

INTERNATIONAL  
A E G E A N  
SYMPOSIUMS  
on Natural & Medical Sciences  
February 15-16, 2020 / Izmir, Turkey

Proceeding Book

**Editor**  
Assoc. Prof. Fatma SABANCI

ISBN: 978-625-7914-11-6  
by İSPEC Publishing house

**INTERNATIONAL AEGEAN SYMPOSIUMS**  
**on Natural & Medical Sciences**  
**February 15-16, 2020 / Izmir, Turkey**



# PROCEEDING BOOK

**EDITOR**

**Assoc. Prof. Fatma SABANCI**

All rights of this book belong to ISPEC Publishing House  
Authors are responsible both ethically and juridically  
**ISPEC Publications - 2020©**

**Issued: 10.03.2020**

**ISBN: 978-625-7914-11-6**

## **CONGRESS ID**

### **CONGRESS TITLE**

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

### **DATE AND PLACE**

- February 15-16, 2020 / Izmir, Turkey

### **ORGANIZATION**

- **ATLAS INTERNATIONAL JOURNAL ON SOCIAL SCIENCES**  
ISSN - 2616 - 936X

### **HEAD OF ORGANIZING COMMITTEE**

- Prof. Dr. Natalia LATIGINA

## **SCIENTIFIC COMMITTEE BOARD**

**Dr. Zhihuan MENCHUANG**

Renmin University of China

**Dr. Maha Hamdan ALANAZI**

Riyad King Abdullah University

**Dr. Tamalika SULTANA**

Dakka University of Bangladesh

**Dr. Nilgün ÖZPOZAN**

Erciyes University

**Dr. Melekber SÜLÜŞOĞLU DURUL**

Kocaeli University

**Dr. Ebubekir DİRİCAN**

Istanbul Aydın University

**Dr. Mustafa AKYOL**

Manisa Celal Bayar University

**Dr. Cengiz KURTMAN**

Ankara University

**Dr. Vasfiye BAYRAM DEĞER**

Mardin Artuklu University

**Dr. Eren ÖĞÜT**

University of Bahçeşehir

**Dr. Dilek BAYKAL**

Haliç University

**Dr. Leman KUTLU**

Haliç University

**Dr. Şeyma AYDEMİR**

Hitit University

**Dr. Nazmiye Ozlem Sanli**

Istanbul University

**Dr. Gülcan BERKEL EROL**

Marmara University

**Dr. Osman ERK**

Istanbul University

**Dr. Ayşegül TÜRKYILMAZ**

Muğla Sıtkı Koçman University

**Dr. Gülfer (İNCEOĞLU) BEKTAŞ**

Acıbadem University

**Dr. Şeyda Ferah ARSLAN**

Çanakkale Onsekiz Mart University

INTERNATIONAL  
A E G E A N  
SYMPOSIUMS  
ON NATURAL & MEDICAL SCIENCES  
February 15-16, 2020 / IZMIR, TURKEY



swissôtel  
Hotels & Resorts



# PROGRAM

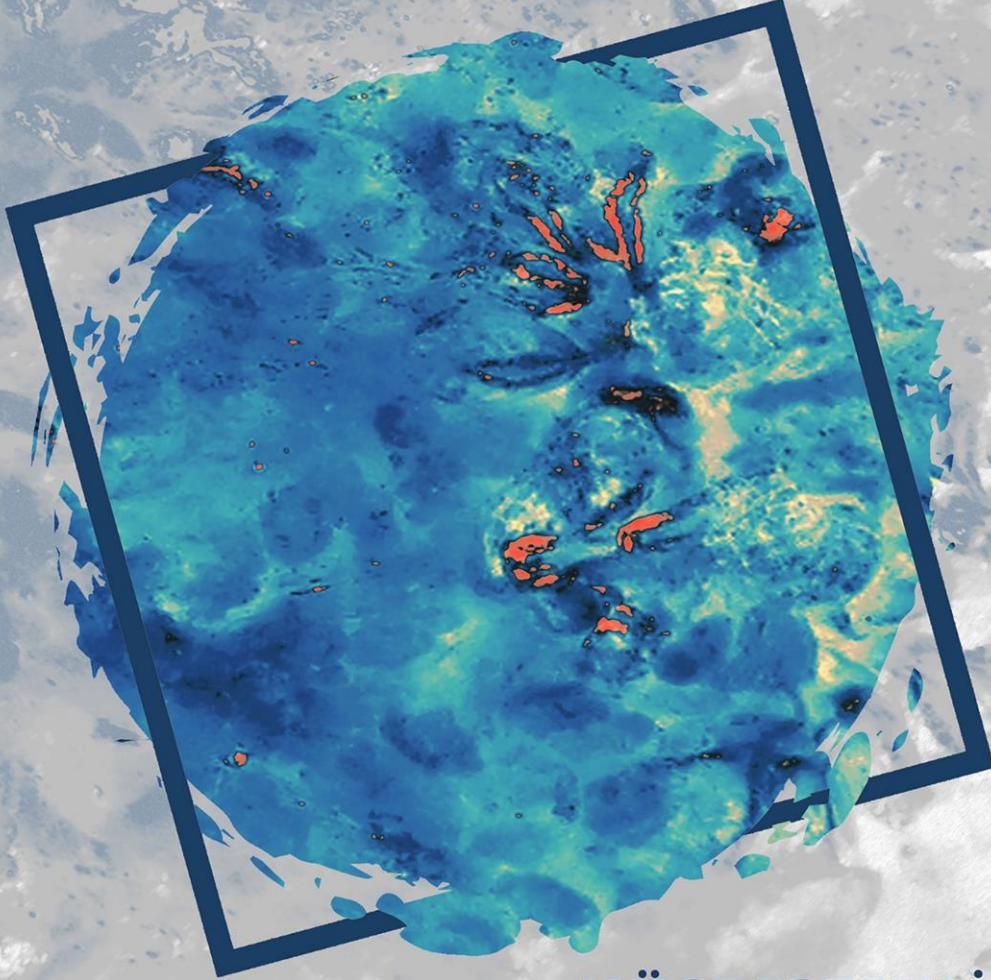
**CONFERENCE VENUE: SWISSÔTEL BÜYÜK EFES**

**ADDRESS:** Alsancak, Gazi Osman Paşa Blv. No 1, 35210 Konak/İzmir

- Registration desk opens at 09:00 and shall function till 17:00 pm.
- Please registrate at least an hour prior to your session
- Be in the session room at least 10 minutes before the session starts
- Head of session are fully empowered in all matters related to the presentations, coffee-breaks and session.
- Certificates will be given by the session chair at the end of the session.
- In the congress program, requests such as location and time changes will not be taken into consideration.
- If you think there are any shortcomings in the program, please email us at the latest by 09 February 2020
- The names of the authors and titles of paper in the certificate will be printed as in the program.
- Participant Countries: Turkey, Iraq, Cyprus, Azerbaijan, Algeria, Kazakhstan

# METAMORPHOSIS

Textural Experiences



**MÜGE ERTEMLİ**

Personel Exhibition

**SWISS OTEL | İZMİR | 15-16 FEBRUARY | 2020**



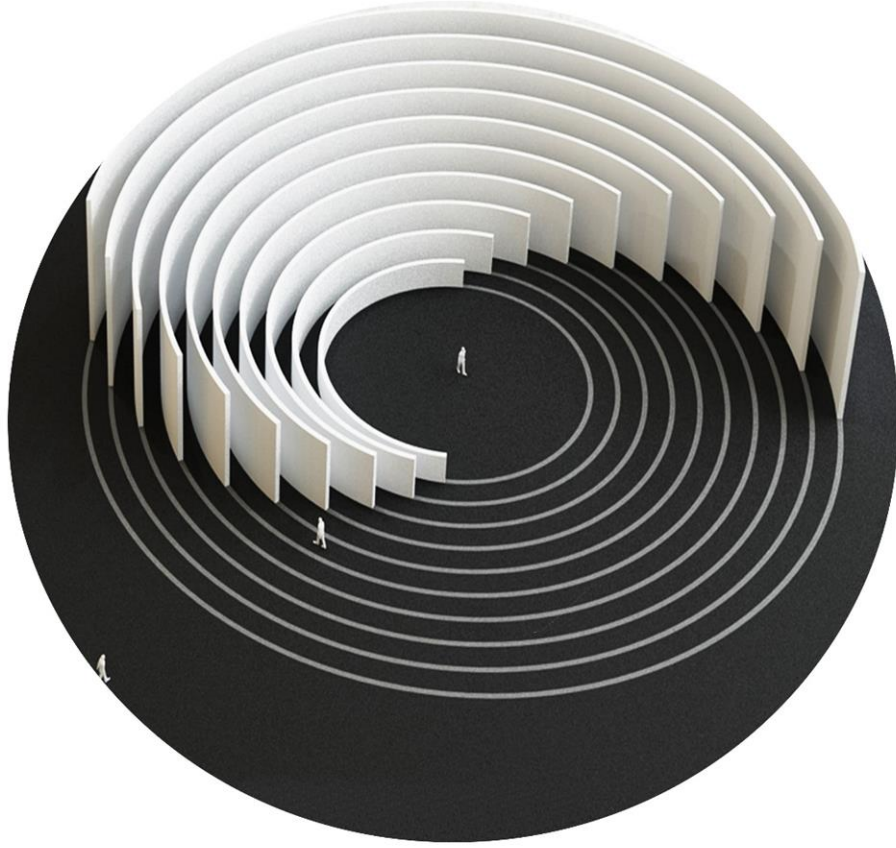
**swissôtel**  
Hotels & Resorts





# COSMO-S-PACES

HANDAN ÖZSİRKINTI KASAP  
KİŞİSEL MEKAN TASARIMI SERGİSİ



SWISS OTEL | İZMİR | 15 -16 ŞUBAT 2020



maltepe üniversitesi  
İSTANBUL  
www.maltepe.edu.tr



maltepe university  
İSTANBUL  
www.maltepe.edu.tr

swissôtel  
Hotels & Resorts

Head of the session:	Date: 15.02.2020	Time:	Saloon:
Dr. Öğr. Üyesi Figen ALBAYRAK OKÇİN	Saturday	16 <sup>00</sup> :17 <sup>30</sup>	-4-
Autors	Topic Title		
Öğr. Gör. Fırat KARA Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÖZTÜRK	BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ (BENCHMARKING) : TÜRKİYE VE İSPANYA ÖRNEĞİ		
Fatumatuz Zehra KARAKUZU Merve SOYUĞUR Ahmet Kürşad SIRCAN Dr. Öğr. Üyesi Ertan KÜÇÜKSAYAN Dr. Öğr. Üyesi Aslınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN	DOKU MİKRODOLAŞIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN GELİŞTİRİLEN OPTİK CİHAZIN DUYARLILIK VE KESİNLİK ANALİZİ		
Dr. Öğr. Üyesi Figen ALBAYRAK OKÇİN	BİLİNÇSİZ HASTAYA BAKIM VEREN İNTÖRN HEMŞİRELERİN YAŞAM VE ÖLÜM ALGILARININ İNCELENMESİ		
Büşra YILMAZ Dr. Öğr. Üyesi Satı DOĞAN	HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN RUHSAL BOZUKLUKLARA KARŞI İNANÇI VE TUTUMLARI		
Ayşegül ŞANA Dr. Öğr. Üyesi Satı DOĞAN	RİSKLİ GEBELERDE PRENATAL DİSTRESİN BELİRLENMESİ		
Sevinç Faika Ceylan Sagsoz Nevin Faika Ceylan Ciftci Nevin Sagsoz	POLİKİSTİK OVER SENDROMU(PKOS) VE ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMININ PLAZMA PAI-1 SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ		

Head of the session:	Date: 15.02.2020	Time:	Saloon:
Doç. Dr. Fatma SABANCI	Saturday	10 <sup>00</sup> :12 <sup>00</sup>	-5-
Autors	Topic Title		
Rıdvan Erdem KANAT Asst. Prof. Erhan IRMAK	SOME BIO-ECOLOGICAL FEATURES OF COMBER <i>Serranus cabrilla</i> (Linnaeus,1758) DISTRUBUTED IN THE CANDARLI GULF (EASTERN AEGEAN SEA)		
Rıdvan Erdem KANAT Melis YILMAZ Prof. Dr. Sezginer TUNÇER	THE OCCURENCE OF LIONFISH <i>Pterois miles</i> (Bennett, 1828) WITH SOME BIOLOGICAL FEATURES IN TURKISH AEGEAN SEA COASTS		
Doç. Dr. Fatma SABANCI	EGE KIYILARINDA GÖZLENEN ZARARLI ALG ÜREMELERİ		
Doç. Dr. Fatma SABANCI	TÜRKİYE KIYISAL SULARINDA SAPTANAN ALGAL BİYOTOKSİNLER		
Melis YILMAZ Prof. Dr. Sezginer TUNCER	SOME HEAVY METAL POLLUTION (Zn, Pb, Cd, Fe, Cu) OF EDIBLE SEA URCHIN <i>Paracentrotus lividus</i> LIVING IN DARDANELLES AND GOKCEADA COAST LINE		
Halil HARMAN Arş. Gör. Emre ARSLAN Z. Kutalmış KAYA Serdar GÜLER	FARKLI YETİŞTİRME SİSTEMLERİNİN HALKALI SÜLÜNLERDE KOLESTEROL, HDL ve LDL DÜZEYLERİNE ETKİSİ		
Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz SEÇİM Serdar GÜLER Z. Kutalmış KAYA Dr. Öğr. Üyesi Yusuf BİÇER Arş. Gör. Emre ARSLAN Prof. Dr. Kemal KIRIKÇI	FARKLI PİŞİRME TEKNİKLERİNİN SÜLÜN ETLEİNİN BAZI DUYUSAL ÖZELLİKLERİNE ETKİSİ		
Dr. Öğr. Üyesi M. Duygu BİLGE	INVESTIGATION OF ANTICANCER AGENT THIOTEPA-MODEL MEMBRANE INTERACTIONS WITH DSC TECHNIQUE		



<b>Head of the session:</b>	<b>Date: 15.02.2020</b>	<b>Time:</b>	<b>Saloon:</b>
<b>Dr. Öğr. Üyesi Murat SARIÇAM</b>	<b>Saturday</b>	<b>14<sup>00</sup>:16<sup>00</sup></b>	<b>-5-</b>
<b>Autors</b>	<b>Topic Title</b>		
<b>Dr. Öğr. Üyesi Murat SARIÇAM</b>	<b>MEME KANSERİNİN PLEVRA METASTAZLARINDA TORAKOSKOPİNİN TANISAL AMAÇLI KULLANIMI</b>		
<b>Ömer GEZGİNASLAN</b>	<b>EFFICACY OF EXTRACORPOREAL SHOCKWAVE THERAPY ON QUALITY OF LIFE, PAIN, DISABILITY AND GRIP STRENGTH IN BICEPS TENDINOPATHIES</b>		
<b>Halil ÇİFTÇİ</b>	<b>EFFICACY OF STEROID INJECTION ON TRIGGER POINTS WITH MYOFASCIAL PAIN SYNDROME PATIENTS</b>		
<b>Gökhan BAŞAR</b>	<b>THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE THERAPY ON QUALITY OF LIFE, DISABILITY, PAIN AND FUNCTIONALITY IN PATIENTS WITH DE GUERVAIN'S DISEASE</b>		
<b>Dr. Arş. Gör. Gürkan YİĞİTTÜRK</b> <b>Doç. Dr. Oytun ERBAŞ</b> <b>Prof. Dr. Nefise Ülkü KARABAY</b> <b>YAVAŞOĞLU</b> <b>Dr. Arş. Gör. Eda AÇIKGÖZ</b> <b>Aylin BUHUR</b> <b>Prof. Dr. Cumhur GÜNDÜZ</b> <b>Prof. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU</b>	<b>THE INFLUENCE OF LOCALLY ADMINISTERED ADIPOSE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS ON NERVE HOMEOSTASIS PRESERVATION IN MICE WITH DIABETIC NEUROPATHY</b>		
<b>Prof. Dr. Feral ÖZTÜRK</b> <b>Doç. Dr. Hülya ELBE</b> <b>Dr. Arş. Gör. Gürkan YİĞİTTÜRK</b> <b>Öğr. Gör. Dr. Tuba BAYGAR</b> <b>Doç. Dr. Türker ÇAVUŞOĞLU</b>	<b>LİNALOOL'ÜN MCF-7 VE MDA-MB-231 İNSAN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ</b>		
<b>Dr. Öğr. Üyesi Onur TAYDAŞ</b> <b>Uzm.Dr. Süreyya VUDALI</b> <b>Dr. Öğr. Üyesi Osman Melih</b> <b>TOPÇUOĞLU</b> <b>Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ŞEKER</b> <b>Doç. Dr. Türkmen ÇİFTÇİ</b> <b>Prof. Dr. Bora PEYNİRCİOĞLU</b> <b>Prof. Dr. Devrim AKINCI</b> <b>Prof. Dr. Okan AKHAN</b>	<b>IMAGING-GUIDED PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY IN CHILDREN</b>		

Head of the session:	Date: 15.02.2020	Time:	Saloon:
Dr. Öğr. Üyesi Emine YEŞİLYURT ŞÖLEN	Saturday	16 <sup>00</sup> :18 <sup>00</sup>	-5-
Autors	Topic Title		
Dr. Seda YÜKSEKDANACI Dr. Mehmet Emrah ŞELLİ	SYNTHESIS OF CHIRAL SCHIFF BASE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR CYTOTOXIC ACTIVITIES		
Uzm. Dr. Ünsal GÜNDOĞDU	INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN IRON DEFICIENCY ANEMIA AND HgA1C LEVELS IN DIABETIC PATIENTS		
Dr. Öğr. Üyesi Emine YEŞİLYURT ŞÖLEN Prof. Dr. Neziha YILMAZ	BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNE BAŞVURAN HASTALARDA DELTA HEPATİT PREVELANSI		
Neslihan ÜSTÜNDAĞ OKUR Ayşe Esra KARADAĞ Esra İPEKÇİ Ece ÖZCAN BÜLBÜL	KOZMETİK PREPARATLAR VE KOZMETİK PREPARATLARDA KULLANILAN BİTKİLER		
Merve Soyuğur Hakan Küçüksayan Aslınur Sircan Küçüksayan Ertan Küçüksayan	TGF-BETA'NIN AKCIĞER KANSERİNDE İMMÜN CEVAPLA İLİŞKİLİ EPIGENETİK FAKTÖRLERE ETKİSİ		
Mahluga Jafarova DEMİRKAPU	THE ROLE OF ADENOSINE A2A RECEPTORS IN THE NUCLEUS ACCUMBENS DURING MORPHINE WITHDRAWAL		
Mahluga Jafarova DEMİRKAPU	POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS IN INDIVIDUALS LIVING IN NURSING HOMES		
Dr. Hilal KILINÇ	PHYTOCHEMICAL STUDIES ON <i>Scabiosa sicula</i> DICHLOROMETHANE EXTRACT		
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARATAY	NONLINEAR OPTICAL PROPERTIES AND ULTRAFAST DYNAMICS OF THE BROAD RANGE OF MATERIALS		

Poster Presentation	Date: 15.02.2020	Saturday
Autors	Topic Title	
Melis YILMAZ R. Erdem KANAT Prof. Dr. Sezginer TUNCER	INCIDENCE OF MARINE LITTER IN RED SCORPION FISH <i>Scorpaena scrofa</i> (LINNAEUS, 1758) ORAL CAVITY FROM DARDANELLES IN SEA OF MARMARA (TURKEY)	
Arş. Gör. Melike ÖZGÜL ÖNAL Dr. Arş. Gör. Gürkan YİĞİTTÜRK Süleyman BAKAR Doç. Dr. Hülya ELBE Prof. Dr. Feral ÖZTÜRK	OVER KANSERİ HÜCRELERİNDE FENFORMİNİN TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-ALFA ÜZERİNE ETKİSİNİN İMMUNOSİTOKİMYASAL İNCELEMESİ	

# Photography Gallery



VENUE: Swiis Otel İzmir

ATLAS INTERNATIONAL  
JOURNAL ON SOCIAL SCIENCES



All pictures taken at the event has been published in **IKSAD CONGRESS SOCIETY** Facebook Group// to get the pictures, please, visit the group and become a member...

**CONTENT**

<b>CONGRESS ID</b>	<b>I</b>
<b>PROGRAM</b>	<b>II</b>
<b>PHOTO GALLERY</b>	<b>III</b>
<b>CONTENT</b>	<b>IV</b>

<b>Author</b>	<b>Title</b>	<b>No</b>
<b>Fırat KARA İlkay ÖZTÜRK</b>	<b>BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ (BENCHMARKING): TÜRKİYE VE İSPANYA ÖRNEĞİ</b>	<b>1</b>
<b>Fatumatuz Zehra KARAKUZU Merve SOYUĞUR Ahmet Kürşad SIRCAN Ertan KÜÇÜKSAYAN Aslınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN</b>	<b>DOKU MİKRODOLAŞIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN GELİŞTİRİLEN OPTİK CİHAZIN DUYARLILIK VE KESİNLİK ANALİZİ</b>	<b>3</b>
<b>Figen ALBAYRAK OKÇİN</b>	<b>BİLİNÇSİZ HASTAYA BAKIM VEREN İNTÖRN HEMŞİRELERİN YAŞAM VE ÖLÜM ALGILARININ İNCELENMESİ</b>	<b>5</b>
<b>Büşra YILMAZ Satı DOĞAN</b>	<b>HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN RUHSAL BOZUKLUKLARA KARŞI İNANÇI VE TUTUMLARI</b>	<b>6</b>
<b>Ayşegül ŞANA Satı DOĞAN</b>	<b>RİSKLİ GEBELERDE PRENATAL DİSTRESİN BELİRLENMESİ</b>	<b>8</b>
<b>Sevinç Faika Ceylan Sagsoz Nevin Faika Ceylan Ciftci Nevin Sagsoz</b>	<b>POLİKİSTİK OVER SENDROMU(PKOS) VE ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMININ PLAZMA PAI-1 SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ</b>	<b>10</b>
<b>Rıdvan Erdem KANAT Erhan IRMAK</b>	<b>SOME BIO-ECOLOGICAL FEATURES OF COMBER <i>Serranus cabrilla</i> (Linnaeus,1758) DISTRUBUTED IN THE CANDARLI GULF (EASTERN AEGEAN SEA)</b>	<b>22</b>
<b>Rıdvan Erdem KANAT Melis YILMAZ Sezginer TUNÇER</b>	<b>THE OCCURENCE OF LIONFISH <i>Pterois miles</i> (Bennett, 1828) WITH SOME BIOLOGICAL FEATURES IN TURKISH AEGEAN SEA COASTS</b>	<b>23</b>
<b>Fatma SABANCI</b>	<b>EGE KIYILARINDA GÖZLENEN ZARARLI ALG ÜREMELERİ</b>	<b>24</b>
<b>Fatma SABANCI</b>	<b>TÜRKİYE KIYISAL SULARINDA SAPTANAN ALGAL BIYOTOKSİNLER</b>	<b>25</b>
<b>Melis YILMAZ Sezginer TUNCER</b>	<b>SOME HEAVY METAL POLLUTION (Zn, Pb, Cd, Fe, Cu) OF EDIBLE SEA URCHIN <i>Paracentrotus lividus</i> LIVING IN DARDANELLES AND GOKCEADA COAST LINE</b>	<b>26</b>
<b>Halil HARMAN Emre ARSLAN Z. Kutalmış KAYA Serdar GÜLER</b>	<b>FARKLI YETİŞTİRME SİSTEMLERİNİN HALKALI SÜLÜNLERDE KOLESTEROL, HDL ve LDL DÜZEYLERİNE ETKİSİ</b>	<b>27</b>
<b>Yılmaz SEÇİM Serdar GÜLER Z. Kutalmış KAYA Yusuf BİÇER Emre ARSLAN Kemal KIRIKÇI</b>	<b>FARKLI PIŞİRME TEKNİKLERİNİN SÜLÜN ETLERİNİN BAZI DUYUSAL ÖZELLİKLERİNE ETKİSİ</b>	<b>32</b>

<b>M. Duygu BİLGE</b>	INVESTIGATION OF ANTICANCER AGENT THIOTEPA-MODEL MEMBRANE INTERACTIONS WITH DSC TECHNIQUE	33
<b>Murat SARIÇAM</b>	MEME KANSERİNİN PLEVRA METASTAZLARINDA TORAKOSKOPİNİN TANISAL AMAÇLI KULLANIMI	34
<b>Ömer GEZGİNASLAN</b>	EFFICACY OF EXTRACORPOREAL SHOCKWAVE THERAPY ON QUALITY OF LIFE, PAIN, DISABILITY AND GRIP STRENGTH IN BICEPS TENDINOPATHIES	38
<b>Halil ÇİFTÇİ</b>	EFFICACY OF STEROID INJECTION ON TRIGGER POINTS WITH MYOFASCIAL PAIN SYNDROME PATIENTS	39
<b>Gökhan BAŞAR</b>	THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE THERAPY ON QUALITY OF LIFE, DISABILITY, PAIN AND FUNCTIONALITY IN PATIENTS WITH DE GUERVAIN'S DISEASE	40
<b>Gürkan YİĞİTTÜRK Oytun ERBAŞ Nefise Ülkü KARABAY YAVAŞOĞLU Eda AÇIKGÖZ Aylin BUHUR Cumhur GÜNDÜZ Altuğ YAVAŞOĞLU</b>	THE INFLUENCE OF LOCALLY ADMINISTERED ADIPOSE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS ON NERVE HOMEOSTASIS PRESERVATION IN MICE WITH DIABETIC NEUROPATHY	41
<b>Feral ÖZTÜRK Hülya ELBE Gürkan YİĞİTTÜRK Tuba BAYGAR Türker ÇAVUŞOĞLU</b>	LİNALOOL'ÜN MCF-7 VE MDA-MB-231 İNSAN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ	44
<b>Onur TAYDAŞ Süreyya VUDALI Osman Melih TOPÇUOĞLU Mehmet ŞEKER Türkmen ÇİFTÇİ Bora PEYNİRCİOĞLU Devrim AKINCI Okan AKHAN</b>	IMAGING-GUIDED PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY IN CHILDREN	47
<b>Seda YÜKSEKDANACI Mehmet Emrah ŞELLİ</b>	SYNTHESIS OF CHIRAL SCHIFF BASE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR CYTOTOXIC ACTIVITIES	52
<b>Ünsal GÜNDOĞDU</b>	INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN IRON DEFICIENCY ANEMIA AND HgA1C LEVELS IN DIABETIC PATIENTS	53
<b>Emine YEŞİLYURT ŞÖLEN Neziha YILMAZ</b>	BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNE BAŞVURAN HASTALARDA DELTA HEPATİT PREVELANSI	54
<b>Neslihan ÜSTÜNDAĞ OKUR Ayşe Esra KARADAĞ Esra İPEKÇİ Ece ÖZCAN BÜLBÜL</b>	KOZMETİK PREPARATLAR VE KOZMETİK PREPARATLARDA KULLANILAN BİTKİLER	58
<b>Merve Soyuğur Hakan Küçükşayan Aslımur Sircan Küçükşayan Ertan Küçükşayan</b>	TGF-BETA'NİN AKCİĞER KANSERİNDE İMMÜN CEVAPLA İLİŞKİLİ EPIGENETİK FAKTÖRLERE ETKİSİ	63
<b>Mahluga Jafarova DEMİRKAPO</b>	THE ROLE OF ADENOSINE A2A RECEPTORS IN THE NUCLEUS ACCUMBENS DURING MORPHINE WITHDRAWAL	70
<b>Mahluga Jafarova DEMİRKAPO</b>	POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS IN INDIVIDUALS LIVING IN NURSING HOMES	79
<b>Hilal KILINÇ</b>	PHYTOCHEMICAL STUDIES ON <i>Scabiosa sicula</i> DICHLOROMETHANE EXTRACT	91



<b>Ahmet KARATAY</b>	NONLINEAR OPTICAL PROPERTIES AND ULTRAFAST DYNAMICS OF THE BROAD RANGE OF MATERIALS	92
<b>Melis YILMAZ R. Erdem KANAT Sezginer TUNCER</b>	INCIDENCE OF MARINE LITTER IN RED SCORPION FISH <i>Scorpaena scrofa</i> (LINNAEUS, 1758) ORAL CAVITY FROM DARDANELLES IN SEA OF MARMARA (TURKEY)	93
<b>Melike ÖZGÜL ÖNAL Gürkan YİĞİTTÜRK Süleyman BAKAR Hülya ELBE Feral ÖZTÜRK</b>	OVER KANSERİ HÜCRELERİNDE FENFORMİNİN TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-ALFA ÜZERİNE ETKİSİNİN İMMUNOSİTOKİMYASAL İNCELEMESİ	94



**BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ  
(BENCHMARKING): TÜRKİYE VE İSPANYA ÖRNEĞİ**  
COMPARATIVE ANALYSIS OF PRIMARY HEALTH CARE (benchmarking): Turkey and Spain

**Fırat KARA**

Öğr. Gör, Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, (Sorumlu Yazar)

**İlkay ÖZTÜRK**

Dr. Öğr. Üyesi, Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

**ÖZET**

Bu araştırmanın amacı karşılaştırmalı sağlık sistemi yönteminden yararlanarak Türkiye ve İspanya'nın birinci basamak sağlık hizmetlerinin kıyaslanmasıdır. Türkiye ve İspanya, yönetim, sağlık ekonomisi, sağlık hizmetlerinin kullanımı ve insan kaynakları olarak kıyaslanmıştır.

Küresel rekabetin arttığı son yıllarda kurumlar, kendi uygulamalarını “en iyi” uygulamalarla karşılaştırarak rekabet üstünlüğü elde etmeye çalışırlar. Kıyaslama tekniği, yalnızca “Rakiplerle Karşılaştırma Yapma” anlamına gelmemekte; örgüt içi, sektörel ve genel anlamda çok yönlü araştırma ve karşılaştırmalara olanak tanımaktadır. Karşılaştırmalı sağlık sistemleri yaklaşımı ile sağlık hakkının toplum tarafından etkin olarak kullanılabilmesi için ülkeler arasındaki sistemler kıyaslanabilir.

Karşılaştırmalı Sağlık Sistemleri Yaklaşımı; belirlenen hedefleri başarabilmek için gerekli olan bilgilerin, en az iki ülke sağlık sistemlerinin, istenilen alanlarının karşılaştırılması suretiyle elde etmesinin hedeflendiği bir bilimsel araştırma yöntemidir. Toplumların gün geçtikçe sağlık konusunda bilinçlenerek daha nitelikli hizmet talep etmeye başlamaları, bilgi teknolojilerinin gelişmesiyle diğer ülke sağlık sistemlerinden haberdar olmaları, sağlığın temel bir insan hakkı olarak kamuoyunda kabul görerek hukuki metinlerde yer almasının artması, hızla kullanımı artan teknolojinin hizmet maliyetlerini de arttırması gibi gelişmeler karşılaştırmalı sağlık sistemleri yaklaşımının önemini artmasında itici gücü sağlamıştır

Araştırma yöntemi olarak betimsel kıyaslamalara dayalı karşılaştırmalı analiz yapılmıştır. Gösterge olarak seçilen WHO'nun belirlediği gösterge kriterlerine göre yıllar bazında kıyaslama yapılmıştır.

Araştırma sonuçları İspanya'nın ulusal sağlık sistemine sahip olduğu ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin finansmanının vergilerle sağlandığı, birinci basamak sağlık harcamalarının toplam sağlık harcamaları içinde yüksek bir paya sahip olduğu, uzman hekimlere ulaşabilmek için aile hekimi tarafından sevk zincirinin etkin olduğunu ortaya çıkartmıştır. Türkiye'nin ise sağlık hizmetlerinin finansmanının primlerle sağlandığı, uzman hekimlere ulaşabilmek için aile hekimi tarafından sevk zincirinin zorunlu olmadığı görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü'nün sağlık göstergelerine göre İspanya'nın anne ölüm oranı, doğuştan beklenen yaşam süresi, beş yaş altı ölüm oranı, yenidoğan ölüm hızı parametrelerinde ülkemizden daha olumlu sonuç aldığı görülmüştür.

İnsan sağlığını etkileyen binlerce faktör olduğunu göz önüne aldığımızda, toplumların sağlık düzeyini yükseltebilmek için sadece sağlık hizmetlerine odaklanılıp sağlıklı yaşam koşullarını yaratan sağlığın sosyal determinantlarına yeterince eğilmemek istenilen gayeye ulaşamamasına neden olmaktadır. Temel sağlık hizmetlerinin çıktılarının geliştirilebilmesi için sektörler arası işbirliği, sağlık çalışanlarının performans kriterlerinin İspanya gibi gelişmiş sağlık sistemi bulunan ülkelerden esinlenerek güncellenmesi gerekmektedir. Aynı zamanda sağlık sisteminin etkili, verimli ve etkin hizmet sunabilmesi için sevk zincirinin sağlanmasının yanı sıra ülke içerisinde hizmetlerin hakkaniyetli dağılmasına özen gösterilmelidir.

**Anahtar Kelime:** Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri, Kıyaslama, Karşılaştırmalı Analiz

**ABSTRACT**

The aim of this study is to compare Turkey and Spain primary health care services using comparative health system method. Turkey and Spain are compared such as management, health economics, the use of health services, and human resources.

In recent years, when global competition has been increasing, organizations try to gain competitive advantage by comparing their practices with “best” practices. Benchmarking technique does not only mean "comparison with competitors"; but also enables multi-faceted research and comparisons in the organizational, sectoral and general terms. Systems between countries can be compared with a comparative health systems approach to ensure the effective use of the right to health by society.

Comparative health systems approach is a scientific research method which aims to obtain the information required to achieve the determined targets by comparing the desired areas of the health systems of at least two countries. Developments such as societies becoming more conscious about health and demanding more qualified services, becoming aware of the health systems of other countries with the development of information technologies, increasing public acceptance of health as a basic human right and taking part in legal texts and increased service costs with the rapidly increasing use of technology have provided the driving force in increasing the importance of comparative health systems approach.

As a research method, comparative analysis based on descriptive comparisons was performed. Benchmarking was performed according to the indicator criteria determined by WHO selected as indicators.

The results of the research shows that Spain has a national health system, primary health care services are financed by taxes, primary health care expenditures have a high share in total health expenditures and referral by a family physician is required to reach specialist physicians. In Turkey, health services are financed by premiums and referral by a family physician is not mandatory to reach specialist doctors. According to the health indicators of the World Health Organization, Spain had more positive results in terms of maternal mortality rate, life expectancy at birth, under-five mortality rate and newborn mortality rate.

Considering the thousands of factors that affect human health, focusing only on health services in order to increase the health level of societies and not giving enough attention to the social determinants of health, which creates healthy living conditions, cause not to reach the desired goal. In order to improve the outcomes of primary health care services, there should be cross-sectoral cooperation and performance criteria of health workers should be updated with inspiration from countries with advanced health systems such as Spain. At the same time, in order health system to provide effective and efficient service, not only the referral must be provided but also care should be taken to ensure the equitable distribution of services within the country.

**Keywords:** Primary Care Services, Comparison, Comparative Analysis

**DOKU MİKRODOLAŞIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN GELİŞTİRİLEN OPTİK  
CİHAZIN DUYARLILIK VE KESİNLİK ANALİZİ**  
SENSITIVITY AND PRECISION ANALYSIS OF THE OPTICAL DEVICE DEVELOPED FOR  
THE EVALUATION OF TISSUE MICROCIRCULATION

**Fatumatuz Zehra KARAKUZU**

Yüksek Lisans Öğrencisi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp A.D.

**Merve SOYUĞUR**

Yüksek Lisans Öğrencisi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp A.D.

**Ahmet Kürşad SIRCAN**

Yüksek Lisans Öğrencisi, Antalya Bilim Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Elektrik ve Bilgisayar Bölümü

**Ertan KÜÇÜKSAYAN**

Doktor Öğretim Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D.

**Aslınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN**

Doktor Öğretim Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D.

