasındaki ilişkiyi araştırdık. Üç varyantta da hem genotip hem de allel düzeyinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

belirlenemedi. Tayvan popülasyonunda yapılan bir çalışmada, rs266729 varyantı NAYKH'ye duyarlılıkla ilişkilendirilmiş, NAYKH'li hastalarda homozigot genotip GG'li bireylerin oranının (%31) kontrollere (%11) göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada rs2241766 (+45T/G) varyantı da çalışılmış ancak hasta ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (25). İran popülasyonundan oluşan bir örnekleme yapılan bir çalışmada da rs266729 (-11377 G/C) varyantının GG genotipi ve G allelinin NAYKH riskini arttırdığı bildirilmiştir (26). Razei ve ark.'nın yine İran popülasyonunda yaptıkları çalışmada ise rs266729 (-11377 G/C) ve rs17300539 (-11391 G/A) varyantlarının NAYKH hastalar ve sağlıklı kontrollerle anlamlı bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (27). Gupta ve ark. ise Hint popülasyonunda yaptıkları çalışmada hem rs266729 (-11377 C/G) varyantının hem de rs2241766 (+45T/G) varyantının homozigot mutant genotiplerinin NAYKH hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede daha yaygın olduğunu bulmuşlardır (28). Ancak Wong ve arkadaşları, Çinli hastalarda rs266729 (-11377 C/G), rs17300539 (-11391 G/A) ve rs2241766 (+45T/G) varyantlarının hiçbiri ile NAYKH arasında bir ilişki bulmamışlardır (29). Tokushige ve ark. da Japon popülasyonunda +45 G/T varyantı ile NAYKH arasında bir ilişki bulamamışlar ancak +45 GG genotipinin sıklığı ağır fibrozis grubunda hafif fibrozis grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (30). Literatürdeki bu farklılıklar etnik kökenlerin farklı olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca NAYKH için de etnik farklılıkların önemli olduğu ve popülasyonlarda farklı prevalansa ve farklı klinik durumlar gösterdiği bildirilmiştir (32). Bildiğimiz kadarıyla Türk popülasyonunda NAYKH hastalarında bu 3 varyantın araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Ulu ve ark. T2DM hastalarında rs266729 (-11377 C/G) varyantını incelemişler ve diyabet riskiyle ilişkili bir durum bildirmemişlerdir (31). Arıkoğlu ve ark. da rs17300539 (-11391 G/A) varyantı ve rs2241766 (+45T/G) varyantını T2DM hastalarında araştırmışlar rs2241766 (+45T/G) varyantı için kontrollerle anlamlı bir ilişki bulamazken, rs17300539 varyantı GA heterozigot genotipinin hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (33).

5. SONUÇ

Adiponektin varyantları üzerine yapılan popülasyon bazlı çalışmaların tamamı, adiponektindeki varyantların farklı popülasyonlarda oldukça değişken olduğunu ve bunun NAYKH riskine ve şiddetine bağımlılığının çevreye ve popülasyona bağlı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Adiponektin varyant çalışmalarında plazma adiponektin seviyelerini de ölçmek varyantların serum seviyeleri ile korelasyonunu ve adiponektinin hastalıkla ilişkisini anlamamızı kolaylaştıracaktır. Elde ettiğimiz sonuçlar 3 varyantın da Türk popülasyonunda NAYKH ile ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Ancak daha fazla sayıda örnek grubunda yapılacak çalışmalar hastalığın patogeneğinde ADIPOQ diğer gen varyantlarının çalışılabilmesi ile etkisini tam olarak anlayabilmemize yardımcı olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Tarantino, G., Saldalamacchia, G., Conca, P., & Arena, A. (2007). Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22(3), 293–303.
2. Fan, J. G., Saibara, T., Chitturi, S., Kim, B. I., Sung, J. J., Chutaputti, A., & Asia-Pacific Working Party for NAFLD (2007). What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific?. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22(6), 794–800.
3. Tajiri, K., & Shimizu, Y. (2012). Role of NKT Cells in the Pathogenesis of NAFLD. *International journal of hepatology*, 2012, 850836.
4. Edens, M. A., Kuipers, F., & Stolk, R. P. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 10(4), 412–419.
5. Watanabe, S., Yaginuma, R., Ikejima, K., & Miyazaki, A. (2008). Liver diseases and metabolic syndrome. *Journal of gastroenterology*, 43(7), 509–518.
6. Tsochatzis, E. A., & Papatheodoridis, G. V. (2011). Is there any progress in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease?. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 2(1), 1–5.
7. Lee, J., Chung, D. S., Kang, J. H., & Yu, B. Y. (2012). Comparison of visceral fat and liver fat as risk factors of metabolic syndrome. *Journal of Korean medical science*, 27(2), 184–189.
8. Obika, M., & Noguchi, H. (2012). Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental diabetes research*, 2012, 145754.
9. Tarantino, G., Colao, A., Capone, D., Conca, P., Tarantino, M., Grimaldi, E., Chianese, D., Finelli, C., Contaldo, F., Scopacasa, F., & Savastano, S. (2011). Circulating levels of cytochrome C, gamma-glutamyl transferase, triglycerides and unconjugated bilirubin in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 25(1), 47–56.
10. Tarantino, G., Finelli, C., Colao, A., Capone, D., Tarantino, M., Grimaldi, E., Chianese, D., Gioia, S., Pasanisi, F., Contaldo, F., Scopacasa, F., & Savastano, S. (2012). Are hepatic steatosis and carotid intima media thickness associated in obese patients with normal or slightly elevated gamma-glutamyl-transferase?. *Journal of translational medicine*, 10, 50.
11. Thorn, S. R., Rozance, P. J., Brown, L. D., & Hay, W. W., Jr (2011). The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Seminars in reproductive medicine*, 29(3), 225–236.
12. Ipsen, D. H., Lykkesfeldt, J., & Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 75(18), 3313–3327.

13. Jung, U. J., & Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 6184–6223.
14. Boutari, C., Perakakis, N., & Mantzoros, C. S. (2018). Association of Adipokines with Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 33(1), 33–43.
15. Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN inflammation*, 2013, 139239.
16. Im, J. A., Kim, S. H., Lee, J. W., Shim, J. Y., Lee, H. R., & Lee, D. C. (2006). Association between hypoadiponectinemia and cardiovascular risk factors in nonobese healthy adults. *Metabolism: clinical and experimental*, 55(11), 1546–1550.
17. Chen, H., Zhang, L., Li, X., Li, X., Sun, G., Yuan, X., Lei, L., Liu, J., Yin, L., Deng, Q., Wang, J., Liu, Z., Yang, W., Wang, Z., Zhang, H., & Liu, G. (2013). Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 138, 445–454.
18. Lira, F. S., Rosa, J. C., Pimentel, G. D., Seelaender, M., Damaso, A. R., Oyama, L. M., & do Nascimento, C. O. (2012). Both adiponectin and interleukin-10 inhibit LPS-induced activation of the NF- κ B pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Cytokine*, 57(1), 98–106.
19. Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *The American journal of clinical nutrition*, 83(2), 461S–465S.
20. Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1321.
21. Peake, P. W., Kriketos, A. D., Campbell, L. V., Shen, Y., & Charlesworth, J. A. (2005). The metabolism of isoforms of human adiponectin: studies in human subjects and in experimental animals. *European journal of endocrinology*, 153(3), 409–417.
22. Tanimura, D., Shibata, R., Izawa, H., Hirashiki, A., Asano, H., Murase, Y., Miyata, S., Nakatochi, M., Ouchi, N., Ichihara, S., Yasui, K., Yoshida, T., Naruse, K., Matsubara, T., & Yokota, M. (2011). Relation of a common variant of the adiponectin gene to serum adiponectin concentration and metabolic traits in an aged Japanese population. *European journal of human genetics: EJHG*, 19(3), 262–269.
23. Nezhadali, M., Mesbah-Namin, S. A., Hedayati, M., Akbarzadeh, M., Najd Hassan Bonab, L., & Daneshpour, M. S. (2022). Serum adiponectin and cortisol levels are not affected by studied ADIPOQ gene variants: Tehran lipid and glucose study. *BMC endocrine disorders*, 22(1), 104.

24. Kroll, C., Farias, D. R., Carrilho, T. R. B., Kac, G., & Mastroeni, M. F. (2022). Association of ADIPOQ-rs2241766 and FTO-rs9939609 genetic variants with body mass index trajectory in women of reproductive age over 6 years of follow-up: the PREDI study. *European journal of clinical nutrition*, 76(1), 159–172.
25. Hsieh, C. J., Wang, P. W., & Hu, T. H. (2015). Association of adiponectin gene polymorphism with nonalcoholic fatty liver disease in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *PloS one*, 10(6), e0127521.
26. Hashemi, M., Hanafi Bojd, H., Eskandari Nasab, E., Bahari, A., Hashemzahi, N. A., Shafieipour, S., Narouie, B., Taheri, M., & Ghavami, S. (2013). Association of Adiponectin rs1501299 and rs266729 Gene Polymorphisms With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatitis monthly*, 13(5), e9527.
27. Gupta, A. C., Misra, R., Sakhuja, P., Singh, Y., Basir, S. F., & Sarin, S. K. (2012). Association of adiponectin gene functional polymorphisms (-11377C/G and +45T/G) with nonalcoholic fatty liver disease. *Gene*, 496(1), 63–67.
28. Rezaei, F., Nezhadali, M., Hedayati, M., AmirMohammadi, L., Karimi, H., Hedayati, M. Association of ADIPOQ gene variants with adiponectin levels, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease, in an Iranian population. (2023) available at Research Square.
29. Wong, V. W., Wong, G. L., Tsang, S. W., Hui, A. Y., Chan, A. W., Choi, P. C., So, W. Y., Tse, A. M., Chan, F. K., Sung, J. J., & Chan, H. L. (2008). Genetic polymorphisms of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese people. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 23(6), 914–921.
30. Tokushige, K., Hashimoto, E., Noto, H., Yatsuji, S., Taniai, M., Torii, N., & Shiratori, K. (2009). Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology*, 44(9), 976–982.
31. Browning, J. D., Szczepaniak, L. S., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J. D., Cohen, J. C., Grundy, S. M., & Hobbs, H. H. (2004). Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 40(6), 1387–1395.
32. Ulu, R., Dalkilic, S., Gozel, N., Kilinc, F., & Dogukan, A. (2018). Investigation of association rs266729 G/C ADIPOQ gene polymorphism with type two diabetes mellitus risk in Turkish population. *Progress in Nutrition*, 20(4), 624–628.
33. Arikoglu, H., Ozdemir, H., Kaya, D. E., Ipekci, S. H., Arslan, A., Kayis, S. A., & Gonen, M. S. (2014). The Adiponectin variants contribute to the genetic background of type 2 diabetes in Turkish population. *Gene*, 534(1), 10–16.

**PURE ENDOSCOPIC ENDONASAL TREATMENT OF ACROMEGALY;
CLASSIFICATION, REMISSION RATES, FACTORS AFFECTING REMISSION,
AND COMPLICATIONS**

ACROMEGALİNİN PUR ENDOSKOPIK ENDONAZAL TEDAVİSİ; SINIFLANDIRMA,
REMİSYON ORANLARI, REMİSYONU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE
KOMPLİKASYONLAR

Derya KARAOĞLU GÜNDOĞDU

Selçuk Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.B.D, Konya, TÜRKİYE

Selcuk University Department of Neurosurgery, Konya, TURKEY

ORCID ID: 0000-0003-2345-8818

ÖZET

Bu çalışma, akromegali tedavisinde saf endoskopik endonazal transsfenoidal (PEET) yaklaşımın etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır, bu amaçla 2002 ve 2010 konsensus kılavuzlarına göre belirlenen remisyon kriterleri üzerine odaklanmaktadır. Ayrıca, remisyonu etkileyen değişkenleri belirlemeyi ve remisyon için erken postoperatif IGF-1 seviyelerinin 24 saat sonra cerrahiye ilişkin öngörü değerini analiz etmeyi amaçlamaktadır.

Çalışma, Kasım 2010 ile Mart 2016 arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde PEET (Saf Endoskopik Endonazal Transsfenoidal) cerrahi yaklaşımı uygulanan 129 akromegali hastasının tıbbi kayıtlarını retrospektif olarak inceledi. Bunlardan tam takip ve laboratuvar verisi olan 124 hasta analize dahil edildi. Çalışma, hastaların semptomları, ameliyat öncesi ve sonrası GH ve IGF-1 seviyeleri, görüntüleme sonuçları ve 2002 ve 2010 konsensus kılavuzlarına göre remisyon durumları dahil olmak üzere bir dizi değişkeni değerlendirdi. Çalışmaya katılma kriterleri, hastaların spesifik ameliyat öncesi ve sonrası verilere sahip olmalarını ve en az 6 ay süreyle takip edilmelerini gerektiriyordu.

Çalışma, akromegali için 2002 ve 2010 konsensus kriterlerine dayalı remisyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar buldu; 2002 kriterlerine göre %73,4 remisyon oranı ve 2010 kriterlerine göre %65,3 remisyon oranı ($p=0,002$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, adenomanın atipik doğası ($p=0,018$) ve rekürrens nedeniyle cerrahi müdahale ($p=0,028$)'nin tedavi başarısı üzerine anlamlı negatif faktörler olduğunu gösterdi. Ayrıca çalışma, Hardy Wilson ($p=0,008$) ve Knosp ($p<0,001$) sınıflandırmalarındaki ileri aşamaların tedavi başarısına ulaşmada istatistiksel olarak anlamlı negatif bir etkisi olduğunu belirledi. Erken postoperatif IGF-1 seviyelerinin tedavi başarısı ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı öngörü değeri bulunamamıştır ($p=0,612$).

PEET, şu anda GH salgılayan hipofiz adenomları için tercih edilen tedavi seçeneğidir ve yüksek remisyon oranlarına sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Endoskopik, Remisyon, İyileşme

ABSTRACT

This study aims to evaluate the effectiveness of the pure endoscopic endonasal transsphenoidal (PEET) approach in treating acromegaly, focusing on remission criteria set by the 2002 and 2010 consensus guidelines. It also seeks to identify variables that affect remission and to analyze early postoperative IGF-1 levels 24 hours after surgery to determine their predictive value for remission.

The study retrospectively reviewed the medical records of 129 acromegaly patients who underwent the PEET (Pure Endoscopic Endonasal Transsphenoidal) surgical approach between November 2010 and March 2016 at Ankara Numune Training and Research Hospital. Out of these, 124 patients with complete follow-up and laboratory data were included in the analysis. The study evaluated a range of variables including patients' symptoms, pre- and postoperative GH and IGF-1 levels, imaging results, and remission statuses based on the 2002 and 2010 consensus guidelines. Inclusion criteria for the study required patients to have specific preoperative and postoperative data and a minimum follow-up duration of at least 6 months.

The study found statistically significant differences between the remission rates based on the 2002 and 2010 consensus criteria for acromegaly, with a 73.4% remission rate under the 2002 criteria and a 65.3% remission rate under the 2010 criteria ($p=0.002$). Multivariate logistic regression analysis indicated that the atypical nature of the adenoma ($p=0.018$) and surgical intervention due to recurrence ($p=0.028$) were significant negative factors affecting cure rates. The study also identified that advanced stages in Hardy Wilson ($p=0.008$) and Knosp ($p<0.001$) classifications had a statistically significant negative impact on achieving a cure. No statistically significant predictive value was found for early postoperative IGF-1 levels in relation to cure ($p=0.612$).

PEET is currently the preferred treatment option for GH-secreting pituitary adenomas and has high remission rates.

Keyword: Acromegaly, Endoscopic, Remission, Cure

INTRODUCTION

Although pituitary adenomas are benign tumors, they cause significant morbidity and mortality, especially in patients with acromegaly, due to elevated levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (1, 2). The primary reason for this is that GH and IGF-1 lack a specific target organ and affect the functioning of multiple organs throughout the body. Patients with acromegaly may present with a multitude of symptoms such as gigantism, growth in hands and feet, soft tissue enlargement, coarsening of facial features, prognathism, excessive sweating, fatigue, weight gain, spondylosis, trapped neuropathies,

paresthesias, joint pain, skin oiliness, snoring, and sleep apnea. However, analyses show that the main complaints of acromegaly patients upon hospital admission are usually headaches and/or vision impairment. In other words, these patients may remain asymptomatic until pressure symptoms develop. Patients are generally diagnosed in their fourth decade and may have secondary pathologies like hypertension (25%), cardiomegaly (15%), glucose intolerance, and insulin resistance, among others at time of diagnosis (3). The mortality rate in untreated acromegaly patients has been reported to be 32%; high GH/IGF-1 levels are held responsible for this rate (4). Indeed, when GH levels return to normal, the mortality rates for acromegaly patients are stated to be the same as the general population (5). Therefore, the criteria for curing acromegaly primarily target biochemical remission and are defined based on serum GH and IGF-1 levels. The remission criteria, initially outlined in 2002, were further tightened and revised in 2010. According to the 2010 consensus guidelines, a cure is defined as a normal IGF-I level and a random GH level below 1.0 ng/mL, or a GH level below 0.4 ng/mL during an oral glucose tolerance test (6).

It is evident that acromegaly needs to be effectively treated, and the primary treatment is surgical, aimed at achieving a rapid and controlled reduction in GH/IGF-I levels (7, 8). Currently, pure endoscopic transsphenoidal approach is the first-line, efficacious surgical method accepted for the treatment of acromegaly (3, 9, 10).

The objective of this study is to evaluate the remission criteria in acromegaly patients operated on using a pure endoscopic endonasal transsphenoidal (PEET) approach, according to the 2002 and 2010 consensus guidelines. Additionally, this study aims to investigate variables affecting remission and to analyze early postoperative IGF-1 levels at the 24th hour to search for a predictive value for remission.

MATERIALS AND METHODS

Records of 129 acromegaly patients who underwent surgery using the PEET (Pure Endoscopic Endonasal Transsphenoidal) approach between November 2010 and March 2016 at Ankara Numune Training and Research Hospital were retrospectively reviewed. Five of these patients were found to have incomplete follow-up and missing lab tests and examinations in their records, and thus were excluded from the study. The remaining 124 patients were included in the study. Clinical information, laboratory tests, radiological imaging and surgical records of the patients were accessed through our hospital's information system.

The patients' complaints, neurological examinations, GH and IGF-1 levels, imaging studies, radiological classification of the adenoma, surgical process, complications, early and late postoperative follow-ups of GH and IGF-1 levels, OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) suppression test results, radiological imaging outcomes, pathology results, medical treatments received for acromegaly, and their status in achieving the remission target were evaluated.

The remission statuses of the patients were evaluated according to the 2002 and 2010 consensus guidelines on acromegaly remission criteria. Factors such as the size of the adenoma, the pathological and immunohistochemical examination of the adenoma (typical-atypical), changes caused by the adenoma at the base of the sella turcica, and its suprasellar extension (classified by Hardy-Vezina and Modified Hardy scales), as well as its extension into the cavernous sinus (classified by Knosp's classification), and recurrence statuses were assessed for their impact on remission.

The inclusion criteria for the patients in the study were as follows:

- Before the PEET Surgery, clinical correlation with elevated basal GH levels (>5 ng/ml), insufficient suppression with an oral glucose tolerance test (OGTT), and elevated serum IGF-1 levels.
- Completion of preoperative and postoperative pituitary MRI scans, and the ability to access these images from our hospital's data system.
- Immunohistochemical staining conducted by the pathology department and a resulting diagnosis of a GH-secreting adenoma.
- Regular attendance by the patients in their outpatient follow-ups in the first, third, and sixth months, and the availability of lab tests (GH and IGF-1) and examinations (Pituitary MRI) conducted during these follow-ups from the hospital's data system.
- A minimum postoperative follow-up duration of at least 6 months for the patients.

2002 and 2010 Remission Criteria:

According to the remission criteria for acromegaly published in 2000, patients can be considered to be in complete remission if their random GH (Growth Hormone) levels are <2.5ng/ml, their suppressed GH levels with an OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) are <1 ng/ml, and their IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I) levels are within normal limits. In 2010, new consensus remission criteria were introduced, stating that patients with acromegaly will be considered in remission if their random GH levels are <1ng/ml, their IGF-I levels are within age- and sex-adjusted normal limits, and their GH levels with OGTT suppression are <0.4ng/ml (6, 8, 11, 12, 13).

RESULTS

Of the 124 patients included in the study, 36.3% (n=45) were male with an average age of 44.10 (ranging from 22-78). Preoperative hormonal values for the patients were an average GH of 16.64 (0.2-120.0) ng/mL and an average IGF-1 of 850.24 (32.0-3000.0) ng/mL. 23.4% (n=29) of the patients had recurrent cases. At the time of presentation, 16.9% (n=21) were on somatostatin analog therapy. Based on the examination results, adenomas were classified as follows: 7.3% (n=9) were microadenomas, and 92.7% (n=115) were macroadenomas.