**ÖZET**

Dokuların canlılığını sürdürülebilmesi ve fonksiyonlarını gerçekleştirebilmesi için oksijene ihtiyaçları vardır. Dokuların ihtiyaç duyduğu oksijen mikro dolaşım yoluyla dokulara sunulur. Mikro dolaşım dokuya sunulan ve doku tarafından kullanılan oksijen arasındaki dengeyi gösteren parametre doku oksijen saturasyonudur (StO<sub>2</sub>). Dokuların oksijen dengesi mikro dolaşım ve oksijen saturasyonu ile kontrol edilir. Dolayısıyla StO<sub>2</sub> değeri ölçülerek dokulardaki mikro dolaşım ve dokunun canlılığı değerlendirilebilir. Bu çalışmanın amacı doku oksijen saturasyonu ölçümü için geliştirilen optik cihazın klinik çalışmalar öncesi duyarlılık ve kesinlik analizinin yapılmasıdır. Kanın ışığı absorpsiyonu oksijen saturasyonuna bağlı olarak değişir. Dolayısıyla doku oksijen saturasyonu dokudan geri yansıyan ışığın analizi ile belirlenebilir. Geliştirilen optik cihazın probu ile dokuya iki dalga boyunda LED ışık gönderildi ve dokudan geri dönen ışığın şiddeti bir fotodiyot ile ölçüldü. Cihazın duyarlılık ve kesinlik analizi için yetişkin gönüllülerden ölçüm alındı. Cihazın Duyarlılığın Test Edilmesi: Gönüllülerin kan basıncı ölçülerek sistolik basınç değerleri kaydedildi. Önkola vasküler oklüzyon testi yapıldı. Kola yerleştirilen tansiyon aleti manşonu ile kan basıncı arter ve venöz kan akımının tamamen engellenmesini sağlamak için sistolik basıncın üzerine çıkartıldı ve 2 dakika süreyle bu basınçta tutuldu. Daha sonra basınç normal durumuna dönmesi için serbest bırakıldı. Oklüzyon başladığında yani basınç sistolik basıncın üstüne çıktığı anda, oklüzyon başlangıcından 2 dakika sonra ve serbest bırakıldıktan 2 dakika sonra ölçümler yapıldı. Cihazın Kesinliğinin Test Edilmesi: Aynı şartlarda ve aynı yöntemle elde edilen sonuçların, birbirini takip eden ölçümleri arasındaki yakınlığın derecesi kesinlik parametresi ile gösterilir. Kesinlik; tekrarlanabilirlik (repeatability), ve tekrarüretilebilirlik (reproducibility) ile değerlendirilmektedir. Tekrarlanabilirliğinin Test Edilmesi: İnsan önkol normal %StO<sub>2</sub> ölçümü yapıldı. Ölçüm probu kolda deri üzerine yerleştirildi ve gönüllü sakin olana kadar beklenildi. %StO<sub>2</sub> değeri beş defa ölçüldü ve ölçüm probu kaldırılıp aynı yere yerleştirildi ve tekrar beş defa ölçüm yapıldı. Bu şekilde bir gönüllüden toplam 10 ölçüm (5x2) alındı ve normal değeri olarak kayıt edildi. Tekrarüretilebilirliğin (reproducibility) Test Edilmesi: Burada ise aynı çalışma değişik koşullarda tekrarlanır. Tekrarlanabilirlik deneyleri üç farklı kişi tarafından ve yapılan iki ayrı cihazla tekrarlandı. Ölçüm sonuçları incelendiğinde ölçümlerin standart sapmaların çok küçük değerlerde olduğu görülmektedir. Bu da bize ölçümlerin kesinliğini göstermektedir. Toplam vasküler oklüzyon testindeki ölçüm sonuçları cihazın doku oksijenlenmesine duyarlı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak; doku oksijen saturasyonu ölçümü için geliştirilen optik cihazın duyarlılık ve kesinlik analizi yapıldı. Böylece geliştirilen cihaz dokuların takibinde; hemen sonuç veren, sonucu kullanıcının tecrübesine bağlı olmadan objektif olarak belirleyebilen, hastaya hiçbir zarar vermeyen bir hasta başı monitörü olarak kullanılabilmesi için yapılacak klinik çalışmalara uygun hale getirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Optik Cihaz, Doku Oksijen Saturasyonu, Mikro Dolaşım

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 116S475 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

## ABSTRACT

Tissues need oxygen in order to maintain their viability and function. The oxygen needed by the tissues is delivered to the tissues by microcirculation. Tissue oxygen saturation ( $StO_2$ ) is the parameter that shows the balance between the oxygen delivered to the tissue in the microcirculation and used by the tissue. Oxygen balance of tissues is controlled by microcirculation and oxygen saturation. Therefore, microcirculation and viability of tissues can be evaluated by measuring  $StO_2$  value. The aim of this study is to analyze the sensitivity and precision of the optical device developed for measuring tissue oxygen saturation before clinical studies. Light absorption of blood varies depending on oxygen saturation. Thus, tissue oxygen saturation can be determined by analysis of the light reflected back from the tissue. Two wavelength of LED light was sent to the tissue with the probe of the developed optical device and the intensity of the light reflecting from the tissue was measured by a photodiode. Measurement was taken from adult volunteers for sensitivity and accuracy analysis of the device. Testing the Sensitivity of the Device: Systolic pressure test was recorded by measuring the blood pressure of the volunteers. Vascular occlusion test was performed on the forearm. The blood pressure was raised above the systolic pressure to ensure complete inhibition of arterial and venous blood flow through the sphygmomanometer cuff placed on the arm and held at this pressure for 2 minutes. The pressure was then released to return to its normal state. Measurements were taken when the occlusion started, ie when the pressure rises above the systolic pressure, 2 minutes after the onset of the occlusion and 2 minutes after release. Testing the Accuracy of the Device: The degree of closeness between successive measurements of the results obtained under the same conditions and by the same method is indicated by the precision parameter. Precision is evaluated by repeatability and reproducibility. Test of Repeatability: Normal % $StO_2$  measurement of human forearm was performed. The measuring probe was placed on the skin in the arm and waited until the volunteer was calm. The % $StO_2$  value was measured five times, and the measuring probe was removed and placed in the same location and again measured five times. In this way, a total of 10 measurements (5x2) were taken from one subject and recorded as its normal value. Testing reproducibility: Here, the same work is repeated under different conditions. Repeatability tests were repeated on three different individuals using two separate devices. When the measurement results are examined, it is seen that the standard deviations of the measurements are very small. This shows us how accurate our measurements. Measurement results in total vascular occlusion test show that the device is sensitive to tissue oxygenation. As a result; The sensitivity and precision analysis of the optical device developed for the measurement of tissue oxygen saturation was performed. Thus, the device developed in the follow-up of tissues; were adapted to clinical studies to be used as a bedside monitor that gives immediate results, can objectively determine the result regardless of the user's experience, and does not harm the patient.

**Keywords:** Optical Device, Tissue Oxygen Saturation, Microcirculation

This study was supported by TUBITAK within the scope of project number 116S475.

**BİLİNÇSİZ HASTAYA BAKIM VEREN İNTÖRN HEMŞİRELERİN YAŞAM VE ÖLÜM  
ALGILARININ İNCELENMESİ**  
INTERN NURSES PROVIDING CARE TO THE UNCONSCIOUS PATIENT INVESTIGATION  
OF LIFE AND DEATH PERCEPTIONS

**Figen ALBAYRAK OKÇİN**

Dr. Öğretim Üyesi, Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

**ABSTRACT**

**Goal:** Intern nursing students sometimes have the experience of looking after the unconscious patient during their vocational education. This experience affects each student in different ways. The purpose of this study is how the students who looked at the unconscious patient perceived and affected this experience. The am of this research is to examine whether students' perception of life and death changes.

**Materials and Methods:** This research is based on a phenomenological basis which is a qualitative study design. The sample of the study consisted of 12 intern nurses who have experience of caring for the unconscious patient. The data of the research were collected between May and December 2019. As data collection tools; Individual identification form (7 questions), and semi-structured questionnaire (3 questions) were used. The data collected after obtaining written and verbal consent of students before starting the study. Interviews were recorded with a voice recorder, and then coding and theme configuration were completed by the researcher. Content analysis method was used to analyze the data.

**Results:** The average age was calculated as 22.8 . After the descriptive and interpretative analysis of the data, two main themes and five sub-themes were created. First main theme; Psychological Challenges; 1- Anxiety disorder/diffuculty in coping, 2- Difficulty in maintaining the perception of reality, second theme; Coping ways and Achievements; 3- Using effective empathy, 4-Steps to become a Professional, 5- Awareness of life and death.

**Conclusion:** Student experience various emotional difficulties during and after the care of the unconscious patient. The students need the right role model nurses in this process. Student care about unconscious patients during the education process. They think that it will make them easier in their working life.

**Keywords:** Intern Nurses, Unconscious Patient, Perception Of Life And Death

HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN RUHSAL BOZUKLUKLARA KARŞI  
İNANÇI VE TUTUMLARI  
BELIEFS AND ATTITUDES OF A NURSING FACULTY STUDENTS TO MENTAL  
DISORDERS

**Büşra YILMAZ**

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Mezunu, Hemşire

**Satı DOĞAN**

Dr Öğr. Üyesi Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

**ÖZET**

**Amaç:** Bu araştırma 2014-2015 yılları arasında hemşirelik fakültesi öğrencilerinin ruhsal bozukluğu olan bireylere yönelik tutum ve inançlarını incelemek amacıyla yapılan tanımlayıcı bir çalışmadır.

**Yöntem:** Araştırmanın evreni, ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği dersini tamamlayan 3. sınıf öğrencileridir. Araştırmanın örneklemini araştırmaya katılmayı kabul eden 93 öğrenci oluşturmuştur. Veriler, sosyo-demografik soru formu ve Ruhsal Hastalığa İnançlar Ölçeği ile toplanmıştır. Veriler, SPSS 16.0 for Windows paket programı ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalaması  $22.24 \pm 1.2$ 'dir. Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; %75.3'ünün kadın, %24.7'sinin erkek olduğu görülmektedir. Araştırmaya katılan bireylerin ruhsal hastalığı olan akrabalarının olma durumu incelendiğinde; %9.7'sinin tanı konulmuş bir ruhsal hastalığı olan akrabası vardır. Bu akrabaların %55.6'sı ikinci derece akraba, %22.2'si ise ebeveynleridir. Bu araştırmaya katılan bireylerin kendisine ruhsal hastalık tanısı konulma oranı %14'dür. Araştırmaya katılan ve soruyu cevaplayan 59 kişinin "ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliği stajı" ile ilgili tutumları sordduğunda; % 27.2'sinin meraklı, % 20.3'ünün heyecanlı, % 18.6'sının endişeli ve % 18.6'sının korkulu hissettiği bulunmuştur. Araştırmaya katılan ve soruyu cevaplayan 65 kişinin ruhsal hastalığa karşı tutumlarının dağılımı ise şöyledir; %44.6'sı gönüllü olarak bu kişilere yardımcı olabileceğini ve ellerinden gelenin en iyisini yapabileceğini, %27.6'sı iletişimi sürdürmekte zorlanabileceğini, ve %18.5'i huzursuz ve korkulu hissedebileceğini belirtmiştir. Katılımcının Ruhsal Hastalığa İnançlar Ölçeği değerlendirme puanları ise şöyledir; ölçeğin toplam puanının ortalaması  $46.53 \pm 14.51$ , tehlikeli alt ölçek puanının ortalaması  $20.15 \pm 5.7$ , çaresizlik alt ölçek puanının ortalaması  $24.55 \pm 8.98$  ve utanç alt ölçek puanının ortalaması  $1.8 \pm 2.09$ 'dir. Tehlikeli alt ölçek puanının göreceli olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin Ruhsal Hastalığa İnanç Ölçeği'nden aldıkları puan ortalamaları ( $n = 93$ ) cinsiyete göre incelendiğinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ). Kadın katılımcıların ölçek toplam puanları erkeklerden daha yüksektir, ancak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** Dünyada ve ülkemizde ruhsal hastalıklara yönelik inançlar ve tutumlar hala istenen düzeyde değildir. Bu durum, her bakımdan ruhsal hastalığı olan bireyleri etkiler. Sağlık çalışanları bilinçli toplum için eğitim yoluyla olumsuz inanç ve tutumları değiştirmelidir. Ruhsal hastalığı olan bireyler önce insandır ve insan hakları sağlık çalışanları tarafından, içinde yaşadıkları toplumda kolayca yaşamaları için korunmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Tutumlar, İnançlar, Hemşirelik Öğrencileri, Ruhsal Bozukluklar



## SUMMARY

**Aim:** This research is a descriptive study conducted in a faculty of nursing in 2014-2015 to examine students' attitudes and beliefs towards individuals with mental disorders.

**Methods:** The universe of the research is 3rd-grade students who are completed mental health and psychiatric nursing course. The sample consists of 93 students who agreed to participate in the research. Data were collected with a socio-demographic questionnaire form and the Belief in Mental Illness Scale. Data entry was analyzed with SPSS 16.0 for Windows package program.

**Results:** The average age of the individuals participating in the research is  $22.24 \pm 1.203$ . When the distribution of individuals participating in the research is analyzed by gender; It is seen that 75.3% are women and 24.7% are men. Considering the fact that the individuals participating in the research are relatives with mental illness; only 9.7% of them were relatives who were diagnosed with mental illness. Considering the degree of closeness of people who participated in the research and answered this question; It was seen that 55.6% of them were relatives of the second degree and 22.2% of them were partners. Individuals who participated in this research, they were diagnosed with a mental illness were 14%. When we asked the attitudes of 59 people participating in the research and answering this question regarding the Mental Health and Disease Nursing Internship; It was found that 27.2% felt curiosity, 20.3% felt excited, 18.6% felt anxious, and 18.6% felt fear. The attitudes of 65 people participating in this research and answering this question were distributed; 44.6% can voluntarily help and do their best, 27.6% can be difficult to communicate and maintain, and 18.5% may feel restless and fear. The participant's Beliefs About Mental Illness Scale was examined; it was observed that the total score of the scale was  $46.53 \pm 14.51$ , the dangerous subscale score was  $20.15 \pm 5.7$ , the helplessness subscale score was  $24.55 \pm 8.98$ , and the embarrassment subscale score was  $1.8 \pm 2.09$  dangerous subscale score was found to be relatively high. When the scores of the individuals participating in the study ( $n = 93$ ) from the Belief in Mental Illness Scale were examined by gender, it was seen that there was no significant difference ( $p > 0.05$ ). The scale total scores of the female participants are higher than the men, but no significant difference was found.

**Conclusion:** Beliefs and attitudes towards mental illnesses in the world and in our country are still not at the desired level. This affects individuals with mental illness in every respect. Health workers should be changing negative beliefs and attitudes through education for conscious society. Individuals with mental illness are firstly human and their human rights should be protected by health workers for that purpose they need living easily in their society.

**Keywords:** Attitudes, Beliefs, Nursing Students, Mental Disorders

**RİSKLİ GEBELERDE PRENATAL DİSTRESİN BELİRLENMESİ**  
DETERMINING THE PRENATAL DISTRESS AT RISKY PREGNANT WOMEN

**Ayşegül ŞANA**

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Mezunu, Hemşire

**Satı DOĞAN**

Dr Öğr. Üyesi Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

**ÖZET**

**Amaç:** Riskli gebelerde prenatal distres düzeyini ve prenatal distres düzeyini etkileyen faktörleri belirlemek ve riskli gebelerde prenatal distresin kontrol altına alınmasına ilişkin önerilerde bulunmak amacıyla planlanmıştır.

**Yöntem:** Araştırma tanımlayıcı ve kesitsel tiptedir. Araştırmanın evrenini Kasım 2015- Ocak 2016 tarihleri arasında İzmir Kamu Hastaneleri Kurumu Kuzey Sekreterliği Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Servisi'nde yatmakta olan riskli gebeler oluşturmuştur. Araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 256 kişi örnekleme oluşturmuştur. Veri toplama aracı olarak tanıtıcı bilgiler ve gebelik öyküsünü içeren "gebe bilgi formu", geçerlik ve güvenilirliği Altınçelep tarafından yapılan "Prenatal Distres Ölçeği "Revised Prenatal Distress Questionnaire (NUPDQ) -17 Item Version" ve T.C. Sağlık Bakanlığı Gebelikte Risk Değerlendirme Formu (24 soru) kullanılmıştır. Veriler yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Veriler bilgisayar ortamında kodlanarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ve ortalamalar arası farkın önemlilik testleri (verilerin homojenliğine ve normal dağılıma uygunluğuna göre; mann-whitney u testi, t-testi ve kruska wallis, varyans analizi) kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan gebelerin kişisel özellikleri incelendiğinde yaş ortalaması 28.83±6.88 (min-max=16-45)'dir. Gebelerin %94.5'i evli ve %31.6'sı ilköğretim mezunudur. %73.8'i çalışmadığını, %14.5'i gebeliği nedeniyle çalışma yaşamına ara verdiğini bildirdi. Gelir düzeyi algısı değerlendirildiğinde; %69.1'i gelir düzeyini "iyi" olarak bildirdi. Gebelerin %47'si ikinci trimesterde, %53'ü ise üçüncü trimesterde bulunmaktadır. Gebelerin %34.8'inin şimdiki gebelikleri ilk gebeliği olup, %20.6'sı 4 ve üzeri gebeliğe sahiptir. Gebelerin % 58.6'sı planlayarak gebe kalırken, %9.4'ü diğer (ap yöntemi kullanırken, menapoza girerken, emzirirken vs.) şekillerde istemeden gebe kalmıştır. Örneklem grubunun büyük kısmının (%98.0) kendilerinin ve eşlerinin bu gebeliği istediği belirlenmiştir. Gebelerin %68' i doğum eylemine ilişkin korku ve kaygılarının olduğunu belirtmiştir. Bu korku ve kaygının %30.4' ünü normal doğum, %25.7' sini doğumda oluşabilecek problemler, %17.1' ini bebeği kaybetme korkusu, %15.4' ünü sezaryen doğum, %11.4' ünü erken doğuma ilişkin korku ve kaygıların oluşturduğu belirlenmiştir. Gebelerin doğum şekli tercihleri incelendiğinde %12.5'i tercihi olmadığını belirtirken %44.9'unun sezaryen yöntemi ile doğum yapmayı planladıkları görülmüştür. Gebelerin prenatal distres ölçeği puan ortalamaları 9.02±4.69 (min-max=0-27)'dur. Ailede sağlık sorunu yüküsü olan, gebeliği süresince evlilikle ilgili sorun yaşadığını bildiren, eş ile ilişkilerini orta düzeyde ifade eden, doğum eylemine ilişkin endişeleri olduğunu bildiren, bu gebeliğini sonlandırma isteği olan, gebeliğe bağlı çalışma yaşamında güçlükler yaşadığını ve çalışma yaşamı nedeniyle gebelik sürecinde zorluklar yaşadığını bildiren gebelerde prenatal distres düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Riskli gebelerde prenatal distresin kontrolü için psiko-sosyal stresörlerin gebelik izlemlerinde dikkatle tanımlanması, prenatal distrese yönelik izlemlerin planlanması ve prenatal distresin kontrolüne yönelik hemşirelik bakım planları ve danışmanlık hizmetleri önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Prenatal distres, riskli gebelik, hemşirelik bakımı

## SUMMARY

**Objective:** It was aimed to determine the factors affecting prenatal distress level in risky pregnant and to make suggestions for controlling prenatal distress in risky pregnant women.

**Method:** The research is descriptive and cross-sectional. The population of the study consisted of risky pregnant who were hospitalized in İzmir Public Hospitals Institution's North Secretariat Tepecik Education Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic Perinatology Service between November 2015 and January 2016. The research sample was 256 risky pregnant. They met the inclusion criteria and agreed to participate in the research has constituted the sample. The “pregnant information form” containing introductory information and pregnancy history as a data collection tool, “Prenatal Distress Scale“ Revised Prenatal Distress Questionnaire-17 Item Version ”and T.C., whose validity and reliability was performed by Altınçelep. Ministry of Health Risk Assessment Form (24 questions) was used. The data were collected by face to face interview methods. The data were evaluated by coding in a computer environment. Descriptive statistics and significance tests of the difference between means (according to the homogeneity of the data and suitability for normal distribution; Mann-Whitney u test, t-test and Kruskal Wallis, variance analysis) were used.

**Results:** When the personal characteristics of the pregnant women participating in the study are examined, the average age is  $28.83 \pm 6.88$  (min-max = 16-45). 94.5% of pregnant women are married and 31.6% are primary school graduates. 73.8% reported that they were not working, 14.5% reported that they had a break from working life due to pregnancy. When the perception of income level is evaluated; 69.1% reported their income level as “good”. 47% of pregnant women are in the second trimester and 53% are in the third trimester. The current pregnancies of 34.8% of pregnant women are the first pregnancy and 20.6% of them have 4 or more pregnancies. While 58.6% of pregnant women became pregnant by planning, 9.4% of them conceived unintentionally in other ways (when using a family planning method, entering menopause, breastfeeding, etc.). It was determined that most of the sample groups (98.0%) themselves and their spouses wanted this pregnancy. 68% of pregnant women stated that they have fears and anxieties related to labor. It has been determined that 30.4% of this fear and anxiety are normal birth, 25.7% of them are problems that can occur at birth, 17.1% of them are afraid of losing the baby, 15.4% of them are cesarean births, and 11.4% of them are fears and anxieties. When the birth preferences of the pregnant women were examined, 12.5% stated that they did not prefer anything, while 44.9% of them planned to give birth by a cesarean method. Prenatal distress scale mean scores of pregnant women are  $9.02 \pm 4.69$  (min-max = 0-27). Having a family history of health problems, reporting problems with marriage during pregnancy, expressing their relationship with the spouse at a moderate level, reporting concerns about labor, having a desire to end this pregnancy, reporting difficulties in pregnancy derived from work-life and difficulties in the pregnancy process were related to prenatal distress.

**Conclusion:** Careful identification of psychosocial stressors during pregnancy follow-ups, planning of prenatal distress control, and nursing care plans and counseling services can be recommended for the control of prenatal distress in risky pregnant women.

**Keywords:** Prenatal distress, risky pregnancy, nursing care

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) VE ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMININ  
PLAZMA PAI-1 SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**  
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND THE EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVE USE ON  
PLASMA PAI-1 LEVELS

**Sevinç Faika Ceylan**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ABD.

**Sagsoz Nevin**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ABD.

**Faika Ceylan Ciftci**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ABD.

**Nevin Sagsoz**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ABD.

**ÖZET**

PKOS sık görülen, kardiyovasküler hastalıkların görülmesi riskini arttıran, kadınların %10'unu etkileyen endokrin bir hastalıktır. PKOS tanısı alan kadınlar hiperandrojenizm, insulin rezistansı ve dislipidemi sonucunda artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahiptirler. Damar endoteli tarafından üretilen ve fibrinolitik üzerinde önemli bir düzenleyici reaktan olan PAI-1'in artışı; koroner arter hastalığı, akut miyokard enfarktüsü ve iskemik inmede saptanmıştır.

Bu çalışmada; PKOS'ta oral kontraseptif ajanların serum PAI-1 seviyeleri üzerindeki etkisini saptamak amaçlanmıştır.

Çalışmaya yaşı 17-35 yaşları arasında değişen 50 PKOS hastası ve 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. PKOS tanısı alan hastalar randomize olarak 2 gruba ayrılmıştır. 25 hastadan oluşan ilk gruba, 30 µg ethynil estradiol+150 µg desogestrel verilmiştir, bu sırada diğer 25 hastalık grup ise ilaç verilmeden monitörize edilmiştir. Çalışmada, vücut kitle indeksi(VKİ), bel/kalça oranı ve plazma PAI-1 seviyeleri ölçülmüştür. Hirsutizmin derecesi Ferriman-Gallwey skorlamasına göre belirlenmiştir. Altı ayın sonunda bütün laboratuvar ve antropometrik ölçümler tekrarlanmıştır. Plasminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ELISA (*american diagnostica inc.*) yöntemiyle ölçülmüştür.

PKOS olgularında VKİ, bel/kalça oranı, Ferriman-Gallwey skoru, plazma androstenodion, serbest testosteron, DHEAS, insulin ve HOMA-IR seviyeleri kontrol gurubuna göre yüksekti. PKOS olguları, kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında PAI-1 seviyelerinin arttığı saptandı. (29.20± 12.67; 20.27± 7.66ng/ml) (p= 0.001). 30 µg ethynile estradiol+150 µg desogestrel tedavisinden sonra , VKİ, bel/kalça oranı, Ferriman-Gallwey skorları azaldı (p=0.001). Ayrıca plazma androstenodion (p=0.005), serbest testosteron(p=0.030), insulin (p=0.006) ve HOMA-IR seviyeleri (p=0.001) azalmıştı. Plazma DHEAS seviyeleri de azalmıştı ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. (263,45 ± 100,13 to 248,33 ± 87,45 µg/dl)(p>0.05). Ancak plazma PAI-1 seviyeleri artmıştı. (28.46± 12.91 to 37.95± 15.25 ng/ml) (p= 0.001).

Sonuç olarak bu çalışmada; serum PAI-1 seviyelerin PKOS hastalarında, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında artmış olduğu bulunmuştur. 30 µg ethynile estradiol+150 µg desogestrel tedavisi serum PAI-1 seviyelerini artırır ve bu yükselme insulin rezistansında düzelmeye rağmen artmış kardiyovasküler mortaliteye yol açabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik Over Sendromu (PKOS), Plasminojen Aktivatör İnhibitörü-1(PAI-1), HOMA-IR, Etinil östradiol, Desogestrel

**ABSTRACT**

PCOS is a common endocrine disease that affects 10% of women and has an increased risk of cardiovascular disease. Women diagnosed as PCOS have an increased risk of cardiovascular disease as consequence of hyperandrogenism, insulin resistance and dyslipidemia. The elevation of PAI-1, which is produced in the vascular endothel and which is an important regulatuar reactant in fibrinolysis, has been established in coronary artery disease, acute myocardial infarction and ischemic stroke.

The aim of this study is; to explore the effect of an oral contraceptive agent on the levels of serum PAI-1 levels in PCOS.

50 control and 50 PCOS patients were included in the study. The patients diagnosed as PCOS were randomized into two groups. While a group, consisting of 25 patients, was begun to be given 30 µg ethynile estradiol+150 µg desogestrel, the other group, consisting of 50 patients, was observed without giving medication. At the study entry patients BMI (Body Mass Index), waist/hip ratio, plasma PAI-1 levels were measured. Degree of hirsutism was determined by Ferriman-Gallwey scoring. At the end of the 6 months all laboratory and anthropometric measurements are repeated. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were measured by using ELISA (*american diagnostica inc.*)

In PCOS cases BMI, waist/hip ratio, Ferriman-Gallwey scoring, plasma androstenedion, free testosterone, DHEAS, insulin and HOMA-IR levels were found higher than the levels of the control group. When PCOS cases were compared with the control group, an increase was determined in the levels of PAI-1(29.20± 12.67 to 20.27± 7.66ng/ml) (p= 0.001)(Table 1). After the treatment of 30 µg ethynile estradiol+150 µg desogestrel, BMI, waist/hip ratio, Ferriman-Gallwey scoring decreased (p=0.001). Also plasma androstenedion (p=0.005), free testosterone(p=0.030), insulin (p=0.006) and HOMA-IR levels (p=0.001) were reduced. Plasma DHEAS levels were also reduced whereas this reduction was not statistically significant (263,45 ± 100,13 to 248,33 ± 87,45 µg/dl)(p>0.05). However plasma PAI-1 levels were increased (28.46± 12.91 to 37.95± 15.25 ng/ml) (p= 0.001)(Table 2).

As a conclusion; serum PAI-1 levels were found to be increased as compared to the healthy peoples in PCOS, according to this study; 30 µg ethynile estradiol+150 µg desogestrel therapy increased serum PAI-1 levels, this arising may cause cardiovascular morbidity although it was found to reduce the insulin resistance.

**KEY WORDS:** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Plasminogen Activator Inhibitor-1(PAI-1), HOMA-IR, Ethynile estradiol, Desogestrel

## GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'nu etkileyen, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve oligomenore ya da amenore ile karakterize, sık rastlanan endokrin bir hastalıktır (1).

PKOS olan kadınlarda hiperandrojenizme, insülin rezistansına ve dislipidemiye bağlı artmış kardiyovasküler hastalık prevalansı dikkat çekmektedir (2,3,4) ve bu hastalarda yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranları saptanmaktadır (5). Hiperinsülinemik PKOS'lu kadınlar, erken dönemde kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından belirgin bir riske sahiptirler. Bu hastalarda erken dönemlerde aterosklerotik vasküler hastalık görülebilmektedir (2, 6). Vasküler endotelde üretilen ve fibrinolizide önemli bir düzenleyici protein olan Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)'in yüksekliğinin, koroner arter hastalığında, akut myokard enfarktüsünde ve iskemik inmede saptandığı gösterilmiştir (7, 8). Teorik olarak PAI-1'in yüksek plazma seviyeleri sonucunda fibrinoliziste azalma meydana gelir. Bu durumda fibrin depolanmasında artış ve ardından trombus oluşması ile sonuçlanır (9). PKOS'nda, artmış PAI-1 (8, 10) değerleri saptanmıştır Bu bulgulardan yola çıkarak, PKOS'nda artmış kardiyovasküler hastalık riskinin, artmış PAI-1 seviyeleri'yle ilişkili olabileceği ön görülmüştür. Vasküler fibrinolitik dengeyi düzenlemede PAI-1 ve tPA'nın temel etkilerinin yanısıra, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi de önemli rol oynamaktadır. Bu yüzden vasküler PAI-1 üretiminin inhibisyonunun, kardiyovasküler olay gelişim riskini azaltmakta faydalı olabileceği düşünülmüştür.

PKOS'nda etyopatogenezin tam olarak bilinmesi, hastalara yaklaşımımızda, koruyucu ve tedavi edici hekimlik açısından önemli bir rol oynamaktadır. PKOS tanısı konan hastalara androjen üretimini azaltmak, endometriumu karşılanmamış estrojene karşı korumak, infertilitenin görüldüğü hastalarda gebelik elde etmek açısından ovulasyon indüksiyonu başlamak, normal vücut ağırlığını sağlamak için yaşam şeklini düzenlemek, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak, yine kardiyovasküler hastalık



(KVH) ve Diabetes Mellitus (DM) riskleri açısından hiperinsülineminin etkilerini engellemek amacıyla tedavi başlanmalıdır ve bu hastalar mutlak olarak uzun dönem komplikasyonlar açısından izlenmelidir. Bu çalışma, üreme çağında 1990 *National Institutes of Health & Child Health & Human Development* (NICHD) kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalarda oral kontraseptif bir ajan verilmesi PAI-1 seviyelerinin değişip değişmediğinin saptanması amacıyla planlandı.

### Hastalar ve Metot

#### Hastalar:

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine ayaktan başvuran PKOS tanısı konan 50 olguda ve kontrol grubu olarak değerlendirilen 50 sağlıklı kadında yapıldı. Olgular ve kontrol grubunda yer alan sağlıklı kadınlar gönüllü olarak çalışmaya katılmadan önce, çalışma konusunda bilgilendirildiler. Çalışma için KÜTF Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2004/100 karar numaralı etik kurulu onayı alındı. Çalışmaya katılan hastalar ve kontrol grubunda yer alan sağlıklı kadınlar bilgilendirildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onay alındı.

PKOS tanısı, 1990 NICHD kriterlerine göre kondu (11). Çalışmaya alınan bütün olguların öyküleri alınıp sistem sorgulaması ve fizik muayenesi dikkatli olarak yapıldı. Hirsutizm Ferriman–Gallwey (FG) skorlama sistemine göre 9 bölgede değerlendirildi (üst dudak, alt çene, sırt, göğüs, umblikus, pubis, kol, uyluk, sakrum). FG skoru 8 ve üzerinde olan olgular hirsutizm olarak kabul edildi (12). Fizik muayenede beden ağırlığı (kg), bel çevresi-kalça çevresi, bel/kalça oranı ölçüldü. BKİ  $kg/m^2$  cinsinden hesaplandı. Çalışmaya alınmama kriterleri: Kollajen doku hastalığı olanlar, tiroid disfonksiyonu, prolaktinoması ve diğer endokrinopatileri (Cushing hastalığı, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, etc.) olanlar, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, neoplazi öyküsü olanlar, geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü olanlar, seks hormon metabolizmasını ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullananlar, ateroskleroz, DM ve hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olanlar, depresyon yada psikolojik rahatsızlığı olanlar, testleri doldurmak istemeyenler, ek tetkik yaptırmak istemeyenler, tedaviyi kabul etmeyenler, Sigara içenler araştırmaya alınmadı.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri aşağıda belirtildi: Hastanın kendi isteği ile başka tedavi alternatiflerini istemesi, İşlem sırasında hastada ciddi komplikasyon gelişmesi, çalışmaya uyumsuzluğu, gebe kalanlar, tedavi sırasında komplikasyon ortaya çıkan hastalar veya tedaviyi kullanamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya katılan hastalar ve sağlıklı kadınlar üç gruba ayrılarak değerlendirildi.

I.Grup; Polikistik Over sendromu olan 25 hasta; Hiçbir tedavi uygulamadan 6 ay süreyle izlendi.

II.Grup; Polikistik Over sendromu olan 25 hasta; Bu hastalara oral kontraseptif (30  $\mu g$  *Etinil estradiol*+150  $\mu g$  *Desogestrel*) başlandı.

III: Grup; Sağlıklı 50 kadın (Kontrol Grubu); Bu kadınlara hiçbir tedavi verilmedi, ayrıca 6 ay sonra kontrole de çağrılmadı.

Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan kadınların ilk başvurularında yaş, boy, kilo, bel/ kalça oranları ve vücut kitle indeksleri kaydedildi. Anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Ferriman Gallewey skorlaması ile değerlendirildi. Pelvik ya da transvajinal ultrasonografi yapıldı.

Gruplarda şu parametrelere bakıldı; polikliniğimize başvurduktan sonra menstrüel sikluslarının üçüncü gününde çağrılan hastalardan ve kontrol grubunda yer alan sağlıklı kadınlardan aç karnına PAI-1 için sitratlı tüpe 2cc kan alındıktan sonra, PAI-1'nin plazması ayrıldı. Bu plazmalar çalışma bitiminde topluca çalışılmak üzere  $-70^{\circ}C$ 'de 6 ay süreyle saklandı. Çalışma sonunda PKOS grubunda yer alan hastalardan sikluslarının üçüncü günü tekrar aç karnına PAI-1 için sitratlı tüpe 2cc kan alındı. Ayrılan plazmalar, daha önce alınan plazmalarla birlikte topluca çalışıldı.



Hem hasta hem de kontrol grubunda yer alan sağlıklı kadınlardan menstrüel sikluslarının 3. gününde yine sabah saatlerinde aç karna kan alınıp sT3, sT4, TSH, PRL, DHEAS, androstenodion, serbest testosteron, total testosteron, 17OH progesteron, SHBG, FSH, LH, estradiol, biyokimyasal parametre olarak ise; AST, ALT, vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit seviyelerine bakıldı. Ayrıca sikluslarının 21. gününde serum progesteron düzeyleri de değerlendirildi.

3 günlük 300 gram karbonhidratlı diyet sonrası 12 saatlik açlığı izleyen dönemde bazal kan glukoz ve insülin ölçümü yapıldıktan sonra, 75 gram glukoz 30.,60.,90.,120. dakikalarda glukoz bakıldı. OGTT, ADA tanı ölçütlerine göre değerlendirildi (13) ve DM saptanan olgular çalışma dışında tutuldu.

İnsülin direnci, en az 12 saat açlığı izleyen dönemde yapılan HOMA (*Homeostasis Model Assesment*) (Formülü=açlık kan şekeri (mmol/l) X açlık insülini (µU/ml)/ 22.5) yöntemiyle belirlendi (14).

Kontrol grubunda yer alan olgulara da yukarıda tanımlanan işlemler uygulandı.

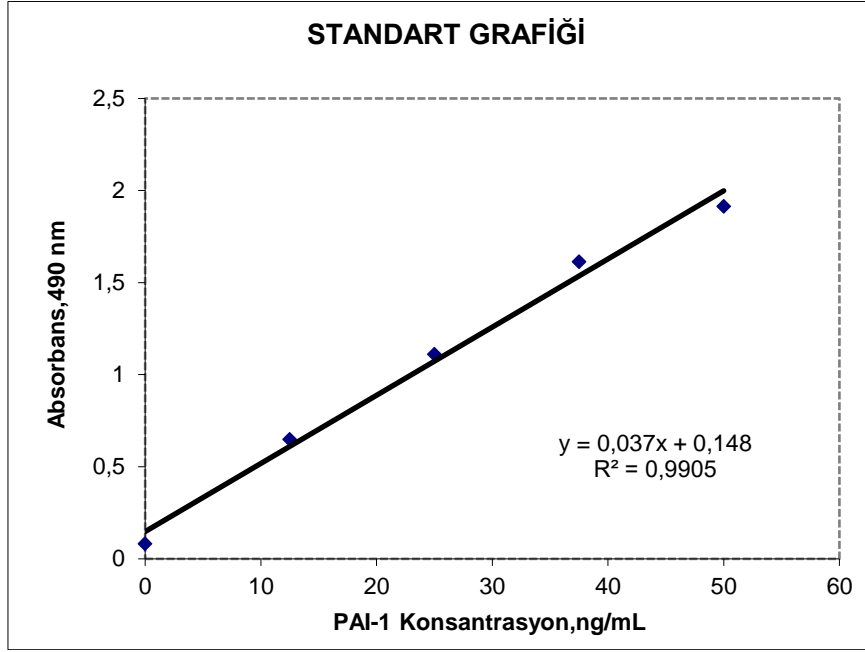
#### **Takip ve Tedavi:**

Çalışma ilacı oral kontraseptif 30 µg *Etinil estradiol*+150 µg *Desogestrel*

(*Desolett*<sup>®</sup>, *Organon*, İstanbul, Türkiye), tedavi süresi ise 6 ay olarak belirlendi. Olgular birinci olgudan itibaren rastlantısal olarak 2 gruba ayrıldı. İlk olguya *Desolett* tedavisi başlandı, sonraki olguya tedavi başlanmadı. İki olgudan sonra hastalar sırasıyla tedavi başlanan ve başlanmayan olarak sıralandı. 6 ayın sonunda yukarıda tanımlanan işlemler yeniden yapıldı.

#### **Serum PAI-1 Tayini:**

Hastalardan alınan kan 0,109M sodyum sitratlı tüplere konuldu. Bu örnekler 1500 rpm'de 15 dakika santrifüj (*Nüve NF1000R*) edildikten sonra elde edilen plazma çalışma yapılıncaya kadar -70°C 'de bekletildi. Plazma aktivatör inhibitör tip1 (PAI-1) düzeyleri ELISA (*american diagnostica inc.*) yöntemi ile çalışıldı. PAI-1 yöntemine göre; ELISA *mikroplate*'nin her kuyucuğuna 50µl *PET buffer* konulduktan sonra, herbirine 20µl standart ve plazma örnekleri eklendi. Bir saat oda ısısında *microplate* çalkalayıcıda 600 rpm'de (*IKA-Schüttler MTS 2*) çalkalandıktan sonra 50 'şer µl *Antibody Conjugat* ilave edildi. Tekrar *Shaker*'da bir saat çalkalandı. Daha sonra *PET Buffer* ile otomatik ELISA yıkayıcısında (*Bio-tek Instruments, Inc ELx50 Auto Strip Washer*) 4 defa yıkandı. 200 µl substrat/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (24ml substrat + 30µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%30)) karışımı eklendikten sonra 12 dakika *shaker*'da karıştırıldı. 50µl stop solusyon ilavesinden sonra absorbansları 15 dakika içinde (*Biotek Instruments, Inc Biotek µ QUANT*) otomatik ELISA okuyucusunda 490 nm'de ölçüldü. PAI-1'in 50ng/ml'lik standardından 10,20,30,40,50 ng/ml'lik seri dilüsyonları hazırlanıp kalibrasyon eğrisi çizilerek sonuçlar hesaplandı. PAI-1 standart grafiği aşağıda verilmiştir.



### İSTATİSTİKİ ANALİZ

İstatistiksel analizler, SPSS 12.0 (*Statistical Package for the Social Sciences: Sosyal Bilimler İstatistik Paketi*) ile gerçekleştirildi. Veriler ortalama  $\pm$  SEM (ortalamanın standart hatası) değerler şeklinde sergilendi. Klinik bulgulardan hirsutizm açısından *Ferriman Galleway* skorlama sistemi (FG) ve BKİ ile bel/kalça oranı, PKOS ve kontrol grubu arasında *student t*; tedavi öncesi ve sonrası ise *paired t* ile incelendi. Ölçülen biyokimyasal parametreler ve hormonlar için farkın istatistiksel analizleri, *student t* testi ile yapıldı. Bu parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası ise *paired t* testi ile değerlendirildi. PAI-1, İnsülin, *HOMA-IR* ve *AUC<sub>glukoz</sub>* PKOS ve kontrol grubu arasında *student t*, PKOS'da tedavi verilen ve verilmeden izlenen grupta tedavi öncesi ve sonrası ise non parametrik *Wilcoxon* testi ile incelendi.

### SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 50 olgunun tamamı çalışmayı tamamladı. 50 kişiden oluşan kontrol grubunun yaşları ile PKOS olgularının yaşları benzerdi. PKOS olguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek BKİ'ne, bel/kalça oranına, Ferriman Galleway skoruna (FG) sahipti ( $p < 0,05$ ). Aynı zamanda Lp a ( $p = 0,001$ ), Apo B ( $p = 0,005$ ), serum homosistein ( $p = 0,001$ ), PAI-1 ( $p = 0,001$ ), açlık insülini ( $p = 0,001$ ) ve *HOMA-IR* ( $p = 0,001$ ) düzeyleri de PKOS'nda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu. Tablo 1'de PKOS ve kontrol olgularının klinik ve laboratuvar özellikleri gösterilmektedir. PKOS olan 50 olgunun yaş ortalaması  $24,74 \pm 4,93$  yıl, FG skoru ise  $10,27 \pm 4,70$  olarak bulundu.

Tablo 1'de  $30\mu\text{g}$  *Etinil estradiol* +  $150\mu\text{g}$  *Desogestrel* alan ve medikal tedavi verilmeden izlenen olguların ilk başvurdukları andaki klinik ve laboratuvar özelliklerini içeren temel değerleri gösterilmektedir.

PKOS tanısı alan 25 olgunun 6 aylık  $30\mu\text{g}$  *Etinil estradiol* +  $150\mu\text{g}$  *Desogestrel* tedavisi sonrasında serum PAI-1 düzeyinde ise  $28,46 \pm 12,91$  ng/ml'den  $37,95 \pm 15,25$  ng/ml'ye anlamlı yükselme görüldü ( $p = 0,001$ ). Bu olgularda *HOMA-IR* düzeyinde  $4,18 \pm 2,56$ 'dan  $2,48 \pm 1,50$ 'ye ( $p = 0,001$ ), serum açlık insülin düzeyinde ise  $18,01 \pm 8,56$   $\mu\text{IU/ml}$ 'den  $12,90 \pm 6,10$   $\mu\text{IU/ml}$ 'ye ( $p = 0,006$ ) düşme görüldü. Buna karşın OGTT sonrası *AUC<sub>glukoz</sub>* değeri  $14719 \pm 4536$  iken 6 aylık tedavi sonrasında  $14520 \pm 3367$  olarak bulundu ( $p = 0,909$ ). Altı ay tedavi sonrası serum serbest testosteron, androstenedion düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanırken ( $p$  değerleri sırasıyla;  $p = 0,030$ ,  $p = 0,005$ ), DHEA-S seviyesindeki azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p = 0,504$ ).  $30\mu\text{g}$  *Etinil estradiol* +  $150\mu\text{g}$  *Desogestrel* alan olguların tedavi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tedavi verilmeden izlenen PKOS'lu 25 olguda serum PAI-1 düzeyinde ise  $29,94 \pm 12,64 \text{ ng/ml}$ 'den  $29,64 \pm 11,01 \text{ ng/ml}$ 'ye artma ( $p=0,747$ ) görüldü. Tedavisiz izlenen olgularda tedavi öncesi ve sonrasında saptanan bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

*HOMA-IR* ( $p=0,320$ ) ve serum açlık insülin düzeylerinde ( $p=0,124$ ) başlangıç ve 6. aydaki değerleri arasında bir farklılık saptanmadı. Buna karşılık OGTT sonrası  $AUC_{glukoz}$  değerinde ise anlamlı bir artış bulundu ( $p=0,001$ ). Tedavisiz izlenen olgularda 6 ay izlem sonrası serum serbest testosteron düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken ( $p=0,038$ ), serum DHEA-S ( $p=0,413$ ) ve androstenedion ( $p=0,632$ ) düzeylerinde bir farklılık saptanmadı. Tablo 2'de medikal tedavi almayan olguların ilk başvurdukları andaki ve 6 aylık izlem sonrasındaki klinik-laboratuvar özellikleri gösterilmiştir.

PKOS olan olgularda PAI-1 seviyeleri ile yaş ( $p=0,244$ ,  $r=0,168$ ), açlık kan şekeri ( $p=0,369$ ,  $r=0,130$ ) arasında korelasyon tespit edilemezken, BKİ ( $p=0,001$ ,  $r=0,539$ ), bel kalça oranı ( $p=0,007$ ,  $r=0,375$ ), açlık insülini ( $p=0,042$ ,  $r=0,289$ ) arasında anlamlı pozitif, *HOMA-IR* ( $p=0,059$ ,  $r=0,269$ ) ile ise pozitif ama zayıf bir korelasyon bulundu.

### TARTIŞMA

PKOS etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte; bu sendromun gelişmesinde genetik yatkınlık, gonadotropin salgısında ve over steroid yapımında bozukluk, hiperinsülinemi/insülin direnci rol oynamaktadır (15). Son yıllarda PKOS'nun sistemik bir hastalık olduğuna ilişkin görüşler ön plana çıkmaktadır. PKOS'lu olgularda insülin direncinin, santral obezitenin, dislipideminin ve fibrinolizis bozukluğunun olması Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (5).

Retrospektif çalışmalar yüksek DM sıklığını desteklerken, iskemik kalp hastalığından yüksek ölüm riskini doğrulamamaktadır, ancak *cross-sectional* çalışmalar PKOS ve iskemik kalp hastalığı arasında belirgin ilişki olduğunu göstermektedir (5,16,17). Ehrman ve arkadaşları DM ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığını PKOS'lu olgularda yaş ve BKİ uygun kadınlara göre daha yüksek olarak bulmuşlardır (18). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da BGT sıklığı %17.4 olarak bulunmuştur (19). PKOS'lu olgularda tip 2 DM gelişme riski artmaktadır. PKOS etyopatogenezinde son zamanlarda en çok suçlanan neden, periferik insülin direnci ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan hiperinsülinemidir. PKOS'lu olgularda hem insülin direnci hem de bunun hiperandrojenizmle ilişkisi gösterilmiştir (16). Bu çalışmada da literatürü destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir; PKOS olguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek BKİ'ne, bel/kalça oranına, Ferriman Gallewey skoruna (FG) sahipti ( $p<0,05$ ). Aynı zamanda Lp a ( $p=0,001$ ), Apo B ( $p=0,005$ ), serum homosistein ( $p=0,001$ ), açlık insülini ( $p=0,001$ ) ve *HOMA-IR* ( $p=0,001$ ) düzeyleri de PKOS'nda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu. (Tablo 1)

PAI-1, endotelde üretilen , aynı zamanda trombositlerde de bulunan, bir akut faz reaktanıdır.(20) Dolaşımdaki PAI-1, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve üriner-tip plazminojen aktivatörünün (u-PA) hızlı etkili bir inhibitördür. PAI-1 pıhtının lizise dayanıklılığını artırır (21) Artmış PAI-1 seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki, bu proteinin insülin rezistansı gibi belirli bazı kardiyovasküler risk faktörleri ile bağlantılı olmasından kaynaklanmaktadır. Yüksek kan şekeri ve insülin seviyeleri ile PAI-1 sentezi artmaktadır. İnsülin rezistansı varlığında da yine PAI-1 seviyeleri artmaktadır. (21)

PKOS'nda insülin rezistansı, hiperinsülinemi, dislipidemi, hiperhomosisteinemi, artmış sistolik kan basıncı, endotel disfonksiyonu ve koagülasyon bozuklukları kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (2,3,4,5,22). PKOS'lu olguların yaklaşık % 50 si normalden fazla kiloludur. İnsülin direnci beden ağırlığı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. İnsülin klemp testi, IVGTT ve diğer testlerle PKOS'lu olguların yaklaşık %50-70'inde insülin direnci saptanmıştır. PKOS'nda insülin direncinin obeziteden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir (23). Bu çalışmada insülin rezistansı, *HOMA-IR* yöntemi ile değerlendirildi. *HOMA-IR*, insülin rezistansını tespit etmek kullanılan için basit bir metoddur ve bu konuda en hassas test olan öglisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi ile belirgin

oranda korelasyon göstermektedir (24). Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PKOS'lu olgularda daha yüksek *HOMA-IR* ve açlık insülin düzeyi saptadık.

Yapılan çalışmalarda çeşitli trombotik hastalıklarda (25) ve koroner arter hastalıklarında (7) plazma PAI-1 seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır.

Kuzey İsveç 'te yapılan vaka kontrollü bir çalışmada koroner arter hastalığı prevalansı yüksek olan bir grupta, plazma PAI-1 seviyelerindeki yükselmenin ilk myokard enfarktüsünün ortaya çıkışını tahmin etmede rolü olduğu gösterilmiştir (26). Yüksek PAI-1 seviyesinin myokard enfarktüs gelişiminde ve koroner sendromların ilerlemesinde rolü olduğu kanıtlanmıştır (27).

Bilindiği gibi insülin rezistansı kardiyovasküler hastalığın yanısıra trombotik hastalıkların gelişiminde de bir risk faktörüdür. İnsülin rezistansı olan hem normoglisemik hem de tip II diabetli hastalarda plazma PAI-1 seviyeleri yüksek bulunmuştur (28). Klinik çalışmalar koroner arter hastalığı olan hastalarda insülin rezistansı ile plazma PAI-1 yüksekliğinin birlikteliğine işaret etmektedir (26). In vitro olarak insan vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde glukoz ve insülinin, PAI-1 sentez ve salınımını arttırdığı gösterilmiştir (29).

Premenopozal kadınlar postmenopoza oranla daha düşük PAI-1 seviyelerine sahiptir. Estrojen replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda, tedavi almayanlara oranla daha düşük PAI-1 konsantrasyonu saptanmıştır (30).

PKOS'da insülinin neden olduğu PAI-1 yüksekliği görülmüştür (10). Yapılan çalışmalar sonucunda PAI-1'in artmış konsantrasyonunun, PKOS'da gelişen abortuslar açısından majör risk faktörü olduğu önerilmiştir (8). Bilindiği gibi yüksek PAI-1 aktiviteleri, hipofibrinolizisin majör belirleyicisidir, ki bu durumda preeklampside ortaya çıkan plasental değişikliklere katkıda bulunmaktadır (31). Glueck ve ark.ları birden fazla düşüğü olan, kötü gebelik sonuçlarına sahip kadınlarda PAI-1 aktivitesini belirgin oranda yüksek bulmuştur (8).

Obeziteden bağımsız PKOS'lu kadınlarda yapılan bir başka çalışmada ise PAI-1 aktivitesi yüksek bulunmamıştır. Bu hastalarda PAI-1 seviyelerinin BKI, trigliserid ve açlık kan şekeri ile pozitif, HDL kolesterolle ise negatif korele olduğu gösterilmiştir (32).

Yıldız ve ark.ları ise obez olmayan, normal glukoz toleransına sahip 59 PKOS'lu bayanda global fibrinolitik kapasitenin azaldığını, fibrinolizide bozukluk olduğunu göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda fibrinolizisdeki bu bozukluğun insülin rezistansı ile ilişkili olmadığı ancak PKOS'da kardiyovasküler hastalık riskini arttırabileceği tespit edilmiştir (33).

PAI-1, kardiyovasküler hastalık gelişmesinde rol oynayan önemli bir risk etkenidir ve etkisini birden fazla mekanizma ile göstermektedir (7). Yapılan çalışmalarda çeşitli trombotik hastalıklarda (25, 26) ve koroner arter hastalıklarında (7) plazma PAI-1 düzeyinin arttığı saptanmıştır. Klinik çalışmalar koroner arter hastalığı olan hastalarda insülin rezistansı ile plazma PAI-1 yüksekliğinin birlikteliğine işaret etmektedir (26). Literatürde PKOS'nda PAI-1 düzeyini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda serum PAI-1 düzeyi artmış olarak bulunurken (32), diğer çalışmalarda bir farklılık saptanmamıştır (4,33). Obez PKOS'lu olgularda PAI-1 aktivitesinde yükseklik bulunmuş, ancak obez olmayan olgularda bu artış gösterilemediğinden bu yüksekliğin obeziteye bağlı olduğu öne sürülmüştür. Bu hastalarda PAI-1 seviyelerinin BKI ve açlık kan şekeri ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (32).

Yıldız ve ark.ları yaptığı bir çalışmada PKOS olgularında serum PAI-1 düzeyinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlamı olmayan artış bulmuşlardır (33). Yaralı ve ark.ları ise PKOS ve kontrol grupları arasında PAI-1 seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (4). Tarkun ve ark.ları ise zayıf PKOS'lu hastalarda yaptıkları çalışmada serum PAI-1 seviyelerini yüksek olarak tespit etmişlerdir (34). Bir başka çalışmada ise PKOS'da hiperinsülineminin (insülin direncinin) neden

olduğu PAI-1 yüksekliği gösterilmiştir (10). Biz alışmamızda PKOS olgularında sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında serum PAI-1 seviyelerini yüksek olarak bulduk. PAI-1 düzeyi ile BKI, açlık insülin düzeyi arasında doğrusal orantılı bir ilişki saptadık, bununla beraber *HOMA-IR* ve PAI-1 düzeyi arasında anlamlı olmamakla beraber ( $p=0,059$ ) zayıf bir ilişki bulduk. Bu bulgular literatür bulguları ile uyum göstermektedir (32).

PKOS'nun metabolik sonuçları ve bunun kardiyovasküler olaylardaki yerinin belirlenmesi nedeniyle; tedavi yaklaşımları klinik bulguları tedavi etmenin yanısıra hastaların kardiyovasküler, DM ve kanser risklerinden korumasını da içermelidir. *Desogestrel* ve *Gestoden* içeren OK'ler diğer düşük doz OK'lere oranla daha az androjeniktirler ve hem karbonhidrat hem de lipoprotein metabolizması üzerinde daha az, overyen aktivitede ise daha fazla baskılayıcı etki göstermektedirler (35). Bu çalışmada da hastalara  $30\mu\text{g}$  *etinil estradiol*+ $150\mu\text{g}$  *desogestrel* içeren oral kontraseptif tedavisi başlanmıştır. Ayrıca bu olgularda 6 aylık OK tedavisinden sonra *HOMA-IR* ve serum açlık insülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Nader ve ark.ları hiperandrojenizmi olan kadımlara 6 ay süreyle düşük etkinlikte androjenik bir progesteron olan *desogestrel* içeren OK verdikten sonra serum insulin konsantrasyonlarında belirgin bir değişiklik saptamamışlar, ancak glukoz toleransında orta derecede bir bozulma tespit etmişlerdir (36). Ludicke ve ark.ları  $20\mu\text{g}$  *etinil estradiol*+ $150\mu\text{g}$  *desogestrel* ve  $20\mu\text{g}$  *etinil estradiol*+ $75\mu\text{g}$  *gestodene* kullanımını araştırdıkları bir çalışmada 6 ile 13 siklus kullanım sonrasında serum açlık insülin seviyelerinde değişiklik saptamamışlar, ancak glukoz tolerans testi yapıldıktan sonra hesaplanan  $AUC_{\text{glukoz}}$  değerinde her iki OK kullanımı sonrasında anlamlı artış bulmuşlardır (37). Daha önce yapılan çalışmalarda OK kullanımının, içerdiği progesterona bağlı olarak özellikle androjenik progesteron içerenlerin insülin rezistansını arttırdığı ve böylece glukoz toleransında bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (38). Bizim alışmamızda 6 ay süreyle tedavisiz izlenen PKOS olan olgularımızda serum insülin ve *HOMA-IR* seviyeleri değişmezken  $AUC_{\text{glukoz}}$  değerlerinde yükselme izlendi. Altı ay süreyle OK kullanan grupta ise insülin, *HOMA-IR* seviyeleri düşerken  $AUC_{\text{glukoz}}$  değerleri değişmedi.

Serum serbest testosteron, androstenedion düzeylerinde de 6 aylık medikal tedavi sonrasında belirgin bir azalma saptandı. Bu bulgu da literatürle uyumlu idi (39).

Medikal tedavi başlanmadan 6 ay süreyle izlenen PKOS'lu olgularda serum homosistein, PAI-1, *HOMA-IR* ve açlık insülin seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Estrojen replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda, tedavi almayanlara oranla daha düşük PAI-1 konsantrasyonları saptanmıştır (30). Zegura ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada estradiol replasman tedavisi alan hastalarda tPA ve PAI-1 aktivitelerinde azalma tespit edilmiştir (40). Tsanadis ve ark.ları trombofili riskini araştıran çalışmalarında PKOS'lu hastalarda OK'lerin tromboemboli riskinde artış göstermediklerinden yola çıkarak, bu hastaların hormonal tedavi alabileceklerini ne sürmüşlerdir (10). Postmenopozal kadınlarda oral estradiol tedavisinin serum PAI-1 ve tPA seviyelerini düşürdüğü, PAI-1 aktivitesini de azalttığı böylece fibrinolizisi arttırdığı gösterilmiştir (41). OK'lerin fibrinolitik parametreler üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada PAI-1, tPA seviyelerinin ve PAI-1 aktivitesinin belirgin oranda düşüğü saptanmıştır. Bu çalışmada iki tip OK kullanılmıştır;  $30\mu\text{g}$  *etinil estradiol*+ $150\mu\text{g}$  *desogestrel* ve  $30\mu\text{g}$  *etinil estradiol*+ $150\mu\text{g}$  *levonorgestrel*. Her iki OK ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir (42). Petersen ve ark.ları, *Etinil estradiol* ve *norgestimate* içeren OK kullanan geç sağlıklı kadınlarda proinsülin ve insülinin plazma PAI-1 ve tPA üzerine etkilerini araştırmışlar ve OK kullanımına bağlı olmaksızın proinsülin ve insülinin serum PAI-1 seviyelerini değiştirmediğini tespit etmişlerdir (43). Bir başka çalışmada da  $30\mu\text{g}$  *etinil estradiol*+ $150\mu\text{g}$  *desogestrel* kullanan 30 sağlıklı kadında hemostatik profile bakılmış ve PAI-1 aktivitesinde azalma bulunmuştur (44). Biz alışmamızda  $30\mu\text{g}$  *Etinil estradiol*+ $150\mu\text{g}$  *Desogestrel* tedavisi sonrasında PAI-1 düzeyinde anlamlı yükselme bulduk. Literatürde OK kullanımı sonrasında serum PAI-1 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu alışmalar OK kullanmakta olan sağlıklı kadınlarda yapılmıştır (42). Biz PKOS'lu olgularda tedavi sonrasında serum PAI-1 seviyelerinde anlamlı bir artış bulduk.



Bu çalışmada 6 ay süreyle 30µg *Etinil estradiol*+150µg *Desogestrel* kullanan olgularda PAI-1 düzeyinde artma saptanmasına karşın diğer kardiyovasküler risk etkenlerinde insülin, *HOMA-IR* seviyelerinde azalma görülmüştür.

PKOS'un medikal tedaviye cevabı oldukça yavaştır ancak 3-9 ayda belirgin bir düzelme görülebilir. Tedavi yaklaşımını hastanın yakınması belirlemektedir. Hastalar genellikle menstüel düzensizlikler, hirsutizm ya da infertilite ile hekimlere başvurur. Günümüzde PKOS'nun metabolik sonuçları ve bunun kardiyovasküler olaylardaki yerinin belirlenmesi nedeniyle; tedavi yaklaşımları klinik bulguları tedavi etmenin yanı sıra hastaları kardiyovasküler, DM ve kanser risklerinden korumayı da içermelidir.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

PKOS'da hiperandrojenizme, insülin rezistansına ve dislipidemiye bağlı kardiyovasküler hastalık prevalansında artış görülmektedir. Bu hastalarda yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranları saptanmaktadır. Özellikle hiperinsülinemik PKOS'lu kadınlar, erken dönemde kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından belirgin bir riske sahiptirler.

Yine vasküler endotelde üretilen ve fibrinolizisde önemli bir düzenleyici protein olan PAI-1'in yüksekliğinin, koroner arter hastalığında, akut myokard enfarktüsünde ve PKOS'nda saptandığı gösterilmiştir.

PKOS olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum homosistein, PAI-1, *HOMA-IR* ve açlık insülin gibi kardiyovasküler hastalık için risk oluşturan etkenlerin düzeylerinde artma saptanmıştır. Bu parametrelerdeki artış PKOS'da kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Tedavide 30µg *Etinil estradiol*+150µg *Desogestrel* kullanımı PKOS'lu olgularda PAI-1 düzeyinde artışa neden olurken, diğer kardiyovasküler risk etkenlerinde azalma saptanmıştır. Ancak folat seviyelerinde değişiklik olmamıştır. Tedavi verilmeden izlenen grupta ise bu parametrelerde değişiklik bulunmamıştır.

PKOS'lu hastalar, hastalığın insülin rezistansı, dislipidemi gibi metabolik bulgularının erken yaşta kardiyovasküler hastalık geliştirme riskine karşı korunmalıdır. Bu hastalarda prematür ateroskleroz gelişiminde genetik yatkınlığın var olup olmadığı, eğer varsa OK tedavisi ve diğer medikal tedavilerin etkinliği araştırılmalıdır. Bu konuda daha ayrıntılı, fazla sayıda hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır.

### REFERANSLAR

1. Franks S.; Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol (Oxf). 1989 Jul;31(1):87-120.
2. Tıras MB., Yalcın R., Noyan V., Maral I., Yıldırım M., Dortlemez O., Daya S., Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 1999;14:1949-1952.
3. Talbott E. Clerici, A., Berga, S.L., Kuller, L., Guzick, D., Detre, K., Daniels, T. and Engberg, R.A.; Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. J Clin Epidemiol. 1998 May;51(5):415-422.
4. Yaralı H.; Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2001 Sep;76(3):511-516.
5. Wild S., Pierpoint T., McKeigue P., Jacobs H., Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up: a retrospective cohort study. Clin Endocrinol (oxf) 2000;52:595-600.
6. Conway GS., Jacobs HS.; Clinical implications of hyperinsulinemia in women. Clin Endocrinol 1993;39:623-632.
7. Diamantopoulos EJ., Andreadis EA., Vassilopoulos CV., Theodorides TG., Giannakopoulos NK., Chatzis NA., Christopoulou-Kokkinou VD.; Increased plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1



- levels: a possible marker of hypertensive target organ damage, *Clin Exp Hypertension*; 2003;25(1),1-9.
8. Glueck CJ., Wang P., Fontaine RN., Sieve-Smith L., Tracy T., Moore SK., Plasminogen Activator Inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999 Dec;48(12):1589-1595.
  9. Kohler HP., Grant JP., Plasminogen-Activator Inhibitor Type I and coronary disease. Review. *N Engl J Med.*2000;342(24):1792-1801.
  10. Tsanadis G., Vartholomatos G., Korkontzelos I., Avgoustatos F., Kakosimos G., Sotiriadis A., Tatsioni A., Eleftheriou A., Lolis D., Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Hum Reprod.*,2002, 17(2):314-319.
  11. Gudnason V., Stansbie D., Scott J., Bowron A., Nicaud V., Humphries S., C677T (thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentration in different European populations. *EARS Group. Atherosclerosis*, 1998;136: 347-354.
  12. Kang SS., Zhou J., Wong PWK., Kowalisyn J., Strokosch G., Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.*,1988;43:414-421.
  13. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care.* 1997 Dec;20(12):1859-1862.
  14. Matthews DR., Hosker JP., Rudenski AS., Naylor BA., Homeostasis model assesment: Insulin resistance and  $\beta$  cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28:418-419.
  15. Guzick DS. Polycystic Ovary Syndrome. *Am College Obstet Gynecol* 2004;103(1):181-193.
  16. Legro RS: Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Disease: a premature association? *Endocrine Reviews*2003;24(3):302-312.
  17. Legro RS., Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A.; Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):165-169.
  18. Ehrmann DA., Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J.; Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999 Jan;22(1):141-146.
  19. Unluhizarci K, Colak R, Sahin Y, et al. The prevalence of glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Turkish J Endocrinol Metab* 2000;4:135-137.
  20. Kruijthof EKO, Plasminogen activator inhibitors- a review. *Enzyme* 1988;40:112-121.
  21. Keijer J., Linders M., van Zonneveld AJ., Ehrlich HJ., de Boer JP., Pannekoek H. The interaction of plasminogen activator type 1 with plasminogen activators (tissue-type and urokinase-type) and fibrin: localization of interaction sites and physiologic relevance: *Blood* 1991;78:401-409.
  22. Schachter, M., Raziell, A., Friedler, S., Strassburger, D., Bern, O. And Ron-El, R.. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum. Reprod.*, 2003;18, 721-727.
  23. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome medication and implication for pathogenesis. *End Rev.* 1997;18:774-800.
  24. De Leo V, Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome *Endocrine Reviews* 2003;24:633-667.
  25. Margaglione M., Di Minno G., Grandone E. Et al. Abnormally high circulation levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1741-1745.
  26. Thogersen AM., Jansson JH., Boman H et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98:2241-2247.
  27. Kohler HP., Grant JP., Plasminogen-Activator Inhibitor Type I and coronary disease. Review. *N Engl J Med.*2000;342(24):1792-1801.

28. Juhan-Vague I., Alessi MC., Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels : a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologica* 1991;34:457-462.
29. Maiello M., Boeri D., Podestra F., et al. Increased expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor and reduced fibrinolytic potential of human endothelial cells cultured in elevated glucose. *Diabetes* 1992;41:1009-1015.
30. Gebera OC., Mittleman MA., Sutherland P. et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995;91:1952-1958.
31. Estelles A., Grancha S., Gilabert J et al. Abnormal expression of plasminogen activator inhibitors in patients with gestational throphoblastic disease. *Am J Pathol* 1996;149:1229-1239.
32. Atiomo WU., Fox R., Condon JE., Shaw S., Friend J., Prentice AG., Wilkin TJ., Raised Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) is not an independent risk factor in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000Apr;52(4):487-492.
33. Yildiz B., Haznedaroglu I., Kırazlı S., Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endoc.Met.* 2002;87(8):3871-3878.
34. Tarkun I, Canturk Z, Arslan BC, Turemen E, Tarkun P. The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2004;51(5):467-472.
35. Speroff L, De Cherney, and the Advisory Board for the New progestins. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1993;81:1034-1037.
36. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endoc Met.* 1997;82(9):3074-3077.
37. Ludicke F, Gaspard UJ, Demeyer F, Scheen A, Lefebvre P. Randomized controlled study of the influence of two low estrogen dose oral contraceptives containing gestodene or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception.* 2002 Dec;66(6):411-415.
38. Godsland IF, Crook D, Simpson R. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl Med.* 1990;323:1375-1381.
39. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsa G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002;77(5):919-927.
40. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, Koenig W. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis* 2003;168:123-129.
41. Vehkavaara S, Silveria A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Effects of oral end transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001;85:619-625.
42. Meijers JCM, Middeldorp S, Tekeenburg W, van den Ende AE, Tans G, Prins MH, Rosing J, Büller HR, Bouma BN. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced Factor XI-independent down regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2000;84:9-14.
43. Petersen KR, Kjems LL, Skouby SO, Andersen LF, Jespersen J. No influence of proinsulin and insulin on plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator in young women before and during intake of contraceptive steroids. *Metabolism.* 1996 Jul;45(7):833-837.
44. Cachimaniidou AC, Hellberg D, Nilsson S, von Schoultz B, Crona N, Siegbahn A. Hemostasis profile and lipid metabolism with long-interval use of a desogestrel-containing oral contraceptive. *Contraception.* 1994 Aug;50(2):153-165.

TABLolar

Tablo 1. PKOS(30µg Ethinylestradiol+ 150µg Desogestrel ile tedavi edilen ve tedavi almayı sadece monitörize edilen) ve kontrol hastalarının ilk başvurudaki klinik ve laboratuvar bulguları.

	PKOS	KONTROL	P	PKOS TEDAVİ EDİLEN	PKOS TEDAVİ EDİLMEYEN	P
N	50	50		25	25	
Yaş (yıl)	22,74 ± 4,93	24,73 ± 4,66	N.S.	23,72 ± 5,62	23,12 ± 5,56	p>0,05
VKİ (kg/m2)	27,02 ± 6,83	24,21 ± 3,95*	P=0,013	28,20 ± 7,85	25,87 ± 5,53	p>0,05
Bel/Kalça Oranı	0,84 ± 0,06	0,76 ± 0,01**	p<0,001	10,48 ± 5,63	10,12 ± 3,85	p>0,05
FG Skoru	10,27 ± 4,70	0,40 ± 1,40**	p<0,001	0,84 ± 0,08	0,85 ± 0,04	p>0,05
LH(mIU/ml)	8,21 ± 2,75	5,45 ± 2,19**	p<0,001	4,23 ± 1,20	3,63 ± 1,44	p>0,05
FSH (mIU/ml)	3,98 ± 1,37	7,72 ± 2,27**	p<0,001	8,32 ± 2,14	7,69 ± 2,74	p>0,05
PRL	18,21 ± 7,91	16,72 ± 7,23	N.S.	18,18 ± 8,63	18,25 ± 7,30	p>0,05
Androstenedione (ng/ml)	3,45 ± 1,32	2,20 ± 0,64**	p<0,001	3,32 ± 0,94	3,58 ± 1,63	p>0,05
Serbest Testosterone (pg/ml)	8,29 ± 3,66	3,85 ± 1,40**	p<0,001	6,06 ± 3,42	8,29 ± 3,90	p>0,05
DHEAS (mg/dl)	278,39 ± 98,26	202,18 ± 70,04**	p<0,001	263,45 ± 100,13	293,33 ± 96,03	p>0,05
D XXI Progesteron	1,83 ± 1,52	20,94 ± 6,40**	p<0,001	2,06 ± 1,52	1,59 ± 1,51	p>0,05
Folat (ng/ml)	10,21 ± 2,59	11,27 ± 3,47	N.S.	10,13 ± 2,83	10,30 ± 2,38	p>0,05
B <sub>12</sub> Vitamini (pg/ml)	299,94 ± 133,83	357,70 ± 159,43	N.S.	294,01 ± 132,71	291,06 ± 128,91	p>0,05
PAI-1 (ng/ml)	29,20 ± 12,67	20,27 ± 7,66**	p<0,001	28,46 ± 12,91	29,94 ± 12,64	p>0,05
İnsulin (mIU/ml)	18,99 ± 8,38	7,79 ± 7,03**	p<0,001	18,01 ± 8,56	19,96 ± 8,23	p>0,05
HOMA-IR	4,22 ± 2,24	1,38 ± 0,70**	p<0,001	4,18 ± 2,56	4,26 ± 1,91	p>0,05
AUC <sub>glucose</sub>	13881 ± 3702	13363 ± 2214	N.S.	14719 ± 4536	13042 ± 2436	p>0,05

\* p<0,05 \*\*p<0,001. Veriler Ortalama ± SD (Standard Deviasyon) olarak verilmiştir.HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance, LH: luteinize edici hormon, FSH: follikül stimule edici hormon, DHEAS: dehydroepiandrosteronesulfate, E2: estradiol, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, FG: Ferriman–Gallwey, AUC: area under curve, PRL: prolaktin,

Table 2: 30µg Ethinyl estradiol+150µg Desogestrel ile tedavi edilen ve sadece monitörize edilen kontrol grubunun başlangıç ve 6 ay sonraki klinik ve laboratuvar bulguları

	30µg of Ethinyl estradiol+150µg Desogestrel		KONTROL GRUBU	
	TEDAVİ ÖNCESİ	6AYLIK TEDAVİ SONRASI	BAŞLANGIÇ	6AY SONRA
VKİ (kg/m2)	28,20 ± 7,85	26,50 ± 7,26**	25,87 ± 5,53	25,55 ± 5,57
FG Skoru	10,48 ± 5,63	7,56 ± 5,31**	10,12 ± 3,85	9,15 ± 4,16*
Bel/Kalça Oranı	0,84 ± 0,08	0,78 ± 0,07**	0,85 ± 0,04	0,82 ± 0,06*
FSH (mIU/ml)	4,22 ± 1,20	6,13 ± 1,49**	3,63 ± 1,44	4,74 ± 2,39*
LH(mIU/ml)	8,32 ± 2,14	6,16 ± 2,79*	7,69 ± 2,74	6,67 ± 2,36
PRL	18,18 ± 8,63	17,48 ± 5,87	18,25 ± 7,30	17,83 ± 5,29
Androstenedione (ng/ml)	3,32 ± 0,94	2,70 ± 0,48*	3,58 ± 1,63	3,42 ± 0,63
Serbest Testosteron (pg/ml)	3,42 ± 1,16	2,83 ± 0,55*	3,90 ± 1,55	3,35 ± 0,72*
DHEAS (mg/dl)	263,45 ± 100,13	248,33 ± 87,45	293,33 ± 96,03	306,06 ± 77,52
D XXI Progesteron	2,06 ± 1,52	10,31 ± 3,68**	1,59 ± 1,51	4,53 ± 5,32*
Folat (ng/ml)	10,13 ± 2,83	9,49 ± 2,91	10,30 ± 2,38	9,45 ± 2,84
B <sub>12</sub> Vitamini (pg/ml)	294,01 ± 132,71	254,90 ± 78,40	291,06 ± 128,91	279,46 ± 54,99
PAI-1 (ng/ml)	28,46 ± 12,91	37,95 ± 15,25**	29,94 ± 12,64	29,64 ± 11,01
İnsulin (mIU/ml)	18,01 ± 8,56	12,90 ± 6,10*	19,96 ± 8,23	17,05 ± 8,64
HOMA-IR	4,18 ± 2,56	2,48 ± 1,50**	4,26 ± 1,91	4,17 ± 1,19
AUC <sub>glucose</sub>	14719 ± 4536	14520 ± 3367	13042 ± 2436	15163 ± 2184**

\* p<0,05 \*\*p<0,001. Veriler Ortalama ± SD (Standard Deviasyon) olarak verilmiştir.HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance, LH: luteinize edici hormon, FSH: follikül stimule edici hormon, DHEAS: dehydroepiandrosteronesulfate, E2: estradiol, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, FG: Ferriman–Gallwey, AUC: area under curve, PRL: prolaktin,

**SOME BIO-ECOLOGICAL FEATURES OF COMBER *Serranus cabrilla* (Linnaeus,1758)  
DISTRUBUTED IN THE CANDARLI GULF (EASTERN AEGEAN SEA)**

**Rıdvan Erdem KANAT**

PhD Student, Çanakkale Onsekiz Mart University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, (Sorumlu Yazar)

**Erhan IRMAK**

Asst.Prof, Faculty of Fisheries, Izmir Katip Çelebi University

**ABSTRACT**

The *Serranidae* family, which spreads in warm and temperate seas, contains ecologically and economically important species. In the study, it was aimed to determine the growth, reproduction and feeding characteristics of the comber *Serranus cabrilla* (L.,1758).

In this context, between March 2015-July 2016, 636 comber were sampled in the Candarlı Gulf. The smallest, largest and mean size values of the fishes; 11.0, 24.6 and  $16.33 \pm 0.08$  cm, and the weight values were 17.35, 181 and  $50.83 \pm 0.92$  g respectively. When gonad structure and development were examined, it was observed that this species was synchronous hermaphrodite. The highest GSI value in spring (between March and May) ; while the highest condition factor value was determined in summer period. The length at first maturity was indicated 13.6 cm and total length-weight relationship was determined as  $W=0.012L^{2.9689}$ . Ages were determined from the sagittal otoliths and it was found that the age structure of specimens changed between I and VII. von Bertalanffy growth parameters by length and weight were calculated as  $L_{\infty}=30.6$  cm,  $K=0.127$ ,  $t_0=-3.134$  and  $W_{\infty}=309$  g respectively. When the stomach contents of the individuals were analyzed, it was determined that the main preferred food group was teleost fishes and crustacea. The preferred prey of *S.cabrilla* have been examined seasonally. According to this, it was determined that the most important food group was crustacea in the spring and summer periods and teleost group in winter and autumn seasons according to % IRI value.

As a result of this study, it could be said that comber have a high ecological importance in the study area. It has also been observed that the comber fish which is not caught as a target species, tends to gain economic value due to the decrease of the fisheries resources. In the paper, the methods and practices performed in the study will be given in detail and important data will be explained with visuals.

**Keywords:** Aegean Sea, Serranidae, *Serranus cabrilla*, Reproduction, Growth, Diet

**THE OCCURENCE OF LIONFISH *Pterois miles* (Bennett, 1828) WITH SOME BIOLOGICAL FEATURES IN TURKISH AEGEAN SEA COASTS**

**Rıdvan Erdem KANAT**

PhD Student, Çanakkale Onsekiz Mart University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, (Sorumlu Yazar)

**Melis YILMAZ**

PhD Student, Çanakkale Onsekiz Mart University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

**Sezginer TUNÇER**

Prof.Dr., Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Marine Sciences and Technology

**ABSTRACT**

The common lionfish *Pterois miles* is a venom fish from the *Scorpaenidae* family, considered one of the most invasive species in the world which mostly prefers tropical, subtropical and temperate. They native to Indian Ocean and Red Sea but they also inhabit Indo Pacific, Atlantic and Australian waters and entered the Mediterranean Sea as a lessepsian species from Suez Canal. Hypothesis on their transporting are mostly on ballast tanks of large vessels, release from aquariums or results of global warming. First record in Mediterranean Sea was at Haifa Bay, Israel in 1991 and Turan et al., reported first lionfish from Turkey, southeast part of Mediterranean Sea in 2014 and Turan and Ozturk was secondly reported on sandy bottoms of Southern Mediterranean Coasts of Turkey in 2015. Recently Ulman et al., reported firstly same species from Bodrum, Aegean Coasts of Turkey in May 2019. These records are shows that the lionfish has a big potential spread rapidly.

In this study, eight lionfish specimens were caught from small-scale fishers with using trammel net in Bodrum (37°00'21.9"N, 27°25'51.2"E) from depths of 8-15 m in August 2019. Lionfish were immediately frozen and transported laboratory for analyses. After measuring the length and weight the sagittal otoliths removed for age determination and the stomach contents were examined. The smallest and largest size fishes; 18,20 and 26,00 cm (TL), the weight values were 60,97 and 231,18 g (TW) respectively. Ages were determined from the sagittal otoliths and found that the age structure of the specimens changed between from II to IV and morphometric properties of otoliths, varied from the height (OH) as 2,30, length (OL) 4,93 mm. According to stomach contents of *Pterois miles*, it was found undigested one Damselfish *Chromis chromis* (*Pomacentridae*) and also some unidentifiable fishes were found.

Aim of this study is to determine some biological parameters of lionfish, which destructive species for the natural ecosystem, and biodiversity and continue to spreading larger regions on Turkish Seas with their venomous spines and high tolerance of variable environmental conditions. They are potential threat for local fishermen, divers and swimmers who intendedly or unintendedly hold the fish. Consequently, lionfish is here to stay and is our responsibility to increase local knowledge and minimize the negative effects.

**Keywords:** Aegean Sea, Invasive species, Lionfish, *Pterois miles*



EGE KIYILARINDA GÖZLENEN ZARARLI ALG ÜREMELERİ  
HARMFUL ALGAL BLOOMS OBSERVED ON THE AEGEAN COASTS

Fatma SABANCI

Ege Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi Temel Bilimler Bölümü, 35100 Bornova, İzmir, Türkiye

ÖZET

Ege Denizi'nin zararlı alg tür kompozisyonu ve bollukları 2019 yılı yaz döneminde incelendi. Ege kıyılarında gerçekleştirilen fitoplankton örnekleme kantitatif olarak yapılmış ve zararlı türlerin saptanması için türlerin frekans ve bolluk değerleri çıkartılmıştır. Örnekleme dönemi boyunca 5 toksik, 18 zararlı ve 29 aşırı üreme gösteren tür saptanmıştır.

Denizel fitoplankton içinde dinoflagellatlar ve diyatomeleler, hem tür çeşitliliği hem de hücre yoğunluğu açısından oldukça önemli bir paya sahiptir. Saptanan türlerden *Guinardia striata*, *Dactyliosolen fragilissimus* ve *Prorocentrum micans* türleri yüksek frekansa sahip olmakla birlikte aynı zamanda yüksek birey sayıları ile temsil edilen türlerdir. Bununla beraber yüksek birey sayıları ile temsil edilen *Thalassiosira* sp. (2x106 hücre/litre), *Oxytoxum scolopax* (9x105 hücre/litre), *Hillea fusiformis* (3x105 hücre/litre), *Pseudo-nitzschia* sp. (17x104 hücre/litre), *Cylindrotheca closterium* (11x104 hücre/litre), *Skeletonema costatum* (91x103 hücre/litre) türlerinin frekans değerleri düşüktür.

Aşırı üreme gösteren türlerin birçoğu Bacillariophyceae sınıfına aittir. Diyatomelelerin özellikle kıyısal alanda baskın oldukları birçok çalışmada rapor edilmektedir. Örnekleme noktalarının kıyıya yakın noktalarda yer alması ve bu istasyonlarda karasal girdilere bağlı olarak belirlenen yüksek besin konsantrasyonları diyatomelelerin yüksek hücre konsantrasyonlarına ulaşmasını desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fitoplankton, Aşırı üreme, Zararlı tür, Ege Denizi

ABSTRACT

Harmful algal blooms were investigated during summer period in 2019. Sampling of phytoplankton growing at Aegean coasts were done quantitatively and harmful algal bloom species were identified by using frequency and abundance values. During the survey, 5 toxic species, 18 harmful species and 29 blooming phytoplankton species were recorded.

Among of marine phytoplankton; dinoflagellates and diatoms have a big percentage from point of both species diversity and cell density. Among of species determined, *Guinardia striata*, *Dactyliosolen fragilissimus* ve *Prorocentrum micans* occurred not only species with a high frequency, but they are also represented by a highest numbers of their individuals. However, though species such as *Thalassiosira* sp. (2x106 cell/per liter), *Oxytoxum scolopax* (9x105 cell/per liter), *Hillea fusiformis* (3x105 cell/per liter), *Pseudo-nitzschia* sp. (17x104 cell /per liter), *Cylindrotheca closterium* (11x104 cell/per liter), *Skeletonema costatum* (91x103 cell/per liter) are represented by a high numbers of their individuals, they have lower frequency values.

Many of the species showing blooming phytoplankton species, are belong to the Bacillariophyceae. Already there many study informing dominance of diatoms along the coasts. Closeness of the sampling stations to the coasts and high nutrition inputs to them from the lands, both support diatoms to reach to their highest cell concentrations.

**Keywords:** Phytoplankton, algal blooms, harmful species, Aegean Sea



**TÜRKİYE KIYISAL SULARINDA SAPTANAN ALGAL BİYOTOKSİNLER  
ALGAL BIOTOXINS OF COASTAL WATERS IN TURKEY**

**Fatma SABANCI**

Ege Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi Temel Bilimler Bölümü, 35100 Bornova, İzmir, Türkiye

**ÖZET**

Toksik mikro-algler Karadeniz, Marmara Denizi, Ege Denizi ve Akdeniz'in Türkiye kıyıları boyunca araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, ülkemizden 69 toksik türün kaydı saptandı. Ancak sadece denizlerimiz dikkate alındığında ise bu sayı 45 düşmektedir. Ülkemiz kıyılarındaki en fazla tür çeşitliliği Dinophyceae sınıfına aittir. Kıyılarımızda saptanan en fazla toksik tür çeşitliliği 35 tür ile Karadeniz' de saptanmış, bunu daha sonra 30 tür ile Ege Denizi, 28 tür ile Marmara Denizi ve 19 tür ile Akdeniz izlemektedir. Denizlerimizde saptanan toksik türlere göre saptanma olasılığı olan biyotoksinler; dinoflagellatların neden olduğu DSP (Diyaretik kabuklu zehirlenmesi), PSP (Paralitik kabuklu zehirlenmesi), NSP ( Nörotoksik kabuklu zehirlenmesi), Yessotoksin ve Karlotoksin, diatomelerin neden olduğu ASP (Amnesik kabuklu zehirlenmesi) ve siyanobakterilerin neden olduğu Mikrosistin ve Lyngbyatoksin tipleridir.

Son on yılda, yükselen deniz suyu sıcaklıkları ile artan kıyısız ötrofikasyondan dolayı dünya çapında zararlı alg üremelerin sıklığı ve yoğunluğunda artışlar görülmektedir. Zararlı alg üremeleri ve bunun doğal sonucu olan besin zincirinin hemen her kademesinde izlenen bozulmalar ve zehirlenmeler giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Mikroalg, toksik tür, denizel biyotoksin, Türkiye kıyıları

**ABSTRACT**

Toxic micro-algae were investigated along the coastal line of Black Sea, Marmara Sea, Aegean Sea and Mediterranean Sea of Turkey. According to the data obtained, 69 toxic species were recorded. But, marine ecosystems are considered only, the number of toxic species drop to 45. Dinophyceae occurred as class with a highest species diversity of Turkish coasts. The highest number of toxic species were recorded in Black Sea (total 35 species) and it is followed by Aegean Sea (30 species), Marmara sea (28 species) and Mediteranean Sea ( 19 species). By considering toxic species observed, the possible biotoxins that may be produced are DSP (Diabetic shellfish poisoning), PSP (paralytic shellfish poisoning) and NSP (Neurotoxic shellfish poisoning), yessotoxin and karlotoxin by dinoflagellates and ASP (Amnesia shellfish poisoning) by diatoms and microcystins and lyngbyatoxin by cyanobacteria.

In last decade, there has been an increase in incidence and intensity of harmful algal bloom due to an elevation in sea water temperature and intensification of coastal eutrophication. Hence, disturbances at each level of food web and poisoning events caused by excessive harmful algal bloom has been a growing concern recently.

**Keywords:** Microalgae, toxic species, marine biotoxins, Turkey' coasts

**SOME HEAVY METAL POLLUTION (Zn, Pb, Cd, Fe, Cu) OF EDIBLE SEA URCHIN  
*Paracentrotus lividus* LIVING IN DARDANELLES AND GOKCEADA COAST LINE****Melis YILMAZ**

PhD Student, Çanakkale Onsekiz Mart University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, (Sorumlu Yazar)

**Sezginer TUNCER**

Prof. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Marine Sciences and Technology

**ABSTRACT**

Sea urchin *Paracentrotus lividus*, known as “rock sea urchin”, are well studied marine organisms belonging to the *Echinodermata* phylum, has a broad geographical distribution in European waters and plays an important role in coastal ecosystem maintenance. They can reach the diameter of 7-12 cm wide and their colors highly variable, black purple, purple, red brown, dark brown, light brown, olive green, generally restricted to shallow waters where it can attain high densities. *P. lividus* is a key species that controls the dynamics of seaweeds and sea grasses by eliminating when at high densities. They are well known with its commercial importance and unusual candidate for aquaculture as they are harvested for their yellow gonads. Both male and female sea urchin gonads can be consumed. Gonads have been accepted as a special seafood and have often been eaten in France, Italy and Spain since 1960s. In this study seasonal levels of some heavy metals were investigated in the edible sea urchin *Paracentrotus lividus* in Dardanelles and Gökçeada coasts. Ten selected sampling stations in 2014-2015 and four seasons; the accumulations of Pb, Cu, Cd, Zn and Fe heavy metals on gonads and digestive organs of *Paracentrotus lividus* were tried to be revealed. The Gökçeada Coasts (Yıldız Bay, Mavi Bay, Laz Bay, Gizli Liman Bay) which was selected as the control region, and Gelibolu, Eceabat, Camburnu, Kilitbahir, Canakkale and Dardanos stations where marine activities were abundant were examined. According to the weight and diameter measurements, while the weights of *Paracentrotus lividus* individuals in Gökçeada were measured as average (43,37 g- 86,33g) and their diameter (7,9 cm 8,89 cm), these values in Canakkale for weight (32,41 g- 54,31g) and diameters (6,06cm-7,90cm). When the measurements were evaluated, it was seen that the species developed better in the clean coasts of Gökçeada and they were larger individuals in terms of weight and diameter. Considering the results of heavy metal analysis in *Paracentrotus lividus* (Gonad) samples; The highest Pb concentration was determined as 0.84 µg /g in Gizli Liman Bay in Autumn 2014. The highest Cu concentration was determined as 1.25 µg /g in Yıldız Bay in Winter 2014. The highest Cd concentration was determined as 0.31 µg /g in Gizli Liman Bay in Autumn 2014. The highest Fe concentration was determined as 11.17 µg / g in Gizli Liman Bay in Summer 2015. The highest Zn concentration was determined as 240.61 µg / g in Gizli Liman Bay in Autumn 2014. Considering the seasonal averages, the metals are for *Paracentrotus lividus* (gonad); it follows the order of Zn> Fe> Cu> Pb> Cd. Considering the heavy metal analysis results in *Paracentrotus lividus* (digestive organs) samples; The highest Pb , was determined as 1.67 µg /g in Canakkale in Autumn 2014. The highest Cu, was determined as 4.61 µg / g in Yıldız Bay in Winter 2014. The highest Cd , was determined as 0,48 µg / g in Mavi Bay in Winter 2014. The highest Fe , was determined as 38.45 µg / g in Kilitbahir in Summer 2015. The highest Zn, was determined as 22.45 µg /g in Gizli Liman Bay in Autumn 2014. Considering the seasonal averages, the metals are for *Paracentrotus lividus* (digestive organs); It follows the order of Fe> Zn> Cu> Pb> Cd. According to the data, Gökçeada Coasts, which are selected as the control region, and Gelibolu, Eceabat, Camburnu, Kilitbahir, Canakkale and Dardanos stations, where marine activities are abundant, were examined, and there was no significant difference between them. The accumulations at Gökçeada stations are higher than at Dardanelles stations. It is thought that the unique geomorphological structure of the Dardanelles and the flow system and also the individuals gathered from the inner bays that do not receive any discharge from Gökçeada are thought to create this situation.

**Keywords:** *Paracentrotus lividus*, heavy metals, Dardanelles, Gokceada

**FARKLI YETİŞTİRME SİSTEMLERİNİN HALKALI SÜLÜNLERDE (Phasianus colchicus)  
KOLESTEROL, HDL ve LDL DÜZEYLERİNE ETKİSİ**  
EFFECT OF DIFFERENT BREEDING SYSTEMS TO CHOLESTEROL, HDL AND LDL LEVELS  
ON RED-NECKED PHEASANT (Phasianus colchicus)

**Halil HARMAN**

Veteriner Hekim, Bahri Dağdaş Uluslararası Tarımsal Araştırma Enstitüsü, (Sorumlu Yazar)

**Emre ARSLAN**

Araştırma Görevlisi, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni Anabilim Dalı

**Z. Kutalmış KAYA**

Doktora Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni Anabilim Dalı

**Serdar GÜLER**

Doktora Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni Anabilim Dalı

**ÖZET**

Bu araştırma, halkalı sülünlerin (Phasianus colchicus) farklı yetiştirme sistemlerinin LDL kolesterol ve HDL düzeylerine etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırma materyali olarak Konya Bahri Dağdaş Uluslararası Tarımsal Araştırma Enstitüsü'nde yetiştirilen halkalı sülün civcivleri kullanılmıştır. Altı haftaya kadar bir arada yetiştirilen sülün civcivleri 20 haftalık kesim yaşına kadar 3 farklı yetiştirme sisteminde büyütülmüşlerdir. Birinci gruptaki sülünler kapalı bir kümesteki geleneksel yumurtacı tavuk kafeslerinde bireysel olarak; 2. gruptaki sülünler, 5 x 5 x 2.5 m ebatlarındaki açık kümeste sürü şeklinde ve 3. gruptaki sülünler ise 5 x 4 x 2 m ebatlarında olan yarı açık tel ızgara altlıklı kümeste sürü şeklinde büyütülmüşlerdir. Her grupta 15 dişi 15 erkek sülün kullanılmıştır. Her bir gruptan 3 erkek ve 3 dişi sülünün vena jugularislerinden alınan kan örneklerinden LDL, kolesterol ve HDL düzeyleri belirlenmiştir. Sonuç olarak; yetiştirme sistemlerinin halkalı sülünlerde LDL, kolesterol ve HDL'ye etkisinin bulunmadığı saptanmıştır. Dişilerde LDL, kolesterol ve HDL düzeylerinin erkeklere kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Halkalı sülünlerde kan kolesterol düzeyinin broilerlere kıyasla daha düşük olması; insan beslenmesi ve kalp-damar sağlığı açısından düşünüldüğünde, sülün etinin alternatif bir hayvansal protein kaynağı olabileceği ifade edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Sülün, kolesterol, lipoprotein, alternatif kanatlı yetiştiriciliği, yetiştirme sistemleri

**ABSTRACT**

The purpose of this study was to determine LDL, cholesterol and HDL levels of Ring-necked pheasant (Phasianus colchicus) in different breeding systems. Ring-necked pheasant chicks reared at Konya Bahri Dağdaş İnternational Agricultural Research İnstitute were used as the study experiment materials. After being reared together until 6 weeks age; chicks were grown in three different breeding systems until 20 weeks age. The first group of pheasants were raised individually in traditional indoor laying hen cages. The second group of pheasants were raised in outdoor ground cages with 5 x 5 x 2.5 m size. The third group of pheasant were raised in semi-outdoor wire mesh cages with 5 x 4 x 2 m size. In each group were used 15 male and 15 female pheasant. LDL, cholesterol and HDL levels were determined blood samples taken from vena jugularis of 3 male and 3 female pheasants from each group. As a result; it was found that breeding systems had no significant effect on LDL, cholesterol and HDL levels in Ring-necked pheasant. It was observed that LDL, cholesterol and HDL levels were significantly lower in females compared to males ( $p<0.05$ ). Lower blood cholesterol level compared to broilers on Ring-necked pheasants; considering human nutrition and cardiovascular health, it can be stated that Ring-necked pheasant meat can be an alternative source of animal protein.

**Keywords:** Pheasant, cholesterol, lypoprotein, alternative poultry breeding, breeding systems

**GİRİŞ**

Dünyanın birçok bölgesinde yetiştiriciliği yapılan sülünün en yaygın rastlanan türü Halkalı Sülün (Phasianus colchicus)'dür. Bu tür aynı zamanda Adi Sülün veya Et Tipi Sülün olarak da bilinmektedir.

Halkalı sülünler et üretimi için en uygun sülün türü olup ekstansif şartlarda olduğu gibi entansif şartlarda da yetiştirilebilmektedir. Halkalı sülünlerin farklı sistemlerde yetiştiriciliğinin yapılabileceği ile ilgili bilgiler mevcut olsa da bireysel veya farklı sayılarda sülünlerin yerleştirildiği kafes sistemleri en yaygın olarak kullanılan sistemlerdir [2].

Kafes yoğunluğu ya da yerleşim sıklığı kanatlılarda önemli bir stres faktörüdür. Kalabalık ortamlarda barındırma, ya da hayvan başına düşen kafes taban alanının azalması verimleri olumsuz yönde etkilemektedir [1, 15, 23]. Stresin etkisiyle adrenalinin fazla salgılanması ve yağ dokularından ayrılan serbest yağ asitleri sonucu LDL salınımının arttığı bildirilmiştir. Sitolik asetil CoA tarafından meydana getirilen kolesterolün çoğu hayvan hücresi tarafından sentezlenebildiği, en önemli sentez yeri ve yolunun karaciğer olduğu, üretilen veya besinlerle alınan kolesterolün lipoproteinler vasıtası ile taşındığı bildirilmiştir. Kolesterol, hasar sonrası hücre membran tamirinde ve steroid hormonların, D-vitamininin ve safra asitlerinin sentezinde rol oynamaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) lipid kısımlarının parçalanmasıyla meydana gelmektedir. LDL, karaciğerdeki kolesterolün diğer dokulara taşınmasında ve karaciğer harici dokularda kolesterol sentezini düzenlemekle görevli olup yapısında en fazla kolesterol bulunduran lipoproteindir. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) yapılarında yoğun miktarda fosfolipid ve protein içerir ve kolesterolün çeşitli dokulardan karaciğere taşınmasında rol oynadığı tespit edilmiştir [7].

Kapalı sistemde yetiştirilen 10 aylık yaştaki halkalı sülün etlerinde kolesterol düzeylerinin göğüs ve butta sırasıyla 0.29 ve 0.67 mg/g düzeylerinde olduğunu belirlenmiştir [5]. Bu araştırma farklı yetiştirme sistemlerinin halkalı sülünlerde kan LDL, kolesterol ve HDL düzeylerini nasıl etkilediğini tespit etmek amacıyla yapılmıştır.

#### MATERYAL ve METOT

Araştırmanın materyalini Konya Bahri Dağdaş Uluslararası Tarımsal Araştırma Enstitüsü'nde yetiştirilen halkalı sülünlerden elde edilen sülün civcivleri oluşturmuştur. Araştırmada aynı tarihte çıkan sülün civcivleri, 6 hafta ana makinelerinde birlikte büyütülmüş ve 6. haftanın sonunda her bir grup için 30 adet sülün civcivi (15 erkek, 15 dişi) rastgele seçilmiştir.

Birinci gruptaki sülünler kapalı bir kümeste bulunan 3 katlı geleneksel yumurtacı tavuk kafeslerinde, her bir kafeste (60 x 50 x 50 cm) 1 sülün olacak şekilde büyütülmüşlerdir. İkinci gruptaki sülünler 5 x 4 x 2 m ebatlarındaki yarı açık tel ızgaralı kümeste sürü halinde büyütülmüştür. Üçüncü gruptaki sülünler, 5 x 4 x 2 m ebatlarındaki açık kümeste yerde sürü halinde büyütülmüşlerdir. Sülünlere 20 haftalık besi uygulanmıştır. Sülün civcivleri ilk 4 hafta boyunca % 28 HP 3100 kcal/kg ME; 5-9 haftalar arasında % 24 HP 2900 kcal/kg ME ve 9 haftalık yaştan kesime kadar % 20 HP 2600 kcal/kg ME içeriğinde hazır olarak satın alınmış yemlerle ad libitum olarak beslenmiştir.

Araştırma sonunda kesilen sülünlerden vena jugularisten toplanan kan örnekleri 1500 devirde 15 dk santrifüje edilmiş ve -20 °C 'de saklanmış ve bir hafta sonra analiz edilmiştir. Kolesterol, HDL ve LDL analizleri Abbott Architect C8000 model otoanalizörle kolorimetrik metotla analiz edilmiştir. Elde edilen verilerin analizi SPSS 23.0 Paket programı ile Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılmıştır.

#### BULGULAR

**Tablo.1.** Halkalı sülünlerde farklı yetiştirme metodunun LDL, kolesterol ve HDL düzeylerine etkisi

Gruplar	LDL (mg/dl)			Kolesterol (mg/dl)			HDL (mg/dl)		
	$\bar{x} \pm s_x$	Min.	Max.	$\bar{x} \pm s_x$	Min.	Max.	$\bar{x} \pm s_x$	Min.	Max.
I. Grup	9.33±3.78	4.0	14.0	97.0±24.27	69.0	129.0	84.67±17.90	64	109
II. Grup	11.0±3.16	7.0	15.0	112.0±7.97	104.0	124.0	95.50±3.15	92	100
III. Grup	11.83±3.31	7.0	15.0	105.0±20.71	83.0	142.0	87.67±18.0	68	116
p	0.49			0.36			0.43		

p<0.05:Gruplar arasında farklılık önemlidir, p>0.05:Gruplar arasında fark yoktur.

LDL ve kolesterol düzeylerinin sırasıyla 9.33±3.78 mg/dl ve 97.0±24.27 mg/dl ile en düşük I. grupta, 11.83±3.31 mg/dl ve 105.0±20.71 mg/dl ile en yüksek III. grupta olduğu gözlemlenmiştir. HDL

düzeyleri ise  $84.67 \pm 17.90$  mg/dl ile en düşük I. grupta,  $95.50 \pm 3.15$  mg/dl ile en yüksek II. grupta gözlemlenmiştir. Halkalı sülünlerde farklı yetiştirme metodunun LDL, kolesterol ve HDL düzeylerine etkisi gözlemlenmemiştir.

**Tablo.2.** Halkalı sülünlerde cinsiyetin LDL, Kolesterol ve HDL düzeylerine etkisi

Gruplar	LDL (mg/dl)			Kolesterol (mg/dl)			HDL (mg/dl)		
	$\bar{x} \pm s_x$	Min.	Max.	$\bar{x} \pm s_x$	Min.	Max.	$\bar{x} \pm s_x$	Min.	Max.
Erkek n=9	12.33±3.16	7.0	16.0	115.78±14.03	98.0	142.0	98.22±10.02	82.0	116.0
Dişi n=9	9.11±2.93	4.0	13.0	93.56±16.90	69.0	119.0	80.33±13.24	64.0	97.0
Toplam n=18	10.72±3.39	4.0	16.0	104.67±18.92	69.0	142.0	89.28±14.64	64.0	116.0
p	0.04*			0.01*			0.01*		

$p < 0.05$ : Gruplar arasında farklılık önemlidir,  $p > 0.05$ : Gruplar arasında fark yoktur.

Tablo 2’de Halkalı sülünlerde dişilerin erkeklere göre daha düşük LDL, Kolesterol ve HDL düzeylerine sahip olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ).

### SONUÇ ve TARTIŞMA

Zemková ve ark. [24], yumurtacı tavuklarda yürüttükleri bir çalışmada farklı yetiştirme tiplerinde, yumurta kolesterol düzeyleri ve yaş arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu bildirmişlerdir ( $P < 0.01$ ). Pavlík ve ark. [16], yumurtacı tavuklarda farklı yetiştirme sistemlerinin (konvensiyonel kafes, genişletilmiş kafes ve yer sistemi) kolesterol düzeylerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Molee ve ark. [12] ise farklı yetiştirme sistemlerinin broilerlerde et kolesterol düzeylerini etkilemediğini bildirmişlerdir. Sekeroglu ve ark. [21] farklı yetiştirme tiplerinin broilerlerde kolesterol düzeylerini (kafes sistemi  $118,33 \pm 13,27$  mg/dl ve yer sistemi  $125,0 \pm 6,71$  mg/dl) etkilemediğini bildirmişlerdir. Diktas ve ark. [3] farklı yetiştirme (altlıklı yer sistemi, buğday anızında sabit kümesli serbest yetiştirme ve buğday anızında mobil kümesli serbest yetiştirme) sistemlerinde yavaş gelişen etçi tavukların kolesterol düzeylerini sırasıyla  $114,46$  mg/dl,  $109,65$  mg/dl ve  $108,85$  mg/dl olarak tespit etmişler ve yetiştirme tipinin kolesterol düzeylerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Rehman ve ark. [19] tavuklarda farklı yetiştirme tiplerinin kolesterol düzeylerini serbest, yarı açık ve kapalı yetiştirme sistemlerinde sırasıyla  $121,75 \pm 9,55$  mg/dl,  $132,25 \pm 6,89$  mg/dl ve  $135,83 \pm 5,58$  mg/dl olarak tespit etmişler ve farklı yetiştirme sistemlerinin kolesterole etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Tablo 1’de belirtilen kolesterol düzeyleri bireysel kafeslerde (geleneksel yumurtacı tavuk kafesleri)  $97,0 \pm 24,27$  mg/dl, grup kafeslerde (yarı açık tel ızgaralı kümeste)  $112,0 \pm 7,97$  mg/dl, volyerde (açık kümeste ve yerde)  $105,0 \pm 20,71$  mg/dl’dir. Farklı yetiştirme sistemlerinin halkalı sülünlerde kan kolesterol düzeyini etkilemediği tespit edilmiştir. Araştırmada elde edilen bulgular diğer yapılan benzer çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. Halkalı sülünlerdeki kolesterol düzeylerinin tavuklara göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Keçeci ve Çöl [9] farklı yaş gruplarındaki Kafkas sülünlerinde (*Phasianus colchicus*) erkek civcivlerde kolesterol düzeylerini  $96,3 \pm 24$  mg/dl, erkek palazlarda  $106,1 \pm 23$  mg/dl ve yetişkin erkeklerde  $83,3 \pm 22$  mg/dl, dişi civciv, palaz ve erişkinlerde ise kolesterol düzeylerini sırasıyla  $93,4 \pm 21$  mg/dl,  $99,3 \pm 27$  mg/dl ve  $82,0 \pm 16$  mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Nazifi ve ark. [14] 20 haftalık yaştaki sülünlerde (*Phasianus colchicus*) kolesterol düzeylerini erkeklerde  $3,72 \pm 0,31$  mmol/L ( $143,62 \pm 11,96$  mg/dl) dişilerde ise  $3,25 \pm 0,41$  mmol/L ( $125,48 \pm 15,83$  mg/dl) olarak tespit etmişlerdir. Hrabcakova ve ark. [6] tarafından yumurtlama dönemindeki sülünlerin 1, 42 ve 84. günlerdeki kan kolesterol düzeyleri incelenmiş ve sırasıyla  $6,65 \pm 0,69$  mmol/L ( $256,75 \pm 26,64$  mg/dl),  $6,88 \pm 0,44$  mmol/L ( $265,63 \pm 16,98$  mg/dl) ve  $7,95 \pm 0,56$  mmol/L ( $306,95 \pm 21,62$  mg/dl) olarak bulunmuştur. Schumann ve ark. [20] ise yumurtlama dönemindeki sülünlerde 1, 42 ve 84. günlerde aldıkları kan örneklerinde kolestrol düzeylerini sırasıyla  $5,61 \pm 0,57$  mmol/L, ( $216,60 \pm 22,00$  mg/dl)  $7,36 \pm 0,76$  mmol/L ( $284,17 \pm 29,34$  mg/dl) ve  $8,93 \pm 0,65$  mmol/L ( $344,78 \pm 25,1$  mg/dl) olarak bulmuşlardır. Tablo 2’de dişi ve erkek sülünlerdeki kolesterol düzeyleri Keçeci ve Çöl [9] ‘ün sonuçlarından yüksek, Severin ve ark. [22] ‘in



sonuçlarına benzer; Masek ve ark. [11], Nazifi ve ark. [14], Hrabcakova ve ark. [6] ile Schumann ve ark. [20] 'ın sonuçlarından düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Kannan ve ark. [8] 90 günlük yaştaki broilerlerde yürüttükleri çalışmada kolesterol, HDL ve LDL düzeylerini sırasıyla 196,77±2,13 mg/dl, 111,31±3,90 mg/dl ve 68,97±3,45 mg/dl olarak belirlemişlerdir. Khaki ve ark. [10] 42 günlük yaştaki broilerlerden elde ettikleri serumda erkeklerde kolesterol, HDL ve LDL düzeylerini sırasıyla 187±41 mg/dl 117±18 mg/dl ve 24±9 mg/dl; dişilerde ise sırasıyla 180±55 mg/dl, 122±30 mg/dl ve 26±7 mg/dl olarak belirlemişler. Erkeklerde kolesterol düzeylerinin dişilere kıyasla daha yüksek olduğunu, HDL ve LDL düzeylerinin ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Tablo 2'de cinsiyetin kolesterol düzeyini etkilediği tespit edilmiştir. Dişilerde erkeklere göre kolesterol düzeyi daha düşük bulunmuştur (p<0,05). Tablo 1 ve Tablo 2'de belirtilen LDL düzeylerinin Musa ve ark. [13], Qureshi ve ark. [18], Dong ve ark. [4], Prasad ve ark. [17], Kannan ve ark. [8] ve Khaki ve ark. [10] 'ın tavuklarda belirlediği düzeylerine göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Tablo 2'de halkalı sülünlerde kolesterol düzeyleri Khaki ve ark. [10] 'ın broilerlerde bildirdiği sonuçlara göre daha düşüktür. HDL düzeyleri ise Qureshi ve ark. [18] ile Musa ve ark. [13] 'ın belirlediği düzeylerden daha yüksek; Dong ve ark. [4] 'ın belirlediği düzeylere benzer; Prasad ve ark. [17], Kannan ve ark. [8] ile Khaki ve ark. [10]'ın belirlediği düzeylerden daha düşüktür.

Sonuç olarak; farklı yetiştirme sistemleri, Halkalı sülünlerin kolesterol ve lipoprotein düzeylerini etkilememiştir. Halkalı sülünlerin LDL, kolesterol ve HDL düzeyleri değerlendirildiğinde dişilerde erkeklere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyetin, kolesterol ve lipoproteinlere etkisi anlamlıdır (p<0.05). Sülünlerde kolesterol düzeyinin broilerlerden daha düşük olması; insan beslenmesi ve kalp-damar sağlığı açısından düşünüldüğünde, sülün etinin alternatif bir hayvansal protein kaynağı olabileceği ifade edilebilir. Kolesterol düzeyleri ile ilgili daha kapsamlı ve farklı alternatif kanatlı türlerinde çalışmalar yapılarak; insanlarda sağlıklı beslenme, anti-aging programları ve ekolojik ürünlerin yaygınlaştırılmasına bilimsel açıdan katkıda bulunabileceği söylenebilir. Bunun yanısıra sülün, keklük ve hindi gibi alternatif kanatlı türlerinin yetiştiriciliğinin yaygınlaştırılması ve teşvik edilmesi, dünya nüfusunun hızlı artışıyla birlikte karşılaşılmaması muhtemel olan yetersiz beslenme probleminde bir çözüm olabilir.

#### KAYNAKÇA

- [1] T.L. Cravener, W.B. Roush ve M.M. Mashaly, (1992) "Broiler production under varying population-densities", "Poultry Science" 71(3) pp. 427-433.
- [2] O. Çetin ve K. Kırıkçı (2000). Alternatif Kanatlı Yetiştiriciliği Sülün-Keklik. Konya, Türkiye, S.Ü. Vakfı Yayınları, pp 13-88.
- [3] M. Diktas, A. Sekeroglu, M. Duman ve A. Yildirim, (2015) "Effect of different housing systems on production and blood profile of slow-growing broilers", "Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi" 21(4) pp. 521-526.
- [4] J.-Q. Dong, H. Zhang, X.-F. Jiang, S.-Z. Wang, Z.-Q. Du, Z.-P. Wang, L. Leng, Z.-P. Cao, Y.-M. Li, P. Luan ve H. Li, (2015) "Comparison of serum biochemical parameters between two broiler chicken lines divergently selected for abdominal fat content1", "Journal of Animal Science" 93(7) pp. 3278-3286.
- [5] D. Franco ve J.M. Lorenzo, (2013) "Meat quality and nutritional composition of pheasants (Phasianus colchicus) reared in an extensive system", "British Poultry Science" 54(5) pp. 594-602.
- [6] P. Hrabcakova, E. Voslarova, I. Bedanova, V. Pistekova ve J. Chloupek, (2014) "Changes in selected haematological and biochemical parameters in debeaked pheasant hens during the laying period", "Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi" 61(2) pp. 111-117.
- [7] L. Kalaycıoğlu, B. Serpek, M. Nizamlıoğlu, N. Başpınar ve A.M. Tiftik (2006). Biyokimya. Ankara, Nobel Akademik Yayıncılık, pp 484-494.
- [8] M. Kannan, R. Karunakaran, V. Balakrishnan ve T. Prabhakar, (2005) "Influence of prebiotics supplementation on lipid profile of broilers", "International Journal of Scientific Research and Management" 4(12) pp. 994-997.



- [9] T. Keçeci ve R. Çöl, (2011) "Haematological and biochemical values of the blood of pheasants (*Phasianus colchicus*) of different ages", "Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences" 35(3) pp. 149-156.
- [10] Z. Khaki, P. Khazraia, S. Chegini ve S. Khazraee Nia, (2012) "Comparative study of serum lipid profile in chicken, ostrich, cattle, and sheep", "Comparative Clinical Pathology" 21(3) pp. 259-263.
- [11] T. Masek, K. Severin, J. Kos, Z. Janicki, N. Filipovic, L. Kozacinski, Z. Cvrtila ve P. Dzaja, (2010) "Blood lipids and fatty acid composition of abdominal fat in castrated and intact male common pheasant (*Colchicus colchicus*)", "Italian Journal of Animal Science" 9(4) pp. 410-413.
- [12] W. Molee, P. Puttaraksa ve S. Khempaka, (2012) "Effect of rearing systems on fatty acid composition and cholesterol content of Thai indigenous chicken meat", "World Academy of Science, Engineering and Technology" 69 pp. 704-706.
- [13] H. Musa, G. Chen, K. Wang, B. Li, D. Mekki, J. Shu ve H. Ju, (2006) "Relation between serum cholesterol level, lipoprotein concentration and carcass characteristics in genetically lean and fat chicken breeds", "Journal of Biological Sciences" 6(3) pp. 616-620.
- [14] S. Nazifi, N. Mosleh, V.R. Ranjbar ve M. Khordadmehr, (2012) "Reference values of serum biochemical parameters in adult male and female ring-necked pheasants (*Phasianus colchicus*)", "Comparative Clinical Pathology" 21(5) pp. 981-984.
- [15] M. Oğan, (1995) "Broiler üretiminde değişik yerleşim sıklığı ve kesim yaşlarında büyüme ve ekonomik verimlilik", "Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi" 14(1-2-3) pp. 19-29.
- [16] A. Pavlík, M. Pokludová, D. Zapletal ve P. Jelinek, (2007) "Effects of housing systems on biochemical indicators of blood plasma in laying hens", "Acta Veterinaria Brno" 76(3) pp. 339-347.
- [17] R. Prasad, M. Rose, M. Virmani, S. Garg ve J. Puri, (2009) "Lipid profile of chicken (*Gallus domesticus*) in response to dietary supplementation of garlic (*Allium sativum*)", "International Journal of Poultry Science" 8(3) pp. 270-276.
- [18] A.A. Qureshi, N. Abuirmeileh, Z.Z. Din, C.E. Elson ve W.C. Burger, (1983) "Inhibition of cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver enzymes and chicken hepatocytes by polar fractions of garlic", "Lipids" 18(5) pp. 343-348.
- [19] M. Rehman, A. Mahmud, S. Mehmood, T. Pasha, J. Hussain ve M. Khan, (2016) "Blood biochemistry and immune response in Aseel chicken under free range, semi-intensive, and confinement rearing systems", "Poultry Science" 96(1) pp. 226-233.
- [20] J. Schumann, I. Bedanova, E. Voslarova, P. Hrabcakova, J. Chloupek ve V. Pistekova, (2014) "Biochemical and haematological profile of pheasant hens during the laying period", "Polish journal of veterinary sciences" 17(1) pp. 47-52.
- [21] A. Sekeroglu, E. Demir, M. Sarica ve Z. Ulutas, (2009) "Effects of housing systems on growth performance, blood plasma constituents and meat fatty acids in broiler chickens", "Pakistan Journal of Biological Sciences" 12(8) pp. 631.
- [22] K. Severin, T. Mašek, Z. Janicki, D. Konjević, A. Slavica ve T. Hrupački, (2006) "Copunisation of pheasants at different age", "Veterinarski Arhiv" 76 pp. 211-219.
- [23] M.A. Yörük, E. Laçın, A. Hayırlı ve A. Yıldız, (2008) "Humat ve prebiyotiklerin farklı yerleşim sıklığında yetiştirilen Japon bildircinlarında verim özellikleri, yumurta kalitesi ve kan parametrelerine etkisi", "Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi" 19(1) pp. 15-22.
- [24] L. Zemková, J. Simeonovová, M. Lichovniková ve K. Somerlíková, (2007) "The effects of housing systems and age of hens on the weight and cholesterol concentration of the egg", "Czech Journal of Animal Science" 52(4) pp. 110-115.