Postoperative imaging evaluations showed that 73.4% (n=91) underwent total resection, while 26.6% (n=33) underwent subtotal resection. Of the 33 patients who had a subtotal resection, 72.7% (n=24) were at Knosp grades 3 and 4, 66.6% (n=22) were at Hardy Wilson stages 3 and 4, and 45.4% (n=15) had recurrent cases.

For patients who underwent subtotal resection, somatostatin analog therapy was initiated postoperatively in 22 cases, while 11 continued with their preoperative treatments. Among these patients, two met the criteria for remission under somatostatin therapy at their 6-month follow-up (medical cure). However, due to the use of subtotal resection and the lack of remission achieved through surgical treatment, they were not considered as cured in our study.

In 5 patients, no reduction in serum IGF-1 and GH levels was observed at the sixth month following surgery. For this reason, stereotactic radiosurgery (SRS) was administered to these patients.

65.3% (n=81) of patients received only surgical treatment. 16.9% (n=21) were on somatostatin analog therapy at the time of presentation. Medical treatment had been initiated in 18 of these patients due to recurrence, and in 3 for preoperative preparation. Somatostatin analog therapy was discontinued in 9 of these patients postoperatively. Of the 33 patients who underwent subtotal resection, 11 continued their ongoing medical treatment, while somatostatin was initiated postoperatively in 22.

Upon evaluation of pathology reports, it was found that all patients had GH-secreting adenomas. However, 26.6% (n=33) showed high mitotic activity, increased p53 immunoreactivity, and a Ki-67 proliferative index above 3% (Atypical Adenomas).

According to the 2002 and 2010 consensus cure criteria, our remission rates were 73.4% (n=91) for the 2002 evaluation and 65.3% (n=81) for the 2010 evaluation. The lower number of acromegaly patients considered in remission according to the 2010 criteria was found to be statistically significant (p=0.002). The agreement between the 2002 and 2010 criteria was determined to be statistically highly concordant (Kappa=0.812 and p<0.001).

Upon examination through "multivariate logistic regression" analysis according to the 2010 criteria, the atypical nature of the adenoma (p=0.018) and the surgery being conducted due to recurrence (p=0.028) were found to be statistically significant and negative variables affecting cure rates. Among all risk factors, it was observed that the Knosp stage had a statistically significant independent impact on the absence of a cure (Odds ratio=2.456; 95% Confidence Interval: 1.485-4.060 and p<0.001).

Single-variable statistical analyses were used to investigate whether the radiological classification of adenomas had a significant impact on achieving a cure; it was found that advanced stages in Hardy Wilson (p=0.008) and Knosp classifications had a statistically significant negative effect on achieving a cure (p<0.001).

In our study, we searched for a significant value that could serve as an indicator for cure between preoperative IGF-1 levels and early postoperative IGF-1 levels in patients who achieved a cure. The patients' pre- and post-operative IGF-1 levels were analyzed with the ROC curve, but no statistically significant value was obtained ($p=0.612$).

RESOURCES

- 1- Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors in Pituitary Tumors Diagnosis and Management, in Molitch M (Guest Editor): Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Philadelphia: WB Saunders Co, 1987, 529 – 51
- 2- Marie P. On two cases of acromegaly: marked hyperthyrophy of the upper and lower limbs and the head. Rev Med 1886(6):297-333
- 3- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 61–67
- 4- Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab 2009,94: 1509–17
- 5- Ceylan S, Koc K, Anik I: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the cavernous sinus. J Neurosurg 2010,112: 99–107
- 6- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95:3141–48
- 7- Gondim JA, Ferraz T, Mota I, et al. Outcome of surgical intrasellar growth hormone tumor performed by a pituitary specialist surgeon in a developing country. Surg Neurol 2009, 72: 15–19
- 8- Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. Pituitary 2010, 13: 68–77
- 9- Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, et al. Pituitary tumours: Acromegaly. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009, 23: 555–74
- 10- Cohen-Gadol AA, Liu JK, Laws ER Jr: Cushing's first case of transsphenoidal surgery: The launch of the pituitary surgery era. J Neurosurg 2005,103: 570–4
- 11- De P, Rees DA, Davies N, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: Results based stringent criteria of remission. J Clin Endocrinol Metab.2003, 88: 3567–72
- 12- Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O: Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 2003 ,58: 86–91
- 13- Kristof RA, Grote A, Redel L, et al. The common consensus criteria have high predictive values for long-term postoperative acromegaly remission. Acta Neurochir (Wien) 2011,153:19–25

- 14- Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, et al. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission. *Pituitary* 2013,16(4):435-44
- 15- Hazer DB, Isık S, Berker D, et al. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg.* 2013, 119(6):1467-77
- 16- Hofstetter CP, Manna RH, Mubita L, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus* , 2010, 29:6
- 17- Yildirim AE, Sahinoglu M, Divanlioglu D, et al. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Treatment for Acromegaly: 2010 Consensus Criteria for Remission and Predictors of Outcomes. *Turk Neurosurg* 2014, 24 (6), 906-12
- 18- Wilson T.J, McKean E.L, Barkan A.L, et al. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. *Pituitary* 2013, 16: 459-64

**INVESTIGATION OF VDR GENE POLYMORPHISMS IN DIZYGOTIC TWINS
WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER IN THE TURKISH POPULATION
TÜRK POPÜLASYONUNDA OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN DİZİGOTİK
İKİZLERDE VDR GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tuba KÖSE

PhDc., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
PhDc., University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology

ORCID ID: 0000-0002-2372-9190

Ender M. Coşkunpınar

Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Assoc. Prof. Dr., University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology

ORCID ID: 0000-0002-1003-5544

ÖZET

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), tüm dünyada yaklaşık 1/59 sıklıkla görülen nörogelişimsel bir bozukluktur. Hastalık genellikle yaşamın ilk üç yılı olan bebeklik döneminde ortaya çıkmaktadır. D vitamini metabolizması, katabolizması ve transportu ile ilgili genlerdeki varyasyonların otizm spektrum bozukluklarının potansiyel bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Otizm etiolojisinin aydınlatılması için yapılan ikiz araştırmaları, kopya sayısı değişiklikleri (CNV) ve genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) otizm spektrum bozukluğunun etiolojisinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ancak çoğu hastada hastalığın altında yatan genetik neden bilinmemektedir. Bu çalışmada, VDR geninin OSB'li dizigotik ikizlerdeki varyant analizlerini yaparak hastalık oluşum mekanizmalarının aydınlatılması amaçlandı.

Çalışmaya 64 otizm spektrum bozukluğuna sahip dizigotik ikiz hasta ve 100 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Periferik kan örneklerinden, genomik DNA izole edildi. Spektrofotometrik ölçümleri yapılan DNA'ların ApaI, TaqI ve FokI bölgelerine özgü tasarlanmış primerler ile PCR işlemi gerçekleştirildi. Uygun enzimler ile RFLP işlemi gerçekleştirilerek genotipleme yapıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare Testi ve ilgili bölgelerin lokalizasyonuna bağlı olarak da lojistik regresyon ve haplotip analizi yapıldı.

Çalışmamıza göre FokI (rs2228570 T/C) genotipleri açısından hasta grubunda mutant CC genotipi taşıma frekansı, ApaI (rs7975253 G/T) genotipleri açısından hasta grubunda mutant TT genotipi taşıma frekansı ve TaqI (rs731236 T/C) genotipleri açısından hasta grubunda mutant CC genotipi taşıma frekansı kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir (p:0,019, p:0,039, p:0,037). Bu çalışmada OSB görülen çocukluk çağı dizigotik ikiz olgulardan

oluşan bir Türk popülasyonunda VDR geninin üç ayrı varyantındaki tek nükleotid değişimleri incelendi ve hastalık oluşumu ile ilişkileri belirlendi. Genotipik olarak her üç bölge içinde hastaların kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği ortaya kondu.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, VDR polimorfizm, İkiz çalışmaları

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with a prevalence of approximately 1/59 in the world. The disease usually occurs in infancy during the first three years of life. Variations in genes related to vitamin D metabolism, catabolism, and transport are thought to be potential risk factors for autism spectrum disorders. Twin studies, copy number variation studies, and genome-wide association studies provide strong evidence that genetic factors play an important role in the etiology of autism spectrum disorder. In this study, we aimed to determine the relationship between VDR gene polymorphisms and disease development in ASD twins.

The study included 64 patients with dizygotic twins with ASD and 100 healthy subjects. Genomic DNA was isolated from blood samples. DNA spectrophotometric measurements were made. Performed with PCR designed with region-specific primers. After PCR procedure, RFLP was performed with appropriate enzymes to determine genotypes. The results were statistically evaluated by Chi Square Test and Haplotype analysis.

When the results of our study were examined, the frequency of the variant CC genotype of FokI (rs2228570 T / C), the frequency of the variant TT genotype of ApaI (rs7975253 G / T) and the frequency of the variant TT genotype of TaqI (rs731236 T / C) was significantly higher than control group (p: 0,019, p: 0,039, p: 0,037). In this study, single nucleotide changes in three different variants of VDR gene were investigated in a Turkish population of dizygotic twin cases with ASD. Genotypically, it was found that patients showed statistically significant difference in all three regions compared to controls.

Keywords: ASD, VDR polymorphism, Twin studies

GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) genellikle yaşamın ilk 3 yılında ortaya çıkan yaklaşık 1/60 sıklık oranına sahip otozomal resesif kalıtım paterni gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Azalmış sosyal ilişki, iletişim sorunları ve stereotipik davranışlar OSB'nin tipik klinik özellikleridir ve nörokimyasal ve genetik faktörlerin nörobiyolojisine dahil olduğu düşünülmektedir (2). Otizm (ya da otistik bozukluk) günümüzde Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu'na (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder V, DSM-

V) göre yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) başlığı altında incelenen bir bozukluktur (3,4). Otistik bozuklukların tanısında DSM-V, ICD (Uluslararası Hastalık Sınıflandırılması) ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından belirlenen ölçütler esas alınmakla birlikte DSM-V kriterleri yaygın olarak kabul görmektedir (5).

OSB, etiolojisinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı kompleks bir hastalıktır (6). Günümüzde gerçekleştirilen çalışmalar ile olguların birçoğunda genetik etiyojijiyi aydınlatmaya yönelik deliller saptanmıştır. İkiz çalışmaları ile elde edilen bulgular monozigot ve dizigot ikizler arasında konkordans oranlarında büyük bir fark olduğunu göstermektedir ve sonuçlar hastalığın kardeşler arasında tekrarlanma riskinin toplum riskine göre yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Otizm erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla 4 kat daha fazla gözlenmektedir. Yapılan aile ve ikiz çalışmaları otizmin %90 oranında kalıtsal komponentinin olduğunu göstermiştir (7). Otizm etiolojisinde yer alan genetik nedenler; kromozom anomalileri (~%5), kopya sayısı değişiklikleri (%10-20), Klinik belirtileri kapsamında otizm bulgularının yer aldığı ve tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik sendromlar (~%5) olarak sıralanabilir (8). Bu hastalıkların genetik etiolojisinin aydınlatılmasında karyotip analizleri ile tanımlanan kromozomal düzensizlikler, mikro-array tabanlı kopya sayısı değişiklikleri (copy number variations=CNV) çalışmaları ve genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) önemli yaklaşımlar olmuştur (9,10). Bugüne kadar birçok gen bu yöntemlerle OSB ile ilişkilendirilmiştir ve ilişkilendirilmeye devam etmektedir (9). OSB ile ilişkilendirilmiş bazı genler ve lokuslar, zekâ geriliği, epilepsi, şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi pek çok hastalıkla da ilişkilendirilmiştir (11). Bu çalışmalar OSB'nin genetik etiolojisinin çok karmaşık olduğunu, bağlantı gösterilen bölgelerdeki genlerin mutasyonlarının kişinin genetik yapısı dolayısıyla farklı klinik tabloları ortaya çıkarabileceğini göstermektedir (4).

D vitamini endokrin sistem, kemik ve kalsiyum homeostazı kontrolünün merkezinde yer alan, hücre çoğalması, kalsiyum emilimi ve hücre farklılaşmasını düzenleyen bir hormondur. Aktif formu 25-dihidroksivitamin D3'tür (kalsitriol) ve tüm genomik aktivitelerini VDR vasıtasıyla gerçekleştirir. (12). D vitamini diyetle alınabilen bir steroid hormondur. İnsanlarda D vitamini için ana kaynak deridir ve ciltte D vitamininin sentezi güneş ışığını gerektirir. D vitamini beyin, sinir gelişimi ve antioksidan mekanizmalar için önemlidir. Beyin omurilik sıvısı, beyinde D vitamini sentezinde yer alan D vitamini ve enzimleri içerir (13,14).

Vitamin D reseptör (VDR) geni dokuz ekson, sekiz intron içerir ve 12q13.1 kromozomal lokalizasyonda yer alır. Çeşitli VDR polimorfizmleri fonksiyoneldir ve gen ekspresyonunu etkiler. Bunlar, başlangıç kodonunda bulunan FokI ve BsmI, ApaI ve 3'- kodlanmayan bölgede (3'UTR) yer alan TaqI polimorfizmleridir. Bu polimorfizmlerin hepsi, VDR mRNA'sının stabilitesinin düzenlenmesinde yer alır (14–16). VDR polimorfizmleri bazı nöropsikiyatrik

hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, OSB için sadece sınırlı veriler mevcuttur (16-20).

Özellikle OSB ve D vitamini arasında (14), psikiyatrik bozukluklar ve düşük D vitamini düzeyleri arasında güneş ışığına maruz kalma, cilt pigmentasyonu, doğum mevsimi ve yer enlemi ile ilişkili faktörler arasında bir ilişki kurulmuştur (21). D vitamini düzeylerinin belirlenmesinde, metabolizmasında, katabolizmasında ve transportunda veya D vitamini bağlanmasında rol oynayan genlerdeki herhangi bir varyasyon otizm için potansiyel bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (22). Bu nedenle, vitamin D reseptörü (VDR) dahil olmak üzere D vitamini aracılığıyla sinyal yollarının stabilitesi de beyin gelişimi için önemli olabilir (21). VDR, embriyonik gelişim sırasında beynin çeşitli bölümlerinde eksprese edilir ve D vitamini aktif formu, VDR aracılığıyla çeşitli hedef genleri aktive eder (14). Bu çalışmada amacımız OSB'li ikiz çocuklarda VDR polimorfizmlerinin hastalığın oluşumu ve prognozu ile ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEM VE BULGULAR

Çalışma Grubu

Çalışmaya 3-18 yaş arası 64 hasta ve 100 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların özgeçmişleri ve soy geçişleri incelenmiş, rutin kan testleri yapılmıştır. Hastalık değerlendirmeleri M-CHAT testi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya DSM-V kriterlerine göre OSB tespit edilen dizigotik ikiz çocuklar dahil edilmiştir. Psikotik bozukluklar ve bipolar duyu durum bozuklukları tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

DNA İzolasyonu

Tüm katılımcılardan alınan kan örnekleri EDTA içeren tüplere toplandı. DNA izolasyon işlemi için kit protokolü takip edildi (Ürün No: 11796828001 Roche Applied Sciences, Almanya). Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflığı spektrofotometre (Denovix DS-11 FX, ABD) ile ölçüldü ve elde edilen DNA örnekleri -20°C derecede sonraki işlemlerde kullanılmak üzere saklandı.

Polimorfizm Analizi

Genotipleme, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) ile gerçekleştirildi; PCR-RFLP prosedürleri Tablo 1'de verilmiştir. VDR genindeki üç polimorfizm tipini tespit etmek için üç ayrı PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir: ApaI (rs7975232, G> T), TaqI (rs731236, T> C), ve FokI (rs2228570, T> C) polimorfizmi. Gen bölgelerinin amplifikasyonu için uygun primerler (Tablo 1) kullanıldı ve reaksiyon ürünleri, uygun enzim kullanılarak kesildi. Elde edilen ürünler etidyum bromür içeren %2 agaroz jel üzerinde transillüminasyon altında incelenerek analiz edildi. Herhangi bir çelişki olması durumunda örnekler için işlemler tekrarlandı.

Gen Varyantı (rs numarası)	Primerler (forward ve reverse)	PCR ürünü	Restiriksiyon enzimi	Restiriksiyon ürünü
ApaI (rs7975232, G>T)	5' CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA 3'	740 bp	ApaI	530 bp
	5' GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC 3'			210 bp
FokI (rs2228570, T>C)	5' AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT 3'	216 bp	BseGI	196 bp
	5' ATG GAA ACA CCT GCT TCT TCT CCC TC 3'			69 bp
TaqI (rs731236, T>C)	5' GGG ACG ATG AGG GAT GGA TGG ACA GAG C3'	765 bp	TaqI	512 bp
	5' GGA AAG GGG TTA GGT TGG ACA GGA 3'			311 bp
				204 bp

Tablo 1. PCR ve RFLP prosedürleri ve VDR gen varyantlarının ürünleri (rs7975232, rs2228570, rs731236).

İstatiksel Analiz

Çalışmanın gücünü belirlemek için yaptığımız power analizine (G*Power V 3.1.9.4) göre dahil edilmesi gereken gönüllü sayısı 164 olarak belirlendi. Genotip ve allelerin görülme sıklığının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki Kare testi, haplotip analizi ve lojistik regresyon testleri uygulanmıştır.

Bulgular

Hasta genotipleri PCR-RFLP yöntemi kullanılarak belirlendi. Tablo 2 vakalar ve kontroller arasındaki FokI (rs2228570), ApaI (rs7975232) ve TaqI (rs731236) genotip frekanslarını göstermektedir.

Tablo 2. ASD hastalarında ve kontrollerde FokI (rs2228570, T>C), ApaI (rs7975232, G>T), TaqI (rs731236, T>C) genotip dağılımlarının frekansları.

FokI (rs2228570)	OSB		Kontrol		X ²	P değeri
	n	%	n	%		
Genotip						
TT	33	51,56	45	45	7,83	*0,019
TC	21	32,81	50	50		
CC	10	15,62	5	5		
Allel						

FokI (rs2228570)	OSB		Kontrol		X ²	P değeri
	n	%	n	%		
T	87	67,96	140	70		
C	41	32,03	60	30		
					0,15	0,697

ApaI (rs7975232)	ASD		Kontrol		X ²	P değeri
	n	%	n	%		
Genotip						
GG	20	31,25	51	51		
GT	39	60,94	45	45		
TT	5	7,81	4	4		
					6,48	*0,039
Allel						
G	79	61,72	147	73,5		
T	49	38,28	53	26,5		
					5,055	*0,024

TaqI (rs731236)	ASD		Kontrol		X ²	P değeri
	n	%	n	%		
Genotip						
TT	24	37,5	58	58		
TC	32	50	33	33		
CC	8	12,5	9	9		
					6,58	*0,037
Allel						
T	80	62,5	149	74,5		
C	48	37,5	51	25,5		
					5,33	*0,02

Hasta ve kontrol grupları arasında FokI genotipleri ve allelleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Homozigot CC genotipine sahip hasta bireylerin (15,6%) frekansında kontrol grubuna (5%) göre anlamlı bir fark olduğu (p: 0,019 x2: 7,83) tespit edilmiştir. Allelik değerlendirmede ise C alleleline sahip bireylerin frekansının hasta grubunda (32,03%) kontrole (30%) göre anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında ApaI genotipleri ve allelleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Homozigot TT genotipine sahip hasta bireylerin (7,8%) frekansının kontrol grubuna (4%) göre anlamlı olduğu bulunmuştur ($p: 0,039$ $x^2: 6,48$). T alleleline sahip bireylerin frekansının hasta grubunda (38,28%) kontrole (26,5%) göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p: 0,02$ $x^2: 5,055$).

Hasta ve kontrol grupları arasında TaqI genotipleri ve allelleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Homozigot CC genotipine sahip hasta bireylerin (12,5%) frekansı kontrol grubuna (9%) göre anlamlı olduğu bulunmuştur ($p: 0,037$ $x^2: 6,58$). C alleleline sahip bireylerin frekansının hasta grubunda (37,5%) kontrole (25,5%) göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p: 0,02$ $x^2: 5,33$).

OSB hastalık düzeylerinin varyantlara ve genotiplere göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. OSB hastalarında genotiplerin düzeylere göre dağılımı.