**FARKLI PİŞİRME TEKNİKLERİNİN SÜLÜN ETLERİNİN BAZI DUYUSAL  
ÖZELLİKLERİNE ETKİSİ**  
THE EFFECT OF DIFFERENT COOKING TECHNIQUES ON SOME SENSORY PROPERTIES  
OF PHEASANT MEATS

**Yılmaz SEÇİM**

Dr. Öğretim Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Turizm Fakültesi Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü

**Serdar GÜLER**

Doktora Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Zootekni Anabilim Dalı

**Zahit KUTALMIŞ KAYA**

Doktora Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Zootekni Anabilim Dalı

**YUSUF BİÇER**

Dr. Öğretim Üyesi, Selçuk Üniversitesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı

**Emre ARSLAN**

Araştırma Görevlisi, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı

**Kemal KIRIKÇI**

Prof. Dr, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı

**ÖZET**

Sülün etlerine uygulanacak pişirme tekniklerinin tam olarak bilinmemesi, sofralarda sülün etinin tercihine ilişkin tedirginliklere yol açmaktadır. Çalışma, bu tedirginliklerin giderilmesi, haşlama, taş fırında fırınlama ve kızartma tekniğinin sülün etlerinin bazı duysal özelliklerine etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırmanın materyalini 18 haftalık besi uygulanmış 9 dişi 9 erkek sülün oluşturmuştur. Her bir pişirme tekniği 3 erkek ve 3 dişi sülüne uygulanmıştır. Duyusal analizde, en fazla beğeni sırayla kızartma, fırınlama ve haşlama olarak belirlenmiştir. Pişirme şeklinin sülün etinin tekstürüne etkisi önemsiz bulunurken, genel görünüm, koku ve etin genel beğenisine etkisi önemli ( $P<0.01$ ) bulunmuştur. Lezzet açısından ise sadece haşlama ile kızartma arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $P<0.01$ ). Sonuç olarak, sülün etine yağda, fırında ve haşlama tekniklerinin tamamının uygulanabileceği ve olumlu sonuçlar elde edileceği belirlenmiştir. Farklı pişirme teknikleri ile sülün etinin tüketiciler tarafından beğenileceği ve bu beğenin, sülün etlerinde pişirme araştırmalarının artmasına, ürünlerin farklı şekillerde sunulmasına ve gastronomik turizmin yeniden canlandırılmasına katkıda bulunacağı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaların artması sülün yemeklerinin Türk mutfak literatürüne tekrar kazandırılması için de katkıda bulunacağı ve sülün yetiştiriciliğinin yaygınlaşmasına katkı sağlayabileceği söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Gastronomi, pişirme teknikleri, phasianus colchicus, sülün eti

**ABSTRACT**

Not knowing exactly the cooking techniques to be applied to pheasant meats leads to concerns about the preference of pheasant meat on dining tables. The aim of the study was to eliminate this concerns and determine the effect of scalding, baking and frying techniques on the some sensory properties of pheasant meats. 9 female, 9 male pheasants fed for 18 weeks were used as research material. Each cooking technique applied to 3 male and 3 female pheasants. In sensory analysis, the most favored cooking techniques was frying, baking and scalding, respectively. The effect of cooking techniques on the texture of pheasant meat was found to be insignificant while the effect on overall appearance, smell and overall taste of meat was found to be significant ( $P<0.01$ ). In terms of flavor, only the difference between scalding and frying was found to be significant ( $P<0.01$ ). As a result, it was determined that all the techniques of frying, scalding and baking to pheasant meat could be applied and positive results would be obtained. With different cooking techniques, it is concluded that pheasant meat will be appreciated by consumers and this appreciation will contribute to the increase of cooking research in pheasant meats, the presentation of products in different ways and the revitalization of gastronomic tourism. It can be said that the increase of these studies will also contribute to the reintroduction of pheasant dishes into the Turkish culinary literature and may contribute to the spread of pheasant farming.

**Keywords:** Gastronomy, cooking techniques, phasianus colchicus, pheasant meat

INVESTIGATION OF ANTICANCER AGENT THIOTEPA-MODEL MEMBRANE  
INTERACTIONS WITH DSC TECHNIQUE

Duygu BİLGE

Department of Physics, Faculty of Science, Ege University, 35040 Bornova-Izmir, Turkey

**ABSTRACT**

Cancer is defined as the uncontrolled growth of cells coupled with malignant behavior incursion and metastasis. Death from cancer worldwide is continuously rising with an estimate of 13 million deaths in 2030. Major cancer therapies include chemotherapy, surgery and radiations but their major drawbacks are non-specifically distributed antitumor agents, uneven delivery of drug concentration to the tumour and low monitoring. *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramidate (thioTEPA) is a trifunctional alkylating agent with a broad spectrum of antitumour activity developed in the 1950s. The drug is now experiencing renewed interest as it appears to be one of the most effective anticancer drugs in high dose regimens. Antitumour activity has been documented in a broad spectrum of solid tumours. ThioTEPA is registered as antineoplastic for treatment of breast, ovarian and bladder cancer.

Biological membranes are complex structures containing a variety of phospholipids molecules that differ with respect to the structure of the polar head group and hydrocarbon chain length, to accomplish optimum lipid and protein packing into the bilayer and to guarantee membrane stability. Because of the complexity of biomembranes, investigations are concentrated on model membranes. Biomimetic model membrane systems offer an alternative platform to the natural membrane and enable the study of membrane-drug interactions under very defined and controlled conditions. The underlying structure of any membrane is a lipid bilayer. Different model systems have been developed to mimic the fundamental structural and functional properties of this bilayer. Very prominent examples for model membrane systems are vesicles or liposomes, Langmuir monolayers, solid supported bilayers and tethered bilayer lipid membranes. All of these systems offer certain advantages and disadvantages for the study of drug-membrane interactions.

The present study is an attempt to have a better understanding of interaction between anticancer drug thioTEPA and model membrane interactions by using differential scanning calorimetry (DSC). DSC is a relatively rapid, straightforward, and nonperturbing technique for studying the thermotropic phase behavior of hydrated lipid dispersions and of reconstituted lipid model or biological membranes. DSC contains a sample cell and a reference cell that are maintained at the same temperature. As an experiment proceeds, the sample and reference cells are raised in temperature in a controlled manner such that the two cells always are maintained at the same temperature. The power supplied to heat each cell is monitored during this process. When a phase transition occurs in the sample cell, there is a difference in the power needed to heat the two cells. The power required to maintain both cells at the same temperature is measured and converted to give an output of heat capacity versus temperature. The heat capacity versus temperature curve is analyzed to determine the transition temperature,  $T_m$ , and the calorimetric enthalpy of transition,  $\Delta H_{cal}$ . The information obtained by this technique is very important for understanding drug-membrane interactions at the molecular level in cancer research.

**Keywords:** Cancer, Model Membranes, DSC, thioTEPA

**DIAGNOSTIC UTILIZATION OF THORACOSCOPY FOR THE PLEURAL METASTASES OF BREAST CANCER****Murat SARIÇAM**

Asst. Prof. Dr, Tekirdag Namik Kemal University, Department of Thoracic Surgery

**ABSTRACT**

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignancy and the leading cause of cancer related deaths in women. This study aimed to investigate the efficacy of thoracoscopy in the diagnosis of pleural metastasis of breast carcinomas. A retrospective study was conducted to include 68 patients with freshly diagnosed breast cancer who had undergone thoracoscopy to drain pleural effusions and to perform pleural biopsies. Whole group of patients were evaluated in terms of age, type of primary breast cancer, macroscopic appearance of pleura during thoracoscopy in addition to presence of malignancy detected in pleura and/or pleural effusion. All of the patients were female and mean age was  $53.42 \pm 11.20$  years. Metastatic disease was diagnosed in the pleura of 42 (61.8%) and in the pleural effusion of 40 (58.8%) patients. The most common type of breast cancer was invasive ductal carcinoma while invasive lobular cancer was the most vulnerable to metastatize to pleura. Age of the patients was not a coefficient in pleural metastasis whereas nodular pleural lesions were significantly related with the development of metastatic disease in both pleura and pleural effusion.

**Keywords:** Breast cancer, Pleural metastases, Diagnosis**ÖZET**

Meme kanseri kadınlarda en sık tanı konulan malignite ve kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Bu çalışma metastatik meme kanserlerinin plevra metastazlarında torakoskopinin etkinliğini araştırmayı amaçladı. Plevral efüzyonu boşaltmak ve plevral örnekleme yapılması amacıyla torakoskopi uygulanmış ve meme kanseri tanısı henüz konmuş 68 hastayı içeren retrospektif bir çalışma planlandı. Tüm hasta grubu yaş, primer meme kanseri tipi, torakoskopi sırasında makroskopik olarak gözlemlenen plevra görünümüne ek olarak plevra ve/veya plevral efüzyonda saptanan kanser açısından incelendi. Hastaların hepsi kadındı ve ortalama yaş  $53.42 \pm 11.20$  yıl olarak bulundu. Metastatik hastalık 42 (%61.8) hastanın plevrası ve 40 (%58.8) hastanın plevral efüzyonunda saptandı. En sık rastlanılan meme kanseri invaziv duktal karsinom iken plevraya metastaz yapmaya en yatkın olan tipin invaziv lobuler karsinom olduğu tespit edildi. Hasta yaşının plevral metastaz gelişmesinde etkili bir faktör olmadığı ancak nodüler plevral lezyonların hem plevra hem de plevral efüzyonda metastatik hastalık gelişmesi ile belirgin olarak bağlantılı olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, Plevral metastaz, Tanı**INTRODUCTION**

Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy and the leading cause of cancer-related deaths in women. It is also of capital importance for physicians considering that distant organ dissemination may be present at the time of diagnosis and even the early-stage disease is predisposed to develop metastases (1, 2).

Surgical resection of primary tumor is the principal practice of treatment for non-metastasizing breast cancers whereas locally advanced disease and distant metastases necessitate chemotherapy, hormonal therapy or radiotherapy following evaluation on a case-by-case basis (3).

Pleural metastasis of a breast cancer mostly presents as pleural nodularity or thickening frequently with an accompanying malignant pleural effusion. Median survival is regarded as 15 months at most following the accumulation of pleural effusion secondary to breast cancer metastasis (4).

As in any other malignancies, a newly diagnosed breast cancer indicates appropriate staging to constitute an accurate treatment algorithm and also to avoid the unnecessary surgical interventions.

## MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was conducted to investigate 68 patients with untreated breast cancer who had undergone thoracoscopy with intent to drain pleural effusions between 2010 and 2018.

Final diagnosis of a breast carcinoma had been established via fine needle aspiration cytology or surgical biopsy and all of the patients who had presented pleural effusion involving one-third of the affected hemithorax at least underwent thoracoscopy. Cases with unclear postoperative pathology reports failing to demonstrate benign or malign results were excluded from the study.

All the patients underwent two-port thoracoscopy under general anesthesia. Pleural effusions were completely discharged. Pleural sampling was performed by conducting multiple biopsies from both regions with macroscopically healthy and diseased appearance. Thereafter, all the specimens were examined via cytologic and microbiologic studies.

Whole group of patients were evaluated in terms of age, type of primary breast cancer, macroscopic appearance of pleura during thoracoscopy in addition to presence of malignancy detected in pleura and/or pleural effusion.

SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) statistical package program was used for calculations. Descriptive statistics for continuous variables in the study were expressed as mean, standard deviation, minimum and maximum; categorical variables were expressed as number (n) and percentage (%). After checking that our data was normally distributed via Shapiro-Wilk and Skewness-Kurtosis tests, parametric tests were applied. Independent T-test was used to compare average of measurements for patient groups and Chi-square test was employed to reveal the relation between categorical variables. The statistical significance level ( $\alpha$ ) was taken as 5%.

## RESULTS

Whole group of 68 patients were female. Mean age was  $53.42 \pm 11.20$  (range = 29-72) years. The majority of the primary breast cancer was invasive ductal carcinoma (75%).

Radiological studies reported lesions corresponding with pleural invasion in 12 (17.6%) patients who had been diagnosed with breast cancer. In the course of thoracoscopy, nodular lesions were observed in 31 (45.6%) and diffuse thickening in 13 (19.1%) patients whereas macroscopic appearance was normal in 24 (35.3%) cases. 22 (32.4%) patients were diagnosed with pleural metastases of breast cancer and 20 (29.4%) patients with malignant pleural effusion (Table 1).

Parameters	Subgroups	n	%
Type of Primary Breast Cancer	Invasive ductal carcinoma	51	75.0
	Invasive lobular carcinoma	8	11.8
	Triple-negative carcinoma	5	7.4
	Inflammatory carcinoma	4	5.8
Macroscopic Appearance of Pleura	Normal	24	35.3
	Nodular	31	45.6
	Diffuse thickening	13	19.1
Pleural Metastases	Yes	22	32.4
	No	46	67.6
Malignant Pleural Effusion	Yes	20	29.4
	No	48	70.6
Total		68	100

**Table 1. Clinical Features of The Patients**

Statistical analysis failed to demonstrate a significant difference regarding the age of the patients and the type of primary breast cancer ( $p > 0.05$ ). Invasive lobular carcinoma was observed to be



proportionately more inclined to develop pleural metastases considering that it was the primary origin in 6 (27.3%) patients among 20 patients diagnosed with pleural invasion.

Detection of malignancy demonstrated a high level of correlation with the macroscopic appearance of the pleura during thoracoscopy ( $p < 0.05$ ). Nodular lesions of the pleura particularly referred to the metastatic disease at a rate of 58.1% whereas malignancy was diagnosed in the pleura with healthy appearance at a rate of 4.2%. Moreover, 20 patients among 22 cases who had been diagnosed with metastatic pleural disease presented malignant pleural effusion (Table 2).

PLEURAL METASTASES		ABSENT	PRESENT	p Value*
Appearance of Pleura	Normal (n/%)	23/95.8	1/4.2	0.001
	Nodular (n/%)	13/41.9	18/58.1	
	Diffuse thickening (n/%)	10/76.9	3/23.1	
Total (n)		46	22	
MALIGNANT PLEURAL EFFUSION		ABSENT	PRESENT	p Value*
Appearance of Pleura	Normal (n/%)	22/91.7	2/8.3	0.001
	Nodular (n/%)	16/51.6	15/48.4	
	Diffuse thickening (n/%)	10/76.9	3/23.1	
Total (n)		48	20	

\*Chi-Square Test

**Table 2. The Relation of Malignancy in Pleura and Pleural Effusion With The Appearance of Pleura During Thoracoscopy**

None of the patients who had undergone thoracoscopy developed mortality or morbidity. The mean of overall mean postoperative hospital stay was 2.4 (range =1-4) days.

## DISCUSSION

The findings of this study clearly show that breast cancer develops a high incidence of pleural metastases and the macroscopic appearance of the pleura during thoracoscopy indicates the presence of pleural invasion and malignant pleural effusion.

The patients with primary breast cancer present metastases at the time of diagnosis at a rate as high as 10%. Moreover, up to 50% of the remaining group of cases will eventually develop metastatic disease which distinctly decreases the survival time and deteriorates the quality of life (5). Uncompatible with recent reports in the literature, pleural metastases of breast cancer was 32.4% in this study which resulted from direct inspection of the pleural cavity and performing accurate biopsies during thoracoscopy.

The most common metastatic targets of breast cancer are lungs, bones and liver. Almost 60% of the patients with advanced breast cancer suffer lung and bone metastasis (5, 6). Pleural metastasis from breast cancer may occur at the time of diagnosis or during the following few years and commonly present with remitting malignant pleural effusions (6). Diagnosis of pleural metastasis is essential considering that the most common pleural malignancy is the metastatic involvement in which high incidence causative primary diseases are bronchogenic carcinoma, breast carcinoma and lymphoma.

The diagnostic accuracy of pleural fluid sampling via thoracentesis and needle biopsies of the pleura was reported to be as high as 60% (7) depending on the type of primary tumor, sample preparation and experience of the cytologist. However, thoracoscopy lends assistance to reach a final diagnosis by providing absolute exploration of the chest cavity, referring the entirely drained pleural effusion to the cytological examination and sampling the pleura by taking large and accurate biopsies.

## CONCLUSION

As a minimal invasive procedure of thoracic surgery, thoracoscopy is safe and reliable in the diagnosis of pleural metastases of breast cancer. Thoracoscopy brings advantages in both symptomatic treatment by the complete drainage of the pleural effusion and definitive staging by accurate sampling of the



pleura which provides an opportunity to administer a valid treatment while avoiding indiscreet surgical interventions.

#### **REFERENCES**

1. Xiao W, Zheng S, Liu P, Zou Y, Xie X, Yu P, et al. Risk factors and survival outcomes in patients with breast cancer and lung metastasis: a population-based study. *Cancer Medicine* 2018;7(3):922–30.
2. Rawindraraj AD, Zhou CY, Pathak V. Delayed breast cancer relapse with pleural metastasis and malignant pleural effusion after long periods of disease-free survival. *Resp Case Rep* 2018;6(9):375–8.
3. Hallifax RJ, Talwar A, Wrightson JM, Edey A, Gleeson FV. State-of-the-art: radiological investigation of pleural disease. *Resp Med* 2017;12:88-99.
4. Lu J, Steeg PS, Price JE, Krishnamurthy S, Mani SA, Reuben J, et al. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. *Cancer Res* 2009;69(12):4951-3.
5. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med* 2013;274(2):113–26.
6. Karagiannis GS, Goswami S, Jones JG, Oktay MH, Condeelis JS. Signatures of breast cancer metastasis at a glance. *J Cell Sci* 2016;129:1751-8.
7. Friedela G, Pastorino U, Ginsbergc RJ, Goldstrawd P, Micheal Johnstonc, Passe H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases. *Eu J Cardthor Surg* 2002;22: 335-44.

**EFFICACY OF EXTRACORPOREAL SHOCKWAVE THERAPY ON QUALITY OF LIFE, PAIN, DISABILITY AND GRIP STRENGTH IN BICEPS TENDINOPATHIES**

**Ömer GEZGİNASLAN**

Department of Physical Therapy and Rehabilitation, University of Health Sciences  
Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

**ABSTRACT**

Biceps longhead tendinopathies(LHBT) are inflammation of the tendon and sheath as a result of chronic strain and trauma of the tendon in the bicipital groove.

LHBT lesions; traumaticinjuries, instability, tendinopathies, biomechanics dysfunction, capsule involvement and SuperiorLabrum Anterior (posterior) (SLAP) lesions. Elongation, subluxation and rupture may occur in tendon due to chronic degeneration and severe trauma in the tendon. Diagnosis is usually made by clinical and radiography. The differential diagnosis can also be used in ultrasound and magnetic resonance imaging.

Clinically; pain, tenderness and weakness are seen along the biceps tendon. In addition, shoulder muscle weakness may be observed. In the treatment of pain, movement restriction and NSAIDs are applied for pain control in patients. Codman exercises are started as soon as possible to maintain the range of motion. Shoulder stabilizers should also be strengthened.Surgical treatment is applied if conservative treatment cannot be achieved in rupture, subluxation and elongation.

Thisstudy aims to investigate the effects of extracorporeal shock wave therapy(ESWT) on quality of life, pain, disability and grip strength in patients with biceps tendinopathies.

Between september 2019 and november 2019, a total of 28 patients (9 males,19 females; mean age 27-55 (39,6±7,69) years; range, 27 to 55years) with the diagnosis of LHBT were included in the study. Patients (n=28)received high-energy flux density (H-ESWT) (0.26 mJ/mm<sup>2</sup>) for a total of seven sessions at three-day intervals.Patients were evaluated with VAS, Jamar, The Shoulder Pain and Disability Index-pain(Spadi\_pain), Spadi-disability and Short Form-36(SF-36) before and 30 days after treatment.VAS, Spadi-pain, grip strength and SF-36 sub-groups were statically significantly better compared with pre-treatment values(p<0,05).

Our results show that treatment of H\_ESWT with seven sessions reduces pain and improves grip strength and quality of life. We conclude that this treatment can be used in the treatment of LHBT, because of ESWT is a non-invasive and effective therapy. Our study have some limitations. Studies should be conducted in larger patient groups including control group.

**Keywords:** Extracorporeal Shockwave Therapy, Biceps Tendinopathy, Quality of life, Grip Strength

**EFFICACY OF STEROID INJECTION ON TRIGGER POINTS WITH MYOFASCIAL PAIN SYNDROME PATIENTS**

**Halil ÇİFTÇİ**

Department of Thoracic Surgery, University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

**ABSTRACT**

Myofascial pain syndrome is a disorder characterized by hypersensitive sites called trigger points at one or more muscles and/or connective tissue, leading to pain, muscle spasm, sensitivity, rigor, weakness. This common syndrome is one of the most common causes of musculoskeletal pain. Since there is no specific laboratory and imaging system for myofascial pain syndrome and trigger points. The diagnosis is based solely on anamnesis and physical examination. The most important complaint of the patients is pain. Fatigue, cold weather, excessive exercise, inactivity, emotional or physical stress increased pain. The pain is reduced by warm, massage, aerobic exercise, slight stretching of the muscles.

The aim of MAS treatment; pain relief, adequate muscle strength, appropriate muscle joint posture and full range of motion and quality of life. A growing number of evidence-based studies have suggested treatment modalities for MPS including trigger point injection (TPI), dry needling, stretching, ultrasound (US), manual therapies, superficial hot pack (HP) and cold pack, medical treatments, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) and massage.

This study aims to investigate the effects of trigger point injection (TPI) with steroid, on pain, and quality of life (QoL) in patients with myofascial pain syndrome (MPS).

Between october 2019 and december 2019, a total of 28 patients (7 males, 21 females; mean age 42,3±10,5 years; range, 25 to 63 years) with the diagnosis of MPS were included in the study. In our study 7 mg betamethasone was injected twice to the trigger points of the patients with an interval of 7 days. Patients were evaluated with VAS, Pain Thereshould and SF-36 before and 30 days after treatment. Pain control values and quality of life were significantly better compared with pretreatment values. Our results show that injection of betamethasone to trigger points in myofascial pain syndrome reduces pain and improves quality of life. We conclude that this treatment can be used in the treatment of myofascial pain syndrome, although it is not compared with other treatment methods.

**Keywords:** Trigger point injection, Myofascial pain syndrome, Quality of life, Pain thereshould

**THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE THERAPY ON QUALITY OF LIFE, DISABILITY, PAIN AND FUNCTIONALITY IN PATIENTS WITH DE GUERVAIN'S DISEASE**

**Gökhan BAŞAR**

Department of Physical Therapy and Rehabilitation, University of Health Sciences  
Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

**ABSTRACT**

It is the thickening and inflammation of the abductor pollicis longus (APL) and extensor pollicis brevis (EPB) tendons located in the dorsal compartment in the extensor region as a result of repeated thumb abduction and flour deviation. It is 4 times more common in women. It is more common between the ages of 35-55. Pregnant and young children are more susceptible to injury. The Finkelstein test is a result of ulnar deviation performed with the thumb in the palm and pain occurs when the tendons are pinched on the radial styloid protrusion and is pathognomonic for De Quarvain Disease (DQD). In diagnosis, direct radiography and magnetic resonance imaging can be used.

In conservative treatment, NSAIDs, physical therapy agents, steroid-lidocaining, and splinting can be performed. In injection therapy, APL and EPB tendon sheaths are palpated and a mixture of steroid and lidocaine is injected into the sheath. Splinting is applied when the wrist is in neutral position and the thumb is in radial abduction. Surgical treatment can be considered when conservative treatments do not work.

This study aims to investigate the effects of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on quality of life, pain, disability and physical function in patients with DQD.

Between August 2019 and December 2019, a total of 24 patients (7 males, 17 females; mean age 32-52 (35,9±6,36) years; range, 32 to 52 years) with the diagnosis of DHD were included in the study. Patients (n=24) received low-energy flux density (H-ESWT) (<0.08 mJ/mm<sup>2</sup>) for a total of five sessions at three-day intervals. Patients were evaluated with VAS, Duruoz Hand Index (DHI), and World Health Organisation Quality of Life (WHOQOL-BREF) before and 30 days after treatment. VAS, DHI and quality of life were statically significantly better compared with pre-treatment values (p<0,05).

Our results show that treatment of L\_ESWT with five sessions reduces pain and improves physical function and quality of life. New studies should be performed in the control group and larger sample size.

**Keywords:** Extracorporeal Shock wave Therapy, De Quarvain Disease, Quality of life, Physical Function.

**THE INFLUENCE OF LOCALLY ADMINISTERED ADIPOSE-DERIVED MESENCHYMAL  
STEM CELLS ON NERVE HOMEOSTASIS PRESERVATION IN MICE WITH DIABETIC  
NEUROPATHY**

**DİYABETİK NÖROPATİLİ FARELERDE LOKAL OLARAK UYGULANAN ADİPOZ TÜREVLİ  
MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN SİNİR HOMEOSTAZININ KORUNMASINA ETKİSİ**

**Gürkan YİĞİTTÜRK<sup>1</sup>**

Dr., Arş. Gör. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, (Sorumlu Yazar)

**Oytun ERBAŞ**

Doç. Dr., Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

**Nefise Ülkü KARABAY YAVAŞOĞLU**

Prof. Dr., Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim Dalı

**Eda AÇIKGÖZ**

Dr., Arş. Gör. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**Aylin BUHUR**

Doktora Öğrencisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**Cumhur GÜNDÜZ**

Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

**Altuğ YAVAŞOĞLU**

Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**ÖZET**

Diabetes mellitus' un en yaygın görülen dejeneratif komplikasyonu, diyabetik nöropati (DN)' dir. Gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte diyabetli hastaların % 10 ila % 90' ın da DN görüldüğü rapor edilmiştir. DN ilerleyici bir hastalıktır ve belirtiler zaman geçtikçe kötüleşir. Normal seviyelerin üstünde seyreden kronik hiperglisemi, periferik sinirlere zarar verir. Genellikle ayaklarda ve ellerde görülmekle birlikte etkilenen periferik sinir bölgesine bağlı olarak uyuşma, halsizlik, şiddetli ağrı ve ülserasyon gibi DN semptomları gözlenir. DN, yüksek morbidite oranı ve artan prevalansı ile günümüzün önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Bilinen yaygınlığına rağmen DN' de kullanılan tek etkili tedavi kan glukoz kontrolü ve ağrı yönetimidir. DN' li periferik sinirlerde anjiyogenik ve nörotrofik faktörlerde yetersizlikler görülür. Eksik faktörlerin restorasyonu potansiyel bir tedavi stratejisidir. Mezenkimal kök hücreler (MKH), DN için yeni ortaya çıkan tedavi yaklaşımlarıdır. Anjiyogenik ve nörotrofik faktörlerin parakrin salgısı ve multipotensi yetenekleri ile MKH' lerin DN' ler için gelecek vaat eden tedavilerden olduğuna inanılmaktadır. DN kök hücre çalışmalarında genellikle kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler (KMKH) kullanılmaktadır. Literatürlerde, DN' de mezenkimal kök hücre uygulama çalışmalarının sayısının yetersizliği dikkat çekicidir. DN' de kök hücre çalışmaları artırılmalı ve farklı dokulardaki MKH' lerin etkileri incelenmelidir. Yağdan türetilmiş mezenkimal kök hücreler (AMKH) kolayca ve non-invazif olarak elde edilebilirler, çok çeşitli faktörleri salgılayabilirler, ekspansiyon kapasiteleri yüksektir, başka bir hücre tipine farklılaşabilirler ve immünomodülatör özelliklere sahiptirler. Bu hücrelerin etkinliği ve güvenilirliği DN hayvan modellerinde AMKH uygulama çalışmaları ile gösterilmelidir. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız AMKH' lerin etkilerini in vivo DN modellerinin inceleyen ilk araştırmadır.

Çalışmamızın amacı, kas içi AMKH uygulamasının, DN' de siyatik sinirler üzerindeki etkisini, elektromiyografik (EMG), histokimyasal ve immünofloresan analizler ile incelemektir.

Toplam 27 BALB / c fare; kontrol grubu, DN (DN + Serum fizyolojik uygulaması) grubu ve AMSC (DN + AMKH uygulaması) grubu olmak üzere 3' e ayrıldı. EMG verileri incelendiğinde, siyatik sinir bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdü, DN grubunda kontrol grubuna göre daha düşük iken, distal latans daha yüksekti. BKAP amplitüdü, DN grubuna göre, AMKH grubu siyatik sinirinde daha yüksekti. Distal latans ise DN grubuna göre, AMKH grubu siyatik sinirinde daha düşüktü. DN grubu farelerin siyatik sinir ışık mikroskobu bulgularında, aksonal atrofi, endonöryal ödem, polimorfik nükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu, aksonal miyelinlerin vakuolizasyonu ve lamellar ayrılmalar (miyelin yıkımı) saptandı. AMKH tedavisi uygulanan hayvan dokularının histolojik incelemelerinde, miyelinli ve miyelinsiz fibrillerin mikroskobik morfolojilerinin önemli oranda iyileştiği, PMNL infiltrasyonu ve demiyelinasyonun ise ciddi anlamda azaldığı gözlemlendi. Aksonal dejenerasyona rastlanmadı.



Miyelinlerde ki lameller ayrışma daha az belirgindi. Floresans mikroskobu incelemeleri, kas içine transplante edilmiş AMKH'lerin seçilimli olarak siyatik sinirlerde lokalize olduğunu gösterdi. AMKH transplantasyonu, siyatik sinirlerde diyabetle bozulan S100, siklin bağımlı kinaz 2 (cdk2), sinir büyüme faktörü (NGF) ve desert hedgehog (DHH) ekspresyonunu arttırdı.

Bu çalışmada bulgularımız, transplante edilen AMKH'lerin; Schwann hücreleri üzerindeki sinyal düzenleyici etkileri, miyelin kılıfı yenileme yetenekleri ve nörotrofik davranışları ile DN'yi iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik nöropati, Adipoz türevli mezenkimal kök hücre, Transplantasyon, Miyelin, Siyatik sinir

### ABSTRACT

Diabetic neuropathy (DN) is the most common degenerative complication associated with diabetes mellitus. The actual prevalence is not known and reports vary from 10% to 90% in patients with diabetes. DN is a progressive disease and signs get worse over time. Chronic hyperglycemia at above normal levels damage peripheral nerves. Depending on the affected peripheral nerves, symptoms of DN can range numbness, weakness, severe pain and ulcerations, usually in feet and hands. DN is one of the important health problems of today with its high morbidity ratio and increasing prevalence values. Despite widespread cognizance of DN, the only effective treatments are blood glucose control and pain management. DN shows lack of angiogenic and neurotrophic factors in peripheral nerves. Restoration of deficient factors is a potential treatment strategy. Mesenchymal stem cells (MSCs) have been indicated as a novel emerging therapy for DN. It is believed that mesenchymal stem cells are promising treatments for DN, with their ability to secrete angiogenic and neurotrophic factors as paracrine and their multipotency. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSC) are generally used in stem cell based DN studies. In literature, the insufficient number of MSC application studies in DN is remarkable. Stem cell studies in DN should be increased and the effects of different tissue derived MSCs should be examined. Adipose derived mesenchymal stem cell (AMSCs) are easily and non-invasive obtained, release a large variety of factors, show a strong capacity for expansion and differentiation to another cell types and have immunomodulatory features. The efficacy and safety of these cells should be demonstrated by performing AMSC transplantation researches in DN animal models. As far as we know, our study is the first research to examine the effects of AMSCs *in vivo* DN mouse models.

The aim of our study was to determine the effect of intramuscular AMSCs transplantation on sciatic nerves in diabetic neuropathy using electromyography (EMG), histochemical and immunofluorescence analyses.

A total of 27 BALB/c mice were randomly divided into 3 groups: control group, DN group (DN + serum physiologic treatment) and AMSC group (DN + AMSCs treatment). In EMG, compound muscle action potential (CMAP) amplitude in the sciatic nerves was lower but distal latency was higher in the DN group compared with the control group. CMAP amplitude in the sciatic nerves was higher in the AMSC group compared with the DN group. Distal latency in the sciatic nerve was lower in the AMSC group compared with the diabetes group. Sciatic nerve light microscopy findings of DN group showed axonal atrophy, endoneurial oedema, polymorph nuclear leukocyte (PMNL) infiltration, vacuolization and lamellar separation of axonal myelins (myelin destructions). Histologic examination of the tissues in animals treated AMSCs showed remarkable improvement in microscopic morphology of myelinated and non-myelinated fibers, PMNL infiltration and demyelination decreased seriously. Axonal degeneration was not observed. Lamellar separation of myelin was less obvious. Fluorescence microscopy analyses demonstrated that intramuscularly transplanted AMSCs, selectively localized in the sciatic nerves. Transplantation of AMSCs increased protein expression of S100, cyclin dependent kinase 2 (cdk2), nerve growth factor (NGF) and desert hedgehog (DHH) that impaired with diabetes in sciatic nerves.

In the present study, our findings suggest that AMSC transplantation may improve DN through their signal-regulatory effect on Schwann cell, myelin sheath renewal ability and neurotrophic actions.

**Keywords:** Diabetic neuropathy, Adipose derived mesenchymal stem cell, Transplantation, Myelination, Sciatic nerve

**LİNALOOL' ÜN MCF-7 VE MDA-MB-231 İNSAN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**  
INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF LINALOOL ON MCF-7 AND MDA-MB-231 HUMAN  
BREAST CANCER CELL LINES

**Feral ÖZTÜRK**

Prof.Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**Hülya ELBE**

Doç.Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**Gürkan YİĞİTTÜRK**

Araş. Gör. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, (Sorumlu Yazar)

**Tuba BAYGAR**

Öğr. Gör. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Araştırma Laboratuvarları Uygulama ve Araştırma Merkezi

**Türker ÇAVUŞOĞLU**

Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**ÖZET**

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Akciğer kanserinden sonra kanser sebepli ölümlerde ikinci sıraya yerleşmiştir. Meme kanseri insidansı 8 kişide 1'dir ve her yıl 2.1 milyon kadını etkilemektedir. Birçok risk faktörü (cinsiyet, ırk, sigara, diyet vb.) meme kanseri olasılığını arttırsa da, oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yaygın olarak çeşitli cerrahi girişimler, radyasyon terapisi, kemoterapi ve hormon terapisi kombinasyonları ile tedavi edilmektedir. Hastalığın yaygınlığı ve ölüm oranları nedeniyle yeni tedavi yaklaşımları giderek artmaktadır. Bu sebeple meme kanserinde deneysel olarak çok çeşitli metabolitler incelenmektedir. Linalool, birçok aromatik bitkiden elde edilen esansiyel yağlarda bulunan bir monoterpen alkoldür. Antimikrobiyal, anti-inflamatuar, analjezik, antiviral ve antibakteriyel özellikleri bulunmaktadır. Linalool' ün farklı kanser türleri üzerindeki anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkileri gösterilmiştir. Fakat meme kanserinde linalool' ün etkilerini araştıran nispeten az çalışma mevcuttur. Bu çalışma kullanılan linalool dozuna bağlı olarak orijinaldir. Bu çalışmanın amacı, linaloolün MCF-7 (ATCC® HTB-22™) ve MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26™) insan metastatik meme kanseri hücre hatları üzerindeki antiproliferatif ve apoptotik etkilerini *in vitro* yöntemlerle incelemektir.

Sitotoksiteyi değerlendirmek ve yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonu (IC<sub>50</sub>) değerini belirlemek için her hücre hattı 24 ve 48 saat linaloolle maruz bırakıldıktan sonra MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromide] testi gerçekleştirildi. Apoptoz, Hematoksinin - Eosin (HE) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri için linaloolün 24 saat' lik IC<sub>50</sub> değeri kullanıldı (her hücre hattı için tek doz). Apoptoz oranları Annexin-V analizi ile flowsitometrik olarak belirlendi. Annexin V analizi; canlı hücrelerin, erken ve geç apoptotik hücrelerin, ölü hücrelerin oranlarını kantitatif olarak belirlemek için kullanıldı. Kanser hücrelerinin yapısal değişiklikleri HE boyama ile saptandı, SEM kullanılarak hücrelerin yüzey morfolojisi incelendi. İstatistiksel analizlerde tek yönlü varyans analizi, ardından Tukey veya Dunnett'un post hoc testi kullanıldı.

Linalool, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde hücre çoğalmasında zamana (24 ve 48 saat) ve doza (100, 200, 400 600, 1000 µM) bağımlı inhibisyona neden oldu. MCF-7 ve MDA-MB-231 hücreleri üzerinde linaloolün 24 saatlik IC<sub>50</sub> değerleri (MTT testi kullanılarak ölçülmüştür), sırasıyla 480 µM ve 588 µM olarak belirlendi. MCF-7 hücrelerinin proliferasyonu MDA-MB-231 hücrelerine göre daha düşük linalool dozlarında inhibe olmaktadır. MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin erken apoptotik hücre popülasyonu oranı, sağ alt kadranda, sırasıyla % 17.29 ve % 10.83' dür. MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin geç apoptotik hücre popülasyonu ise, sağ üst kadranda, sırasıyla % 34,08 ve % 37,08' dir. Linalool uygulanan MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin toplam apoptoz oranları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). HE boyama sonuçları iğ şekilli hücre sayısının ( $p<0.001$ ) ve koloni oluşturan birim sayısının ( $p<0.001$ ), linalool uygulanmış MDA-MB-231 hücrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı azaldığını, yuvarlak şekilli hücre sayısının değişmediğini ( $p>0.05$ ) gösterdi. MDA-MB-231 hücrelerinin sitoplazma / nukleus oranındaki azalma, atrofik hücre paternini işaret etmektedir. Linalool uygulanmış MCF-7 hücrelerinde hiperkromatik nukleus yapısı görüldü. MCF-7

hücrelerinin koloni morfolojisi şeklinin, kaldırım taşı yapısından, düzensiz bir şekle geçiş yaptığı izlendi. SEM analizinde, linalool uygulanmış MDA-MB-231 ve MCF-7 hücrelerinin yüzeylerinde morfolojik deformasyon tespit edildi. Her iki hücre hattında da bazı hücrelerin yüzeylerinde çoklu membran gözenekleri, membran kabarcıkları ve büzülmeler gözlemlendi.

Sonuç olarak, çalışmamızda linaloolün MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında apoptotik hücre ölümünü tetikleyerek sitotoksik etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur. MCF-7 hücrelerinin linaloolle MDA-MB-231 hücrelerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, linaloolün meme kanseri üzerindeki etkilerini inceleyecek gelecek araştırmalara katkı sağlayacaktır

**Anahtar Kelimeler:** Linalool, meme kanseri, MDA-MB-231, MCF-7, apoptoz

### ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer in women. It is second leading cause of cancer death, exceeded only by lung cancer. The incidence of breast cancer is nearly 1 in 8 and impacting 2.1 million women each year. Although many of risk factors (gender, race, smoking, diet etc.) increase the chance of breast cancer development, its exact mechanism is not clear. Breast cancer is commonly treated by various combinations of surgery, radiation therapy, chemotherapy, and hormone therapy. The search for new treatments is gradually increasing due to the prevalence and increasing mortality rates of breast cancer. For this reason, a wide variety of metabolites are examined experimentally on breast cancer. Linalool is a monoterpene alcohol found in essential oils obtained from many aromatic plants. It has antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, antiviral and antibacterial properties. The anti-proliferative and pro-apoptotic potential of Linalool on different types of cancer has been demonstrated. But there are relatively few studies investigating the effects of linalool on breast cancer. This study is original based on the dose of linalool used.