Hastalık Düzeyi	ApaI genotip			FokI genotip			TaqI genotip		
	GG	GT	TT	TT	TC	CC	TT	TC	CC
Hafif	3	4	0	5	1	1	3	1	3
Orta	3	3	0	5	2	0	1	4	1
Şiddetli	2	8	0	4	6	0	4	4	2
Atipik	3	11	3	4	8	5	9	6	2

Rs731236, rs7975232 ve rs2228570 polimorfizmleri arasındaki ilişki bağlantı dengesizliği açısından incelendiğinde Tablo 4'teki r^2 değerleri elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre incelenen polimorfizmler bağlantı dengesizliği içerisinde değildir ve birbirleri için belirteç varyant olarak kullanılmaları mümkün değildir. Yapılacak çalışmalarda her birinin ayrı ayrı genotiplenmesi gerekmektedir.

Table 4. Varyantların bağlantı eşitsizliği için r^2 değerleri (rs 731236, rs 7975232, rs 2228570).

SNP	rs 731236 r^2	rs 7975232 r^2	rs 2228570 r^2
rs 731236	1	0,121	0,001
rs 7975232	0,121	1	0
rs 2228570	0,001	0	1

Allelik, Resesif ve Dominant grupların karşılaştırmaları lojistik regresyon analizi ile belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 5'te gösterilmektedir. Analiz sonuçlarına göre gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Tablo 5. Allelik, Resesif ve Dominant grupların lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması.

SNP	T / C (Allelik)	TT/ TC	(TT + TC) / CC (Resesif)	TT/ (TC + CC) (Dominant)	
rs 731236 (TaqI)	1.753 [1.086– 2.829]	2.343 [1.187– 4.627]	2.148 [0.741–6.229]	2.302 [1.210–4.379]	OR
	5.33	6.13	2.04	6.56	X²
	0.02092	0.01331	0.15348	0.01043	p
rs 2228570 (FokI)	T / C (Allelik)	TT/ TC	(TT + TC) / CC (Resesif)	TT/ (TC + CC) (Dominant)	
	1.100 [0.681– 1.775]	0.573 [0.290– 1.130]	2.727 [0.852–8.732]	0.769 [0.410–1.442]	OR
	0.15	2.61	3.00	0.67	X²
	0.69748	0.10641	0.08311	0.41171	p
rs 7975232 (ApaI)	G/ T (Allelik)	GG/ GT	(GG + GT) / TT (Resesif)	GG/ (GT + TT) (Dominant)	
	1.720 [1.070– 2.766]	2.210 [1.129– 4.326]	3.188 [0.776–13.093]	2.290 [1.186–4.422]	OR
	5.06	5.44	2.79	6.20	X²
	0.02454	0.01966	0.09495	0.01277	p

SONUÇ

Bu çalışmada otizm spektrum bozukluğu görülen çocukluk çağı dizigotik ikiz olgulardan oluşan bir Türk popülasyonunda VDR geninin üç ayrı varyantındaki tek nükleotid değişimleri incelendi ve hastalık oluşumu ile ilişkileri belirlendi. Genotipik değerlendirme sonuçlarımız FokI (rs2228570 T/C) genotipleri açısından hasta grubunda mutant CC genotipi taşıma frekansının, ApaI (rs7975253 G/T) genotipleri açısından hasta grubunda mutant TT genotipi taşıma frekansının ve TaqI (rs731236 T/C) genotipleri açısından hasta grubunda mutant CC genotipi taşıma frekansının kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir

(p: 0,019, p: 0,039, p: 0,037). SNP'lerin allel frekansları açısından bakıldığında ise ApaI (rs7975253 G/T) ve TaqI (rs731236 T/C) allel frekanslarının OSB olan dizigotik hastalarla sağlıklı kontroller arasında istatistiksel açıdan anlamlılık gözlenirken FokI (rs2228570 T/C) varyantı için hasta ve sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

Literatürde yer alan ikiz çalışmaları bazı niceliksel anlaşmazlıklara rağmen OSB'lerinin önemli ölçüde kalıtsallığını göstermiş, böylece geniş çaplı genetik çalışmaları motive etmiştir. Biz de buradan yola çıkarak yaptığımız çalışmada OSB'li dizigotik ikizlerde VDR geninde bazı varyantların hastalığa yatkınlık oluşturduğunu ortaya koyduk. Özellikle ApaI bölgesindeki tek nükleotid değişimlerinin dizigotik OSB'li hastalarda hastalığa yatkınlık oluşturduğunun ortaya konması literatüre önemli bir katkıdır.

KAYNAKLAR

1. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, vd. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years. *MMWR Surveill Summ* 2018;65(13):1–23.
2. Rapin I, Tuchman RF. Autism: Definition, Neurobiology, Screening, Diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(5):1129–46.
3. Consortium TAGP, Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, vd. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* [Internet]. 18 Mart 2007 [kaynak 16 Eylül 2019];39(3):319–28. Available at: <http://www.nature.com/articles/ng1985>
4. El-Fishawy P, State MW. The genetics of autism: Key issues, recent findings, and clinical implications. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):83–105.
5. Volkmar FR, Reichow B. Autism in DSM-5: progress and challenges. *Mol Autism* 2013;4(1):13.
6. Collins AL, Ma D, Whitehead PL, Martin ER, Wright HH, Abramson RK, vd. Investigation of autism and GABA receptor subunit genes in multiple ethnic groups. *Neurogenetics*; 7(3):167–74.
7. Zhang Z, Li S, Yu L, Liu J. Polymorphisms in Vitamin D Receptor Genes in Association with Childhood Autism Spectrum Disorder. *Dis Markers*. 2018;2018.
8. Hagerman R, Hoem G, Hagerman P. Fragile X and autism: Intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Mol Autism* [Internet]. 21 Eylül 2010 [kaynak 17 Eylül 2019];1(1):12. Available at: <http://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/2040-2392-1-12>

9. Holt R, Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. *EMBO Mol Med* [Internet]. 01 Ağustos 2011 [kaynak 14 Mart 2019];3(8):438–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21805639>
10. Eapen V. Genetic basis of autism: is there a way forward? *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. Mayıs 2011 [kaynak 17 Eylül 2019];24(3):226–36. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001504-201105000-00010>
11. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, vd. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* [Internet]. 2003;34(1):27–9. Available at: <https://doi.org/10.1038/ng1136>
12. Häussler A, Kurtz-Costes B. Child care for preschoolers with autism: An exploration of mothers' beliefs, decision-making, and knowledge. *Early Child Res Q* [Internet]. 01 Ocak 1998 [kaynak 17 Eylül 2019];13(3):485–99. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885200699800532>
13. Balabanova S, Richter H-P, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, vd. 25-hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* [Internet]. 1984;62(22):1086–90. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01711378>
14. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* [Internet]. 2005;29(1):21–30. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891061804001176>
15. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, Pols HAP, van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* [Internet]. 2004;338(2):143–56. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111904003075>
16. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Menheere P, Cohen Tervaert JW, Hupperts R, vd. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2009;8(7):621–6. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997209000421>
17. Lee YH, Kim J-H, Song GG. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci* [Internet]. 2014;35(12):1947–53. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1868-4>
18. Al-Temaimi RA, Al-Enezi A, Al-Serri A, Al-Roughani R, Al-Mulla F. The Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms with Multiple Sclerosis in a Case-Control Study from Kuwait. *PLoS One* [Internet]. 05 Kasım 2015;10(11): e0142265. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142265>
19. Jiang P, Zhu W-Y, He X, Tang M-M, Dang R-L, Li H-D, vd. Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Childhood Temporal Lobe Epilepsy. *C. 12, International Journal of Environmental Research and Public Health* . 2015.

20. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Sconberg JL, Schmidt LC, vd. Selected vitamin D metabolic gene variants and risk for autism spectrum disorder in the CHARGE Study. *Early Hum Dev.* 2015;91(8):483–9.
21. Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2013;34(1):47–64.
22. Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and autism: Clinical review. *Res Dev Disabil.* 2012;33(5):1541–50.

**INVESTIGATION OF PRIMARY THYROID DYSFUNCTIONS AMONG TYPE-1
AND TYPE-2 DIABETES MELLITUS PATIENTS**

**TİP-1 VE TİP-2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA PRİMER TİROİD
DİSFONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

Ender COSKUNPINAR

Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Assoc. Prof., University of Health Sciences, Hamidiye School of Medicine, Department of Medical Biology

ORCID ID: 0000-0002-1003-5544

Betul Nilgun ENGİN

Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi
Dr., University of Health Sciences, Hamidiye School of Medicine

ORCID ID: 0000-0002-9242-9909

Seymanur TUR

M.Sc., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
M.Sc., University of Health Sciences, Hamidiye School of Medicine, Department of Medical Biology

ORCID ID: 0000-0003-0260-9349

Eylem CAGILTAY

Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Department of Endocrinology and
Metabolic Diseases, Sultan Abdulhamid Han Education and Research Hospital
*Assoc. Prof., University of Health Sciences, Hamidiye School of Medicine, Department of Endocrinology and
Metabolic Diseases, Sultan Abdulhamid Han Education and Research Hospital*

ORCID ID: 0000-0003-3901-4015

ÖZET

Diyabet ve tiroid disfonksiyonları erişkinlerde en sık görülen iki endokrinolojik durumu temsil eder ve aynı hastada aynı anda ortaya çıkabilir. Diyabet, yetersiz insülin sekresyonu ve insülin direnci olan bir hastalık olarak tanımlanır ve hiperglisemi ile karakterizedir. Diyabetin etiyolojisi geniştir, ancak kabaca iki kategoriye ayrılabilir: Tip-1 Diyabet (T1D) ve Tip-2 Diyabet (T2D). Hem T1D hem de T2D'in prevalansının son yıllarda arttığı bildirilmiştir ve diyabet bazen bir salgın olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de Tip-1 ve Tip-2 Diabetes Mellitus (DM) hastalarında tiroid disfonksiyonlarını araştırmak ve diyabete eşlik eden tiroid hastalıkları için risk faktörlerini belirlemektir.

Bu çalışma, ADA "Diyabet Sınıflaması ve Tanısı Kılavuzu"na göre Tip-1 veya Tip-2 DM tanısı alan 18-100 yaş arası toplam 10297 hasta olmak üzere 4275 erkek ve 6022 kadından elde edilen verileri içeren retrospektif bir çalışmadır. Hastaların tıbbi kayıtlarından elde edilen bilgiler, DM tanısındaki, yaşı, cinsiyet, Tip-1 veya Tip-2 DM kesin tanı süresi ve serum TSH,

T4 ve glikolize hemoglobin (HbA1C) düzeylerini içerir. Yapılan test istatistikleri arasında Student's t ve kiskare testi ve regresyon analizi yer aldı.

Hastaların tiroid fonksiyonları aşikâr hipotiroidi (n=287), subklinik hipotiroidi (n=604), ötiroid (n=8715), subklinik hipertiroidi (n=639) ve aşikâr hipertiroidi (n=52) olarak değerlendirildi. Tiroid disfonksiyonlarının kadınlarda daha sık görüldüğü ve insidansının yaşla birlikte arttığı saptandı.

Subklinik tiroid disfonksiyonlarının aşikâr disfonksiyonlardan daha sık görüldüğü ve Diabetes Mellituslu hastalarda tiroid disfonksiyonu gelişiminin yaş ve cinsiyet ile ilişkili olduğu dikkat çekicidir. Elde ettiğimiz veriler sonucunda Diabetes Mellituslu hastaların, özellikle de kadınların, tiroid otoimmünitesi ve disfonksiyonları açısından taranmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, Tiroid disfonksiyonu, Tiroid hormonu anomalileri, HbA1c

ABSTRACT

Diabetes and thyroid dysfunctions represent the two most common endocrinological conditions in adults and they may occur in the same patient at the same time. Diabetes is defined as a disease of insufficient insulin secretion and insulin resistance and is characterized by hyperglycemia. The etiology of diabetes is broad, but it can be roughly divided into two categories: Type1 Diabetes (T1D) and Type2 Diabetes (T2D). The prevalence of both T1D and T2D has been reported to be increasing in recent years, and diabetes is sometimes even considered an epidemic. The aim of this study is to investigate thyroid dysfunctions in patients with Type-1 and Type-2 Diabetes Mellitus (DM) in Turkey and determine the risk factors for thyroid diseases accompanying diabetes.

This is a retrospective study that involved data from 4275 males and 6022 females, a total of 10297 patients aged between 18-100 years who diagnosed with Type-1 or Type-2 DM according to the ADA "Classification and Diagnosis of Diabetes Guideline". Information obtained from patient's medical records includes age at diagnosis of DM and duration of DM gender admission diagnoses as Type-1 or Type-2 DM as definitive diagnosis and serum TSH, T4 and glycated hemoglobin (HbA1C) levels. Testing statistics done included Student's t and chi-square test, and regression analysis.

The thyroid functions of the patients evaluated as: overt hypothyroidism (n=287), subclinical hypothyroidism (n=604), euthyroid (n=8715), subclinical hyperthyroidism (n=639) and overt hyperthyroidism (n=52). It was found that thyroid dysfunctions were more common in women and its incidence increased with age.

It is remarkable that subclinical thyroid dysfunctions were found to be higher than overt dysfunctions, and the development of thyroid dysfunction in patients with Diabetes Mellitus is associated with age and gender. As a result of the data we have obtained, we recommend that patients with Diabetes Mellitus, especially women, should be screened for thyroid autoimmunity and dysfunctions.

Keywords: Diabetes Mellitus, Thyroid Dysfunctions, Thyroid Hormone Abnormalities, HbA1c

GİRİŞ

Tiroid fonksiyon bozukluğu (TD) ve diyabet (DM), farklı popülasyonlar arasında değişken prevalansa sahip, en sık görülen kronik endokrin bozukluklardan ikisidir (1). Diyabetin etiolojisi geniştir ancak kabaca iki kategoriye ayrılabilir: Tip1 Diyabet (T1D) ve Tip2 Diyabet (T2D) (2). T1D ve T2D tedavisinin belirlenmesinde sınıflandırma önemlidir (3). DM'nin prevalansı yetişkin popülasyonda %8,5 seviyelerine ulaşmıştır (4). T1D hastalığı otoimmünite zemininde gelişir ve mutlak insülin eksikliği pankreasın β hücrelerinin harabiyeti sonucu ortaya çıkar ve diyabet hastalarının %5-10'unu kapsarken, T2D hastalığının patogenezi çok daha karmaşıktır. İnsülin direncinin ön planda olduğu T2D hastalığı, farklı tipteki virüsler ve çeşitli toksinler gibi çevresel tetikleyicilerin varlığında ortaya çıkabilir (5). Altta yatan patofizyolojinin karakterizasyonu T1D'de T2D'ye göre daha gelişmiştir. Tip 1 diyabetli hastaların birinci derece akrabalarında yapılan çalışmalardan, iki veya daha fazla otoantikörün kalıcı varlığının, klinik hiperglisemi ve diyabetin neredeyse kesin bir göstergesi olduğu artık açıktır. Hastalığın ilerleme hızı, otoantikörlerin ilk tespit edildiği yaşa, pozitif antikörlerin sayısına, antikörlerin özgüllüğüne ve otoantikör titresine bağlıdır. Glikoz ve A1C düzeyleri diyabetin klinik belirtilerinden çok önce yükselir, bu da diyabetik ketoasidozun (DKA) başlangıcından çok önce tanıyı mümkün kılar. Tip 1 diyabetin üç farklı evresi tanımlanabilir (6,7). Hem T1D hem de T2D'de çeşitli genetik ve çevresel faktörler, klinik olarak hiperglisemi olarak ortaya çıkan β hücre kütlesi ve/veya fonksiyonunda ilerleyici kayıpla sonuçlanabilir. Hiperglisemi meydana geldiğinde, diyabetin tüm türlerine sahip hastalar, ilerleme oranları farklı olsa da, aynı kronik komplikasyonları geliştirme riski altındadır. Gelecekte diyabet için kişiselleştirilmiş tedavilerin tanımlanması, β hücre ölümü veya fonksiyon bozukluğuna giden birçok yolun daha iyi karakterizasyonunu gerektirecektir (6). Hastalığın çeşitli patolojilerden kaynaklanan hiperglisemi, farklı komplikasyonlara neden olur (8). Komplikasyonlar akut ve kronik olarak sınıflandırılır ve yaşamı tehdit edici olabilir. Akut komplikasyonlar arasında diyabetik ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar koma yer alırken, kronik komplikasyonlar nefropati, retinopati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve özellikle alt ekstremitelerde amputasyonlara yol açabilen serebrovasküler olaylar, kalp hastalıkları ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonları kapsayan geniş bir yelpazeye sahiptir (5, 9).

Önceki çalışmalar diyabetik hastalarda TD prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu göstermiştir (10,11). Tiroid hastalıklarının spektrumu oldukça geniştir. Subklinik tiroid hastalıkları, belirgin belirtileri olmayan ve biyokimyasal olarak belirlenen hastalıklardır; ancak özellikle kardiyovasküler sistemde komplikasyonlara neden olabilirler (12). Klinikte en sık görülen otoimmün hastalık grubu otoimmün tiroidittir, bunlar Hashimoto ve Graves hastalıkları olarak bilinir ve çeşitli antikorların varlığında ortaya çıkabilirler (13). Teşhis edilmeyen ve tedavi edilmemiş tiroid hastalıkları metabolik kontrolü kötüleştirebilir, diyabetin yönetimini engelleyebilir ve hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir (14). Subklinik hipotiroidili DM hastalarının nefropati ve kardiyovasküler olaylar gibi komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu ve diyabete eşlik eden hipotiroid hastalığı olan bireylerde erken tiroksin replasman tedavisinin özellikle kardiyovasküler sistemdeki çeşitli komplikasyon risklerini azalttığı önceki çalışmalarda ortaya konmuştur. Subklinik hastalık olmasa bile, TSH düzeyi 2,5 mIU/L'nin üzerinde olan hastalarda, TSH düzeyi yüksek olmayan hastalara kıyasla, ölümcül olabilen retinopati ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi diyabet komplikasyonlarının gelişme riski daha yüksektir (15,16). Bu çalışmanın amacı, Türkiye'deki yetişkin T1D ve T2D hastalarında tiroid fonksiyon bozukluklarını araştırmak, diyabete eşlik eden tiroid hastalıkları için risk faktörlerini belirlemek ve Diabetes Mellitus hastalarında düzenli tiroid taramasının gerekliliğini incelemektir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

2.1. Çalışma dizaynı

Çalışmaya 2016-2021 yılları arasında hastaneye başvurmuş olan, 18-100 yaş arasında 10297 hasta (4275 erkek ve 6022 kadın) dahil edildi. Çalışmada kullanılan veriler; cinsiyet, yaş, TSH, T4 ve HbA1C sonuçlarıdır. Hastaların T4 ve TSH sonuçları düşük, normal ve yüksek olarak kategorize edildi. HbA1C değerleri 5-15 arası olarak belirlendi. Hastaların tiroid fonksiyonları ATA Kılavuzuna göre sınıflandırıldı ve şu şekilde değerlendirildi: T4 düşük ve TSH yüksek olduğunda aşikar hipotiroidi, TSH yüksek ancak T4 normal olduğunda subklinik hipotiroidi, hem TSH hem de T4 sonuçları normal arasında olduğunda ötiroidi TSH düşük ancak T4 normal olduğunda subklinik hipertiroidizm, TSH düşük ve T4 yüksek olduğunda aşikar hipertiroidizm.

2.2. İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS v25.0 programına işlendi ve tanımlayıcı istatistiklerde yüzde, ki-kare analizi, standart sapma ve medyan değerleri kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 4275'i (%41,5) erkek, 6022'si kadın (%58,5) olmak üzere toplam 10297 hasta dahil edildi. Bunlardan 408'ine Tip-1 Diyabet (İnsüline Bağlı Diabetes Mellitus, %4,0) ve 9889'una

Tip-2 Diyabet (İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus, %96,0) tanılı idi. TSH sonuçları 710 hastada (%6,9) düşük, 8696 hastada (%84,5) normal ve 891 hastada (%8,7) yüksek; T4 sonuçları 306 hastada (%3,0) düşük, 9939 hastada (%96,5) normal ve 52 hastada (%0,5) yüksek bulundu. Tiroid fonksiyonları TSH ve T4 değerlerine göre belirlendi ve popülasyonumuzda 1582/10297 hastada (%15,4) tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansı olduğu tespit edildi. Dağılım şu şekildeydi: aşikar hipotiroidizm 287, subklinik hipotiroidizm 604, ötiroid 8715, subklinik hipertiroidizm 639 ve aşikar hipertiroidizm 52. Cinsiyete göre HbA1c ortanca değeri ve HbA1c kategorizasyon dağılımının, hem HbA1c ortanca değerinin hem de "diyabet" kategorisindeki HbA1c yüzdesinin erkeklerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Cinsiyete göre HbA1c ortanca değeri ve HbA1c kategorizasyon dağılımı

	HbA1c Ortalama değer	Normal (n) (HbA1c<5.4)	Prediabetes (n) (HbA1c: 5.5-6.4)	Diabetes (n) (HbA1c>6.5)	Total (n)
Kadın	6	528 (8,7%)	1737 (28,8%)	3757 (62,3%)	6022
Erkek	7,30	291 (6,8%)	959 (22,4%)	3025 (70,7%)	4275
Total		819 (7,9%)	2696 (26,1%)	6782 (65,8%)	10297

Tiroid fonksiyonları ve cinsiyet karşılaştırıldığında kadınlarda hem hipotiroidi hem de hipertiroidinin daha sık görüldüğü ve cinsiyet ile tiroid fonksiyonu arasında anlamlı ilişki olduğu belirlendi (**Tablo 2**).

Tablo 2. Tiroid fonksiyonlarının cinsiyete göre dağılımı

	Overt Hypothyroidism	Subclenic Hypothyroidism	Euthyroid	Subclenic Hyperthyroidism	Overt Hyperthyroidism	Total	p değeri
Erkek	103 (2,4%)	180 (4,2%)	3738 (87,4%)	238 (5,5%)	16 (0,3%)	4275	p<0,001
Kadın	184 (3,0%)	424 (7,0%)	4977 (82,6%)	401 (6,6%)	36 (0,5%)	6022	
Total	287 (2,7%)	604 (5,8%)	8715 (84,6%)	639 (6,2%)	52 (0,5%)	10297	

Yaş ile tiroid fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001) ve yaş arttıkça fonksiyon bozukluğu görülme sıklığında artış olduğu tespit edildi (**Tablo 3**).

Tablo 3. Tiroid fonksiyonlarının yaşa göre dağılımı

Yaş aralığı	Overt Hypothyroidism	Subclenic Hypothyroidism	Euthyroid	Subclenic Hyperthyroidism	Overt Hyperthyroidism	Total
18-29	7 (1,8%)	18 (4,7%)	344 (91,0%)	8 (2,1%)	1 (0,2%)	378

30-39	8 (1,4%)	30 (5,3%)	493 (88,0%)	27 (4,8%)	2 (0,3%)	560
40-49	47 (2,7%)	77 (4,4%)	1476 (86,0%)	101 (5,8%)	14 (0,8%)	1715
50-59	97 (3,2%)	176 (5,8%)	2546 (85,0%)	167 (5,5%)	9 (0,3%)	2995
60-69	73 (2,7%)	168 (6,2%)	2241 (83,4%)	192 (7,1%)	12 (0,4%)	2686
70-79	38 (2,5%)	100 (6,7%)	1231 (83,4%)	94 (6,3%)	13 (0,8%)	1476
80-100	17 (3,4%)	35 (7,1%)	384 (78,8%)	50 (10,2%)	1 (0,2%)	487
Total	287 (2,7%)	604 (5,8%)	8715 (84,6%)	639 (6,2%)	52 (0,5%)	10297

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda tiroid fonksiyonları en sık görüldüğü en nadir olana doğru ötiroid, subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi ve aşikar hipertiroidi olarak kategorize edildi. Ulusal Rehberlik Merkezi (İngiltere) tarafından 2019 yılında yayımlanan bir raporda, hipotiroidizmin Birleşik Krallık nüfusunun %2'sinde ve 60 yaş üstü kişilerin %5'inden fazlasında yaygın olduğu rapor edilmiştir (17). Çalışmamızda hipotiroidizmin tüm popülasyonun yaklaşık %4,2'sinde görüldüğü ve ayrıca ülkemizde 60 yaş üstü kişilerin yaklaşık %4,5'inde sık görüldüğü tespit edildi. Bu açılarından sonuçlarımız tüm popülasyondaki görülme sıklığı açısından Ulusal Kılavuz Merkezi (İngiltere) ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda tespit edilen subklinik tiroid fonksiyon bozukluklarının aşikar olanlara göre daha yüksek olması dikkat çekici olup, fonksiyon bozukluğunun klinik olarak ortaya çıkmadan önce biyokimyasal olarak tespit edilmesi durumunda, aşikar hastalığa ilerlemeden durdurulabileceği ve bu durumun klinik olarak ortaya çıkmadan önce durdurulabileceği düşünülebilir. Tiroid fonksiyon bozukluklarının tedavisi, glisemik indeksi bozan olası metabolik patolojilerin önlenmesi sonucunda diyabet prognozunu kötüleşmesini önleyebilir.

Tiroid fonksiyonları ve cinsiyet karşılaştırıldığında kadınlarda hem hipotiroidinin hem de hipertiroidinin daha sık görüldüğü saptanmıştır (12). 2020 yılında yayınlanan bir makalede Turner C. ve ark. diyabetli hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığının yaşla birlikte arttığını ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (18). Çalışmamızda cinsiyet ile tiroid fonksiyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,001$). Kadınların tiroid fonksiyon bozukluğu açısından risk altında olmasının nedenleri incelendiğinde; Glisemik indekslerinin erkeklere göre daha kötü olabileceği düşünülebilir. T2D hastaları ile yapılan çalışmada Mogre ve ark. bu durumun, kadınların otoimmün hastalıklara yakalanmaya daha yatkın olması nedeniyle geliştiğini ileri sürmüştür (19). ADA,

yeni tanı almış Tip 1 diyabet hastalarının tanı anında ve sonrasında periyodik olarak eşlik eden otoimmün tiroid hastalıklarının gelişme olasılığı açısından düzenli olarak taranmasını önermektedir (3).

Yükselen HbA1c seviyesi, diyabetin klinik başlangıcının ilk göstergesidir ve diyabetik ketoasidozdan çok önce tanıyı mümkün kılar. Çalışmamızda diyabetik hastalarda HbA1c değeri yaşla birlikte artma eğiliminde olmakla birlikte 60 yaşından sonra platoya ulaşmaktadır. Bulgularımıza benzer şekilde Edqvist ve ark. diyabetin başlangıç yaşı ile HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmış ve 15 yaşından önce diyabet tanısı alan kişilerin hba1c düzeylerinin daha ileri yaşta tanı alan kişilere göre daha yüksek olduğunu, her iki grupta da HbA1c'nin 45 yaşına kadar artma eğiliminde olduğunu, ancak bu yaştan sonra hafif düşüşlerle stabil kaldığını rapor etmişlerdir (20).

Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu hem subklinik hipotiroidizmi hem de subklinik hipertiroidizmi içerir. Çeşitli yayınlarda her iki durumun da görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı ve 70 yaşın üzerindeki hastalarda popülasyonun yaklaşık %5'inde bu iki durumdan birinin görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca bu hastaların büyük bir kısmının belirli bir takip sonrasında ötiroid duruma döndüğü, çok az bir kısmının ise aşikar hipotiroidi veya hipertiroidizme ilerlediği bilinmektedir. Ancak T1D tanısı alan hastalarda en sık görülen işlev bozukluğu subklinik hipotiroidizm iken, T2D tanısı alan hastalarda en sık görülen işlev bozukluğu subklinik hipertiroidizmdir. T1D hastalarında bulduğumuz sonuç literatürle uyumlu olup, birçok yayında T1D hastalarında en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğunun hipotiroidizm olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda Diabetes Mellitus hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğu gelişiminin yaş ve cinsiyet ile ilişkili olduğu belirlendi. Hasta grubumuzda en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğunun subklinik hipertiroidi olduğu, bunu subklinik hipotiroidinin takip ettiği belirlendi. Elde ettiğimiz veriler sonucunda Diabetes Mellitus hastalarının özellikle kadınların tiroid otoimmünite ve fonksiyon bozuklukları açısından taranmasını öneriyoruz.

KAYNAKÇA

1. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.
2. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2006 Mar 11;367(9513):847-58. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68341-4. PMID: 16530579.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021.* *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1): S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002. Erratum in: *Diabetes Care.* 2021 Sep;44(9):2182. PMID: 33298413.

4. Agache A, Mustăţea P, Mihalache O, Bobîrca FT, Georgescu DE, Jauca CM, Bîrligea A, Doran H, Pătraşcu T. Diabetes Mellitus as a Risk-factor for Colorectal Cancer Literature Review - Current Situation and Future Perspectives. *Chirurgia (Bucur)*. 2018 Sept-Oct;113(5):603-610. doi: 10.21614/chirurgia.113.5.603. PMID: 30383987.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1(Suppl 1): S67-74. doi: 10.2337/dc13-S067. PMID: 23264425; PMCID: PMC3537273.
6. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017; 66:241–255 5.
7. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38:1964–1974.
8. Serdar MA, Serteser M, Ucal Y, Karpuzoglu HF, Aksungar FB, Coskun A, Kilercik M, Ünsal İ, Özpınar A. An Assessment of HbA1c in Diabetes Mellitus and Pre-diabetes Diagnosis: a Multi-centered Data Mining Study. *Appl Biochem Biotechnol*. 2020 Jan;190(1):44-56. doi: 10.1007/s12010-019-03080-4. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31301010.
9. Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R. Introduction to diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 771:1-11. doi: 10.1007/978-1-4614-5441-0_1. PMID: 23393665.
10. Nederstigt C, Corssmit EP, de Koning EJ, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016 Apr;30(3):420-5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.027. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26868720.
11. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, Kitabchi AE. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1181-5. doi: 10.2337/diacare.26.4.1181. PMID: 12663594.
12. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012 Mar 24;379(9821):1142-54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22273398.
13. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012 Oct;42(2):252-65. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2. Epub 2012 May 29. PMID: 22644837.
14. Elebrashy IN, El Meligi A, Rashed L, Salam RF, Youssef E, Fathy SA. Thyroid dysfunction among type 2 diabetic female Egyptian subjects. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Nov 21; 12:1757-1762. doi: 10.2147/TCRM.S112302. PMID: 27920545; PMCID: PMC5123662.
15. Pappa T, Alevizaki M. Metformin, and thyroid: an update. *Eur Thyroid J*. 2013 Mar;2(1):22-8. doi: 10.1159/000346248. Epub 2013 Jan 19. PMID: 24783035; PMCID: PMC3821496.

- 16.** Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011 Feb;9(1):69-75. doi: 10.1089/met.2010.0026. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21128816.
- 17.** National Guideline Centre (UK). *Monitoring thyroid disease: Thyroid disease: assessment and management: Evidence review F*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Nov. PMID: 35129911.
- 18.** Turner C, Kadiyala S. Reply to LL Mendes et al. *Adv Nutr*. 2020 Jul 1;11(4):1045-1047. doi: 10.1093/advances/nmaa019. PMID: 32666109; PMCID: PMC7360453
- 19.** Mogre V, Abanga ZO, Tzelepis F, Johnson NA, Paul C. Adherence to and factors associated with self-care behaviours in type 2 diabetes patients in Ghana. *BMC Endocr Disord*. 2017 Mar 24;17(1):20. doi: 10.1186/s12902-017-0169-3. PMID: 28340613; PMCID: PMC5366118.
- 20.** Edqvist, J., Rawshani, A., Rawshani, A., Adiels, M., Franzén, S., Bjorck, L., Svensson, A. M., Lind, M., Sattar, N., Rosengren, A.: Trajectories in HbA1c and other risk factors among adults with type 1 diabetes by age at onset. *BMJ open diabetes research & care* (2021). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002187>

**INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF NF- κ BIA ($I\kappa B\alpha$) GENE
POLYMORPHISM AND IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**
NF- κ BIA ($I\kappa B\alpha$) GEN POLİMORFİZMİNİN İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Halime YILDIRIM

M.Sc., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
M.Sc., University of Health Sciences, Hamidiye School of Medicine, Department of Medical Biology

ORCID ID: 0000-0002-9008-7909

Ceren ALBAYRAK

Tıp Öğrencisi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi
Medical Student, University of Health Sciences, Hamidiye School of Medicine

ORCID ID: 0000-0003-1965-0911

Fatma Emre TURAN TAŞOLAR

Göğüs Hastalıkları Uzmanı, Sağlık Bakanlığı Kocaeli Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
Chest Disease Specialist, Ministry of Health Kocaeli City Hospital, Chest Diseases Clinic

ORCID ID: 0000-0002-6625-5685

Ender ÇOŞKUNPINAR

Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Assoc. Prof., University of Health Sciences, Hamidiye School of Medicine, Department of Medical Biology

ORCID ID: 0000-0002-1003-5544

ÖZET

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin (İİP) en yaygın türüdür. Hastalık, interstisyum bölgesinde geri dönüşümsüz skarlaşma ile karakterizedir. İPF, progresif bir klinik seyir göstermektedir. Mortalite ve morbidite oldukça yüksek olmakla birlikte, tanı konduktan sonra ortalama sağ kalım 2-3 yıldır. İPF, 50 yaş ve üzerinde daha sık görülmekte ve hastaların büyük çoğunluğunu erkek bireyler oluşturmaktadır. İPF'yi tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi henüz bulunamamıştır. Akciğer transplantasyonu sağ kalımı arttıran tek tedavi seçeneğidir. İPF'nin İİP'ler başta olmak üzere diğer akciğer hastalıkları ile benzerliği sebebiyle tanısının konması oldukça güçtür. Klinik kullanımda tanı ve prognoz açısından değerlendirilebilecek herhangi bir moleküler biyobelirteç bulunmamaktadır. Özellikle erken tanıda klinik kullanıma sunulabilecek biyobelirteç bulunabilmesi, hastalığın tedavisi için oldukça önem arz etmektedir. Yapılan araştırmalar, NF- κ B sinyal yolağının, pulmoner fibrozisin tedavisinde anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Biz de bu çalışmamızda, İPF ve non-İPF İnterstiyel Akciğer Hastalığı (non-İPF İAH) bulunan bireylerde NF- κ BIA rs696 (3'UTR A→G) polimorfizmini inceleyip klinik verilerle

birleştirerek hastalığın moleküler alt yapısı hakkında daha fazla bilgi elde etmeyi amaçladık. Çalışmaya Kocaeli Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde tanı almış 40-85 yaş arası 39 İPF ve 39 non-İPF İAH ve 51 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Genotiplerin belirlenmesinde PCR-RFLP yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen veriler ve klinik verilerin istatistik değerlendirilmesinde SPSS V.25.0 programı kullanılmıştır. Sonuç olarak, İPF'nin non-İPF İAH (p : 0,0014) ve kontrol (p : 0,017) grubu ile arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca allelik olarak da İPF ile non-İPF İAH arasında istatistik olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p : 0,005). Türk toplumunda NF- κ BIA'nın İPF'nin interstisyel akciğer hastalıkları ile diğer akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabileceği ve erken aşamada tedaviye başlanmasına katkı sağlayabileceği düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, NF- κ BIA, İnterstisyel Akciğer hastalıkları.

ABSTRACT

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is the most common type of Idiopathic Interstitial Pneumonia (IIP). The disease is characterized by irreversible scarring in the interstitium area. IPF shows a progressive clinical course. Along with mortality and morbidity are quite high, the average survival after diagnosis is 2-3 years. IPF is more common in people aged 50 and over, and the majority of patients are male. A treatment that can completely eliminate IPF has not yet been found. Lung transplantation is the only treatment option that improves survival. Diagnosis of IPF is very difficult due to its similarity with other lung diseases, especially IIPs. There is no molecular biomarker that can be evaluated in terms of diagnosis and prognosis in clinical use. Finding biomarkers that can be put into clinical use, especially in early diagnosis, is very important for the treatment of the disease. The studies suggest that the NF- κ B signaling pathway may play a key role in the treatment of pulmonary fibrosis. In this study, we aimed to obtain more information about the molecular infrastructure of the disease by examining the NF- κ BIA rs696 (3'UTR A \rightarrow G) polymorphism in individuals with IPF and non-IPF Interstitial Lung Diseases (non-IPF ILD) and combining it with clinical data. The study included 39 IPF and 39 non-IPF ILD patients and 51 healthy individuals between the ages of 40-85, who were diagnosed at Kocaeli City Hospital Chest Diseases Clinic. The PCR-RFLP method was used to determine the genotypes. SPSS V.25.0 program was used in the statistical evaluation of the obtained data and clinical data. As a result, a statistically significant difference was found between IPF and non-IPF ILD (p : 0,0014) and control (p : 0,017) groups. In addition, a statistically significant difference was found between IPF and non-IPF ILD as an allelic (p : 0,005). It is thought that NF- κ BIA can be used in the differential diagnosis of IPF, interstitial lung diseases and other lung diseases in the Turkish population and may contribute to the initiation of treatment at an early stage.

Keywords: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, NF- κ BIA, Interstitial Lung Diseases.

GİRİŞ

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), akciğerde geri dönüşümsüz skarlaşma ile karakterize, progresif bir solunum yolları hastalığıdır. Akciğerde interstisyel ve alveolar boşluklarda ekstrasellüler matriksin aşırı birikmesi ile alveolar epiteliyal hücreler tahribata uğramakta ve bu da solunum yetmezliğine yol açmaktadır (Spek ve Duitman, 2020; Lv ve ark., 2019). Hastalara İPF tanısı klinik, radyolojik ve patolojik bulguların değerlendirilmesi ile konmaktadır (Marinescu ve ark., 2022). İPF, erkek bireyleri daha çok etkilemekle beraber, 50-60 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir (López-Ramírez ve ark., 2018; Jalbert ve ark., 2022). Hastalığın insidansı 0,09-1,30/10,000 iken, prevalansı 0,33-4,51/10,000 olarak belirlenmiştir (Maher ve ark., 2021).

İPF hastalığında tanımlanmış risk faktörleri sigara kullanımı, metal veya talaş maruziyeti, genetik yatkınlık, ilerleyen yaş ve benzeri etmenlerdir (Kuwano ve ark., 2016; Raghu ve ark., 2022). İPF'nin familial (FPF) ve sporadik formları bulunmakta, familial formun daha erken yaşta görülmesi dışında klinik ve histolojik olarak sporadik İPF'den ayırımının yapılması güçtür (Zhou ve Wang, 2016; Zaman ve Lee, 2018).

İPF derecelendirilmesinde global olarak kabul gören bir skorlama sistemi bulunmamakla beraber, klinik seyrin takibi için en yaygın sınıflandırma sistemi cinsiyet, yaş ve fizyoloji (GAP) indeksini içeren yöntemdir. Fakat GAP indeksinin tahmini değeri klinik parametrelerin sınırlılığı nedeniyle klinisyenleri zorlamaktadır. Bu da klinik anlamda progresyonu ön görmede yeni prognostik araçlar kullanılması zorunluluğunu ortaya koymaktadır (Suzuki ve ark., 2021). Hastalığın progresyonunun yavaşlatılması ve akut alevlenme gibi kötü progresyona sebep olabilecek olayların ve hospitalizasyonun ertelenmesinde etkin Nintedanib ve Pirfenidon anti-fibrotik ajanları kullanılmaktadır (Maher ve Strek, 2019; Guo ve ark., 2023).

Hastalığın ortaya çıkmasına sebep olan asıl neden tam olarak bilinmemekte, buna karşın genetik ve epigenetik faktörlerin patogenezi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (Tirelli ve ark., 2022; Effendi ve Nagano, 2023). Hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülen çok sayıda aday biyobelirteç tanımlanmıştır. İPF patogenezi önerilen aday biyobelirteçler alveolar epiteliyal hücrelerde işlev bozukluğu, immün mekanizma ve fibrojenesis ile ilişkilidir (Ley ve ark., 2014; Chen ve ark., 2023).