The aim of this study was to investigate the antiproliferative and apoptotic effects of linalool on MCF-7 (ATCC® HTB-22™) and MDA-MB-231(ATCC® HTB-26™) human metastatic breast cancer cell lines with *in vitro* methods.

MTT assay [3-(4,5-dimethyliazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromide] was performed for MCF-7 and MDA-MB-231 metastatic breast cancer cell lines to evaluate cytotoxicity and determine half-maximum inhibition concentration (IC<sub>50</sub>) value after exposure to linalool for 24 and 48 h. Apoptosis, Hematoxylin - Eosin (HE) and scanning electron microscope (SEM) analyzes were performed using IC<sub>50</sub> values of linalool for 24 hours (Single dose for each cell line). Apoptosis rates were revealed by Annexin-V analysis with flow cytometer. The Annexin V assay was performed for a further quantitative analysis of live cells and cells showing early and late apoptosis, and cell death. Structural changes of cancer cells were detected with HE staining and surface morphology of cells were observed using SEM. Statistical analysis was performed by using one-way analysis of variance, followed by Tukey's or Dunnett's post hoc test.

Linalool caused a time (24 and 48h) and dosage (100, 200, 400 600, 1000 µM) dependent inhibition of cell proliferation to MCF-7 and MDA-MB-231 cells. The IC<sub>50</sub> values (measured using the MTT assay) of linalool for 24 h on MCF-7 and MDA-MB-231 cells were determined as 480 µM and 588 µM, respectively. Proliferation of MCF-7 cells is inhibited at lower linalool doses than MDA-MB-231 cells. The early apoptotic cell population of MCF-7 and MDA-MB-231 cells in the lower right quadrant were 17,29 % and 10,83 %, respectively. In addition, the percentage of late apoptotic cells for MCF-7 and MDA-MB-231 cells in the upper right quadrant were 34,08 % and 37,08 % respectively. No significant difference was observed between total apoptosis rates of MCF-7 and MDA-MB-231 cells treated with linalool. The results of HE staining indicate that, the number of spindle-shaped cells ( $p<0.001$ ) and number of colonies forming units ( $p<0.001$ ) decreased significantly at linalool-treated MDA-MB-231 cells compared to the control group cells, but the number of round-shaped cells ( $p>0.05$ ) did not change. The decrease in the cytoplasm/nucleus ratio of linalool-treated MDA-MB-231 cells indicate the atrophic cell pattern. Linalool-treated MCF-7 cells show hyperchromatic nuclei. The colony morphology of

MCF-7 cells changed from paving stone shape to irregular shape. SEM analysis shows morphological deformation on surfaces of linalool-treated MDA-MB-231 and MCF-7 cells. Multiple membrane pores, membrane blebs and shrinkage were observed some cell surface in both cell lines.

In conclusion, our study demonstrated that linalool showed cytotoxic effect by triggering apoptotic cell death in MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines. MCF-7 cells have been shown to be more sensitive to linalool than MDA-MB-231 cells. This study will contribute to future studies that will examine the effect of linalool on breast cancer

**Keywords:** Linalool, breast cancer, MDA-MB-231, MCF-7, apoptosis.



**IMAGING-GUIDED PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY IN CHILDREN**

**Onur Taydas**

Sakarya University

**Süreyya Vudalı**

Cyprus Central Hospital

**Osman Melih Topçuoğlu**

Yeditepe University

**Mehmet Şeker**

Medipol University

**Türkmen Çiftçi**

Hacettepe University

**Bora Peynircioğlu**

Hacettepe University

**Devrim Akıncı**

Hacettepe University

**Okan Akhan**

Hacettepe University

**ABSTRACT**

**Background:** Percutaneous nephrostomy (PCN) is the method of choice for external urinary diversion in patients with urinary obstruction or extravasation. It is an indispensable tool particularly for patients with malignant urinary obstruction, since retrograde ureteral stenting is almost always challenging in these patients. Ultrasound guided approach makes the procedure much safer compared to conventional fluoroscopy guided method. Although the procedure is routinely performed in adults by multiple centers worldwide, the capability for performing PCN in infants and neonates could be limited to several centers.

**Purpose:** To investigate the safety and efficacy of imaging guided percutaneous nephrostomy (PCN) procedure in infants and children.

**Materials and Methods:** A total of 231 patients (151 boys; 65.4%) were included to study. Two-hundred and seventy PCNs were carried out on 231 patients within a twelve-year period. The mean age of the participants was 66.1 months (range; 1-206 months). There were 88 (38.1%) patients aged below 12 months and 25 (11%) of these patients were neonates. Technical success was determined by the successful placement of nephrostomy catheter within pelvicalyceal system. Clinical success was defined as complete resolution of hydronephrosis and improvement in renal function tests. Complications were classified as major or minor according to the Society of Interventional Radiology criteria.

**Results:** Technical success rates was 100%. Procedure-related mortality was not observed. The most frequent indication for PCN was ureteropelvic junction obstruction (n=72, 31.4%). Procedure related major complications were encountered in 4 patients; (i) local anesthetic agent related methemoglobinemia and respiratory arrest (n=1), (ii) development of urinoma due to urinary leak from puncture site (n=3). Percutaneous urinoma drainage was successful in these patients. Four patients had minor complications; (i) perirenal hematoma (n=3), (ii) mild urine leak (n=1). No further intervention was necessary in these patients. Catheter related complications were managed by exchange or revision in 25 patients (10.8%). The mean duration of catheter stay was 28.7 days (range, 2–345 days).

**Conclusion:** Percutaneous imaging guided nephrostomy could be performed on infants and children with high success and low complication rates. In case of urinary extravasation percutaneous nephrostomy can be safely performed following administration of diuretic agents and IV hydration. The neonates and low weight infants are at high risk of methemoglobinemia and respiratory arrest, therefore care should be taken before administration of local anesthetic agents in this particular patient population.

**Keywords:** percutaneous nephrostomy, infants, neonates, pediatric patient, interventional radiology.

## **Introduction**

Percutaneous nephrostomy (PCN) is the method of choice for external urinary diversion in patients with urinary obstruction or extravasation. It is an indispensable tool particularly for patients with malignant urinary obstruction, since retrograde ureteral stenting is almost always challenging in these patients. Ultrasound guided approach makes the procedure much safer compared to conventional fluoroscopy guided method. The access to pelvicalyceal system which is gained by PCN, may serve a perfect route for further interventions including ureteral balloon dilatation, stenting, and foreign object-stone removal [1].

In this study, we report our experience of performing imaging guided percutaneous nephrostomy in pediatric patient population with emphasis on the safety and efficacy of the procedure.

## **Materials and Methods**

### ***Patients***

Clinical and radiological data of 231 children underwent percutaneous nephrostomy between May 1993 and December 2015, were retrospectively reviewed for the study. Serum creatinine levels and presence of hydronephrosis were routinely (3 months of interval) evaluated in all patients after the procedure. The technical and clinical success was determined by the recovery of kidney function (decreased blood urea nitrogen and creatinine levels) and absence of hydro/pyonephrosis on follow-up. In patients with urinary extravasation, the technical and clinical success was determined by the end of drainage from urinoma catheters (successful urinary diversion). The results of the treatment were evaluated by reviewing hospital records. Complications were classified as major or minor according to the Society of Interventional Radiology criteria. Approval from the Institutional Review Board was obtained for the study.

### ***Preprocedural evaluation***

The indication for PCN was evaluated by various imaging modalities (Ultrasonography, Computed tomography, Magnetic Resonance Imaging) in each patient. Informed written consent was obtained from the parents of patients prior to procedure. In addition to routine blood biochemistry and hemogram, the coagulation parameters were also examined before each procedure. All patients received prophylactic broad-spectrum antibiotics prior to procedure. All procedures were performed in interventional radiology unit.

### ***Procedures***

The procedure was performed while patients in prone position. Ultrasound-guidance was used for puncturing of the lower or middle calyx. The kidney was punctured with a 19G, 18G, and 21G needle in 125 (54.1%), 79 (34.1%), and 27 (11.6%) of the patients, respectively. Two different techniques were used during the procedure.

1. In patients with severe hydronephrosis, following urine sampling through the needle, contrast material was given to reveal the pelvi-calyceal system under fluoroscopy. Then a stiff guide wire (Amplatz, Super Stiff; Boston Scientific USA) was introduced through the renal pelvis and ureter. Consequently, the tract was dilated and then nephrostomy catheter was left in renal pelvis with the support of guide wire.
2. In patients with urinary leakage or mild degree of hydronephrosis, a 21G needle was used for puncturing the calyx. Following revealing pelvi-calyceal system under fluoroscopy a 0.018 inch guiding wire was initially introduced through the renal pelvis and then introducer set (Accustick, Boston Scientific, USA) was placed. Finally, a 0.035 inch stiff guide wire was placed for tract dilatation and catheter placement.

The procedure was performed with IV sedation, local anesthesia, and general anesthesia in 192 (83.2%), 21 (9.0%), and 18 (7.8%) patients, respectively. After the procedure, patients were taken to the observation room and followed for 6 hours.

According to the guideline prepared by the Society of Interventional Radiology [2], complications that require interventional procedures and require hospitalization are defined as major complications in percutaneous nephrostomy. Complications that do not require intervention and are only resolved by follow-up are described as minor. In this context, complications were classified as major, minor and catheter related complications.

### ***Statistical analysis***

Statistical analysis was made using SPSS 20.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) package program. As statistical analysis, categorical variables were presented with numbers and percentages, and constant variables were presented with average  $\pm$  standard deviation and median (lowest, highest value). Pearson chi-square was used in categorical variable comparison. Constant variables were compared with nonparametric tests (Kruskal-Wallis test) and parametric tests (one-way variance analysis) according to the suitability for normal distribution based on the normality evaluation made with Kolmogorov-Smirnov and Shaphiro-Wilk tests. Pre- and post-procedure renal function tests were compared with Wilcoxon signed rank test. Statistical significance is deemed to occur when a p value is less than 0.05.

### **Results**

The 231 patients enrolled in this study consisted of 151 male and 80 female with a mean age of 66.07 months (range, 1 month– 206 months). There were 88 (38.1%) patients aged below 12 months and 25 (11%) of these patients were neonates. Percutaneous nephrostomy was performed on 273 kidneys in this study. Forty-two patients (18%) had bilateral nephrostomy.

Ureteropelvic junction (UPJ) obstruction (n=72, 31.4%) was the most common indication for PCN, followed by ureterovesical junction (UVJ) obstruction (n=41, 17.8%), and vesicoureteral reflux (VUR) (n=23, %10). In patients with malignant urinary obstruction (n=20), rhabdomyosarcoma was the most common cause (n=9). The mean duration of catheter stay was 28.72 days (range, 2- 345 days). The catheter dwell time was longest in patients with malignant urinary obstruction, followed by iatrogenic urinary injury, and VUR. A significant decrease in serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) levels was found ( $p<0.001$ ) following nephrostomy.

Procedure related major complications were encountered in 4 patients; (i) local anesthetic agent related methemoglobinemia and respiratory arrest (n=1), (ii) development of urinoma due to leakage from puncture site (n=3). Percutaneous urinoma drainage was successful in these patients. Four patients had minor complications; (i) perirenal hematoma (n=3), (ii) mild urine leak (n=1). No further intervention was necessary in these patients. Catheter related complications were managed by exchange or revision in 25 patients (10.8%).

### **Discussion**

Percutaneous nephrostomy is an effective and widely performed method of choice for external urinary diversion. In the literature several studies have already reported low complication risks and cost-effectivity of the percutaneous nephrostomy in adults. However there is limited data regarding the application of percutaneous nephrostomy in pediatric population.

Our results demonstrated that percutaneous nephrostomy could be performed in infants and neonates with a technical success rate of 100%. There was no procedure-related mortality in our study. The technical difficulties of performing PCN in pediatric population are primarily related to body habitus and tissue characteristics of renal parenchyma. Increased kidney elasticity and lack of adequate subcutaneous and perirenal tissue thickness may complicate the procedure during needle puncturing of renal calyx. Particularly in infants with lower ureteral obstruction and vesicoureteral reflux, puncturing the kidney with needle could be challenging due to lack of adequate urine volume/stasis in renal pelvis. Therefore, it could be more difficult to enter the pelvicalyceal system via the desired route, since the kidney would have a tendency to be pushed while puncturing with the needle in these patients. However, in patients with UPJO increased pressure of entrapped urine within the renal pelvis may provide

stabilization of the kidney while puncturing. The urine may leak from the puncture site during the routine steps of PCN and this issue is negligible in adults. However particularly in neonates small volume of urine leak may result in total decompression of pelvicalyceal system. Therefore care should be taken not to lose percutaneous access [3,4].

Perirenal urinoma requiring further intervention comprised the majority of major complication in our study (n=3). In a recently published multicenter study, authors reported 0.1% of major complication rate in 675 percutaneous nephrostomy procedure performed in 441 children [5]. Hwang et al. [6] performed 66 percutaneous nephrostomy procedure in 57 children without major complication. We did not observe procedure related hematoma that required blood transfusion or an extended hospital stay. However 3 patients developed urinoma that required percutaneous drainage. Although successful catheterization of the pelvicalyceal system was established, urinary leakage could not be avoided in these patients. This may be due to catheter malfunction or dislodgement primarily related to changes in patient position. We observed significant improvement in serum creatinine and BUN levels following PCN, however, renal function recovery was most significant in patients with UPJO and tumor related obstruction ( $p=0.001$ ,  $p<0.001$  respectively).

The most common indication for PCN was UPJO in our study. In the literature several studies also reported UPJO as the most common indication for PCN in infants [6-10]. In case of long standing UPJO, the kidney may be seen as a huge cyst therefore it may be difficult to differentiate calyx from renal pelvis. The kidney may become apparent following drainage of the pelvicalyceal system. Prophylactic antibiotic use is recommended before percutaneous nephrostomy [1,9,11]. However, Gray et al. [12] reported only one case of infection among 46 patients who did not receive prophylactic antibiotics prior to PCN procedure. Cochran et al. [13] reported that the risk of sepsis could not be eliminated with prophylactic antibiotic use in patients who are at higher risk (presence of struvite stone, urinary ostomy, positive urine culture test) for urinary sepsis. Millvard et al. [14] suggested prophylactic antibiotic use in patients with urinary stones. In our study, all patients received third generation cephalosporin prior to procedure. However in case of proven urinary tract infection, antibiotics were chosen considering the culture results. We did not observe any case of urinary sepsis or infection following PCN in our study.

This study had several limitations. First, the nature of the study was retrospective. Second, the radiation dose information of all patients could not be reached for technical reasons. Therefore, radiation doses could not be included in the study.

### **Conclusion**

Percutaneous imaging guided nephrostomy could be performed on infants and children with high success and low complication rates. In case of urinary extravasation percutaneous nephrostomy can be safely performed following administration of diuretic agents and IV hydration. The neonates and low weight infants are at high risk of methemoglobinemia and respiratory arrest, therefore care should be taken before administration of local anesthetic agents in this particular patient population.

### **References**

1. Farrell TA, Hicks ME (1997) A review of radiologically guided percutaneous nephrostomies in 303 patients. *J Vasc Interv Radiol* 8 (5):769-774
2. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA (2003) Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 14 (9 Pt 2):S199-202
3. Ball WS, Jr., Towbin R, Strife JL, Spencer R (1986) Interventional genitourinary radiology in children: a review of 61 procedures. *AJR Am J Roentgenol* 147 (4):791-796. doi:10.2214/ajr.147.4.791
4. Dyer RB, Regan JD, Kavanagh PV, Khatod EG, Chen MY, Zagoria RJ (2002) Percutaneous nephrostomy with extensions of the technique: step by step. *Radiographics* 22 (3):503-525. doi:10.1148/radiographics.22.3.g02ma19503
5. Shellikeri S, Daulton R, Sertic M, Connolly B, Hogan M, Marshalleck F, Cahill AM (2018) Pediatric Percutaneous Nephrostomy: A Multicenter Experience. *J Vasc Interv Radiol* 29 (3):328-334. doi:10.1016/j.jvir.2017.09.017

6. Hwang JY, Shin JH, Lee YJ, Yoon HM, Cho YA, Kim KS (2018) Percutaneous nephrostomy placement in infants and young children. *Diagn Interv Imaging* 99 (3):157-162. doi:10.1016/j.diii.2017.07.002
7. Koral K, Saker MC, Morello FP, Rigsby CK, Donaldson JS (2003) Conventional versus modified technique for percutaneous nephrostomy in newborns and young infants. *J Vasc Interv Radiol* 14 (1):113-116
8. Yavascan O, Aksu N, Erdogan H, Aydin Y, Kara OD, Kangin M, Kanik A (2005) Percutaneous nephrostomy in children: diagnostic and therapeutic importance. *Pediatr Nephrol* 20 (6):768-772. doi:10.1007/s00467-005-1845-5
9. Hogan MJ, Coley BD, Jayanthi VR, Shiels WE, Koff SA (2001) Percutaneous nephrostomy in children and adolescents: outpatient management. *Radiology* 218 (1):207-210. doi:10.1148/radiology.218.1.r01nv17207
10. Stanley P, Bear JW, Reid BS (1983) Percutaneous nephrostomy in infants and children. *AJR Am J Roentgenol* 141 (3):473-477. doi:10.2214/ajr.141.3.473
11. Hausegger KA, Portugaller HR (2006) Percutaneous nephrostomy and antegrade ureteral stenting: technique-indications-complications. *Eur Radiol* 16 (9):2016-2030. doi:10.1007/s00330-005-0136-7
12. Gray RR, So CB, McLoughlin RF, Pugash RA, Saliken JC, Macklin NI (1996) Outpatient percutaneous nephrostomy. *Radiology* 198 (1):85-88. doi:10.1148/radiology.198.1.8539411
13. Cochran ST, Barbaric ZL, Lee JJ, Kashfian P (1991) Percutaneous nephrostomy tube placement: an outpatient procedure? *Radiology* 179 (3):843-847. doi:10.1148/radiology.179.3.2028003
14. Millward SF (2000) Percutaneous nephrostomy: a practical approach. *J Vasc Interv Radiol* 11 (8):955-964



**SYNTHESIS OF CHIRAL SCHIFF BASE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF  
THEIR CYTOTOXIC ACTIVITIES**

**Seda YÜKSEKDANACI**

Dr., Uşak Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, (Sorumlu Yazar)

**Mehmet Emrah ŞELLİ**

Dr., Uşak Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

**ABSTRACT**

Cancer is a group of diseases involving abnormal cell growth with the potential to invade or spread to other parts of the body<sup>1</sup>. Nowadays, with the changing living conditions and increasing radiation, cancer has become the most important health problem of the 21<sup>st</sup> century. Commercially available drugs such as cisplatin, carboplatin, 5-fluorouracil are frequently used in the treatment of cancer patients. Since these drugs have a very toxic effect, synthesis studies of new drug candidates for cancer treatments have been increasing in recent years. When the studies conducted in this direction are examined, the studies aimed at the synthesis of new drug candidates containing Schiff base or Azo-Schiff base groups are noteworthy. In this study, chiral Azo-Schiff base derivatives containing amide structure were synthesized using 2-hydroxy-5-(phenyldiazenyl)benzaldehyde and different amino acids. The structures of all the compounds were determined by using spectral data (FTIR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR) and elemental analysis. And also cytotoxicity of synthesized compounds was investigated in two cancer cell lines by the MTT assay.

**Keywords:** Schiff base, Azo-Schiff base, amide, cytotoxicity

**References**

1. Cooper, G. M. 2000. The Cell, A Molecular Approach, Sunderland: Sinauer Associates.

We would like to thank for financial support to TÜBİTAK (Project No:218Z095).

**INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN IRON DEFICIENCY ANEMIA AND HgA1C LEVELS IN DIABETIC PATIENTS**

**Ünsal GÜNDOĞDU**

Uzm.Dr, SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, (Sorumlu yazar)

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** Iron deficiency anemia (RIA) is a global public health problem affecting both developing and developed countries, with significant consequences for human health and social and economic development. Iron deficiency anemia is one of the most common causes of anemia in the world. In chronic iron deficiency anemia, erythrocyte life is prolonged and hemoglobin (Hb) cannot be synthesized sufficiently due to iron deficiency. It is claimed that this condition affects nonenzymatic glycosylation, which leads to erroneous high results which may limit the use of HbA1c in the diagnosis and treatment of Diabetes Mellitus patients. In this study, the effect of iron deficiency anemia on HbA1c test results in patients with diabetes was investigated by comparing the patients with iron deficiency anemia and the control group without anemia.

**METHOD:** HgA1C, Hgb, Iron, Unsaturated iron binding capacity (UIBC), Ferritin, Fasting blood glucose(FBS) and Postprandial blood glucose(TCS) test data of patients admitted to our hospital between September 2019 and November 2019 and diagnosed with diabetes mellitus were retrospectively evaluated. All 178 patients included in the study were polyclinic patients, 126 of them were female and 52 were male. The study group consisted of 118 patients with iron deficiency anemia, and 60 patients without anemia were the control group. IBM SPSS 25 statistical program was used for statistical analysis. Since the data did not show normal distribution, nonparametric tests were performed. Spearman's correlation test was used to calculate the correlation between the tests and Nonparametric Mann-Whitney U test was used to determine the difference between the two groups.

**RESULTS:** HbA1c levels were found to be 9.4% ( $\pm 1.7$ ) for the patient group and 9.9% ( $\pm 1.8$ ) for the control group. The mean fasting blood glucose level (FBS) of the patient and control groups was 191 ( $\pm 67$ ) mg/dl to 225 ( $\pm 67.3$ ) mg /dl while the mean postprandial blood glucose (TCS) was 297 ( $\pm 84$ ) mg/dl to 340 (dl). (85.3) mg / dl. When both groups were compared, significant difference were found between FBS, TCS, Iron, UIBC, Ferritin and Hgb tests ( $p < 0.001$ ). A significant difference was found in terms of HbA1c levels for the patient and control groups ( $P < 0.05$ ). When the correlations of HbA1c with Hgb, Iron, Ferritin, FCS and TCS tests were examined, significant correlations were found ( $r: 0.47$ ;  $p < 0.001$ ,  $r: 0.83$ ;  $p < 0.001$ ,  $r: -0.15$ ;  $P: 0 < 0.05$ ,  $r: 0.81$ ;  $P < 0.001$ ,  $r: -0.86$ ;  $p < 0.001$ ,  $r: -0.86$ ;  $p < 0.001$ .)

**CONCLUSION:** In our study, there was a significant difference in HbA1c levels between patients with iron deficiency anemia and non-anemic control group ( $P < 0.05$ ). Especially in patients with iron deficiency anemia and diabetes, HbA1c levels may have misleading results in monitoring glycemic control. Therefore, HbA1C test should not be used for the follow-up and treatment of patients without treating iron deficiency anemia.

**KEYWORDS:** Iron, iron deficiency anemia (IDA), glycated hemoglobin (HbA1c), insulin, glycemic control, diabetes type 1 and type 2.

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNE BAŞVURAN HASTALARDA DELTA HEPATİT  
PREVALANSI**  
DELTA HEPATITIS PREVELENCE IN PATIENTS ADMITTING TO A UNIVERSITY  
HOSPITAL

**Dr. Öğr. Ü. Emine YEŞİLYURT ŞÖLEN**

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD

**Prof. Dr. Nezih YILMAZ**

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

## GİRİŞ

HDV, tek zincirli, sirküler defektif bir RNA virusudur. HDV, virus partiküllerinin disseminasyonu için HBV (Hepatit B virüsü) zarf proteinlerine ihtiyaç duyar. Bu nedenle, hepatit delta sadece hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan bireylerde görülür (1,2). Kronik hepatit D, viral hepatitlerin en şiddetli şekli olup, siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleme, siroz gelişmiş hastalarda ise erken dekompanseasyon gelişme riskini artıran bir hepatittir. Dünyada, bölgelere göre değişen prevalansla birlikte 15-20 milyon insanın HDV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1,2,3).

HBV ile enfekte olmuş hastaların hepatosit çekirdeğindeki delta antijenini, ilk olarak Rizzetto ve arkadaşları tanımlamışlardır. 1977 yılında yapılan bu çalışmada HBsAg (+) hastaların serumunda saptanan bir antijen olarak saptanmış, 1980' lere doğru yapılan çalışmalarla replikasyonu için HBV ile birlikte enfeksiyon oluşturması gerektiği anlaşılmıştır (1,2,5). HDV' nin altta yatan kronik HBV enfeksiyonu zemininde hastalık etkeni olmasına "süper-enfeksiyon", HBV ile birlikte ortaya çıkıp hastalık etkeni olmasına ise "ko-enfeksiyon" denilmektedir. Süper-enfeksiyon, sıklıkla kronik hepatit tablosunun şiddetlenmesine, ko-enfeksiyon ise akut hepatit tablosuna sebep olmaktadır. Ortak bulaş yolları nedeniyle, özellikle de parenteral bulaş sonucunda ortaya daha hızlı ve şiddetli bir karaciğer hasarı çıkmaktadır. Ko-enfeksiyon genellikle akut gelişir ve kendini sınırlar. Buna karşılık süperenfeksiyon sıklıkla kronik hepatit D ile sonuçlanır. Kronik HDV enfeksiyonu geçirenlerde, yalnızca HBV enfeksiyonu saptananlara nazaran daha fazla karaciğer hasarı saptanır. Delta hepatit enfeksiyonu geçirenlerin yaklaşık %60-80' inde karaciğer sirozu gelişir ve bu oran B ve C hepatiti ile karşılaştırıldığında yaklaşık üç kat daha yüksektir (2,4).

HDV, HBV ile benzer şekilde, sıklıkla parenteral yoldan bulaşır. Daha az sıklıkla, horizontal yolla, vertikal yolla ve nadiren de cinsel ilişkiyle bulaşma olmaktadır. HDV, Akdeniz ülkelerinde, Ortadoğu' da, Orta Afrika' da ve Güney Amerika' nın kuzey bölgelerinde endemiktir. Batı ülkelerinde ise HBV enfeksiyonu olan intravenöz ilaç bağımlılarında HDV enfeksiyonu daha sık görülmektedir. Dünyada HDV prevalansı %0,98, HBV taşıyıcılarındaki HDV prevalansı %10,58 (~62-72 milyon), IV ilaç kullananlarda %37,57, HRSB (yüksek riskli cinsel partner içeren) grubunda ise %17,01, Türkiye' de ise ~%14,14 olarak bildirilmiştir. HDV prevalansı sosyoekonomik düzey ile ters orantılıdır (2,5).

HBsAg-pozitif bireylerde HDV enfeksiyonu prevalansı, bölgelere göre değişmekle birlikte, yapılan çalışmalarda % 5-27 arasında oranlar bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda, Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde, Batı bölgelerinden daha yüksek anti-HDV sıklığı bildirilmiştir.

HDV enfeksiyonu tanısı esas olarak HDV antijenine karşı antikor gösterilmesine dayanır. IgG antikor (anti-HDV), HDV' ye maruz kalmanın bir belirteçidir ve geçmiş enfeksiyonun serolojik kanıtı olarak görülebilir. HBsAg-pozitif olan her birey, anti-HDV antikorları için en az bir kez test edilmelidir (2,5). İnaktif HBsAg taşıyıcılarının yüksek olduğu ve endemik kuşakta yer alan Türkiye' de, delta hepatitinin önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Bu çalışmada, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler kanser gelişmesinde önemli rol oynayan HDV' nin HBV ile enfekte hastalardaki seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL METOT

Çalışmamız 05.03.2015-31.12.2019 tarihleri arasında Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi' nde takip edilen hepatit B' li olgularda yapıldı. HBsAg, Anti HBc IgG ve Anti

HBe serolojik incelemeleri mikropartikül immunoassay yöntemleri (Roche, Germany) kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi.

Hepatit B enfeksiyonlu toplam 1579 (870 antikor ve 709 antijen olmak üzere) olguya ait serum örneklerinde anti-HDV antikor ve antijeni EIA (Dia.Pro, Diagnostic Bioprobes, Milano, Italy) ile araştırıldı.

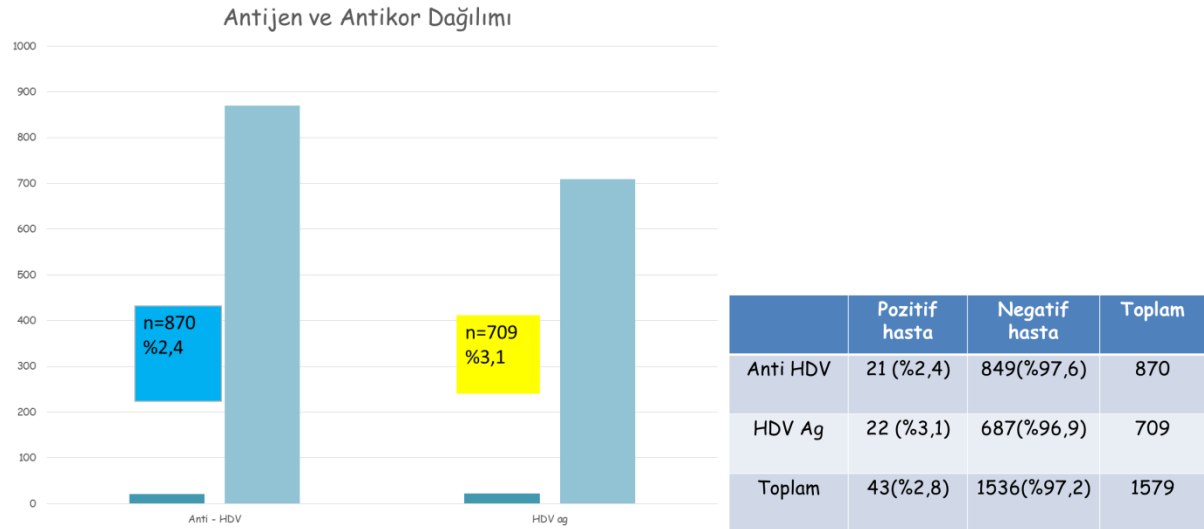
## BULGULAR

Çalışmaya 667' si kadın (%42,2), 912' si erkek (%57,8) olmak üzere 1579 HDV istemi olan hasta dahil edildi. Kadınların yaş ortalaması 37.86, erkeklerin yaş ortalaması 41.02 idi (Şekil 1). Çalışma grubunun pozitif ve negatif sonuç dağılımlarına bakıldığında, antikor çalışılan grupta pozitiflik %2,4 (n=870) iken antijen çalışılan grupta %3,1 olarak bulundu (Şekil 2).



Şekil 1: Cinsiyet dağılımı

870 Anti- HDV çalışılan hastanın 21' i (%2,4); 709 Delta antijen çalışılan hastanın 22' si (%3,1) pozitif bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 2: Çalışma grubunun pozitif ve negatif sonuçlara göre dağılımı

## TARTIŞMA

HDV enfeksiyonu tüm yaş gruplarını etkileyen özellikle gelişmekte olan ülkelerde endemik bir hastalıktır. Hepatit delta virusu, hepatit B ve C viruslarına kıyasla siroz ve hepatoselüler karsinom riskini artıran ciddi bir kronik viral hepatit formuna neden olabilmektedir (2,6).

Ülkemizde batı ve doğu bölgeleri arasında yapılan çalışmalar arasında farklı oranlar bildirilmiştir

(7,8,9,10). Son yıllarda ülkemizde HDV enfeksiyonunun prevalansı düşme eğiliminde olmasına rağmen, özellikle güneydoğu ve doğu bölgelerindeki oranlar hâlâ kritik öneme sahiptir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HDV prevalansı inaktif HBV taşıyıcılarında %0.9-16.2, akut HBV enfeksiyonlarında %2.5-21.8, kronik karaciğer hastalarında %9-51.7 ve sirozlularda %23-74 olarak bildirilmektedir. Bahçecioğlu ve ark. 282 kronik hepatit B' li olguda %45.5 oranında anti HDV pozitifliği, Çelen ve ark. inaktif HBsAg taşıyıcılarında %6, kronik hepatit B'li olgularda %27.5 anti-HDV pozitifliği saptamışlardır. Ülkemizde HBsAg-pozitif hastalarda yapılan bir meta-analizde hepatit delta seroprevalansının ülkenin batısında en düşük (%4.8), Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde en yüksek (%27.1) olduğu bildirilmiştir (11).

Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesindeki oranlar İtalya ve Yunanistan' a benzer şekilde diğer bölgelerden yüksektir ve enfeksiyon en sık süperenfeksiyon şeklinde görülmektedir. Ülkemizde HBV' ye bağlı kronik karaciğer hastalıklarında %20-30 oranında HDV süperenfeksiyonu görülmektedir (11). Bizim çalışmamızda da bir hastada ko-enfeksiyon, 2 hastada süperenfeksiyon saptanmıştır.

Türkiye'nin batısından 3094 HBsAg-pozitif hastada yapılan bir çalışmada anti-HDV seropozitifliği %2.5 iken, İstanbul' dan yapılan bir başka çalışmada anti-HDV seropozitifliği %7 olarak bildirilmiştir (12,14). İtalya, Almanya ve Yunanistan'da yapılan çalışmalarda, HBsAg-pozitif bireyler arasında hepatit delta seroprevalansı sırasıyla %11.9, %7.4 ve %4.7 saptanmıştır (12,13,14).

Dünyada HDV sıklığının giderek azaldığı bildirilmektedir. Sıklıktaki bu azalma HBV bulaşını önleyici genel korunma yöntemlerine (dispozibl iğne ve enjektörlerin kullanılması), sosyo-ekonomik düzeyin yükselmesine ve HBV aşılama çalışmaları ile toplumdaki kronik HBsAg taşıyıcılarının azalmasına bağlı olabilir (2,4).

Ülkemizde 2005 yılında tüm bölgeler birlikte değerlendirildiğinde, kronik HBV enfeksiyonlu olgularda anti-HDV seropozitifliği %20 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise antikör pozitifliği %3,1; antijen pozitifliği ise %2,4 olarak bulunmuştur.

Türkiye nüfusunu temsil eden 5460 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada HBsAg-pozitif olan hastalar arasında anti-HDV seropozitifliği oranı %2.8 bulunmuştur. Doğu Anadolu'da yapılan bir çalışmada hepatit B taşıyıcılarında %5, kronik hepatit B hastalarında %16 hepatit delta prevalansı bildirmiştir. 2006-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada anti-HDV seropozitifliği %45 olarak bildirilmiştir. Diyarbakır' dan 2002-2004 yıllarında yapılan bir çalışmada asemptomatik taşıyıcılarda %6, kronik aktif hepatit hastalarında %27.5 anti-HDV seropozitifliği saptanmıştır. Ağrı' da ise 2009-2012 yılları arasında 787 HBsAg-pozitif hastanın %9.7' sinde anti-HDV seropozitifliği bildirilmiştir (10,15,16,17).

Anti-HDV IgG testi, HDV enfeksiyonundan sonra erken ortaya çıkması ve hastalığın seyri boyunca devam etmesi nedeniyle, hepatit delta teşhisine ilk yaklaşım olarak kullanılmalıdır. Bu yaklaşım için iki sınırlama vardır: akut HBsAg- pozitif hepatitle başvuran hastalarda ilk günlerde anti-HDV antikörleri saptanamayabilir ve anti-HDV antikörlerinin ortaya çıkması için yeniden değerlendirilmelidir. İkincisi, anti-HDV IgG, HDV enfeksiyonu çözünürlüğünden sonra devam edebilir ve aktif enfeksiyonu tanımlamaktan ziyade HDV ile karşılaşmayı tanımlar. Pozitif bir anti-HDV serolojisi, ideal olarak serum HDV RNA'nın tespitiyle doğrulanmalıdır. HDV RNA' nın incelenemediği durumlarda, anti-HDV IgM pozitifliği aktif HDV enfeksiyonunun göstergesi olarak düşünülebilir (18). Çalışmamızın kısıtlılığı HDV RNA testinin yapılmamış olmasıdır.

Bu bulgularla bölgemiz HDV enfeksiyonu açısından düşük endemisiteli olarak görülmesine rağmen kronik hepatitlerden delta hepatitinde siroz ve terminal karaciğer yetmezliğine gidiş daha hızlı olduğundan, HBV ile enfekte bireylerde delta hepatitinin varlığı, araştırılması gereken önemli bir konu olarak değerlendirilmelidir.



**KAYNAKLAR**

1. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977; 18(12): 997-1003.
2. Hai-Yan Chen, Dan-Ting Shen, Dong-Ze Ji, Pei-Chun Han, Wei-Ming Zhang, Jian-Feng Ma, Wen-Sen Chen, Hemant Goyal, Shiyang Pan, Hua-Guo Xu. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2018;0:1–10.
3. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(1): 31-40.
4. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection - not a vanishing disease in Europe. *Hepatology*. 2007; 45(5): 1331-2.
5. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology*. 2000; 32(4 Pt 1): 824–7.
6. Rizzetto M. Targeting hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2018; 38(1): 66-72.
7. Kose S, Ece G, Gozaydin A, Turken M. Study on seroprevalence of hepatitis delta in a regional hospital in western Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 2012; 6(11):782-5.
8. Celen MK, Ayaz C, Hosoglu S, Geyik MF, Ulug M. Anti-hepatitis delta virüs seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey. *Saudi Med J*. 2006; 27(5): 617–20.
9. Kart Yaşar K, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Sekiz aylık dönemde laboratuvarımızda saptanan hepatit B ve hepatit D seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2011; 17(1): 22-6.
10. Doğan M, Güneş H, Mete R, Taş T, Mengeloğlu FZ, Küçükbayrak A. Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda anti-HDV ve HDVAg prevalansı. *Dicle Tıp Derg*. 2013; 40(1): 50-3.
11. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int*. 2008; 28(4): 494-8.
12. Reinheimer C, Doerr HW, Berger A. Hepatitis delta: on soft paws across Germany. *Infection*. 2012; 40(6): 621-5.
13. Stroffolini T, Sagnelli E, Sagnelli C, et al. Hepatitis delta infection in Italian patients: towards the end of the story? *Infection*. 2017; 45(3): 277-81.
14. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol*. 2013; 59(5): 949-56.
15. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a field work TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(11): 1020-6.
16. Türkdoğan MK, Bozkurt H, Uygan I, et al. Chronic hepatitis delta virüs infection in Van region of eastern Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2005;1 6(1):17-20.
17. Bahcecioglu IH, Aygun C, Gozel N, Poyrazoglu OK, Bulut Y, Yalniz M. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. *J Viral Hepat*. 2011; 18(7): 518-24.
18. Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res*. 2015; 122: 112-29.