İPF hastalarına çoğu zaman astım ya da KOAH tanısı konulması veya UIP paternine sahip diğer İİP'lerden ayırımının zor olması, hastaların erken dönemde tedavi almasını engellemektedir. Semptomların benzerliği bu durumu kaçınılmaz hale getirmekte, hastalar tanı konduktan sonra ortalama 5 yıl içerisinde kaybedilmektedir. Günümüzde halen erken dönemde tanı konmasını sağlayacak olan ve rutinde tüm Dünya'nın kabul gördüğü bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Literatürde İAH'da NF-κBIA rs696 (3'UTR A→G) polimorfizminin çalışıldığı bir makale bulunmamaktadır. Bu çalışmada, İPF hastalarında rs696 gen varyantının

non-İPF İAH hastalarından farklı olup olmadığının tespit edilmesi ve özellikle tanıda kullanılabilecek bir biyobelirteç keşfi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Katılacak Olan Gönüllüler Seçimi ve Örneklerinin Elde Edilmesi

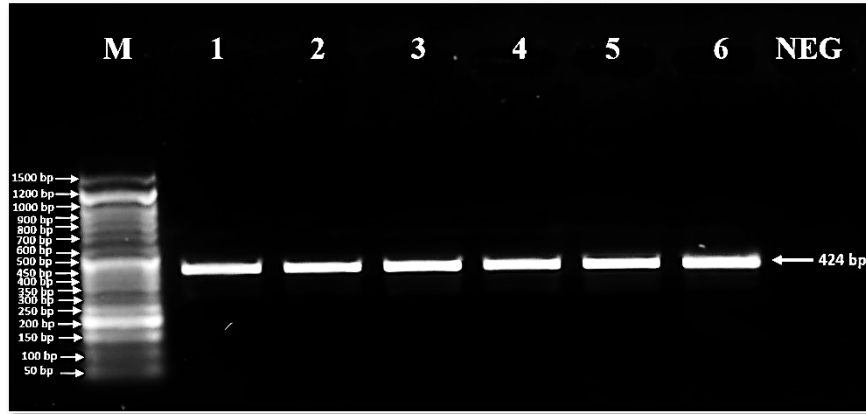
Çalışmaya Kocaeli Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde tanı almış 40-85 yaş arası 39 İPF, 39 non-İPF İAH'lı hasta ve 51 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilmek istenen gönüllülerin bilgilendirilmiş onamı alınmıştır. Örneklem sayısı G*Power (V.3.1.9.4) analiz programı ile belirlenmiştir (effect size (d), 0,65; α err prob, 0,05; Power (1- β err prob); 0,80). İPF ve non-İPF İAH grubuna dahil edilen hastaların klinik, radyolojik (Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi; YÇBT veya Akciğer grafisi), patolojik bulguları (kriyobiyopsi, VATS biyopsi, BAL analizi) ve Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) değerlendirilerek tanıları konmuştur. Sağlıklı bireylerin herhangi bir akciğer hastalığına sahip olup olmadığını ortaya koymak için göğüs röntgeni radyografisi ve SFT uygulanmıştır.

Periferik kandan DNA İzolasyonu

Gönüllülerden elde edilen, EDTA'lı tüplerdeki periferik kanın 200 μ l'si kit protokolüne uygun bir şekilde (High Pure PCR Template Preparation Kit, Cat. No.11796828001, Roche Applied Sciences, Germany) genomik DNA izolasyonu için kullanılmıştır. İzole edilen DNA'ların saflık ve konsantrasyon analizi spektrofotometrik ölçüm cihazıyla (DENOVIK DS-11 FX) yapılmıştır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi ile rs696 Gen Bölgesinin Çoğaltılması

NF- κ BIA rs696 gen bölgesinin çoğaltılması üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir (Taq DNA Polymerase, Cat No. EQ005-01, Elk Biotechnology). Çoğaltılmak istenen 424 baz çiftlik (bp) bölge için tasarlanan primerler Forward: 5'-GGCTGAAAGAACATGGACTTG-3' Reverse: 5'-GTACACCATTACAGGAGGG-3' şeklindedir. PCR koşulları, Ön Denatürasyon; 95⁰C'de 5 dk. (1 döngü), Denatürasyon; 94⁰C'de 30 sn., Annealing (Primerlerin Bağlanması) 58⁰C'de 30 sn., Elongasyon (Zincirin Uzaması) 72⁰C'de 30 sn. (35 döngü), Son Elongasyon; 72⁰C'de 10 dk. (1 döngü) ve Cooling; 4⁰C'de continuous şekilde ayarlanmıştır (Thermal Cycler, Cat No. TCST-9612 / TCST-9622, Blue-Ray Biotech Corp., Taiwan). PCR ürünleri %2'lik jel hazırlanarak 90V elektrik akımında 500mA'de 1 saat yürütülerek ilgili bölgenin amplifikasyonu görselleştirilmiştir (Şekil 1).

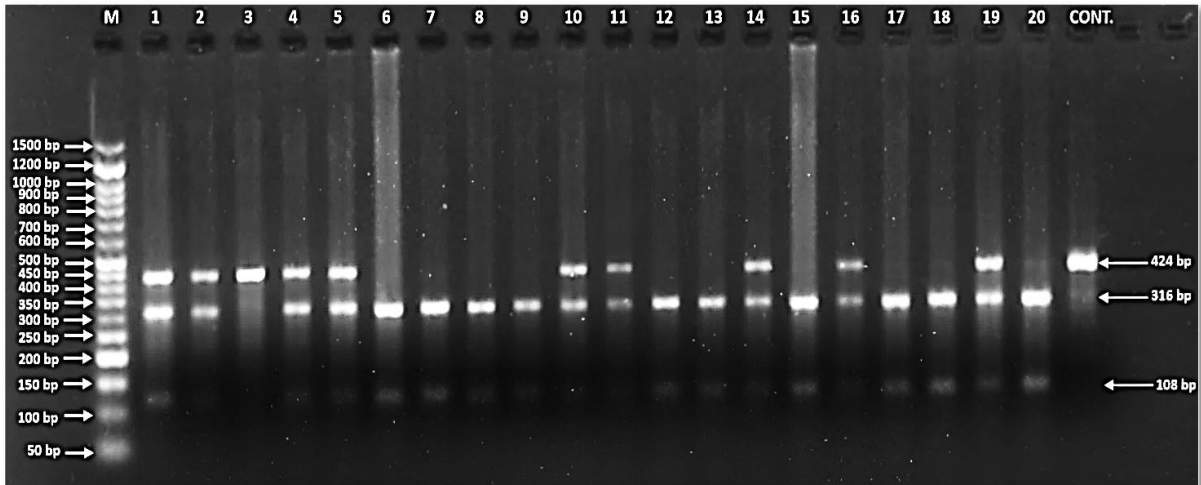


Şekil 1. NF-κBIA rs696 (3'UTR A→G) polimorfizmi PCR görüntüsü.

M; marker (50-1500 bp); bp; baz çifti, NEG; negatif kontrol. Marker boyutu, 50-1500 bp.

Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Yöntemi ile Genotip Analizi

Genotiplerin saptanması amacıyla PCR ürünleri, bölgeye özgü BsuRI (HaeIII) restriksiyon enzimiyle (BsuRI (HaeIII) restriction enzyme, Cat No. ER0151, Thermofischer Scientific, UK) 37°C'de 16 saat inkübe edilerek amplikonların fragmentasyonu gerçekleştirilmiştir. Enzim kesim sonuçları %2'lik jel hazırlanarak 70V elektrik akımında 500mA'de 1,5 saat yürütülerek genotipler belirlendi (Şekil 2).



Şekil 2. NF-κBIA geninde rs695 polimorfizminin restriksiyon analizi jel görüntüsü.

6, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 17, 18 ve 20. kuyucuklar homozigot mutant GG genotipi; 3.kuyucuk wild-type AA genotipi; 1, 2, 4, 5, 10, 11,14,16, ve 19.kuyu ise heterozigot G/A genotipini göstermektedir. Marker boyutu, 50-1500 bp.

İstatistik Analiz

Verilerin analizi için SPSS (V.25.0) programı kullanılmıştır. Klinik veriler ve polimorfizm tarama sonuçları Ki-kare, One-way ANOVA, Pearson correlation ve Student-t testleri ile

değerlendirilmiştir. İPF'nin non-İPF İAH ve kontrol grubu ile karşılaştırma sonuçları için istatistik anlamlılık değeri $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Klinik, radyolojik ve patolojik bulgular ışığında İPF tanısı alan 39 hasta bulunurken, non-İPF İAH grubuna giren bireylerin 10'u Hipersensivite pnömonisi (HP), 13'ü Sarkoidoz, 4'ü Non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP), 2'si Romatoid Artrit-İlişkili İAH (RA-İAH), 1'i Kronik Eozinofilik Pnömoni (KEP), 2'si Sjögren, 1'i Eozinofilik Akciğer Hastalığı (EAH) ve 6'sı İnterstisyel Akciğer Anomalisi (İAA) tanısı almıştır.

Grupların yaş dağılımlarına göre 50 yaş üstü 37 İPF, 26 non-İPF İAH ve 24 sağlıklı birey bulunurken, 50 yaş altı bireylerin 2'si İPF, 11'i non-İPF İAH ve 27'si sağlıklı olarak tespit edilmiştir ($p > 0,001$). Bireylerin cinsiyet dağılımları incelendiğinde, 9 kadın ve 30 erkek İPF, 20 kadın ve 19 erkek non-İPF İAH, 18 kadın ve 33 erkek sağlıklı birey olduğu tespit edilmiştir ($p: 0,034$).

İPF hastalarının FEV1% değeri ortalama 76,642 iken (Standart sapma (SS): 19,422), FVC% 72,880 (SS: 18,591) ve FEV1/FVC değeri 107,67 (SS: 3,055) şeklinde bulunmuştur. Non-İPF İAH gurubunun FEV1% değeri ortalaması 73,335 (SS: 19,117), FVC% 71,390 (SS: 20,035) ve FEV1/FVC değeri 99,43 (SS: 12,354) olarak bulunmuştur.

İPF'li bireylerin 20'sinin sigara kullanım öyküsü bulunmakta (%51,28), 6'sı ise halen sigara kullanmaktaydı (%15,38). İPF vakalarının GAP indeksi değerlendirmeleri neticesinde 1.Evre 16, 2. Evre 19 ve 3. Evre 1 hasta tespit edilmiştir.

rs695 bölgesi genotip analiz sonuçları neticesinde İPF ve kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş ($p: 0,017$), ancak allel dağılımları değerlendirildiğinde herhangi bir anlamlılık bulunmamıştır ($p: 0,518$). Bunun yanında, İPF grubunda en çok görülen genotip heterozigot G/A (%66,667) iken, kontrol grubunda ise en çok homozigot G/G (%41,176) genotip görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. rs696 gen varyantı sonuçlarının İPF ve kontrol grubu karşılaştırması.

	İPF		KONTROL		p değeri
	n	%	n	%	
GENOTİP					
G/G	7	17,949	21	41,176	0,017
G/A	26	66,667	19	37,255	
A/A	6	15,385	11	21,569	
ALLEL					
G	40	51,282	61	59,804	0,518
A	38	48,718	41	40,196	

* $p \leq 0,05$, A/A; homozigot wild-type, G/G; homozigot mutant, A/G; heterozigot.

İPF ve non-İPF İAH rs696 gen varyantı analizlerine göre, genotip analizi (p : 0,0014) ve allel dağılımları (p : 0,005) açısından iki grup arasında anlamlılık tespit edilmiştir. Non-İPF İAH gurubunda ise en çok görülen fenotipi G/G oluşturmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2. rs696 gen varyantı sonuçlarının İPF ve non-İPF İAH grubu karşılaştırması.

	İPF		non-İPF İAH		p değeri
	n	%	n	%	
GENOTİP					
G/G	7	17,949	21	53,846	0,0014
G/A	26	66,667	15	38,462	
A/A	6	15,385	3	7,692	
ALLEL					
G	40	51,282	57	73,077	0,005
A	38	48,718	21	26,923	

* $p \leq 0,05$, A/A; homozigot wild-type, G/G; homozigot mutant, A/G; heterozigot.

Non-İPF İAH ile sağlıklı kontrollerin genotipleme (p : 0,173) ve allel dağılımları (p : 0,063) açısından istatistik anlamlılık bulunmamıştır.

TARTIŞMA

İnflamasyon, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi süreçlerin kontrolünde görev alan Nükleer faktör kappa-B (NF- κ B), dimerik DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörleri ailesi olarak bilinmektedir. Önceki çalışmalar NF- κ B sinyal yolağının, pulmoner fibrozisin tedavisinde anahtar rol oynayabileceği konusunda görüşler içermektedir (Liu ve ark., 2019). İPF hastalığında microarray yöntemi ile deregüle genlerin incelendiği bir çalışmada, NF- κ B1'in regülatör transkripsiyonel genler arasında olduğu belirtilmiştir (Ullah ve ark., 2019).

Kromozom 14 üzerinde bulunan NF- κ BIA (NF- κ B Inhibitor Alpha), I κ B α proteinini kodlayan genidir. Bu gen ile ilişkili bazı polimorfizmlerin, inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalıkta rolü olabileceği öne sürülmüştür (Arslan ve ark., 2015; Seidi ve ark., 2018). Genomda fonksiyonel bir etkiye neden olan NF- κ BIA 3' UTR A \rightarrow G (rs696) polimorfizminin inflamatuvar hastalıklar ve kanser ile bağlantısı olduğu gösterilmiştir (Gazdar, 2007). rs696 A>G gen varyantı, miR449a'nın tanıma bölgesinde yer almaktadır. rs696 gen polimorfizmleri PCR-RFLP yöntemi kullanılarak kolorektal kanser kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve genotipik olarak iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Simonian ve ark., 2018). Literatürde İPF ve rs696 gen varyantı ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamasına karşın, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve Akciğer Kanseri gibi respiratuvar hastalıklarda NF- κ BIA 3' UTR A \rightarrow G gen polimorfizmini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Çin populasyonunda NF κ B1: -94del>insATTG, NF κ B2: -2966G>A ve I κ B α : -826C>T, 2758G>A gen polimorfizmlerinin akciğer kanseri ve KOAH riski açısından değerlendirilmesi sonucunda 2758AA genotipi taşımanın akciğer kanseri riskini arttırabileceği, NF κ B1 ve I κ B α gen varyantlarının hem KOAH hem de Akciğer Kanseri

akciğer inflamasyonu mekanizması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Huang ve ark., 2013). NF- κ B1-94ins/delATTG ve NF- κ BIA 3'UTR A→G gen polimorfizmlerinin Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) riski ile bağlantısı incelendiğinde, NF- κ B1 94ins/delATTG promotör polimorfizmi ve DD genotipinin Türk popülasyonunda KHDAK için risk faktörü olabileceği rapor edilirken, NF- κ BIA 3'UTR A→G polimorfizmi ile kanser arasında bir ilişki görülmemiştir (Oltulu ve ark., 2014). İnflamasyonun temel düzenleyicisi olarak NF- κ B sinyal yolağı, COVID-19 şiddetinde rol oynamaktadır. NF- κ B1 rs28362491, NF- κ BIA rs696 ve NF- κ B1Z rs3217713 bölgelerini içeren NF- κ B gen varyantlarının COVID-19 şiddeti gelişim riski ile ilişkili olabileceği ve rs696 GG genotiplerinin hastalarda daha çok görüldüğü belirtilmiştir (Cambor ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda ise NF- κ BIA 3'UTR A→G polimorfizmi bakımından İPF'nin, non-İPF İAH ve kontrol grubundan farklı olduğu ortaya konmuştur.

Bu çalışmalar, hastalık riski değerlendirmesi, tanı konması ve prognozun ön görülmesinde NF- κ BIA 3'UTR A→G (rs696) gen polimorfizminin moleküler biyobelirteç olma potansiyelini göstermektedir.

SONUÇ

İPF, UIP paterni varlığı ile karakterize ölümcül bir fibrozan akciğer hastalığıdır. UIP paterninin sadece İPF'ye özgü olmayışı ve hastalığın diğer solunum hastalıkları fenotipiyle örtüşebilmesi sebebiyle tanının erken konması çoğu zaman mümkün olmamaktadır. İPF'ye özgü bir diyagnostik biyobelirteç keşfi, tedaviye erken başlanarak hastaların yaşam kalitelerinin yükseltilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, NF- κ BIA 3'UTR A→G polimorfizminin İPF tanısı için rutinde kullanılacak bir moleküler biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Arslan, S., Korkmaz, Ö., Özbilüm, N., & Berkan, Ö. (2015). Association between NF- κ B1 and NF- κ BIA polymorphisms and coronary artery disease. *Biomedical reports*, 3(5), 736-740.
- Cambor, D. G., Miranda, D., Albaiceta, G. M., Amado-Rodríguez, L., Cuesta-Llavona, E., Vázquez-Coto, D., et al. (2022). Genetic variants in the NF- κ B signaling pathway (NFKB1, NFKBIA, NFKBIZ) and risk of critical outcome among COVID-19 patients. *Human immunology*, 83(8-9), 613-617.
- Chen, M., Zhang, Y., Adams, T., Ji, D., Jiang, W., Wain, L. V., et al. (2023). Integrative analyses for the identification of idiopathic pulmonary fibrosis-associated genes and shared loci with other diseases. *Thorax*, 78(8), 792-798.

- Effendi, W. I., & Nagano, T. (2023). Epigenetics Approaches toward Precision Medicine for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Focus on DNA Methylation. *Biomedicines*, 11(4), 1047.
- Gazdar, A. F. (2007). DNA repair and survival in lung cancer—the two faces of Janus. *New England journal of medicine*, 356(8), 771-773.
- Guo, H., Sun, J., Zhang, S., Nie, Y., Zhou, S., & Zeng, Y. (2023). Progress in understanding and treating idiopathic pulmonary fibrosis: recent insights and emerging therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 14.
- Huang, D., Yang, L., Liu, Y., Zhou, Y., Guo, Y., Pan, M., et al. (2013). Functional polymorphisms in NFκB1/κBα predict risks of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in Chinese. *Human genetics*, 132, 451-460.
- Jalbert, A. C., Siafa, L., Ramanakumar, A. V., & Assayag, D. (2022). Gender and racial equity in clinical research for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 59(3).
- Kalafatis D, Gao J, Pesonen I, Carlson L, Sköld CM, Ferrara G (2019) Gender differences at presentation of idiopathic pulmonary fibrosis in Sweden. *BMC Pulmonary Medicine* 19(1):222. doi:10.1186/s12890-019-0994-4.
- Kuwano, K., Araya, J., & Hara, H. (2016). Epidemiology and Risk Factors of IPF: Can We Dare to Ask, “What Are the Possible Causes?”. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Advances in Diagnostic Tools and Disease Management*, 11-25.
- Ley, B., Brown, K. K., & Collard, H. R. (2014). Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307(9), L681-L691.
- Liu, B., Rong, Y., Sun, D., Li, W., Chen, H., Cao, B., & Wang, T. (2019). Costunolide inhibits pulmonary fibrosis via regulating NF-κB and TGF-β1/Smad2/Nrf2-NOX4 signaling pathways. *Biochemical and biophysical research communications*, 510(2), 329-333.
- López-Ramírez, C., Suarez Valdivia, L., & Rodríguez Portal, J. A. (2018). Causes of pulmonary fibrosis in the elderly. *Medical Sciences*, 6(3), 58.
- Lv, M., Liu, Y., Ma, S., & Yu, Z. (2019). Current advances in idiopathic pulmonary fibrosis: The pathogenesis, therapeutic strategies and candidate molecules. *Future medicinal chemistry*, 11(19), 2595-2620.
- Maher, T. M., & Streck, M. E. (2019). Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respiratory research*, 20(1), 1-9.
- Maher, T. M., Bendstrup, E., Dron, L., Langley, J., Smith, G., Khalid, J. M., et al. (2021). Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory research*, 22(1), 1-10.
- Marinescu, D. C., Raghu, G., Remy-Jardin, M., Travis, W. D., Adegunsoye, A., Beasley, M. B., et al. (2022). Integration and application of clinical practice guidelines for the

- diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 162(3), 614-629.
- Oltulu, Y. M., Coskunpinar, E., Ozkan, G., Aynaci, E., Yildiz, P., Isbir, T., & Yaylim, I. (2014). Investigation of NF- κ B1 and NF- κ B1A gene polymorphism in non-small cell lung cancer. *BioMed research international*, 2014.
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., Thomson, C. C., Inoue, Y., Johkoh, T., et al. (2022). Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205(9), e18-e47.
- Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. (2018) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci (Basel)* 6(4). doi: 10.3390/medsci6040110.
- Seidi, A., Mirzaahmadi, S., Mahmoodi, K., & Soleiman-Soltanpour, M. (2018). The association between NFKB1-94ATTG ins/del and NFKB1A 826C/T genetic variations and coronary artery disease risk. *Molecular Biology Research Communications*, 7(1), 17.
- Simonian, M., Mosallayi, M., Miraghajani, M., Feizi, A., Khosravi, S., Salehi, A. R., et al. (2018). Single nucleotide polymorphism rs696 in miR449a binding site of NFKB1A gene is correlated with risk of colorectal cancer. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 11(1), 48.
- Spek, C. A., & Duitman, J. (2020). Idiopathic pulmonary fibrosis: do scientists focus on publishing rather than on clinical relevance?. *European Respiratory Journal*, 55(6).
- Strek ME (2020) Gender in idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis: time to address unconscious bias. *Thorax* 75(5):365-366. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214569.
- Suzuki, Y., Mori, K., Aono, Y., Kono, M., Hasegawa, H., Yokomura, K., et al. (2021). Combined assessment of the GAP index and body mass index at antifibrotic therapy initiation for prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Scientific Reports*, 11(1), 18579.
- Tirelli, C., Pesenti, C., Miozzo, M., Mondoni, M., Fontana, L., & Centanni, S. (2022). The genetic and epigenetic footprint in idiopathic pulmonary fibrosis and familial pulmonary fibrosis: a state-of-the-Art review. *Diagnostics*, 12(12), 3107.
- Ullah, M. A., Sarkar, B., Araf, Y., Islam Prottoy, M. N., Saha, A., Jahan, T., et al. (2019). Integrated Bioinformatic Approach to Identify Potential Biomarkers against Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *medRxiv*, 2019-12.
- Zaman, T., & Lee, J. S. (2018). Risk factors for the development of idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Current pulmonology reports*, 7, 118-125.
- Zhou, W., & Wang, Y. (2016). Candidate genes of idiopathic pulmonary fibrosis: current evidence and research. *The Application of Clinical Genetics*, 9, 5-13.

**miR124-5p STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİNDE YENİ BİR ADAY
BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

miR124-5p IN THE TREATMENT OF STATUS EPILEPTICUS COULD IT BE A NEW
CANDIDATE BIOMARKER?

Hava YILDIRIM

Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
*Dr., University of Health Sciences, Hamidiye Health Sciences Institute, Department of Medical Biology,
Istanbul*

ORCID ID: 0000-0002-4234-7155

Cumaali DEMİRTAŞ

Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
Dr., University of Health Sciences, Hamidiye Health Sciences Institute, Department of Physiology, Istanbul

ORCID ID: 0000-0001-5226-6730

Mehmet YILDIRIM

Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
Prof. Dr., Health Sciences University Hamidiye Medical Faculty, Department of Physiology, Istanbul

ORCID ID: 0000-0003-1798-5478

Ender COŞKUNPINAR

Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
*Assoc. Prof. Dr., Health Sciences University Hamidiye Medical Faculty, Department of Medical Biology,
Istanbul*

ORCID ID: 0000-0002-1003-5544

ÖZET

MikroRNA'lar (miRNAs) posttranskripsiyonel seviyede negatif gen düzenleyiciler olarak rol oynayan kısa RNA dizileridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ekspresyonu değişen miRNA'ların epileptik nöbetlerin oluşumu ve nöbet kaynaklı nöronal ölümden önemli bir etken olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada deneysel status epileptikus (SE) modelinde politerapi şeklinde kullanılan antiepileptik ilaçların, epilepsi ile ilişkilendirilen miRNAların biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyellerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sprague-Dawley sıçanlarda lityum-pilokarpin ile SE modeli oluşturulan gruplara midazolam (MDZ) ve MDZ ile ikinci basamak tedavide kullanılan lakosamid (LCM), valproik asit (VPA) veya fosfenitoin (fPHT) kombinasyonları uygulandı. Tek ve çoklu ilaç uygulaması yapılan, her birinde 7 örnek olan toplam 6 gruptaki 42 örnek ile çalışma tamamlandı. Moleküler genetik deneyler PCR Array yöntemi ile yapıldı.

miRNA ekspresyon seviyeleri 3 tekrar ile belirlendi. rno-miR-324-3p'nin MDZ grubunda downregüle ($p=0,0473$) olduğu, hsa-miR-124-5p'nin, MDZ+fPHT grubunda upregüle olduğu ($p=0,0495$) bulundu. miR-139-5p'nin MLZ+fPHT gruplarında upregüle ($p=0,0181$); hsa-miR-199a-5p'nin MDZ+fPHT grubunda ($p=0,0470$) upregüle oldukları bulundu.

Ekspresyon değişikliği tespit edilen miRNA'ların SE'ta midazolam uygulanması ile biyobelirteç olarak kullanılabileceği ortaya konulmuştur. MDZ+fPHT grubunda upregüle olduğu tespit edilen miR-124-5p tedaviye yanıtın en iyi göstergesi olarak öne çıkmaktadır. Deregülasyonu ortaya konan genlerin biyobelirteç olarak kullanımı ile bu genlerin çoklu ilaç tedavileri ile SE hastalarında kişiye özgü tedavilerin düzenlenebilmesi mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik, Benzodiazepin, Biyomarkır, miRNA, Status epilepticus

ABSTRACT

MicroRNAs (miRNAs) are short RNA sequences that act as negative gene regulators at the posttranscriptional level. In recent studies, it has been reported that miRNAs with altered expression are an important factor in the occurrence of epileptic seizures and seizure-induced neuronal death. In this study, it was aimed to determine the potential of antiepileptic drugs used in the form of polytherapy in the experimental status epilepticus (SE) model and the miRNAs associated with epilepsy to be used as biomarkers.

Midazolam (MDZ) and MDZ combinations with lacosamide (LCM), valproic acid (VPA) or fosphenytoin (fPHT), which are used in second-line treatment, were administered to the groups in which the SE model was created with lithium-pilocarpine in Sprague-Dawley rats. The study was completed with 42 samples in a total of 6 groups, 7 samples in each, with single and multiple drug application. Molecular genetic experiments were performed with the PCR Array method.

miRNA expression levels were determined in 3 replicates. rno-miR-324-3p was found to be downregulated in the MDZ group ($p = 0.0473$). hsa-miR-124-5p was found to be upregulated in the MDZ+fPHT group, ($p=0.0495$). miR-139-5p was upregulated in MLZ+fPHT groups ($p=0.0181$); hsa-miR-199a-5p was found to be upregulated in the MDZ+fPHT group ($p=0.0470$).

It has been demonstrated that miRNAs with expression changes can be used as a biomarker in SE with midazolam administration. miR-124-5p, which was found to be upregulated in the MDZ + fPHT group, stands out as the best indicator of response to treatment. With the use of deregulated genes as biomarkers, it will be possible to organize personalized treatments in SE patients with multi-drug treatments of these genes.

Keywords: Antiepileptic, Benzodiazepine, Biomarker, miRNA, Status epilepticus

GİRİŞ

1. EPİLEPSİ

1.1. Epilepsinin Tanımı

Dünya çapında 70 milyondan fazla insanı etkileyen epilepsi, spontan epileptik nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlık ile karakterize, yaygın nörolojik bir hastalıktır (Thijs ve ark., 2019). Epilepsinin en güncel tanımı 2014 yılında ILAE' tarafından yapılmıştır. ILAE'ya göre epilepsi 3 koşuldan en az birisi ile tanımlanmaktadır: 1) 24 saatten fazla arayla meydana gelen en az iki provoke edilmemiş nöbet; 2) provoke edilmemiş bir nöbet ve sonraki on yıl içinde meydana gelen iki provoke edilmemiş nöbetten sonra genel tekrarlama riskine sahip başka nöbet olasılığı (en az %60); 3) epilepsi sendromu tanısı. Epilepsi çok sayıda nörobiyolojik, bilişsel ve psikososyal sonuçlara sahiptir (Fisher ve ark., 2014).

1.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi, nörolojik bozukluklar arasında üçüncü en yaygın hastalıktır (Devinsky ve ark., 2018). Düşük ve orta gelirli ülkelerde epilepsinin hem prevalans hem de insidansı yüksek gelirli ülkelere göre daha yüksek bir eğilim göstermekle birlikte, dünya genelinde ortalama epilepsi prevalansının 1.000 kişide 6.4 vaka ve yıllık insidansının ise 100.000 kişide 67.8 vaka olduğu tespit edilmiştir (Fiest ve ark., 2017). Serebrovasküler hastalık yaşlılarda en sık görülen risk faktörüdür (Thijs ve ark., 2019; Chen ve ark., 2018).

1.3. Epilepsinin Patofizyolojisi

Epileptogenez sürecine ilişkin mekanizmalar, nöronal devrelerde işlev bozukluğuna yol açan moleküler ve yapısal değişiklikleri kapsamaktadır (Devinsky ve ark., 2018). Nörolojik fonksiyon bozukluğu çoğunlukla spontan nöbetlerin ortaya çıkmasından önce meydana gelmektedir ve epilepsi ile komorbidit bazı problemlerin altında bazı ortak mekanizmalar yatabilmektedir (Ravizza ve ark., 2017). Status epileptikusun başlangıcından birkaç dakika sonra tespit edilebilen mikroglia aktivasyonu, epileptogenez sırasında meydana gelen en erken hücrel olaylardan biridir (Eyo ve ark., 2017). Mikroglialar nöbet kaynaklı nörodejenerasyonla ilişkilendirilmiştir (Dubé ve ark., 2010).

1.4. Satus Epileptikus

ILAE status epileptikus, nöbetin kendi kendini sınırlamasından sorumlu mekanizmaların başarısızlığından veya atipik olarak uzun süreli nöbetlere yol açan mekanizmaların başlamasından kaynaklanan bir durum olarak tanımlamıştır. Status epileptikus 10-30/100.000 düzeyinde bir insidansa sahiptir ve yoğun bakım ünitelerine yapılan başvuruların en az %1'lik bölümünü oluşturmaktadır (Sanchez ve Rincon, 2016). Tıbbi komorbiditeye, nonkonvulsif status epileptikusun varlığına ve nöbetlerin nedenine bağlı olarak %8-65 düzeyinde bir

mortalite oranı sergileyebilmektedir (Brophy ve ark., 2012). Status epileptikus gelişiminde çok sayıda moleküler ve hücrenel süreç yer almakla birlikte temel sorun endojen mekanizmaların bir nöbeti sonlandırmadaki yetersizliğidir. Bu yetersizlik bir nöbet sırasındaki aşırı düzeydeki anormal uyarılmadan veya endojen inhibitör mekanizmaların kaybindan kaynaklanabilmektedir (Betjemann ve Lowenstein, 2015).

2. miRNA

2.1. miRNA'ların Tanımı

Mikro RNA'lar (miRNA), 18-25 nükleotid uzunluğunda, küçük, tek sarmallı, DNA'dan kopyalanan ve proteine çevrilmek yerine diğer genlerin protein sentezine ilişkin işlevlerini düzenleyen bir RNA formudur (Ying ve ark., 2018). Epigenetik düzenlenme, aralarında sıkı iş birliği olan DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları şeklinde iki kategoride gerçekleşmektedir (Moutinho ve Esteller, 2017; Malumbres, 2013).

2.2. miRNA'ların nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi:

Epilepsinin yanı sıra Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarla miRNA çalışmaları yapılmıştır. Parkinson hastalığı ile ilişkili olarak, embriyonik kök hücre kültürlerinde Dicer'in silinmesinin dopaminerjik nöron kaybına yol açtığı, Dicer içermeyen fare modelinde de benzer sonuçların elde edildiği ve mezensefalon dopaminerjik nöronları ve onların nigrostriatal aksonal projeksiyonlarında ilerleyici bir kayıp olduğu tespit edilmiştir (Kim ve ark., 2007).

2.3. miRNA'ların Tedavide Kullanımı

miRNA'ların tedavide kullanımlarına yönelik olarak miRNA inhibitörleri veya miRNA'ları taklit eden ajanların geliştirilmesine odaklanılmıştır. miRNA'ları inhibe etmek için antisens oligonükleotitler geliştirilmiştir. Antisens oligonükleotitlerin kullanımı gen tedavisi metodlarına muadil olarak öne çıkmaktadır. Özellikle antimiR'ler olarak adlandırılan miRNA'ların bu rekabetçi inhibitörlerinin etkinlikleri ve biyoyararlanımlarını geliştirmek için çeşitli kimyasal modifikasyonlar uygulanmaktadır (Mendell ve Olson, 2012). Bunlardan bir tanesi, bisiklik RNA analogları sınıfını oluşturan kilitli nükleik asitin (LNA) modifikasyonuna ilişkin olup, bunlar sadece miRNA tanısında bir saptama aracı olarak değil, aynı zamanda umut verici bir LNA aracılı miRNA susturma yolu olarak da test edilmiştir (Stenvang ve ark. 2008).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. GEREÇLER

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2020-03/15). Tüm deneyler SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi laboratuvarlarında yapıldı. Çalışmamız *In vivo* olarak deneysel status epileptikus modeli oluşturularak farklı antiepileptik ilaç tedavi kombinasyonları uygulandıktan sonra deney

hayvanlarından alınan kan dokuları üzerinde gerçekleştirilmiştir. *In vivo* deneysel çalışmalarda 270±30 g aralığında toplam 42 adet erişkin erkek Sprague-Dawley sıçan her grupta 7 denek olacak şekilde 6 gruba ayrılarak kullanıldı. Deneylerde kullanılan hayvanlar SBÜ Hamidiye Deneysel Hayvan Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiş olup, deney öncesinde hayvanlar alabildikleri kadar yem ve su temini ile standart bakım koşulları (21 °C ortam sıcaklığı, %65-70 nem ve 12-12 saat aydınlık-karanlık döngüsü) uygulanmıştır (Demirtaş, 2022). Dokuların elde edilme sürecinde, servikal dislokasyon uygulandıktan hemen sonra diseksiyon ile hayvanların göğüs kafesi hızlı bir şekilde açılarak intrakardiyak olarak 1 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak 4.000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri çalışma yapılıncaya kadar -80 °C'de saklandı.

2. YÖNTEMLER

Plazmadan miRNA izolasyonu miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Germany Cat. No: 217184) kullanılarak kit protokolüne göre yapıldı. cDNA (complementary DNA) sentezi için miRCURY LNA RT Kit (Qiagen, Germany Cat.No. 339340) kullanıldı. RT-PCR süreci miRCURY LNA SYBR Green PCR kit (Qiagen, Germany Cat.No. 339347) kullanılarak gerçekleştirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya 6 deney grubunda 42 Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan dahil edildi. Uygun olmayan ya da miRNA elde edilemeyen örnekler çalışmadan çıkarıldıktan sonra tek ve çoklu ilaç uygulaması yapılan, her birinde 7 örnek olan toplam 6 gruptaki (Kontrol Grubu, SE, SE+MDZ, SE+MDZ+fPHT, SE+MDZ+VPA, SE+MDZ+LCM,) 42 örnek ile çalışma tamamlandı. Moleküler genetik deneyler PCR Array yöntemi ile yapıldı. Elde edilen veriler 3 tekrar ile normalize edildikten sonra ekspresyon hesaplamaları $2^{-\Delta\Delta C_t}$ metodu ile yapıldı. Bulgular "Free PCR Array Data Analysis Software" programına yüklenerek analiz edildi.

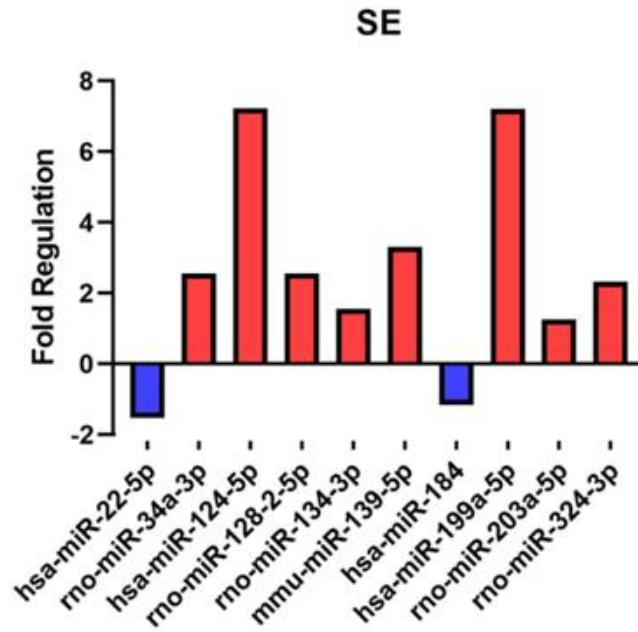
BULGULAR

Her bir miRNA'nın ekspresyon seviyesi üç tekrar yapılarak belirlendi. U6snRNA housekeeping geni kullanılarak kontrol grubu ile status epileptikus ve antiepileptik ilaç uygulanan gruplar arasındaki kat değişimlikleri hesaplandı.

miRNA ekspresyon düzeyleri açısından rno-miR-324-3p'nin MDZ grubunda downregüle ($p=0,0473$) olduğu tespit edildi. hsa-miR-124-5p'nin, MDZ+fPHT, grubunda upregüle olduğu ($p=0,0495$) bulundu. mmu-miR-139-5p'nin MLZ+fPHT grubunda upregüle ($p=0,0181$); hsa-miR-199a-5p'nin MDZ+fPHT grubunda ($p=0,0470$) upregüle olduğu bulundu. Status epileptikus grubuna ilişkin incelenen miRNA'ların kat değişim grafiği Şekil 1.'de, kat değişimi ve p değerlerini gösteren tablo Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1. Status epileptikus grubunada incelenen miRNA'ların kat değişim ve p değerleri

Status Epileptikus (SE) Grubu										
	miR-22-5p	miR-34a-3p	miR-124-5p	miR-128-2-5p	miR-134-3p	miR-139-5p	miR-184	miR-199a-5p	miR-203a-5p	miR-324-3p
Kat değişimi	-1,53	2,55	7,22	2,55	1,56	3,30	-1,16	7,21	1,26	2,33
p-değeri	0,591802	0,118889	0,158008	0,941236	0,883870	0,247047	0,835389	0,222021	0,759677	0,284913

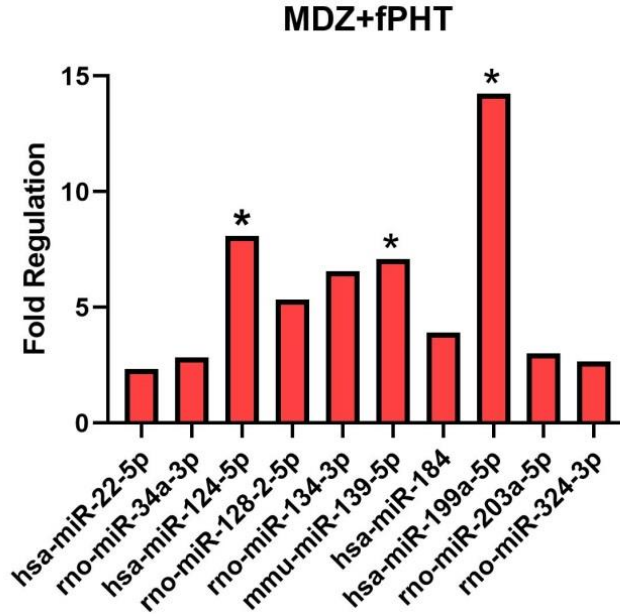


şekil 1. Status epileptikus grubuna ilişkin incelenen miRNA'ların kat değişim grafiği

Midazolam ve fosfenitoin etkileşim grubuna yer alan miRNA'ların kat değişim grafiği şekil 2.'de, kat değişimi ve p değerlerini gosteren tablo Tablo 2.' de verilmiştir. MDZ ve etkileşim grupların ait fold regulation ve p değerleri ise Tablo 3.'de verilmiştir.