**KOZMETİK PREPARATLAR VE KOZMETİK PREPARATLARDA KULLANILAN  
BİTKİLER**  
COSMETICS PREPARATIONS AND HERBS USED IN COSMETIC PREPARATIONS

**Neslihan ÜSTÜNDAĞ OKUR**

Farmasötik Teknoloji ABD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE

**Ayşe Esra KARADAĞ**

Farmakognozi ABD, İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE

**Esra İPEKÇİ**

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE

**Ece ÖZCAN BÜLBÜL**

Farmasötik Teknoloji ABD, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET**

Bu çalışmada, kozmetik preparat çeşitleri ve kozmetik preparatlarda kullanılan bazı bitkiler ele alınmış ve incelenmiştir. Şunu belirtmek gerekir ki; bitkiler, farmakolojik etkileri nedeniyle tarih boyunca insanlar tarafından kullanılmıştır. Kozmetikler de çok eski zamanlardan beri insan yaşamının bir parçası olmuştur. Vücut kısımlarının temizlenmesi, vücut kokularının giderilmesi veya vücut kısımlarının görünümünün değiştirilmesi amacıyla vücudun dış bölgelerine kozmetik preparatlar uygulanmaktadır. Kozmetiklerde bulunan kimyasal maddelerin yan etkilerinden dolayı, kozmetik preparatlarda bitkisel kaynaklı doğal ürünlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu bağlamda, bilhassa kimyasalların istenmeyen etkileri bilinir hale geldikten sonra, doğal kaynaklı maddelerin ve ekstrelerin kozmetik formülasyonlarda kullanımının arttığı görülmektedir. Bu amaçla, kozmetik preparat tanımı, çeşitleri ve kozmetik ürünlerde kullanılabilen bitkiler anlatılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kozmetik preparatlar, bitkiler, antioksidanlar, bitkisel preparatlar

**ABSTRACT**

In this study, cosmetic preparations and some herbs used in cosmetic preparations are discussed and examined. It should be noted that; herbs have been used by humans throughout history due to their pharmacological effects. Cosmetics have also been a part of life for people since ancient times. Cosmetic preparations are applied to the outer parts of the body to clean the body parts, remove odor from the body or change the appearance of the body parts. Due to the side effects of chemicals found in cosmetics, the use of natural products of vegetable origin has come to the agenda in cosmetic preparations. In this context, it appears that the use of natural substances and extracts in cosmetic formulations increases, especially after the adverse effects of chemicals become known. For this purpose, the definition of cosmetic preparation, its types, and herbs that can be used in cosmetic products are described.

**Keywords:** Cosmetic preparations, herbs, antioxidants, herbal preparations

**GİRİŞ**

Saç, tırnak ve derinin temizlenmesi, görünümünün düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla birçok kozmetik araştırma yapılmıştır. Bitkiler yüzyıllar boyunca bu alandaki etkileri nedeniyle çeşitli formlarda kullanılmıştır. Bitkiler Eski Mısır ve Arabistan'da göz sürmelerinde, Fransa'da parfümlerde, İspanya'da cildi nemlendirmek için uygulanan kremlerde kullanılmıştır [1]. Şu günlerde sentetik kozmetik maddelerin bazı tehlikeli etkilerinin fark edilmesi eskiden beri kullanılan bitkisel kaynaklı kozmetik ürünlerin öneminin artmasına neden olmuştur. Bitkisel kaynaklı ürünler daha düşük toksisiteye sahiptir ve biyolojik olarak parçalanabilir. Bitkisel kaynaklı ürünler sadece güzelleşmek için değil güneş koruyucu, antioksidan, antimikrobiyal, nemlendirici, antiinflamatuvar, astrenjan, yaşlanma karşıtı gibi pek çok etkileri nedeniyle kozmetik preparatlarda kullanılmaktadır.

**KOZMETİK PREPARATLAR**

Kozmetik tanımı 5324 sayılı Kozmetik Kanunda; “vücudun dış bölgelerine (saçlar, epiderma, kıllar, tırnaklar, dudaklar, ağız mukozası, dişler ve dış genital organlar gibi) uygulanan, temel amacı bu vücut

kısımlarının temizlenmesi, görünümünün değiştirilmesi veya düzeltilmesi, vücut kokularının giderilmesi olan preparatlar” olarak yer almaktadır [2].

### Saçta Uygulanan Kozmetik Preparatlar

Kozmetikler sayesinde insanın dış görünüşü ve ilk izlenim üzerinde rolü olduğu bilinen saçın görünümü, cerrahi prosedürler olmaksızın kolayca değiştirilebilir. Eski zamanlardan beri saç görünümünü güzelleştirmek için kozmetikler kullanılmıştır [3]. Saça uygulanan kozmetik ürünler olan; saç eklemeleri, boyalar, ağartıcılar, şampuanlar, saç kremleri, şekillendiriciler ve sabitleyiciler erkek ve kadınlar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır [3, 4].

### Tırnağa Uygulanan Kozmetik Preparatlar

Birçok insan güzel tırnaklara ulaşma arzusu içerisinde [5]. Ojeler, tırnak cilaları, ve tırnak protezleri tırnağa uygulanan kozmetik preparatlarıdır. Ojeler yardımıyla tırnak rengi değiştirilebilir. Tırnak, doğal tırnak plağına bağlanan akrilikler ile yapay olarak uzatılabilir [4]. Evde veya profesyonel salonlarda, tırnak kozmetiklerinin uygulanması bazı sorunlara neden olabilir. Genel olarak tırnak kozmetiği kullananların %3'ünde ürünlere karşı alerji görüldüğü bilinmektedir [6].

### Deriye Uygulanan Kozmetik Preparatlar

Genel güzelliğin bir parçasını oluşturan cilt güzelliğine, birçok kültürde çok önem verilmiştir [7]. Cilde uygulanan kozmetikler yüz ve vücut derisinin sağlığını korumak ve güzelleştirmek için tasarlanmıştır. Yüz derisine uygulanan en temel kozmetikler temizleyici bir ürün ve bir nemlendiricidir. Cilt bakımı için tasarlanmış bir kozmetik ürün alerjik olmamalı, komedojenik ve aknejenik olmamalıdır. Deriye uygulanan diğer kozmetikler, vücut nemlendiricileri, çeşitli yüz maskeleri, tonikler, eksfoliyantlar, ter önleyiciler ve deodorantlardır [4]. Ayrıca renklendirme amaçlı yüz derisine, göze, dudaca, kirpiklere uygulanan kozmetik preparatlar da bulunmaktadır [8].

### KOZMETİK FORMÜLASYONLARDA KULLANILAN BİTKİLER

Kozmetik ürünlerde kullanılan bitkilerden bazıları şunlardır: *Achillea millefolium* L. (civanperçemi) kozmetiklerde kullanılan Food and Drug Administration (FDA) onaylı bir bitkidir [9]. Özellikle yağlı saçlara özel formülasyonları bulunmaktadır [10]. *Aesculus hippocastanum* L. (at kestanesi) kozmetiklerde antiinflamatuvar özelliğinden dolayı ve yağlı cildi temizleyici olarak şampuan, sabun ve temizleyicilerin formülasyonlarında kullanıldığı bilinmektedir [11], [12]. *Allivum sativum* L. (sarımsak) çeşitli saç preparatlarında saç dökülmelerine karşı bir kozmetik bileşen olarak yer aldığı bilinmektedir [13]. *Aloe vera* (L.) Burm.f. (sarı sabır) bitkisinin yapraklarından elde edilen jel iyi nemlendirme özelliğinden dolayı cilt ürünlerinin içerisinde kullanılmaktadır [14]. Şampuanlar, kremler, losyonlarda yararlanılmakta olup yanık tedavisindeki etkisinden dolayı güneş sonrası kremlerin bileşiminde bulunmaktadır [11]. *Betula pendula* Birch (huş ağacı) cilt beyazlatıcı etkileri üzerine deneysel olarak tirozinaz enzim inhibisyonu araştırılmıştır [15]. Kepek karşıtı şampuan olarak kullanılabilmesi de kayıtlıdır [16]. *Calendula officinalis* L. (nergis) bitkinin sabit yağı nemlendirici kremlerin içerisinde olarak yer almaktadır [17]. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (çay) merhem veya krem olarak kullanılır [18]. “Green tea extract” adı ile ekstereleri bulunmakta ve fotoprotektif etkisi ile kozmetiklerde yer almaktadır [19]. *Cassia* L. (sinameki) yaprakları saç boyası olarak siyah renk vermek için kullanılır [20]. *Citrus* L. (narenciye) uçucu yağları parfümleri, kozmetikleri ve ilaçları tatlandırmak için kullanılır. Araştırmalar akne tedavisinde kullanılabilmesini göstermiştir [21]. *Citrus* türleri, hoş kokuları ve antioksidan kapasitesi ile kozmetik amaçlı kullanımı bilinmektedir [22]. *Cocos nucifera* L. (hindistan cevizi) sabun ve parfüm yapımında sıklıkla kullanılır [23]. *Crataegus monogyna* Jacq. (adi aliç) UV ışınlarına karşı cildi koruduğu ve güçlü antioksidan özellik gösterdiği bildirilmiştir [24]. *Curcuma longa* L. (zerdeçal) ile yapılan bir çalışmada UVB iritasyonunu iyileştirdiği kaydedilmiştir [25]. *Darucus carota* L. (havuç) yağının bronzlaştırıcı özelliği bilinmektedir [26]. Standardize edilmiş halde çeşitli kozmetik formülasyonlarda kullanılmıştır [27]. *Equisetum arvense* L. (at kuyruğu) saçları güçlendirmek için kullanılır [26]. *Hedera helix* L. (duvar sarmaşığı) selülit ve cildin şişkin görünümünü engellediği için kozmetik ürünlerin içeriğinde sıklıkla kullanılır [28]. *Laurus nobilis* L. (defne) ve *Lavandula* sp. (lavanta) kozmetik endüstrisinde krem, parfüm ve sabunlar formülasyonlarında kullanılır [26], [29]. *Mentha* sp. (nane) ağız bakım ürünlerinde kullanılmaktadır [30]. Koku ve tat iyileştirici olarak da

kullanılmaktadır. *Olea europaea* L. (zeytin) yağının temel bileşenleri losyonlar, şampuanlar, cilt ve saç kremlerinde kullanılır. Antiradikal etkisinden dolayı bir çok kozmetik formülasyon patenti bulunmaktadır[31]. Nemlendirici özelliğinden dolayı sabit yağı formülasyonlarda yer almaktadır [26]. *Persea americana* Mill. (avokado) kozmetikler ve tıbbi alanda birçok patenti bulunmaktadır [32]. Kremlerde emoliyant ve nemlendirici olarak yer almaktadır [33]. İçerdiği vitamin A ve E ile cilt elastikiyetini arttırdığı bilinmektedir [34]. *Prunus dulcis* (Mmiller) D.A. Webb (badem) Acı ve tatlı olmak üzere iki çeşidi mevcut iken kozmetikte yaygın olarak tatlı çeşidinin yağı kullanılmaktadır. Saç uzatıcı etkisi sıçanlarda çalışılmıştır [35]. Nemlendirici özelliği ile krem formülasyonlarında da yer almaktadır [34]. *Punica granatum* L. (nar) saç kozmetiği olarak etkisi araştırılmıştır [36]. *Rosa canina* L. (kuşburnu) önemli bir antioksidan kaynağıdır [37]. Ayrıca melatonin sentezi inhibisyonundan dolayı leke giderici olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir [38]. *Salix alba* L. (ak söğüt) günümüzde sivilce karşıtı yüz yıkama jeli, maske, krem gibi birçok kozmetik ürünün formülasyonunda bulunmaktadır. *Urtica dioica* L. (ısırgan) yaşlanma karşıtı özelliğinden dolayı kozmetik ürünlerde kullanılmıştır [39]. Son olarak *Vitis vinifera* L. (asma) çekirdeğinin göz ve saç kozmetiği olarak kullanımı bildirilmiştir [26, 40].

## SONUÇ

Tüm dünyada erkek, kadın ve çocuklar tarafından saç, tırnak ve cilt bakımında çeşitli kozmetik ürünler kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamında güncel halleriyle kozmetik ürünler ve içerisinde yer alan bitkilerin literatür bilgileri özetlenmiştir. Yapılan araştırmalara bakıldığında kozmetik ürünlerde bitkisel kaynakların kullanımının gün geçtikçe arttığı görülmüştür.

## KAYNAKÇA

- [1] M. P. Journal, T. A. Dal, K. Kimyac, U. B. Kurulu, R. E. Reed, and A. Kligman, "Kozmetikler," pp. 1–8, 2012.
- [2] "Kozmetik Kanunu," 2005.
- [3] A. Guerra-Tapia and E. Gonzalez-Guerra, "Hair cosmetics: Dyes," *Actas Dermosifiliogr.*, vol. 105, no. 9, pp. 833–839, 2014.
- [4] Z. Kececioglu Draelos, "Cosmetics: An overview," *Curr. Probl. Dermatol.*, vol. March/Apri, pp. 45–64, 1995.
- [5] W. R. Heymann, "Nail cosmetics: Potential hazards," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 57, pp. 1069–1070, 2007.
- [6] M. J. Dahdah and R. K. Scher, "Nail diseases related to nail cosmetics," *Dermatol. Clin.*, vol. 24, pp. 233–239, 2006.
- [7] R. Kornhaber *et al.*, "Cosmetic camouflage improves quality of life among patients with skin disfigurement: A systematic review," *Body Image*, vol. 27, pp. 98–108, 2018.
- [8] Z. D. Draelos, "Cosmetics and skin care products," *Dermatol. Clin.*, vol. 18, no. 4, pp. 557–559, 2000.
- [9] L. C. Becker *et al.*, "Safety Assessment of *Achillea millefolium* as Used in Cosmetics," *Int. J. Toxicol.*, vol. 35, no. 3\_suppl, pp. 5S-15S, Nov. 2016.
- [10] "US4948583A - Cosmetic composition for the treatment of hair, particularly oily hair, based on an extract of yarrow (*Achillea millefolium* L) - Google Patents."
- [11] V. K. Kapoor, J. Dureja, and R. Chadha, "Herbals in the control of ageing," *Drug Discovery Today*, vol. 14, no. 19–20, pp. 992–998, Oct-2009.
- [12] J. A. Wilkinson and A. M. G. Brown, "Horse Chestnut - *Aesculus Hippocastanum*: Potential Applications in Cosmetic Skin-care Products," *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 21, no. 6, pp. 437–447, Dec. 1999.
- [13] T. Aburjai and F. M. Natsheh, "Plants used in cosmetics," *Phyther. Res.*, vol. 17, no. 9, pp. 987–1000, Nov. 2003.
- [14] S. E. Dal'Belo, L. Rigo Gaspar, and P. M. Berardo Gonçalves Maia Campos, "Moisturizing effect of cosmetic formulations containing Aloe vera extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques," *Ski. Res. Technol.*, vol. 12, no. 4, pp. 241–246, Nov. 2006.
- [15] M. P. Germanò *et al.*, "Betula pendula leaves: Polyphenolic characterization and potential innovative use in skin whitening products," *Fitoterapia*, vol. 83, no. 5, pp. 877–882, Jul. 2012.
- [16] V. Kapoor, "Herbal Cosmetics for Skin and Hair care," *Indian J. Nat. Prod. Resour.*, vol. 4, no.



4, pp. 306–314, 2005.

[17] A. Naveed *et al.*, “Evaluation of various functional skin parameters using a topical cream of *Calendula officinalis* extract,” *African J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 5, no. 2, pp. 199–206, 2011.

[18] K. Khedid, M. Ansar, and A. Ibrahim, “antioxidant activities of *Calendula arvensis* flowers,” *J. Mycol. Med.*, 2016.

[19] C. D. Kaur and S. Saraf, “Photochemoprotective activity of alcoholic extract of *Camellia sinensis*,” *Int. J. Pharmacol.*, vol. 7, no. 3, pp. 400–404, 2011.

[20] G. Amit, M. Rishabha, S. T. Prakash, and S. P. Kumar, “Indian Medicinal Plants Used in Hair Care Cosmetics : A Short Review,” *Pharmacogn. J.*, vol. 2, no. 10, pp. 361–364, 2010.

[21] S. S. Kim, J. S. Baik, T. H. Oh, W. J. Yoon, N. H. Lee, and C. G. Hyun, “Biological activities of Korean Citrus *obovoides* and *Citrus natsudaidai* essential oils against acne-inducing bacteria,” *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 72, no. 10, pp. 2507–2513, 2008.

[22] T. S. Thring, P. Hili, and D. P. Naughton, “Anti-collagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants,” *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 9, no. 1, p. 27, Dec. 2009.

[23] E. Chan and C. R. Elevitch, “In brief Species Profiles for Pacific Island Agroforestry [www.traditionaltree.org](http://www.traditionaltree.org) *Cocos nucifera* (coconut),” 2006.

[24] R. Gancarz, K. A. Wilk, A. Jarzycka, and A. Lewin, “Journal of Photochemistry and Photobiology B : Biology Assessment of extracts of *Helichrysum arenarium* , *Crataegus monogyna* , *Sambucus nigra* in photoprotective UVA and UVB ; photostability in cosmetic emulsions q,” vol. 128, pp. 50–57, 2013.

[25] M. Sumiyoshi and Y. Kimura, “Effects of a turmeric extract (*Curcuma longa*) on chronic ultraviolet B irradiation-induced skin damage in melanin-possessing hairless mice,” *Phytomedicine*, vol. 16, no. 12, pp. 1137–1143, Dec. 2009.

[26] A. Pieroni *et al.*, “Ethnopharmacognostic survey on the natural ingredients used in folk cosmetics, cosmeceuticals and remedies for healing skin diseases in the inland Marches, Central-Eastern Italy,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 91, no. 2–3, pp. 331–344, 2004.

[27] F. Hayati and L. Chabib, “Formulation and evaluation of herbal lipsticks from carrot (*Daucus carota* L) extract,” *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 8, no. 3, pp. 403–405, 2016.

[28] R. M. Facino, M. Carini, P. Traldi, B. Pelli, B. Gioia, and E. Arlandini, “Confirmative Assay and Quantitative Determination of,” vol. 14, no. October 1986, pp. 187–194, 1987.

[29] B. Kaurinovic, M. Popovic, and S. Vlaisavljevic, “In Vitro and in Vivo Effects of *Laurus nobilis* L. Leaf Extracts,” pp. 3378–3390, 2010.

[30] M. Akram *et al.*, “*Mentha arvensis* linn.: A review article,” *J. Med. Plant Res.*, vol. 5, no. 18, pp. 4499–4503, 2011.

[31] “US6146637A - Use of an extract from the leaves of *Olea Europea* as an antiradical - Google Patents.”

[32] R. G. Araújo, R. M. Rodriguez-jasso, H. A. Ruiz, M. M. E. Pintado, and C. Noé, “Trends in Food Science & Technology Avocado by-products : Nutritional and functional properties,” vol. 80, no. October 2017, pp. 51–60, 2018.

[33] I. Vermaak, G. P. P. Kamatou, B. Komane-Mofokeng, A. M. Viljoen, and K. Beckett, “African seed oils of commercial importance - Cosmetic applications,” *South African J. Bot.*, vol. 77, no. 4, pp. 920–933, Oct. 2011.

[34] M. Athar and S. M. Nasir, “Taxonomic perspective of plant species yielding vegetable oils used in cosmetics and skin care products,” *African J. Biotechnol.*, vol. 4, no. 1, pp. 36–44, 2005.

[35] R. Suraj, G. Rejitha, J. Anbu, J. Sunilson, K. Anandarajagopal, and P. Promwichit, “In vivo hair growth activity of *Prunus dulcis* seeds in rats,” 2009.

[36] M. F. Dario *et al.*, “Efficacy of *Punica granatum* L. hydroalcoholic extract on properties of dyed hair exposed to UVA radiation,” *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 120, pp. 142–147, Mar. 2013.

[37] L. Barros, A. M. Carvalho, and I. C. F. R. Ferreira, “Exotic fruits as a source of important phytochemicals: Improving the traditional use of *Rosa canina* fruits in Portugal,” *Food Res. Int.*, vol. 44, no. 7, pp. 2233–2236, Aug. 2011.

[38] R. Narayanaswamy and I. S. Ismail, “Cosmetic potential of Southeast Asian herbs: an overview,” *Phytochemistry Reviews*, vol. 14, no. 3. Kluwer Academic Publishers, pp. 419–428, Jun-2015.



[39] C. Bourgeois *et al.*, “L’ortie (*Urtica dioica* L.), une source de produits antioxydants et phytochimiques anti-âge pour des applications en cosmétique,” *Comptes Rendus Chim.*, vol. 19, no. 9, pp. 1090–1100, Sep. 2016.

[40] M. Soto, E. Falqué, and H. Domínguez, “Relevance of Natural Phenolics from Grape and Derivative Products in the Formulation of Cosmetics,” *Cosmetics*, vol. 2, no. 3, pp. 259–276, Aug. 2015.

**TGF-BETA'NIN AKCİĞER KANSERİNDE İMMÜN CEVAPLA İLİŞKİLİ EPİGENETİK  
FAKTÖRLERE ETKİSİ**  
EFFECTS OF TGF-BETA ON IMMUNE RESPONSE RELATED EPIGENETIC FACTORS IN  
LUNG CANCER

**Merve Soyğur**

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp A.D.

**Hakan Küçüksayan**

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Aslınur Sırcan Küçüksayan**

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D.

**Ertan Küçüksayan**

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D.

**ÖZET**

Akciğer kanseri oldukça yaygın bir kanser türü olup hem kadın hem de erkeklerde kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. İmmün sistemin baskılanması kanser tedavilerinin yeterli başarıya ulaşmamasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle bu sürecin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması daha etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için kritiktir. Kanser hücreleri, immün sistem elemanlarının aktivasyonlarını baskılamak için çok farklı mekanizmaları kullanabilmektedir. Bu baskılama kanser hücreleri tarafından T lenfosit hücrelerinin checkpoint molekülleriyle etkileşerek doğrudan yürütülebilir. Çalışmamızda, hücre kültüründe (A549) akciğer kanser hücreleri immün sistemin baskılanmasında önemli bir rol alan TGF- $\beta$  sitokini ile uyarıldı. Hücrelerden izole edilen invazyon ve immüniteyle ilişkili mRNA ekspresyon seviyeleri qPCR ile tespit edildi. Bu uyarım sonucunda A549 hücrelerinden izole edilen immün sistem elemanlarının aktivasyonlarını baskılama fonksiyonu gösteren proteinlerin (E-cad, N-cad, Slug, MMP-2, SATB1, p65, EZH2, CD34) ekspresyonları üzerindeki etkileri araştırıldı. TGF- $\beta$  uyarımı olan hücrelerde E-cad, SATB1, p65, EZH2, CD34 ekspresyon düzeyleri kontrole göre düşerken, N-cad, Slug, MMP-2 ekspresyon düzeyleri kontrole göre yükseldi. Sonuç olarak akciğer kanserinde hastalığın prognozunun değerlendirilmesi yönünden yeni yaklaşımlar sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** TGF- $\beta$ , Akciğer kanseri, immün checkpoint, invazyon.

**ABSTRACT**

Lung cancer is a very common type of cancer, and it is the leading cause of cancer-related deaths in both men and women. Suppression of the immune system plays an important role in the failure of cancer therapies. Therefore, the elucidation of the molecular mechanisms of this process is critical for the development of more effective treatment strategies. Cancer cells can use many different mechanisms to suppress the activation of immune system elements. This suppression can be carried out directly by cancer cells by interacting with the checkpoint molecules of T lymphocyte cells. In our study, (A549) lung cancer cells were stimulated with TGF- $\beta$  cytokine, which plays an important role in the suppression of the immune system. We detected the expression levels of proteins (E-cad, N-cad, Slug, MMP-2, SATB1, p65, EZH2, CD34) that suppress the activation immune system by qPCR. After TGF- $\beta$  stimulation, E-cad, SATB1, p65, EZH2, and CD34 expression levels of the cells decreased compared to control. However, N-cad, Slug, and MMP-2 expression levels increased compared to control. In conclusion, we have presented new approaches to evaluate the prognosis of the disease in lung cancer.

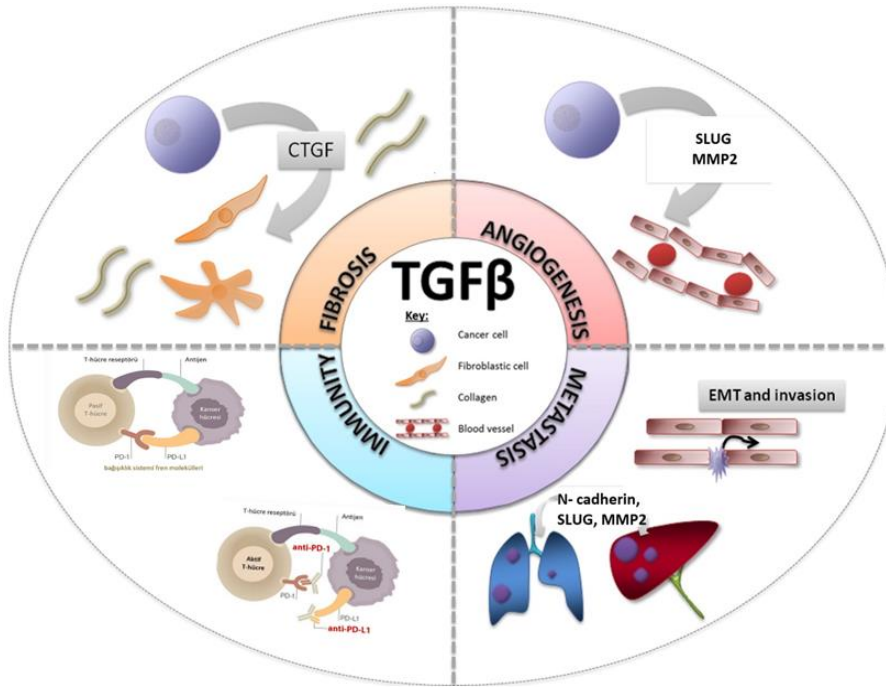
**Key Words:** TGF- $\beta$ , Lung cancer, immune checkpoint, invasion.

**GİRİŞ**

İmmün sistemin en önemli özelliği, normal hücreler arasındaki iletişimin sağlanmasıdır. Normal hücreler farklı yapı veya malign hücre karakteri kazanmaya başladığı anda onu yabancı olarak kabul ederek yok etmeye çalışır. İmmün sistemin normal ve yabancı hücreleri tanıma ve onlara karşı reaksiyon verme özelliği, bazı immün sistem hücreleri üzerinde bulunan kontrol noktası (Checkpoint) molekülleri ile sağlanmaktadır. İmmün cevabın aktive edilmesi, başlatılması veya durdurulması süreçlerinde

checkpoint molekülleri önemli bir rol üstlenmektedir. Normal koşullar altında T hücre cevabı, immün sistemi aktive edici ve inhibe edici birçok sinyalin dengelenmesi ile sağlanır. İnhibe edici sinyalle, daha çok “checkpoint” adını alan T lenfositlerin kontrol noktaları ile birlikte çalışarak immün sistemi baskırlar. Kanser hücreleri, immün sistem hücreleri üzerindeki bu kontrol noktalarını ve aktivasyon yollarını kullanarak immün cevabı baskılayabilmektedir. Bu kontrol noktalarına en güzel örnek CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) ve PD-1 (programmed death 1) hücre yüzey reseptörleridir.

Bu proteinler, immün sistem hücrelerinin diğer hücelere saldırmasını önlemektedirler. Kanser hücreleri de immün sistem hücrelerinin bu özelliğini kullanarak immün sistem saldırısından kendilerini korumaktadırlar. Bazı kanserlerde, bu kontrol noktaları proteinleri hedef alınarak, immün sistemin kanser hücrelerine karşı atağı güçlendirilebilmektedir. Kontrol nokta inhibitörleri, farklı kanser türlerine karşı etkili bulunmuştur ve kanser tedavisinin iyileştirilmesi adına büyük umut vermektedir. TGF- $\beta$ , tümör mikro çevresinde yoğun oranda bulunan ve hem kanser hücrelerinin hem de stromadaki diğer hücreler üzerinde onkogenik ve tümör baskılayıcı olarak da aksiyon gösterebilen çift-yönlü bir sitokindir. Karsinogenezin ilk safhalarında düşük seviyede TGF- $\beta$  salgılanır ve kanser hücreleri üzerinde apoptozu indüklemesi, proliferasyonu inhibe etmek gibi tümör baskılayıcı etkilere sahiptir. Tümör mikro çevresinde anjiyogenez ve immün sistemin baskılanması süreçlerini yönetmektedir [1]. TGF- $\beta$  doğrudan immün sistemin neredeyse tüm hücre tipleri üzerinde aktivasyonlarını inhibe edici etki gösterebilen çok kuvvetli bir sitokindir [2].



Şekil 1. TGF- $\beta$ 'nin ilişkili olduğu olaylar [3].

İmmün sistemin baskılanma mekanizmalarının tüm yönleriyle aydınlatılması, tanı için kolay biyo-belirteçlerin belirlenmesi ve tedavi için etkili stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Kanser hücreleri immün sistem hücrelerini çok çeşitli mekanizmalarla inhibe edebilmektedir. Bu mekanizmalardan biri de tümör mikro çevresinden gelen sinyaller veya hücre içi faktörler ile immün sistem elemanlarının aktivasyonlarını inhibe edebilmeleridir. Çalışmamızda adenokarsinomik A549 akciğer kanseri hücre hattı kullanılmıştır. Bu hücre tipi küçük hücreli akciğer karsinomundan (SCLC) daha az agresif olma ve daha az hızlı yayılma eğiliminde olan, ancak daha yaygın olduğu kanıtlanan, küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu (KHDAK) olarak kategorize edilir. Çalışmamızda kanser hücrelerin immün sistemden kaçışı ve hücrel farklılaşmada öneme sahip olan SATB1 (Special AT-Rich Sequence Binding Protein 1), p65 ( Nuclear Factor NF-Kappa-B P65 Subunit), EZH2 (Enhancer

Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit) ve CD34 hücrel proteinlerinin ekspresyon düzeylerini araştırdık.

### YÖNTEMLER

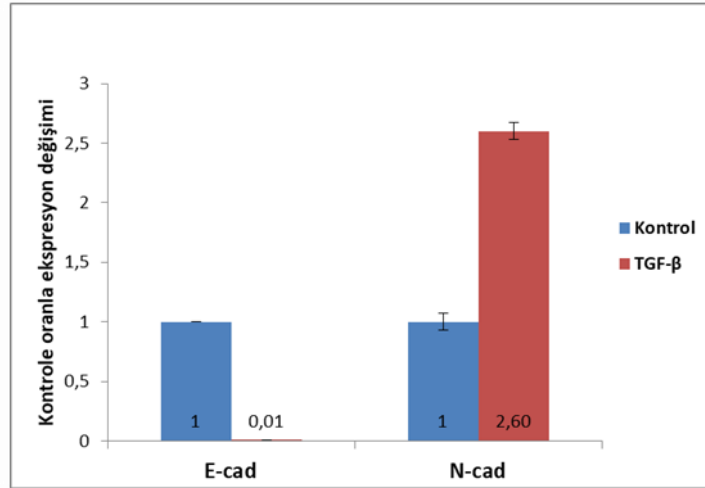
Çalışmamızda TGF- $\beta$ 'ya yanıt veren ve bu konuda model olarak kullanılan akciğer kanser hücre dizileri olan A549 hücre dizileri kullanıldı. Kültür şartları %10 Fetal Bovine Serum ve %0,5'lik penisilin/streptomisin içeren DMEM besi ortamında, 37°C'de, %5 CO<sub>2</sub> ve %95 nemli hava ortamında gerçekleştirildi.

TGF- $\beta$  ile varlığında/yokluğunda 48 saat süresince kültüre edilerek A549 hücrelerinin besiyerlerinden ticari olarak satılan Qiagen miRNeasy kiti kullanılarak üretici firmanın protokolüne göre hücrel total RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Daha sonra total RNA'lerden Qiagen mRNA cDNA Synthesis kiti kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi.

E-cad, N-cad, Slug, MMP2, SATB1, p65, EZH2 ve CD34 mRNAlarının ekspresyon seviyeleri Roche Lightcycler 96 cihazı kullanılarak tespit edildi. qPCR deneylerimiz, Sybergreen qPCR MasterMix kullanılarak gerçekleştirildi. Normalizasyon için, beta-actin mRNA kullanıldı. Real-Time PCR analizleri standart  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  metodu ile fold-change değerleri hesaplanarak gerçekleştirildi.

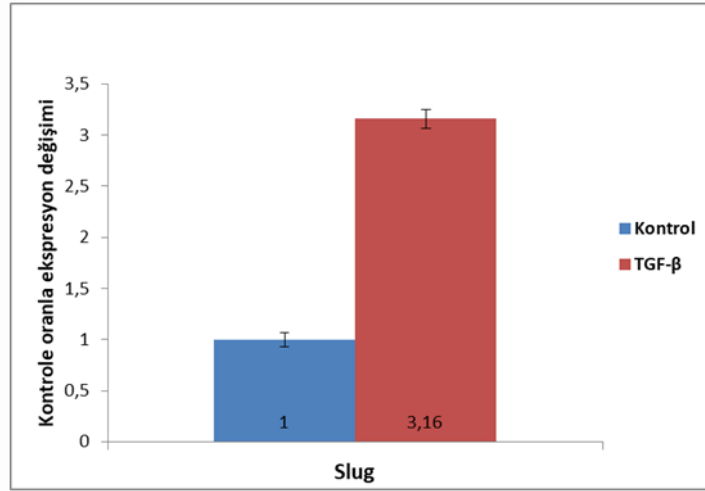
### SONUÇLAR

TGF- $\beta$  indüklü A549 hücrelerindeki E-kaderin ekspresyon düzeyi kontrole göre azaldığı ve N- kaderin ekspresyon düzeyinin kontrole göre arttığı bulundu (şekil 2).



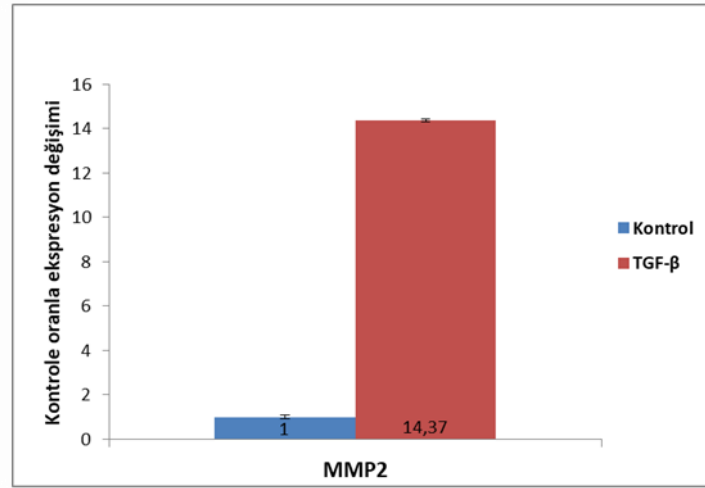
şekil 2. TGF- $\beta$  indüklü A549 hücrelerindeki E- kaderin ve N- kaderin ekspresyon değişimlerinin mRNA düzeyinde tespit edilmesi

TGF- $\beta$  indüklü A549 hücrelerindeki Slug ekspresyon düzeyleri kontrole göre arttığı bulundu (şekil 3).



şekil 3. TGF-β indüklü A549 hücrelerindeki Slug ekspresyon değişimlerinin mRNA düzeyinde tespit edilmesi

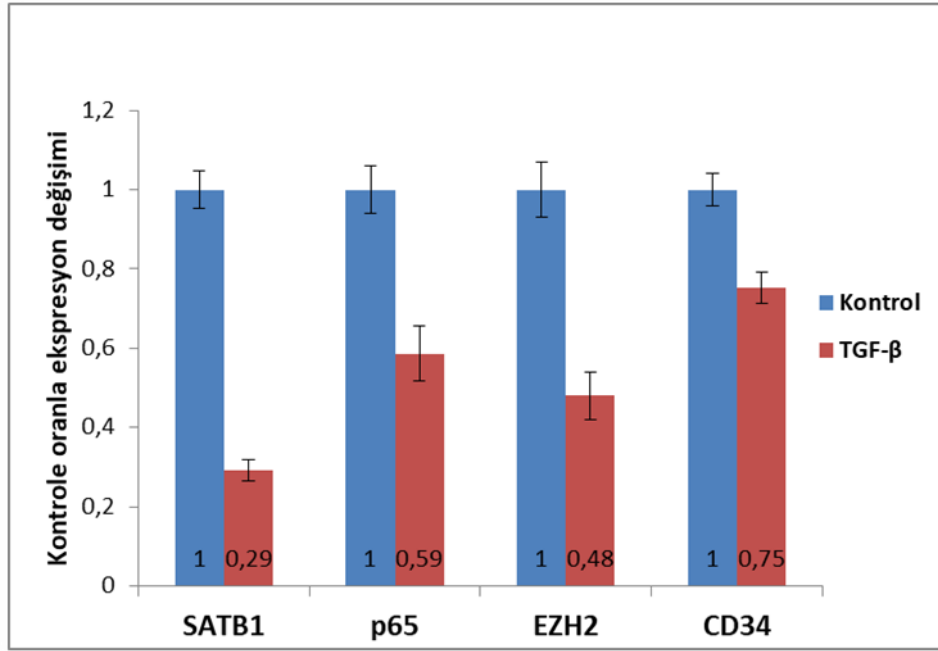
TGF-β indüklü A549 hücrelerindeki MMP2 ekspresyon düzeyleri kontrole göre arttığı bulundu (şekil 4).



şekil 4. TGF-β indüklü A549 hücrelerindeki MMP2 (Matrix Metallopeptidase 2) ekspresyon değişimlerinin mRNA düzeyinde tespit edilmesi

TGF-β indüklü A549 hücrelerindeki SATB, p65, EZH2 ve CD34 ekspresyon düzeyleri kontrole göre azaldığı bulundu (şekil 5).