Tablo 2. Midazolam ve fosfenitoin etkileşim grubuna yer alan miRNA'ların kat değişim ve p değerleri

Midazolam+Fosfenitoin (MDZ+fPHT) Grubu										
	miR-22-5p	miR-34a-3p	miR-124-5p	miR-128-2-5p	miR-134-3p	miR-139-5p	miR-184	miR-199a-5p	miR-203a-5p	miR-324-3p
Kat değişimi	2,33	2,83	8,10	5,34	6,57	7,09	3,91	14,23	3,01	2,66
p-değeri	0,751645	0,152627	0,049488	0,238076	0,138293	0,018073	0,075068	0,047012	0,239501	0,272863



Şekil 2. Midazolam ve fosfenitoin etkileşim grubunda yer alan miRNA'ların kat değişim grafiği

Tablo 3. MDZ ve etkileşim grupların ait fold regulation ve p değerleri

miRNA	DENEY GRUPLARI									
	SE		MDZ		MDZ+VPA		MDZ+LCM		MDZ+fPHT	
	Fold Regulation	P Değeri	Fold Regulation	P Değeri	Fold Regulation	P Değeri	Fold Regulation	P Değeri	Fold Regulation	P Değeri
hsa-miR-22-5p	-1,53	0,591802	-2,18	0,250533	-1,13	0,388570	2,08	0,816805	2,33	0,751645
rno-miR-34a-3p	2,55	0,118889	-1,94	0,211191	2,49	0,136894	1,91	0,310323	2,83	0,152627
hsa-miR-124-5p	7,22	0,158008	1,29	0,835669	5,45	0,137480	6,18	0,244492	8,10	0,049488
rno-miR-128-2-5p	2,55	0,941236	2,11	0,270866	3,65	0,650574	2,76	0,983894	5,34	0,238076
rno-miR-134-3p	1,56	0,883870	4,27	0,217116	4,66	0,201381	2,21	0,363194	6,57	0,138293
mmu-miR-139-5p	3,30	0,247047	-1,61	0,501791	6,32	0,148115	3,05	0,237127	7,09	0,018073
hsa-miR-184	-1,16	0,835389	1,06	0,968407	1,73	0,370254	1,08	0,863187	3,91	0,075068
hsa-miR-199a-5p	7,21	0,222021	1,07	0,200471	4,85	0,563960	9,04	0,124610	14,23	0,047012
rno-miR-203a-5p	1,26	0,759677	-1,58	0,417912	1,60	0,898089	1,09	0,502915	3,01	0,239501
rno-miR-324-3p	2,33	0,284913	-200,95	0,047320	-1,08	0,768894	1,73	0,265106	2,66	0,272863

TARTIŞMA

Gelişiminde çok sayıda moleküler ve hücrel süreçlerin yer aldığı status epileptikusun patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılammıştır. Günümüzde epileptik nöbetlere ilişkin temel tedavi yaklaşımı antiepileptik ilaç kullanımına dayanmaktadır. Status epileptikusun tedavisine yönelik farmakolojik yaklaşımlar, GABA ve NMDA reseptörlerinin rollerinin olduğu yönündedir (Amengual-Gual ve ark., 2019). Epilepside terapötik bir yaklaşım tasarlanırken,

daha az yan etki sebebiyle tek bir ilacın kullanılması (monoterapi) tercih edilmesine rağmen hastaların yaklaşık %30'u kontrolsüz nöbetler geçirmeye devam etmektedir. İki veya daha fazla uygun tipte antiepileptik ilaç (politerapi) kullanımına rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan kişilerin ilaca dirençli epilepsi hastası olduğu kabul edilmekte ve ilaca dirençli epilepsili hastaların sayısının (hastalarının ~1/3) öngörülenden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (Kwan ve Brodie, 2004; Hakami, 2021). Son yıllarda serum, plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunan miRNA'ların tanı, prognoz ve tedavi lehine yeni ve noninvaziv biyobelirteçler olarak kullanılabileceğine yönelik kanıtlar artmıştır. Protein kodlayan genler gibi miRNA'lar da onkogenler veya tümör baskılayıcı genler olarak işlev görmekte ve çeşitli hedef genleri düzenleme kapasiteleri nedeniyle yeni terapötik hedefler ve fenotipik belirteçler olarak ortaya çıkmaktadır. miRNA'ların tedavide kullanımına yönelik olarak miRNA inhibitörleri veya miRNA'ları taklit eden ajanların geliştirilmesine yönelik antisens oligonükleotitler (ASO) geliştirilmiştir (Mendell ve Olson, 2012). Biz de bu noktadan hareketle, daha önce yapılan çalışmalar, etkileşim içerisindeki genlerin bulunduğu yollardaki reseptörler ve bunların, tedavide kullanılan ilaç etken maddeleri ile ilişkilerini dikkate alarak 10 ayrı miRNA'nın status epileptikus modeli oluşturulduktan sonra tek ve kombine tedavi süreçlerindeki ekspresyon seviyelerini inceledik.

mir-124 tüm hipokampusta pro-epileptojenik nöron kısıtlayıcı susturma faktörünü (NRSF) düzenler ve inflamatuvar yanıtları modüle eder, ancak spontan tekrarlayan nöbetleri etkilemez. Epilepsi gelişimi sırasında miR-124, NRSF'nin upregülasyonunu önleyerek epileptogenezi geciktirirken, proinflamatuvar faktörleri artırarak epileptogenezi teşvik etmekte ve neticede kainik asit kaynaklı sıçan epilepsi modelinin kronik fazı sırasında epileptogenezi değiştirmemektedir (McClelland ve ark., 2014; Feng ve ark., 2020). Bizim, bu çalışmada, miR-124-5p ekspresyon seviyesini incelememizin sebeplerinden biri epileptogenezi geciktirdiğine yönelik makalelerin varlığı bir diğeri ise sıçanlarda status epileptikus sonrasında miR-124 ekspresyonunu downregüle olduğunu ifade eden makalelerin olmasıdır. Peng ve arkadaşları 2013 yılında yayımladıkları makalelerinde sıçanlarda status epileptikus sonrasında miR-124 düzeylerinin arttığını (Peng ve ark., 2013), Risbud ve Porter ise aynı yıl yayımladıkları makalede azaldığını belirtmişlerdir. (Risbud ve Porter, 2013). Risbud ve Porter literatürdeki birçok yayının aksine buldukları sonucu; status epileptikus oluşturduktan 4 saat ve 48 saat sonra hipokampusun subsellüler fraksiyonlaması ve sinaptoneurozom/nükleer oranını kullanarak ölçtüklerini ve kontrol hipokampusunun nükleer fraksiyonuna kıyasla sinaptoneurozom fraksiyonunda miR-124-5p'yi diğer birçok genle birlikte upregüle bulduklarını ancak 48. saatten sonra neredeyse hiç sinaptoneurozomla zenginleştirilmiş mikroRNA bulamadıklarını ifade etmişlerdir. Ancak bu sonucun aslında kendi içerisinde de pek tutarlı olmadığını belirtmişlerdir (Risbud ve Porter, 2013). Gitaí ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayımlanan makalede miR-124-5p'nin upregüle olduğu rapor edilmiştir (Gitaí ve ark., 2020). Bizim çalışmamız hem Peng ve arkadaşlarının hem de Gitaí ve arkadaşlarının

çalışmasını destekler niteliktedir (Peng ve ark., 2013; Gitaí ve ark., 2020). miR-124-5p ile ilgili elde etmiş olduğumuz sonuçlar çalışmamızda çoklu ilaç tedavisinin kullanımı adına en güçlü biyobelirteç adayının miR-124-5p olduğunu göstermektedir.

SONUÇLAR

Literatürde status epileptikus sonrası epileptogenez sürecine katkıda bulunabilecek çok sayıda genin ekspresyonunda artış ya da azalmaların olduğu bildirilmektedir. Ancak çalışmamızda sunulan deney dizaynında, ilgili miRNA'ların incelenmesine yönelik herhangi bir deneysel çalışma bulunmamaktadır. Özellikle politerapi uygulanan gruplarda upregüle olduğu tespit edilen genlerden miR124-5p tedaviye yanıtın en iyi göstergesi olarak öne çıkmaktadır. Yakın gelecekte ele aldığımız bu miRNA'nın özellikle antiepileptik ilaca dirençli nöbetleri olan status epileptikus olgularında terapötik biyobelirteçler olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Amengual-Gual, M., Sánchez Fernández, I., & Wainwright, M. S. (2019). Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. *Seizure*, 68, 79–88.
- Betjemann, J. P., & Lowenstein, D. H. (2015). Status epilepticus in adults. *The Lancet. Neurology*, 14(6), 615–624.
- Brophy, G. M., Bell, R., Claassen, J., et al. (2012). Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocritical Care*, 17(1), 3–23.
- Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., et al. (2018). Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*, 75(3), 279–286.
- Demirtaş, C. (2022). Deneysel status epileptikusta midazolam ve klonazepamin ikinci basamak tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlarla etkileşimi. Doktora tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Devinsky, O., Vezzani, A., O'Brien, T. J., et al. (2018). Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18024.
- Dubé, C. M., Ravizza, T., Hamamura, M., et al. (2010). Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society for Neuroscience*, 30(22), 7484–7494.
- Eyo, U. B., Murugan, M., & Wu, L. J. (2017). Microglia-Neuron Communication in Epilepsy. *Glia*, 65(1), 5–18.
- Feng, Y., Yang, H., Yue, Y., & Tian, F. (2020). MicroRNAs and target genes in epileptogenesis. *Epilepsia*, 61(10), 2086–2096.
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., et al. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296–303.

- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., et al., (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482.
- Gitaí, D., Dos Santos, Y., Upadhy, R., et al. (2020). Extracellular Vesicles in the Forebrain Display Reduced miR-346 and miR-331-3p in a Rat Model of Chronic Temporal Lobe Epilepsy. *Molecular neurobiology*, 57(3), 1674–1687.
- Ha, M., & Kim, V. N. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nature reviews. Molecular Cell Biology*, 15(8), 509–524.
- Hakami T. (2021). Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacology Reports*, 41(3), 336–351.
- Kim, J., Inoue, K., Ishii, J., et al. (2007). A MicroRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 317(5842), 1220–1224.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2004). Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectrums*, 9(2), 110–119.
- Malumbres M. (2013). miRNAs and cancer: an epigenetics view. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(4), 863–874.
- McClelland, S., Brennan, G. P., Dubé, C., et al. (2014). The transcription factor NRSF contributes to epileptogenesis by selective repression of a subset of target genes. *eLife*, 3, e01267.
- Mendell, J. T., & Olson, E. N. (2012). MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell*, 148(6), 1172–1187.
- Moutinho, C., & Esteller, M. (2017). MicroRNAs and Epigenetics. *Advances in Cancer Research*, 135, 189–220.
- Peng, J., Omran, A., Ashhab, M. U., et al. (2013). Expression patterns of miR-124, miR-134, miR-132, and miR-21 in an immature rat model and children with mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of molecular neuroscience: MN*, 50(2), 291–297.
- Ravizza, T., Onat, F. Y., Brooks-Kayal, A. R., et al. (2017). WONOEP appraisal: Biomarkers of epilepsy-associated comorbidities. *Epilepsia*, 58(3), 331–342.
- Risbud, R. M., & Porter, B. E. (2013). Changes in microRNA expression in the whole hippocampus and hippocampal synaptoneurosome fraction following pilocarpine induced status epilepticus. *PloS one*, 8(1), e53464.
- Sanchez, S., & Rincon, F. (2016). Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. *Journal of Clinical Medicine*, 5(8), 71.
- Satoh, J., Kino, Y., & Niida, S. (2015). MicroRNA-Seq Data Analysis Pipeline to Identify Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease from Public Data. *Biomarker Insights*, 10, 21–31.
- Stenvang, J., Silahtaroglu, A. N., Lindow, M., et al. (2008). The utility of LNA in microRNA-based cancer diagnostics and therapeutics. *Seminars in Cancer Biology*, 18(2), 89–102.

Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., et al. (2019). Epilepsy in adults. *Lancet* (London, England), 393(10172), 689–701.

Ying, SY., Chang, D.C., Lin, SL. (2018). The MicroRNA. In: Ying, SY. (eds) *MicroRNA Protocols* . *Methods in Molecular Biology*, vol 1733. Humana Press, New York, NY.

**EFFECTS OF STRETCHING THE LUMBAR EXTENSORS, HAMSTRINGS AND
PLANTAR FLEXORS ON FUNCTIONAL REACH TEST DISTANCE AND CENTER OF
PRESSURE PARAMETERS**

Ümran KÖMÜR

İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Bölümü
İzmir Kavram Vocational School, Program of Physiotherapy
ORCID ID: 0000-0001-0999-5839

Ata ELVAN

Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Ekonomi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
Assist. Prof. Dr., İzmir University of Economics, Faculty of Health Sciences, Physiotherapy and Rehabilitation
ORCID ID: 0000-0002-6478-433X

ABSTRACT

The purpose of this study was to examine the possible effects of stretching the lumbar extensors, hamstrings and plantar flexor muscles on functional reach test (FRT) and center of pressure (CoP) parameters on sedentary adults. Static stretching was applied to the hamstring, plantar flexor and lumbar extensor muscle groups of participants (22 male - 30 female). The stretching protocol consist of three repetition static stretching for 30 seconds for each muscle group. Measurements were made before and after stretching while FRT on computerize force plate. Paired samples t-test was used for statistical analysis of FRT distance and CoP parameters between pre and post stretching conditions. There were no significant differences in the CoP area and antero-posterior (A-P) excursion pre and post-stretching ($p>0.05$). However, there were significant increases in FRT distance, CoP distance, CoP velocity and CoP medio-lateral (M-L) excursion post-stretching compared with the pre-stretching ($p<0.05$). In conclusion, stretching the lumbar extensors, hamstrings and plantar flexor muscles can significantly increase the FRT distance and CoP M-L deviation.

Keywords: Static Stretching, Functional Reach Test, Balance, CoP

TREATMENT AND DIAGNOSIS OF PEDIATRIC ANXIETY DISORDER

Sowmiya. S.

Faculty of pharmacy, Bharath Institute of Higher Education and Research, Tambaram, Chennai, Tamilnadu,
India 600073

N.Jayaramakani

Mrs., Faculty of pharmacy, Bharath Institute of Higher Education and Research, Tambaram, Chennai,
Tamilnadu, India 600073

Dr.R.Srinivasan

Dr., Faculty of pharmacy, Bharath Institute of Higher Education and Research, Tambaram, Chennai, Tamilnadu,
India 600073

ABSTRACT

Anxiety disorders are common in children and adolescents, with prevalence rates varying from 6 to 20%. These disorders can result in significant academic, social, and familial impairment. Early identification in pediatric primary care and effective management may help improve outcomes. It is now widely accepted that anxiety disorders run in families, and current etiological models have proposed both genetic and environmental pathways to anxiety development. Some children are simply born more anxious and less able to cope with stress than other. Symptoms of anxiety in children Finding it hard to concentrate, Not sleeping, or waking in the night with bad dreams, Not eating properly, Quickly getting angry or irritable, and being out of control during outbursts, Constantly worrying or having negative thoughts, Feeling tense and fidgety, or using the toilet often, Always crying, Being clingy, Complaining of tummy aches and feeling unwell, Separation anxiety is common in younger children, whereas older children and teenagers tend to worry more about school or have social anxiety.

Keywords: Anxiety, Assessment, Treatment, Diagnosis, Pediatrics

NON-CODING RNA-BASED THERAPEUTICS IN CANCER

Roja Jayashankar

Faculty of Pharmacy, Bharath Institute of Higher Education and Research

N. Jayaramakani

Faculty of Pharmacy, Bharath Institute of Higher Education and Research

R. Srinivasan

Dr., Faculty of Pharmacy, Bharath Institute of Higher Education and Research

ABSTRACT

Non-coding RNA-based therapeutics have emerged as promising tools in the battle against cancer. These therapeutics target various classes of non-coding RNAs, including microRNAs (miRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs), and small interfering RNAs (siRNAs), to regulate gene expression and disrupt cancer progression. One of the most widely explored non-coding RNA-based therapeutics is miRNA-based therapy. miRNAs are small RNA molecules that can post-transcriptionally regulate gene expression. In cancer, certain miRNAs act as oncogenes or tumor suppressors, making them attractive targets for intervention. Researchers have developed synthetic miRNA mimics to restore the function of tumor-suppressive miRNAs or antagomiRs to inhibit oncogenic miRNAs, effectively controlling cancer growth. Long non-coding RNAs (lncRNAs) have also garnered attention in cancer therapy. These molecules play crucial roles in regulating gene expression and have been implicated in various aspects of tumorigenesis. Antisense oligonucleotides (ASOs) and small interfering RNAs (siRNAs) can be designed to target and degrade specific lncRNAs, thereby modulating the pathways that drive cancer development. Additionally, CRISPR-Cas9 technology has been harnessed to target non-coding RNAs indirectly by editing their regulatory elements, such as enhancers or promoters, to influence downstream gene expression. Non-coding RNA-based therapeutics offer precision and specificity in cancer treatment, minimizing off-target effects. However, challenges such as delivery methods, off-target effects, and understanding the full complexity of non-coding RNA networks must be addressed to maximize their therapeutic potential. Nonetheless, these innovative approaches hold promise for more effective and tailored cancer treatments in the future.

THE PHARMACIST'S ROLE IN MEDICATION THERAPY TRAINING

A.Sreesivasakthi

Faculty of pharmacy, Bharath institute of Higher Education and Research

N. Jayaramakani

Faculty of pharmacy, Bharath institute of Higher Education and Research

R. Srinivasan

Dr., Faculty of pharmacy, Bharath institute of Higher Education and Research

ABSTRACT

Pharmacists play a pivotal role in healthcare by ensuring the safe and effective use of medications. Medication therapy management (MTM) is a critical aspect of modern pharmacy practice, encompassing a wide range of services aimed at optimizing medication regimens and patient outcomes. This article explores the multifaceted role of pharmacists in MTM training, highlighting their responsibilities in educating healthcare professionals and patients on medication-related issues. Pharmacists are increasingly recognized as essential MTM educators who provide comprehensive guidance to healthcare practitioners, including physicians, nurses, and other allied healthcare professionals. They serve as experts in drug information, dosing, drug interactions, and therapeutic alternatives, fostering collaborative and evidence-based decision-making within healthcare teams. Moreover, pharmacists are instrumental in educating patients about their medications, ensuring adherence, and promoting self-management. Through effective communication and patient-centered counseling, pharmacists empower individuals to take an active role in their healthcare, resulting in improved medication adherence and overall health outcomes. This article delves into the various components of pharmacist-led MTM training, such as conducting medication reviews, identifying and resolving medication-related problems, and implementing evidence-based interventions.

**REACTION-DIFFUSION OF NON-SLIP HYDROMAGNETIC VISCOUS
DISSIPATIVE ARRHENIUS KINETICS FLUID WITH VARIABLE PROPERTIES**

Sulyman O. Salawu

Department of Mathematics, Bowen University, Iwo, Nigeria.

ABSTRACT

This investigation emphasises examining Arrhenius kinetics fluid's non-slip hydromagnetic laminar dissipation flow, a binary mixture with variable properties and reaction order in a boundless isothermal vertical device. Without fluid material deformation, the fluid chemical reaction is stimulated by activation energy, branched reaction order and internal heating. The two-dimensional partial derivatives model is transformed into a physical dimensionless thermo-fluid form. The coupled quasi-linear invariant ordinary derivative equations are obtained with appropriate similarity quantities. The outcomes of the numerical solutions for the invariant dimensionless differential equations are established in tabular and graphical form to demonstrate the sensitivity of entrenched parameters. The investigation results depicted that binary reaction decreased the flow velocity but raised the chemical reaction species at 0.734% variation. The material coefficient and activation energy enhanced the heat distribution in the flow medium. Hence, the study will help industrial development to appropriately select their working fluid properties.

Keywords: Viscous dissipation; Arrhenius kinetics; Reaction order; Activation energy; No-slip condition

**PRECISION MEDICINE IN PHARMACY: TARGETED THERAPIES FOR
CANCER PATIENTS**

Manish Kumar Thimmaraju

HOD-Pharmaceutical Analysis, Balaji Institute of Pharmaceutical Sciences Narsampet Telangana India

ABSTRACT

Cancer remains a significant global health challenge, demanding innovative treatment strategies to improve patient outcomes. Precision medicine, a revolutionary approach, has emerged as a promising paradigm in oncology. This abstract summarizes the key findings and implications of our research investigating the application of precision medicine principles in pharmacy, with a focus on targeted therapies for cancer patients. Precision medicine entails tailoring treatments to individual patient characteristics, such as genetic mutations, biomarkers, and specific molecular pathways. The advent of high-throughput genomic sequencing technologies has enabled the identification of genetic alterations driving cancer progression. Our study reviews recent advancements in cancer genomics and their translation into clinical practice. We discuss the role of next-generation sequencing techniques, liquid biopsies, and bioinformatics tools in identifying actionable mutations, enabling the development of targeted therapies.

Furthermore, our research highlights the benefits of targeted therapies, including improved treatment response rates, reduced side effects, and enhanced overall survival. We also address challenges such as therapy resistance and the importance of continuous monitoring to adapt treatment strategies. The integration of precision medicine into pharmacy practice represents a paradigm shift, offering cancer patients personalized treatment options. This abstract underscores the significance of interdisciplinary collaboration among pharmacists, oncologists, and geneticists to optimize patient care. By tailoring treatments to the unique genetic makeup of each patient's cancer, precision medicine offers new hope for more effective and less toxic cancer therapies, ultimately paving the way for improved clinical outcomes and enhanced quality of life.

Keywords: Global health challenge, Precision medicine, targeted therapies and treatment strategies

**DRUG TRACEABILITY WITH BLOCK-CHAIN APPLICATION IN HEALTHCARE
HELPS IN DETECTION OF COMPLEX SUPPLY-CHAINS**

K.R.Padma

Assistant Professor, Department of Biotechnology, Sri Padmavati Mahila Visvavidyalayam (Women's)
University, Tirupati, AP.

ORCID NO: 0000-0002-6783-3248

K.R.Don

Reader, Department of Oral Pathology and Microbiology, Sree Balaji Dental College and Hospital, Bharath
Institute of Higher Education and Research (BIHER) Bharath University, Chennai, Tamil Nadu, India

ORCID NO: 0000-0003-3110-8076.

ABSTRACT

This study focuses on fake pharmaceuticals, which have major negative effects on people's health and cause the medical care companies to lose a lot of money. The installation of the drug traceability procedure with support from block-chain technology aids in the tracking of drugs due to the market's supply of counterfeit medications. Our review article largely focuses on the pharmaceutical companies, drug stores, medical wholesalers, hospitals, and clinics. Our primary focus is to draw the reader's attention to block-chain technology approaches, which aid in the management of the supply chain for manufactured pharmaceuticals and have the potential to track drugs. For developing nations using various blockchain techniques, the health sector is their top priority. Algorithms for machine learning, deep learning, and the Internet of Things (IoT) are used to improve the functionality of medical care systems. As a result, our paper offers thorough insights on administration, distribution strategies, data handling, the history of blockchain technology, and the difficulties it has experienced.

Keywords: Block chain, Internet of things (IoT), Counterfeit drugs, Drug traceability, Drug stores

**GREEN SYNTHESIS OF SILVER NANOPARTICLES SHOWING
ANTIMICROBIAL AND CATALYTIC REDUCTION ACTIVITY**

Bijender Singh

Department of Biotechnology, Central University of Haryana, Mahendergarh-123031, India

Rupanshi Gulia

Department of Biotechnology, Central University of Haryana, Mahendergarh-123031, India

Vinod Kumar

Department of Biotechnology, Central University of Haryana, Mahendergarh-123031, India

ABSTRACT

Green synthesis of silver nanoparticles is advantageous over physical and chemical methods due to non-toxic and eco-friendly nature. *Aloe vera*, a traditional medicinal plant was used for the green synthesis of silver nanoparticles. Leaves were used for the preparation of plant extract after boiling for 10 min. Plant extract was mixed with silver nitrate solution and incubated under light conditions. Colour change from light brown to dark brown showed preliminary evidence for synthesis of silver nanoparticles (AgNPs). There was no synthesis under dark showing the requirement of light for the synthesis process. Optimization studies showed that 2mM concentration of silver nitrate and 0.3 ml of plant extract is suitable for maximum synthesis of AgNPs at 50°C after an incubation of 10 h under light conditions. Silver nanoparticles exhibited a peak at 440 nm in a UV-VIS spectrophotometer. Size and shape of AgNPs were determined as less than 100 nm using Atomic Force Microscopy. Fourier transform infrared spectroscopy was also used for the characterization of AgNPs. Biogenic AgNPs showed antibacterial and anti-fungal activity. Furthermore, AgNPs showed catalytic reduction of p-nitrophenol to p-aminophenol. This study reports the green synthesis of AgNPs, which are therapeutic agent and play an important role in environmental remediation.

**PROTECTIVE EFFECTS OF MELATONIN AGAINST OXIDATIVE STRESS
CAUSED BY IRON CHRONIC ADMINISTRATION COMPARED TO EDTA
CHELATOR**

A. Rezqaoui

Laboratory of biology and health. Department of Biology, Faculty of Sciences, Ibn Tofail University, Kenitra,
Morocco.

L. Ibouzindine

Laboratory of biology and health. Department of Biology, Faculty of Sciences, Ibn Tofail University, Kenitra,
Morocco.

Elhamzaoui

Laboratory of biology and health. Department of Biology, Faculty of Sciences, Ibn Tofail University, Kenitra,
Morocco.

M. Y. El Brouzi

Laboratory of biology and health. Department of Biology, Faculty of Sciences, Ibn Tofail University, Kenitra,
Morocco.

A.El hessni

Laboratory of biology and health. Department of Biology, Faculty of Sciences, Ibn Tofail University, Kenitra,
Morocco.

A. Mesfioui

Laboratory of biology and health. Department of Biology, Faculty of Sciences, Ibn Tofail University, Kenitra,
Morocco.

ABSTRACT

Iron is a dominant metal widely distributed in the brain with very strong oxidative activity. Furthermore, the pineal hormone melatonin is known to have effective protective effects against various oxidative damage of the nervous system.

The purpose of this study was to determine if melatonin could play a role against affective disorders, cognitive and oxidative stress disorders induced by chronic iron exposure by probably acting as a chelator, by comparing these effects with those of a chemical chelator Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) in male Wistar rats. The treatment is carried out for 8 weeks, the rats received an intraperitoneal injection either of NaCl (control), of iron at (1 mg/kg), of melatonin at (4 mg/kg), of EDTA at (4 mg/kg) or 1 mg/kg of Iron + 4 mg/kg of melatonin or 1 mg/kg of Iron + 4 mg/kg of EDTA. Affective and cognitive disorders are assessed in the field test (OFT), elevated plus maze (EPM), forced swimming test (FST),

Morris water maze (MWM), and Y-maze. The hippocampus and prefrontal cortex of each animal were taken for biochemical examination.

The results from OFT, EPM, and FST indicate that melatonin exerts anxiolytic and antidepressant effects against the effects caused by chronic iron exposure, indeed these results were better than those obtained using EDTA. In addition, data from MWM and Y-maze show that melatonin treatment increases cognitive performance. By decreasing lipid peroxidation (LPO) and nitric oxide (NO) levels and increasing catalase (CAT) activity in the hippocampus and prefrontal cortex, Mel also reduced iron-provoked OS.

In conclusion, this study demonstrates that melatonin protects against iron-induced neurobehavioral changes, which may be associated with reducing OS in the hippocampus and prefrontal cortex.

Keywords: Melatonin, EDTA, Anxiety, Depression, Memory, Behavioral tests, Male Wistar Rat

**REMOVING BOTH INORGANIC AND ORGANIC AQUEOUS EFFLUENTS WITH
AFFORDABLE BIO-ADSORBENTS**

Djellouli Amir

Université mohammed chérif mesaadia de Souk-Ahras, Algeria
Laboratory for Water and Environmental Sciences and Technology, University of Soukahras, Algeria
Center for Scientific and Technical Research on Arid Regions CRSTRA, Biskra, 07000, Algeria
Laboratory of Physics of Matter and Radiation (LPMR)
ORCID :0000-0001-5092-2212

Berredjem Yamina

Laboratory for Water and Environmental Sciences and Technology, University of Soukahras, Algeria
Badji Mokhtar-Annaba University, Algeria.

Hattab Zhor

Badji Mokhtar-Annaba University, Algeria.

Guesmia Hadjer

Center for Scientific and Technical Research on Arid Regions CRSTRA, Biskra, 07000, Algeria

Mokhtar Mhenni

Center for Scientific and Technical Research on Arid Regions CRSTRA, Biskra, 07000, Algeria

Azri Naima

Department of industrial Chemistry, University of Biskra, PO Box 145, Biskra, 07000, Algeria

Sara Ncibi⁷

INSTITUT NATIONAL AGRONOMIQUE DE TUNISIE, Tunisie

ABSTRACT

Protecting the environment, including surface waterways, is one of the pillars of sustainable development, which represents a major challenge for the future of mankind and our planet. It is important to point out that Algeria is making great efforts to protect the environment and reduce chemical and biological pollution, well aware of the environmental and economic stakes involved in the problem of liquid waste. In fact, chemical substances are constantly being released into the environment and can threaten the balance of aquatic ecosystems and human health. Consequently, to limit pollution, laws must be respected by setting standards for harmful substances discharged into water.

This study's goal was to synthesize and construct biomaterials of the cationic and anionic types. These substances were utilized as adsorbents in waters that had been contaminated by various

adsorbates that were probably prevalent in the environment. In order to describe the various materials, various approaches (IRTF, DRX, MEB, BET, and ATG/DTA) will be used. Studies on the adsorption by these substances will be conducted while changing a number of variables, including pH, mass, concentration, and temperature.

Removal of effluents in aqueous media, particularly the adsorption technique, which appears to be well suited to remove pollutants due to its shown efficacy as well as for financial reasons, using inexpensive adsorbents such agricultural and industrial wastes.

Keywords: Characterization; Different materials; Water treatment; Bio adsorbents; adsorption

**AN EXAMINATION OF THE ENVIRONMENTAL CONDITIONS AND
BIODIVERSITY AT THE FONTAINE OF GAZELLE DAM IN BISKRA**

Djellouli Amir

Université mohammed chérif mesaadia de Souk-Ahras, Algeria
Laboratory for Water and Environmental Sciences and Technology, University of Soukahras, Algeria
Center for Scientific and Technical Research on Arid Regions CRSTRA, Biskra, 07000, Algeria
Laboratory of Physics of Matter and Radiation (LPMR)
ORCID :0000-0001-5092-2212

Berredjem Yamina

Laboratory for Water and Environmental Sciences and Technology, University of Soukahras, Algeria
Badji Mokhtar-Annaba University, Algeria.

Hattab Zhor

Badji Mokhtar-Annaba University, Algeria.

Guesmia Hadjer

Center for Scientific and Technical Research on Arid Regions CRSTRA, Biskra, 07000, Algeria

Mokhtar Mhenni

Center for Scientific and Technical Research on Arid Regions CRSTRA, Biskra, 07000, Algeria

Azri Naima

Department of industrial Chemistry, University of Biskra, PO Box 145, Biskra, 07000, Algeria

Sara Ncibi⁷

INSTITUT NATIONAL AGRONOMIQUE DE TUNISIE, Tunisie

ABSTRACT

The ecological knowledge of the artificial wetlands in particular the lakes of dam, of the development of their biological richness and their potentialities and their bio-ecological and socio-economic potentialities.

Due to their biological diversity and crucial ecological roles that they play, these natural regions are extremely significant. Due to their significant capacity to provide proteins, they are also regarded as among the most productive environments, making them of tremendous economic importance.

There are various wetlands in Algeria, notably the Biskra region, which features a number of sites that are significant both locally and regionally. Both national and global. These are either

natural sites, which are typically represented by wadis, or artificial sites, such as dams like the one in the Fontaine of Gazelle study area, which, despite the diversity and richness of its natural resources, has received very little attention in terms of their knowledge and development.

The dam that is the focus of our study is situated in the Saharan bioclimatic stage, where ecological elements are susceptible to significant daily and seasonal changes. Ecological elements are subject to significant daily and seasonal variations.

Characterization of the site's biotic and abiotic components has been made possible by the bio-ecology study of the biological resources undertaken from October 2019 to Mai 2020 on the 950ha Fontaine of Gazelle Dam artificial wetland. By examining and keeping track of a number of physical-chemical factors related to the soil, water, and the diversity of flora and fauna, it also enabled us to gain a general understanding of its significance. As a result, we identified the type of substrate, the physicochemical, bacterial, and biological quality of the water, as well as the presence of 33 plant species, 42 phytoplankton species, and 155 animal species, including 103

invertebrate species, 03 fish species, 04 amphibian species, 07 reptile species, 34 bird species, and 7 mammal species.

This method allowed us to value the site's biological resources, assess their significance, and formulate management and conservation recommendations related to its socioeconomic status from the standpoint of long-term development.

Keywords: Ecological Diagnostic, Humid Zone, Barrage Fontaine of Gazelle, Biodiversity, Physical-Chemistry Soil Analysis, Water Quality, Biskra.

ANALYSIS OF MEASUREMENT RESULTS OF ION CHAMBERS OF DIFFERENT VOLUMES AT DIFFERENT FIELDS FOR 6 AND 15 MV PHOTON ENERGIES

Taylan TUĞRUL

Assoc. Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl University, Medicine Faculty, Department of Radiation Oncology

ABSTRACT

Quality control of linear accelerator usually verify by ion chamber by using phantom. The dose distributions of some radiotherapy plans in selected planes are also measured using ion chamber. The ion chamber volume has to be covered by fields measured. For IMRT plans, it is recommended to use ion chambers with volumes smaller than 0.1 cm³ volumes. The use of small volume ion chambers has some disadvantages. Firstly, due to the low sensitivity, they may not detect the dose contribution far from the field accurately enough. Secondly, during long time irradiations, dosimetry system leakage can significantly reduce the charge collected. In this work we have evaluated the use of chambers with 0.04 and 0.13 cm³ volumes for different fields.

Ionization chambers used in this study are IBA CC04 (volume: 0.04 cm³, total active length: 3.6 mm) (IBA dosimetry, Germany) and IBA CC13 (volume: 0.13 cm³, total active length: 5.8 mm) (IBA dosimetry, Germany). All measurements have been performed in water at 10 cm depth using a source skin distance (SSD) of 100 cm. Both detectors were irradiated with 6 and 15 MV photon beams (Siemens Artiste linear accelerator) and 100 MU was delivered.

All measurements were normalized to a 10x10 cm² reference field. As seen in Table 1, the measurements obtained for both detectors were consistent with each other. In particular for 6 MV, the measurement results obtained in the 2x2 cm² field are very similar with each other, with a difference of 0.26%. The largest difference was 1% for 15 MV in 2x2 cm² field.

In this study, a good response was obtained from each ion chambers examined. In particular, there were no significant differences between ion chambers smaller and larger than 0.1 cm³ volume, especially in the small field of 2x2 cm². Since treatment modalities such as intensity modulated radiotherapy (IMRT) use many overlapping small fields, studies with different ion chambers are required for absolute dose accuracy.

Table 1: Results measured with different detectors for 6 and 15 MV in different fields.

A. Photon Measurements (CC04)					
Field Size (cm ²)	Detector Model	6 MV		15 MV	
		Measurement	Ratio	Measurement	Ratio
2x2	CC04	484,40	0,785981	562,70	0,787654
3x3	CC04	512,97	0,832333	615,00	0,860862
4x4	CC04	535,90	0,869544	642,40	0,899216
5x5	CC04	552,70	0,896804	659,20	0,922732
10x10	CC04	616,30	1	714,40	1

B. Photon Measurements (CC13)					
Field Size (cm ²)	Detector Model	6 MV		15 MV	
		Measurement	Ratio	Measurement	Ratio
2x2	CC13	1661,3	0,783928	1916,5	0,779086
3x3	CC13	1764	0,83239	2109	0,85734
4x4	CC13	1835,8	0,86627	2203,5	0,895756
5x5	CC13	1893,55	0,893521	2272,267	0,923711
10x10	CC13	2119,2	1	2459,933	1

Keywords: Ion chambers, dose measurement, small fields.

SIRT1'İN METABOLİZMADAKİ İŞLEVİ

FUNCTION OF SIRT1 IN METABOLISM

Hülya YILDIZ

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı

Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Institute of Science, Department of Biology

ORCID ID: 0000-0001-6862-8011

ÖZET

Başlangıçta ilk sirtuin geni Klara ve arkadaşları tarafından *Saccharomyces cerevisiae* mayasında keşfedilmiştir. Sirtuin ailesinin yedi adet varyantı bulunmaktadır (SIRT 1-7). SIRT1 en yaygın olarak çalışılan sirtuin çeşididir. Yağ birikimi ve adipogenezde kritik görev üstlenerek adipoz düzenlemeyi gerçekleştirdiği, glukoneogenezde rol oynadığı ve metabolizmanın düzenlenmesinde etkili olduğu literatürde bildirilen Sirtuin ailesinden olan SIRT1, yaşam uzunluğunu etkileyen adipoz doku düzenlenmesini gerçekleştirmektedir. Mayadaki Sir2'nin memeli ortologudur. Sirtuin 1 (SIRT1), çevresel besin sinyallerini doğrudan hayvan metabolik homeostazına bağlar. Önemli bir metabolik sensör olarak yüksek seviyede korunmuş bir NAD⁺ bağımlı protein deasetilaz olarak belirlenmiştir. SIRT1 karaciğerde hepatosit içindeki FOXO1 faaliyetinin dozunu artırarak hepatik glukoneogenezde, buna ek olarak SIRT1, PGC1- α ile etkileşime geçmekte ve glikolizisi baskılamak ve glukoneogenik gen ifadesini destekleyerek onu deasetilize etmektedir. Böylece PGC1- α 'i düzenlenmesinde görevli SIRT1, aynı zamanda kas liflerinde artan oksijen tüketimine bağlı olarak oksidatif fosforilasyon ve mitokondriyal biogenesisine neden olan mitokondriyal işlevi ve metabolik homeostasisi de düzenlemektedir.

SIRT1 beyaz adipoz dokuda PPAR- γ (peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör) gibi adipogenezde yer alan genlere bağlanarak ve bunları baskılayarak beyaz yağ dokusunda yağ mobilizasyonunda ve pankreasta insülin sekresyonunda yer almaktadır. Yağ asidi metabolizmasına ek olarak, SIRT1 karaciğerde bir kolesterol türevi olan oksisterollerin reseptörü olan (Liver X Receptors) LXR'lerin deasetilasyonu ile kolesterol metabolizmasını da düzenler. SIRT1'in aktivitesi AMPK (AMP ile aktive edilen protein kinaz) ve adiponektinin kontrolü ile gerçekleşir. SIRT1'in obezite ile ilişkili metabolik olayların düzenlenmesinde de rolünün olduğu bilinmektedir. SIRT1'in endojen aktivatörlerinin kalori kısıtlaması ve kilo kaybından sonra aktivitesinin arttığı, diyet değişikliklerine cevaben metabolizmanın düzenlenmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Kalori kısıtlaması yapılan kemirgenlerde SIRT1 aktivitesi daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu olaylar zincirinin ilk etkisi aşırı kilo alımını önlemedeki fonksiyonudur. Bunlara ilaveten SIRT1'in beyaz adipoz doku diyetle karşılık olarak gerçekleştirdiği yukarı doğru düzenleme, SIRT1'in yağ sentezini düzenleyebileceğini düşündürmektedir. Tüm vücudunda SIRT1 defektli olan farelerde LXR sinyallemede bozulmalar gözlemlenmiş ve HDL seviyeleri düşüken, düşük LDL'nin

etkilenmediği ise rapor edilmiştir. SIRT1 ekspresyonu olan farelerle yapılan çalışmada, yüksek yağlı bir diyetle bile daha iyi glikoz toleransı ve insülin duyarlılığı sergilenmektedir. İnsülin direnci ve diyabet tedavisinde, ayrıca SIRT1'in, leptin duyarlılığını destekleyerek yaşa bağlı kilo alma riskini azaltmaya yardımcı olduğu bilinmektedir. SIRT1'in eksprese edildiği bir çalışmada kahverengi yağ dokularında daha yüksek bir termojenik fonksiyona ve lipit oksidasyonu ile ilişkili gen ekspresyonuna sahip oldukları gözlenmiştir. Tüm bu bilgiler ve çalışmalar ışığında İnsan metabolizması ile ilişkisi nedeniyle ileri tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde SIRT1 genlerinin her geçen gün daha da önem kazanacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sirtuin, SIRT1, metabolizma.

ABSTRACT

Initially, the first sirtuin gene was discovered by Klar et al. in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. There are seven variants of the sirtuin family (SIRT 1-7). SIRT1 is the most widely studied sirtuin type. SIRT1, a member of the Sirtuin family, reported in the literature to play a critical role in fat accumulation and adipogenesis and regulate adipose tissue, to play a role in gluconeogenesis and to be effective in regulating metabolism, regulates adipose tissue that affects longevity. It is the mammalian ortholog of Sir2 in yeast. Sirtuin 1 (SIRT1) directly links environmental nutrient signals to animal metabolic homeostasis. A highly conserved NAD⁺ - dependent protein deacetylase has been identified as an important metabolic sensor. In the liver, SIRT1 increases the dose of FOXO1 activity in the hepatocyte in hepatic gluconeogenesis. In addition, SIRT1 interacts with PGC1- α and deacetylates it, suppressing glycolysis and supporting gluconeogenic gene expression. Thus, SIRT1, which is responsible for regulating PGC1- α , also regulates mitochondrial function and metabolic homeostasis, which causes oxidative phosphorylation and mitochondrial biogenesis due to increased oxygen consumption in muscle fibers.

SIRT1 is involved in fat mobilization in white adipose tissue and insulin secretion in the pancreas by binding to and suppressing genes involved in adipogenesis, such as PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor) in white adipose tissue. In addition to fatty acid metabolism, SIRT1 also regulates cholesterol metabolism by deacetylation of LXRs (Liver X Receptors), which are receptors for oxysterols, a cholesterol derivative, in the liver. The activity of SIRT1 occurs through the control of AMPK (AMP-activated protein kinase) and adiponectin. It is known that SIRT1 also plays a role in regulating metabolic events associated with obesity. It has been found that the activity of endogenous activators of SIRT1 increases after calorie restriction and weight loss and is effective in regulating metabolism in response to dietary changes. SIRT1 activity was found to be higher in rodents subjected to calorie restriction. The first effect of this chain of events is its function in preventing excessive weight gain. In addition, the upregulation of SIRT1 in white adipose tissue in response to diet suggests that SIRT1 may

regulate fat synthesis. Disruptions in LXR signaling were observed in mice with whole-body SIRT1 defects, and while HDL levels were low, it was reported that low LDL was not affected. In the study, mice with SIRT1 expression exhibited better glucose tolerance and insulin sensitivity, even on a high-fat diet. In the treatment of insulin resistance and diabetes, SIRT1 is also known to help reduce the risk of age-related weight gain by supporting leptin sensitivity. In a study in which SIRT1 was expressed, it was observed that they had a higher thermogenic function and lipid oxidation-related gene expression in brown adipose tissues. In light of all this information and studies, it is thought that SIRT1 genes will become more important day by day in the development of advanced treatment methods due to their relationship with human metabolism.

Keywords: Sirtuin, SIRT1, metabolism.