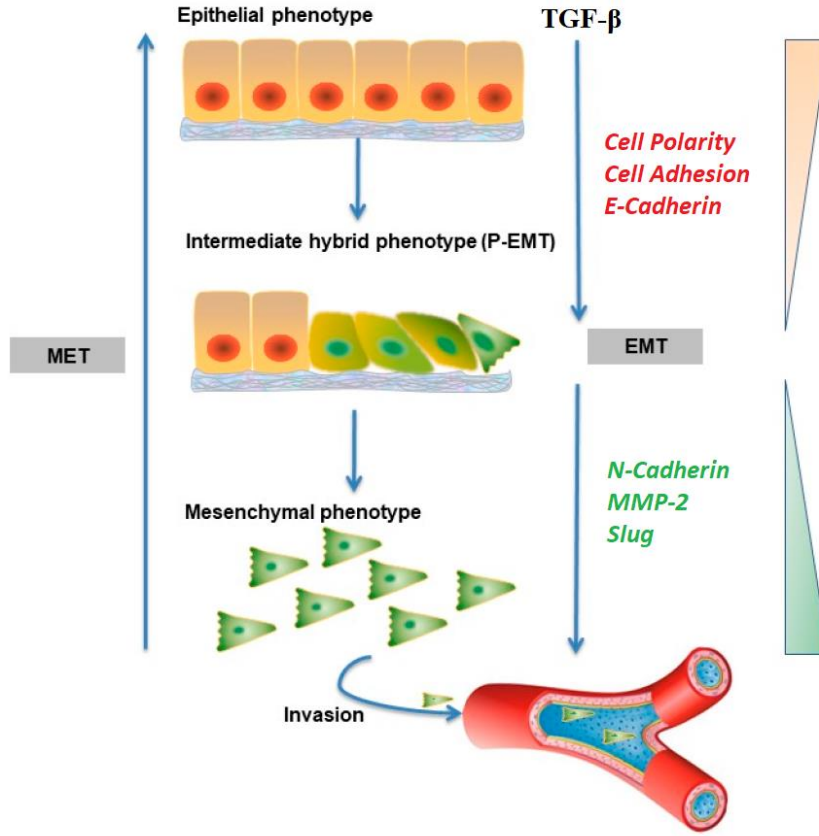


şekil 5. TGF- $\beta$  indüklü A549 hücrelerindeki SATB1, p65, EZH2 ve CD34 ekspresyon değişimlerinin mRNA düzeyinde tespit edilmesi

#### TARTIşMA

TGF- $\beta$  sinyal yolağının akciğer dahil olmak üzere neredeyse tüm kanser türlerinin proliferasyonu, apoptozu, invazyonu, immün sistemden kaçışı, kemoterapi ve immünoterapiye karşı gelişen direnç gibi birçok biyolojik süreçte merkezi bir rol üstlendiği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte TGF- $\beta$  sinyal yolağında gerek düzenleyici gerekse de fonksiyonel role sahip çeşitli moleküller ile ilişkilidir.

TGF- $\beta$  sinyal yolağı, adenokarsinomaların metastazları için kanser hücrelerinin primer tümör bölgesinden invazyon ile ayrılmasına olanak sağlayan Epiteyal-Mezenkimal Transisyon (EMT) sürecinin indüklenmesinde büyük bir rol oynamaktadır (şekil 6). Epiteyal hücre davranışında, doku oluşumunda ve kanserin baskılanmasında önemli rol oynayan kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon molekülü olan E-kaderine aittir. Akciğer kanserinde TGF- $\beta$  uyarımı epiteyal polarizasyon için kritik önemi olan E-kaderin düzeylerini baskımlarken mezenkimal belirteç olan N-kaderin düzeylerini arttırdı. Akciğer kanserlerinde, E-Kaderin ekspresyon kaybı veya sitoplazmik kısmında fosforilasyonundaki bozukluk nedeniyle epiteyum hücreleri hareketlilik kazanır ve lokal yayılmada artış gözlenir. E-kaderin eksikliği invazif karakterin oluşmasına neden olur [4].



Şekil 6. TGF-β'nin karsinogenezin evrelerinde kanser hücrelerinde ve tümör mikro çevresi üzerinde göstermiş olduğu etkiler [5].

Nöral hücre adezyon molekülü N-kaderin, göçte önemli bir rol oynar. N-kaderin epitel hücrelerde ekspresyonu, morfolojide fibroblastik bir fenotipte değişikliklere neden olarak hücreleri daha hareketli ve istilacı hale getirir [6]. Çalışmamızda TGF-β uyarımı N- kaderin seviyelerinin yükselmesiyle hücrelerin invazyon fenotiplerini daha da arttırdığını gösterdik. Slug, EMT süreci kanser hücrelerinin epitelyal primer tümör kütlelerinden ayrılmalarını sağlayan ve uzak organlara metastaz yapmalarını sağlayan transkripsiyon faktörüdür. Çalışmamızda TGF-β uyarımı Slug seviyelerinin yükselmesiyle hücrelerin invazyon fenotiplerini daha da arttırdığını gösterdik. Matriks metaloproteinazları (MMP), hücre dışı matrisin çoklu bileşenlerini parçalayan proteolitik enzimler ailesidir. MMP'leri ekspresyon düzeylerinin artışı tümör invazyonu, neo-anjiyogenez ve metastaz ile ilişkilidir[7]. Çalışmamızda bir metaloproteinaz olan MMP2 ekspresyon seviyelerinin TGF-β uyarımı ile arttığını bulduk. Dolayısıyla TGF-β'nin A549 hücrelerinde EMT sürecinin başarılı bir şekilde indüklendiği gösteren bulgularımız literatür ile uyumludur [8].

İmmün sistem hücrelerindeki çeşitli sinyal yollarının ve epigenetik faktörlerin aktivasyonları immün cevabın baskılanmasında rol oynamaktadırlar. TGF-β sinyal yolağının aktivasyonu hem kanser hücrelerinin immün sistemden kaçış mekanizmalarına hem de immün sistem hücrelerinin aktivasyonlarının baskılanmasında kritik rol oynamaktadırlar. Bununla birlikte TGF-β, hücrede immün cevabın kontrolünde görev alan çeşitli epigenetik faktörler ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonlarını ve aktivasyonları üzerinde düzenleyici bir role sahiptir. Bu epigenetik faktörler arasında SATB1, p65, EZH2 ve CD34 proteinleri immün sistem hücrelerinin aktivasyonları ve farklılaşmalarını regüle etme yeteneğine sahiptir [9-11]. Ancak, kanser hücrelerinin TGF-β aracılı immün sistemden kaçışlarındaki ve immün sistem hücrelerinin baskılama süreçlerinde bu epigenetik faktörlerinin rolü belirsizdir. Dolayısıyla amacımız TGF-β'nin akciğer kanser hücrelerindeki SATB1, p65 ve EZH2 epigenetik faktörlerinin ekspresyon seviyeleri üzerindeki olası etkilerini aydınlatmaktır. qPCR sonuçlarımıza göre, TGF-β ile uyarılan A549 hücrelerinde SATB1 ekspresyonunu dramatik bir şekilde

baskılandığı gözlenirken, p65, EZH2 ve CD34 gen ekspresyonlarının ise kısmi ölçüde azaldığını gözlemledik.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, SATB1 proteininin T hücrelerinin PD1'nin önemli bir regülatörü olarak immün cevabın kontrolüne katkı sağladığı tespit edilmiştir [11]. Sonuç olarak, yapmış olduğumuz çalışma ile TGF- $\beta$ 'nin SATB1 ekspresyonunu baskılayarak akciğer kanser hücrelerinin immün sistemden kaçış mekanizmalarında rol oynayabileceğini göstermektedir.

### BİLGİLENDİRME

Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (ALKÜ-BAP) Koordinatörlüğü tarafından 2019-04-01-MAP01 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. ALKÜ-BAP Koordinatörlüğünün vermiş olduğu destek için teşekkür ederiz.

### KAYNAKLAR

- [1] Roberts AB, Wakefield LM. The two faces of transforming growth factor  $\beta$  in carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003;100(15):8621-8623.
- [2] Santarpia M, González-Cao M, Viteri S, Karachaliou N, Altavilla G, Rosell R. Programmed cell death protein-1/programmed cell death ligand-1 pathway inhibition and predictive biomarkers: understanding transforming growth factor-beta role. *Translational Lung Cancer Research* 2015;4(6):728-742.
- [3] Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Cohen R, Cros J, Faivre S, Raymond E, de Gramont A. Targeting the TGFbeta pathway for cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2015;147:22-31.
- [4] Saito A, Horie M, Nagase T. TGF-beta Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2018;19(8).
- [5] Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF-beta-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Metastasis. *Int J Mol Sci* 2019;20(11).
- [6] Derycke LD, Bracke ME. N-cadherin in the spotlight of cell-cell adhesion, differentiation, embryogenesis, invasion and signalling. *Int J Dev Biol* 2004;48(5-6):463-76.
- [7] Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes. *Mol Cancer Ther* 2018;17(6):1147-1155.
- [8] Wu DM, Deng SH, Liu T, Han R, Zhang T, Xu Y. TGF-beta-mediated exosomal lnc-MMP2-2 regulates migration and invasion of lung cancer cells to the vasculature by promoting MMP2 expression. *Cancer Med* 2018;7(10):5118-5129.
- [9] DuPage M, Chopra G, Quiros J, Rosenthal WL, Morar MM, Holohan D, Zhang R, Turka L, Marson A, Bluestone JA. The chromatin-modifying enzyme Ezh2 is critical for the maintenance of regulatory T cell identity after activation. *Immunity* 2015;42(2):227-238.
- [10] Jin X, Ding D, Yan Y, Li H, Wang B, Ma L, Ye Z, Ma T, Wu Q, Rodrigues DN and others. Phosphorylated RB Promotes Cancer Immunity by Inhibiting NF-kappaB Activation and PD-L1 Expression. *Mol Cell* 2019;73(1):22-35 e6.
- [11] Stephen TL, Payne KK, Chaurio RA, Allegrezza MJ, Zhu H, Perez-Sanz J, Perales-Puchalt A, Nguyen JM, Vara-Ailor AE, Eruslanov EB and others. SATB1 Expression Governs Epigenetic Repression of PD-1 in Tumor-Reactive T Cells. *Immunity* 2017;46(1):51-64.

**THE ROLE OF ADENOSINE A<sub>2A</sub> RECEPTORS IN THE NUCLEUS ACCUMBENS DURING  
MORPHINE WITHDRAWAL**  
ADENOZİN A<sub>2A</sub> RESEPTÖRLERİNİN MORFİN YOKSUNLUĞUNDA *NUCLEUS  
ACCUMBENS*'DEKİ ETKİLERİ

**Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU**

Department of Pharmacology, University of Tekirdag Namik Kemal Faculty of Medicine, Tekirdag, Turkey

**ÖZET**

Opioidler kuvvetli antinosiseptif etkileri nedeniyle şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan ajanlardır. Opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösteren bu maddelere tekrarlanan maruziyet fiziksel bağımlılığa, aynı etkiyi elde etmek için daha yüksek doz kullanımına, yani toleransa, kullanıma ara verildiğinde ise yoksunluk sendromuna yol açmaktadır. Opioid bağımlılığı ve yoksunluğunun altında yatan mekanizmalar tam bilinmemekle birlikte mezokortikolimbik dopaminerjik sistem, özellikle de *nucleus accumbens* (NAc) bölgesi ve nörotransmitter olan dopamin kritik role sahiptir. Dopaminerjik sistemin yanı sıra noradrenerjik sistem de bu mekanizmalara katkıda bulunmaktadır.

Adenozin vücutta yaygın bulunan ve inhibitör etki gösteren nöromodülatör maddedir. Santral etkilerinden sorumlu reseptörlerinden biri NAc bölgesinde de dağılım gösteren adenozin A<sub>2A</sub> reseptörüdür. Adenozin reseptörleri direkt veya dolaylı yollarla hem opioid bağımlılığında hem de yoksunluğunda rol oynamaktadır.

Biz bu çalışmada adenozin A<sub>2A</sub> reseptör antagonisti olan SCH58261'i üç farklı dozda NAc bölgesine uygulayarak naloksonla tetiklenmiş morfin yoksunluğu sırasında yoksunluk bulguları, NAc bölgesindeki dopamin ve noradrenalin düzeyleri ve lokomotor aktivite davranışı üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışmada dört grup, her grupta sekiz hayvan olmakla toplam otuz iki adet erkek *Sprague Dawley* sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanların bir haftalık alışma döneminden sonra standart stereotaksik cerrahi uygulanarak NAc bölgelerine bilateral kanüller yerleştirilmiştir. Bir haftalık iyileşme sürecinden sonra hayvanlara 48 saat ara ile toplam üç adet 75 mg (225 mg) morfin peleti implante edilerek morfin bağımlılığı geliştirilmiştir. Deney gününde hayvanlara grubuna uygun olarak bilateral 250 nl hacminde 1 µM, 2 µM veya 4 µM SCH58261 ya da DMSO (kontrol grubu) mikroenjeksiyonu yapılmış, devamında intraperitoneal nalokson uygulanarak yoksunluk sendromu tetiklenmiştir.

Naloksonla tetiklenen morfin yoksunluğu öncesi NAc bölgesine lokal uygulanan SCH58261 (1 µM ve 2 µM), kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Gellert-Holtzman yoksunluk skalasını baskılamıştır (p<0.01). 2 µM SCH58261 mikroenjeksiyonu NAc bölgesindeki dopamin (p<0.01) düzeylerini, 2 µM ve 4 µM SCH58261 mikroenjeksiyonu ise noradrenalin düzeylerini (p<0.05) artırmıştır. Naloksonla tetiklenen morfin yoksunluğu öncesi NAc bölgesine lokal uygulanan SCH58261 lokomotor aktivite davranışlarında anlamlı değişiklik yapmamıştır.

Bu çalışmada NAc bölgesine lokal uygulanan adenozin A<sub>2A</sub> reseptör antagonisti doza bağımlı olarak naloksonla tetiklenmiş morfin yoksunluk bulgularını baskılamış, NAc bölgesindeki hem dopamin hem de noradrenalin seviyelerini artırmıştır. Bu sonuçlar adenozinerjik sistemin morfin yoksunluğunda rol oynadığını ve yoksunluk tedavisinde potansiyel bir mekanizma olarak araştırılması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** opioid, SCH58261, davranış, dopamin, noradrenalin

**ABSTRACT**

Opioids are agents used in the management of severe pain due to their strong antinociceptive effects. Repeated exposure to these substances that act by binding to opioid receptors leads to physical dependence, higher dose use to achieve the same effect, i.e. tolerance, and withdrawal syndrome when

use is discontinuation. Although the mechanisms underlying opioid dependence and withdrawal are not fully understood, the mesocorticolimbic dopaminergic system, particularly the nucleus accumbens region and dopamine, has a critical role as neurotransmitters. In addition to the dopaminergic system, the noradrenergic system also contributes to these mechanisms.

Adenosine is a neuromodulatory substance that is common in the body and has an inhibitory effect. One of the receptors responsible for central effects are adenosine A<sub>2A</sub> receptors, which are also located in the nucleus accumbens region. Adenosine receptors play a role in both opioid dependence and opioid abstinence either directly or indirectly.

The aim of this study was to investigate the effects of selective A<sub>2A</sub> receptor antagonist SCH58261, locally injected into the nucleus accumbens, on withdrawal symptoms, dopamine and noradrenaline levels in nucleus accumbens, and locomotor activity, during naloxone precipitated withdrawal in morphine dependent rats.

Thirty-two male Sprague Dawley rats were used in the study, with four groups and eight animals in each group. After a week of acclimation of the rats, standard stereotaxic surgery was performed and bilateral cannulas were placed in the nucleus accumbens regions. After a week of recovery, animals were implanted with a total of three morphine pellets (225 mg) every 48 hours, thereby improving morphine dependence. On the day of the experiment, 1 µM, 2 µM or 4 µM SCH58261 or DMSO (control group) microinjection was performed in a bilateral 250 nl volume, and then naloxone was administered intraperitoneally to trigger morphine withdrawal.

The local administration of SCH58261 (1 µM and 2 µM, bilateral 250 nl) prior to naloxone-induced morphine withdrawal suppressed the Gellert–Holtzman withdrawal scale compared to the control group (p <0.01). 2 µM SCH58261 microinjection increased dopamine (p <0.01) and noradrenaline (p<0.05) concentrations, 4 µM SCH58261 microinjection increased noradrenaline concentrations in the nucleus accumbens region (p<0.05). Locally administered SCH58261 did not significantly alter the locomotor activity behavior in the morphine withdrawal induced by naloxone.

In this study, adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonist locally applied to the nucleus accumbens region suppressed naloxone-induced morphine withdrawal signs and increased both dopamine and noradrenaline levels in the same region, in a dose-dependent manner. These results show that the adenosinergic system plays a role in morphine abstinence and should be investigated as a potential mechanism in the treatment of withdrawal.

**Keywords:** opioid, SCH58261, behavior, dopamine, noradrenaline

### Giriş

Opioidler kuvvetli antinosiseptif etkileri nedeniyle şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan ajanlardır. Santral sinir sisteminin (SSS) yanı sıra gastrointestinal ve genitoüriner sistem gibi periferik dokularda dağılım gösteren klasik opioid reseptörlerine (µ, δ, κ) bağlanarak agonistik etki oluşturmaktadır [1, 2]. Opioidler doğal yolla *Papaver somniferum L.* bitkisinden veya sentetik yolla laboratuvar ortamında üretilebilmektedir. Kuvvetli analjezik etkili ajanlar olsalar da tekrarlanan maruziyet sonucu gelişen bağımlılık, aynı etkiyi elde etmek için daha yüksek doz tercihi (tolerans gelişimi), kullanıma ara verildiğinde ise yoksunluk sendromu oluşturma gibi durumlar kullanımlarını sınırlamaktadır.

Tekrarlanan opioid kullanımı DSM IV-TR’de (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*) ‘opioid kötüye kullanımı ve opioid bağımlılığı’ olarak tanımlanmış, DSM-5’de (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) ‘opioid kullanım bozukluğu’ olarak güncellenmiştir [3, 4]. Tolerans geliştiği için toksik dozlarda bile kullanım söz konusu olmakta, bu da morbidite ve mortalite riskinde artışa yol açmaktadır.



Tekrarlanan opioid alımı SSS'de değişikliklere, kısacası nöroadaptasyon mekanizmalarının devreye girmesine neden olmaktadır. Opioid bağımlılığında ventral tegmental alandan (VTA) başlayan, NAc ve medial prefrontal kortekse uzanan mezokortikolimbik dopaminerjik sistem aktive olmakta, NAc bölgesinde dopamin (DA) düzeyi artmakta, opioid alımı devam ettiği sürece de DA düzeyi yüksek seviyelerde tutulmaktadır [5, 6]. Opioid yoksunluğunda ise NAc'de artan DA düzeyi düşmekte, yoksunluk bulguları ortaya çıkmaktadır [7]. Opioid bağımlılığı ve yoksunluğunda DA önemli rol oynasa da GABA, nitrik oksit, P maddesi gibi farklı nöromodulator ve mekanizmaların rolünü gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [8-10]. Ayrıca *locus coeruleus* ve *nucleus tractus solitarius*'dan başlayan VTA'ya doğru uzanan noradrenerjik sistem ve noradrenalinin (NA) yoksunluk sendromuna katkısı bilinmektedir [11].

Adenozin vücutta yaygın bulunan ve inhibisyon yapan nöromodulator maddedir [12]. ATP ve S-adenozil homosisteinden üretilmektedir [13, 14]. Vücutta dört tip reseptörü bulunsa da SSS üzerindeki etkilerinden sadece ikisi ( $A_1$  ve  $A_{2A}$ ) sorumlu tutulmaktadır. Adenozin  $A_{2A}$  reseptörleri NAc'in yanı sıra striatum ve olfaktor tüberkülda yaygın dağılım göstermektedir [15]. Daha önce yapılan çalışmalara göre adenozin  $A_{2A}$  reseptörü NAc ve striatumda DA salınımını etkilemektedir [16, 17]. Adenozin  $A_{2A}$  reseptör antagonistlerinin yoksunluk sendromunda etkileri daha önce araştırılmıştır. Fakat bu çalışmalarda  $A_{2A}$  reseptör antagonistleri sistemik uygulanmış ve sonuçlar çelişkili bulunmuştur: yoksunluk bulgularının bazılarında artışa [18], bazılarında baskılanmaya [19, 20] yol açarken, bazılarını etkilememiştir [21].  $A_{2A}$  reseptör antagonistleri *in vitro* çalışmalarda yoksunluk bulgularını azaltmıştır [22, 23]. Daha önce yapılan mikrodializ çalışmasında ise sistemik uygulanan  $A_{2A}$  reseptör antagonisti opioid yoksunluğunda beklenen DA düzeyinin azalmasını engellemiştir [19].

Bu çalışmada, selektif adenozin  $A_{2A}$  reseptör antagonisti olan SCH58261'in NAc bölgesine uygulanmasının naloksonla tetiklenen morfin yoksunluğu sendromunda yoksunluk bulguları, NAc'de DA ve NA düzeyleri ve lokomotor aktivite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

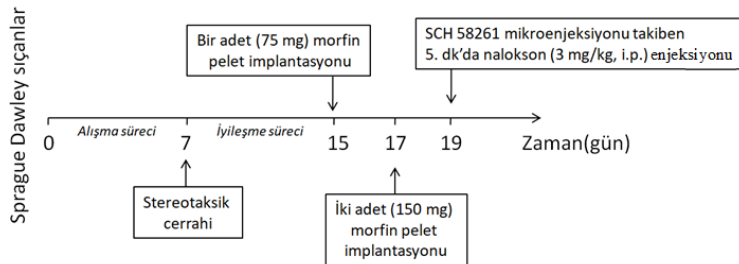
## Gereç ve yöntem

### Hayvanların Özellikleri

Çalışmamızda 4-6 aylık, 250-300 g ağırlığında 32 adet erkek *Sprague Dawley* sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Hayvanlar sabit ısı ( $21\pm 3^\circ\text{C}$ ) ve nem ( $50\pm 5\%$ ) kontrolünde, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne uygun ortamda barındırıldı, 24 saat sınırsız su ve standart yeme ulaşımları sağlandı.

### Stereotaksik Cerrahi

Tüm sıçanlara 100 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin (i.p.) anestezisi altında standart stereotaksik cerrahi prosedürü uygulandı. Tüm hayvanların NAc bölgesine, bregma noktası referans alınarak, AP +1.6 mm, ML  $\pm 2.6$  mm ve DV -6.8 mm, 10 derece açı ile [24] bilateral kanüller (C313; Plastics-One, Roanoke, VA) yerleştirildi ve hayvanlar bir hafta iyileşme sürecine bırakıldı. Deney prosedürü ve grup bilgileri şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1. Deney prosedürü şeması

#### Morfin bağımlılığı ve yoksunluğu geliştirme protokolü

İyileşme sürecinden sonra SCH58261 1µM, 2µM ve 4µM gruplarında hafif eter anestezisi altında (15. Gün) bir adet (75 mg), iki gün sonra (17. Gün) iki adet (150 mg) yavaş salımlı morfin peletleri cilt altına implante edildi. Kontrol grubunda morfin peletleri yerine plasebo peletler kullanıldı. Son işlemde 48 saat sonra (19. Gün) NAc'e lokal enjeksiyonlar uygulandı. Enjeksiyonlardan sonra 5. dakikada 3 mg/kg nalokson i.p. uygulanarak yoksunluk sendromu tetiklendi.

#### Lokomotor Aktivite Ölçümleri

Lokomotor Aktivite (LMA) ölçümleri LMA cihazı (AMS 9701, Commat Ltd., İstanbul, Türkiye) ile 15 dakika süre ile yapıldı. LMA ölçümleri sırasında stereotipik, ambulatuvar, horizontal ve vertikal hareket sayısı, ayrıca toplam kat edilen mesafe kaydedildi.

#### Yoksunluk bulgularının değerlendirilmesi

LMA ölçümleri ile eş zamanlı yapıldı ve modifiye Gellert-Holtzman yoksunluk skalasına göre değerlendirildi. Sayılabilir bulgulardan ağırlık kaybı (her %1 ağırlık kaybı için 1), sıçrama sayısı (1-4 için 1, 5-9 için 2, >10 için 3), ıslak köpek silkinmesi (1-2 için 2, >3 için 4); işaretlenebilir bulgulardan karın germe (2), diyare (2), dış gıcırdatma (2), irritabilite (3) kullanıldı [25].

#### Homojenat oluşturma prosedürü

Deney bitiminde hayvanlar giyotin ile dekapite edildi ve NAc izole edildi [26]. İzole edilen her 1 mg doku örneğine 10 µL olacak şekilde 0.1 N perklorik asit ilave edildi ve homojenat haline getirildi. Devamında santrifuj (4°C, 18.000 devir/dk, 15 dk) edilerek üst faz toplandı ve analiz gününe kadar -80°C'de saklandı.

#### Dopamin ve noradrenalin analizleri

Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografi (HPLC) sistemi ile gerçekleştirildi. Sistem izokratik pompa (Jasco PU 980, Tokyo, Japonya), manuel enjeksiyon valfi (Rheodyne 7725i, 20 µl loop), C18 kolonu (ACE marka uzunluğu 15 cm, çapı 4.6 µm ve por genişliği 5 µm), elektrokimyasal dedektör (GBC LC 1260, Avustralya), referans elektrod (Ag/AgCl<sub>2</sub>, 700 mV) ve bir bilgisayardan (yazılım: Borwin Chromatograph, version 1.2, France) oluşmaktadır. Mobil faz % 6 oranında asetonitril, % 94 oranında 75 mmol/L sodyum fosfat, 50 mmol/L EDTA, 1 mmol/L oktil sodyum sülfat içeren ve pH 4 olacak şekilde ayarlanarak kullanılmıştır. Mobil faz kolondan 0.9 ml/dk hızında akıtıldı, örnekler ise sisteme 20 µl hacminde manuel enjekte edildi. Standartların hazırlanmasında dopamin hidroklorür (Sigma-H8502) ve noradrenalin bitartarat (Sigma-407453) kullanıldı.

#### Maddeler ve Enjeksiyonlar

SCH58261 (*5-amino-2-(2-furyl)-7-phenylethyl-pyrazolo[4, 3-e]-1, 2, 4-triazolo[1,5-c]pyrimidine*, Sigma-S4568) ve nalokson hidroklorür dihidrat (Sigma-N7758) önce dimetil sülfoksit (DMSO) solüsyonunda, devamında serum fizyolojikte çözülerek hazırlandı. Tedavi gruplarındaki hayvanlara grubuna uygun şekilde 1µM, 2µM ve 4µM SCH58261, kontrol grubundaki hayvanlara ise DMSO NAc bölgesine bilateral ve 250 nl hacminde uygulandı.

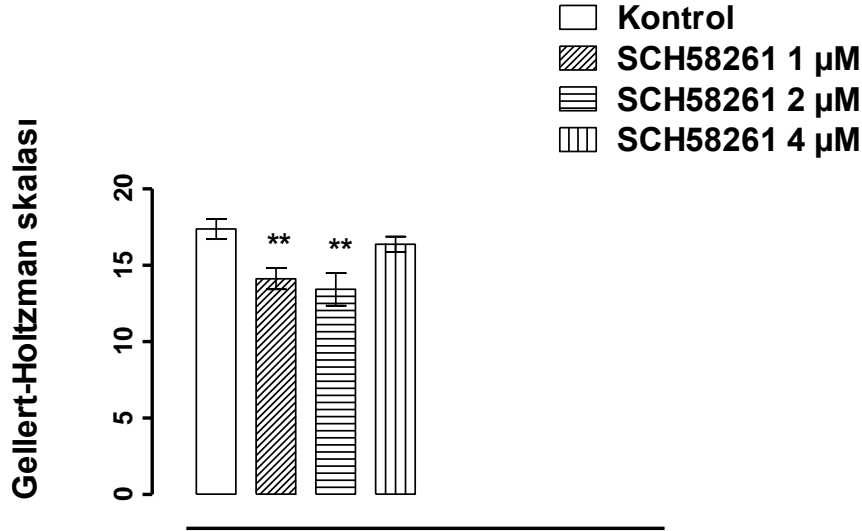
#### Verilerin Analizi

Elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Veriler GraphPad Prism 5.03 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Yoksunluk bulgularının analizinde tek yönlü varyans analizi ve post-hoc Dunnett's testi, LMA ve HPLC analizlerinde ise tek yönlü varyans analizi ve post-hoc Bonferroni testi uygulanarak incelenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda p<0.05 ve p<0.01 anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

#### **Bulgular**

##### Modifiye Gellert-Holtzman skalası

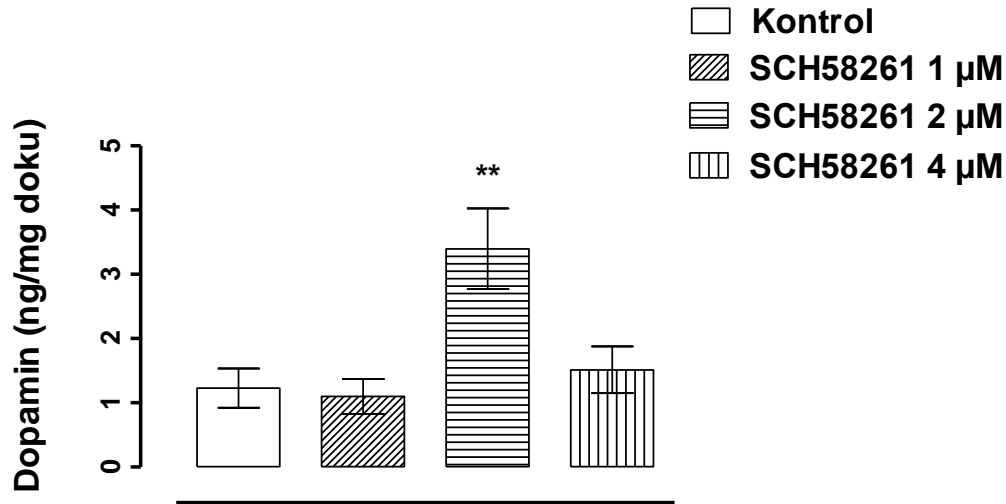
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SCH58261 1µM (14.13±0.69) ve 2 µM (13.43±1.07) uygulanan gruplarda yoksunluk bulguları anlamlı bulunurken (p<0.01) SCH58261 4 µM (16.38±0.50) uygulanan grupta değişiklik saptanmadı (p>0.05, Şekil 2).



Şekil 2. SCH58261 1 µM, 2 µM ve 4 µM uygulamalarının modifiye Gellert-Holtzman yoksunluk skalası üzerine etkileri (\*\*p<0.01)

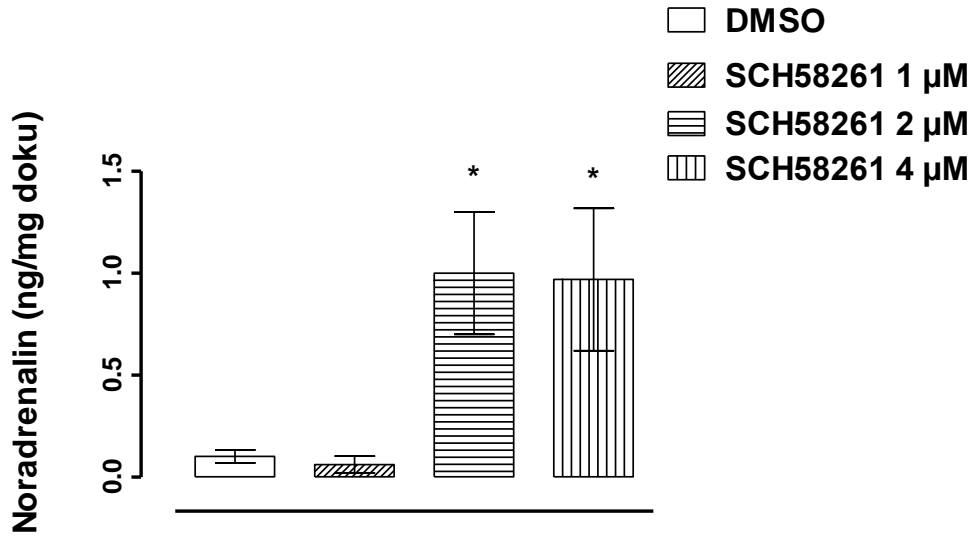
#### NAc'deki dopamin ve noradrenalin düzeyleri

NAc'de DA düzeyi SCH58261 2 µM (3.40±0.63) grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı bulunurken (p<0.01), SCH58261 1 µM (1.10±0.27) ve 4 µM (1.51±0.36) gruplarında değişiklik saptanmadı (p>0.05, Şekil 3).



Şekil 3. SCH58261 1 µM, 2 µM ve 4 µM uygulamalarının naloksonla tetiklenen morfin yoksunluğunda NAc bölgesindeki dopamin düzeyi üzerine etkileri (\*\*p<0.01).

NAc'de NA düzeyi SCH58261 2 µM (1.00±0.30) ve 4 µM (0.97±0.35) gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı bulunurken (p<0.05), SCH58261 1 µM (0.06±0.04) grubunda değişiklik saptanmadı (p>0.05, Şekil 4).



Şekil 4. SCH58261 1 µM, 2 µM ve 4 µM uygulamalarının naloksonla tetiklenen morfin yoksunluğunda NAc bölgesindeki noradrenalin düzeyi üzerine etkileri (\*p<0.05).

#### Lokomotor aktivite ölçümleri

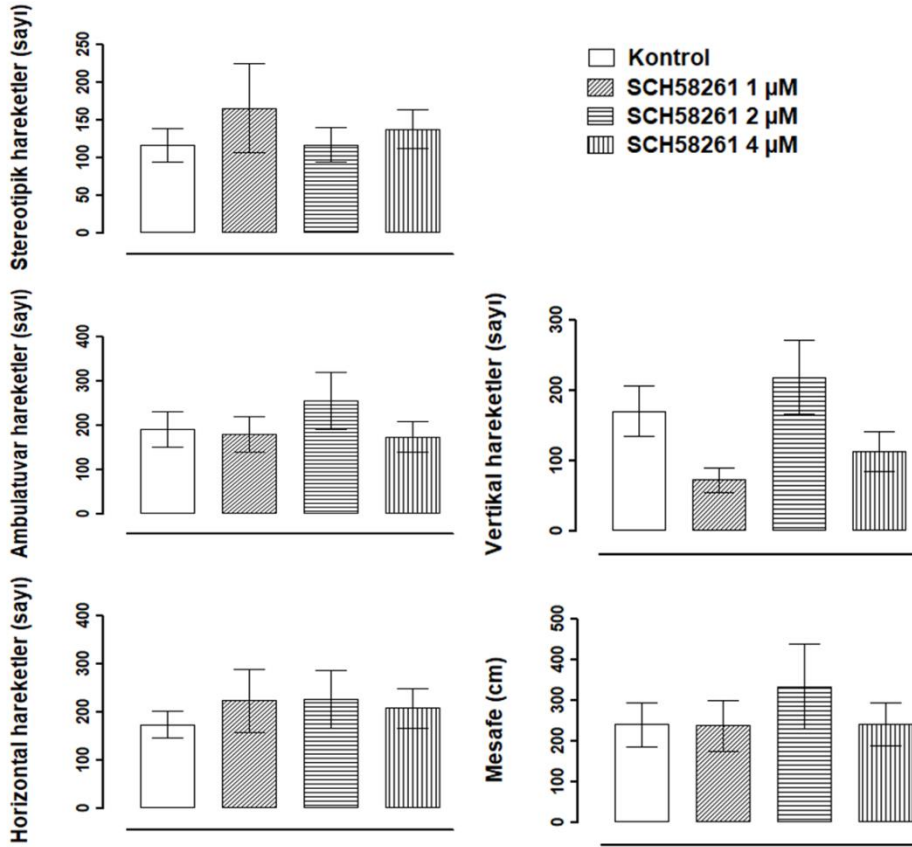
*Stereotipik hareketler:* SCH58261 1 µM (165.30±59.15), 2 µM (116.80±22.43) ve 4 µM (137.70±25.66) gruplarında kontrol grubuna (116.30±21.83) oranla anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05, Şekil 5).

*Ambulatuvar hareketler:* SCH58261 1 µM (178.20±39.96), 2 µM (254.50±65.02) ve 4 µM (173.50±34.83) gruplarında kontrol grubuna (190.20±40.08) oranla anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05, Şekil 5).

*Horizontal hareketler:* SCH58261 1 µM (222.90±65.29), 2 µM (226.10±60.02) ve 4 µM (207.80±41.22) gruplarında kontrol grubuna (172.80±27.57) oranla anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05, Şekil 5).

*Vertikal hareketler:* SCH58261 1 µM (72.23±17.32), 2 µM (218.50±53.21) ve 4 µM (112.70±27.91) gruplarında kontrol grubuna (169.70±35.67) oranla anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05, Şekil 5).

*Toplam kat edilen mesafe:* SCH58261 1 µM (237,10±62,24), 2 µM (333.70±105.50) ve 4 µM (240.50±52.17) gruplarında kontrol grubuna (239.90±54.01) oranla anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05, Şekil 5).



Şekil 5. SCH58261 1 μM, 2 μM ve 4 μM uygulamalarının naloksonla tetiklenen morfin yoksunluğunda lokomotor aktivite üzerine etkileri.

### Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda elde edilen ilk bulgu NAc'e lokal uygulanan A<sub>2A</sub> reseptör antagonistinin yoksunluk bulgularını yüksek dozda etkilemezken, düşük ve orta dozlarda baskılamasıdır. Daha önce A<sub>2A</sub> reseptör antagonistlerinin yoksunluk bulguları üzerine etkilerini araştıran *in vitro* çalışmalarda baskılanma [21, 22], *in vivo* çalışmalarda ise sistemik uygulama sonrasında baskılanma, artış ve etkisizlik gözlenmiştir [18-21]. A<sub>2A</sub> reseptörleri diğer adenosin reseptörleri gibi vücutta yaygın dağılım göstermektedir, dolayısıyla sistemik uygulanan A<sub>2A</sub> reseptör antagonistleri selektivite kaybına uğramakta, kan-beyin bariyerini geçen ve beyin-ödül merkezine ulaşan konsantrasyonları azalmaktadır [27]. Bu çalışmada elde edilen bulgular *in vitro* çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. A<sub>2A</sub> reseptörleri adenilat siklaz enzimini etkilemektedir: bu reseptörlerin uyarılması enzimin aktivitesini artırmakta, antagonize edilmesi ise azaltmaktadır [27]. Opioid yoksunluğunda adenilat siklaz enziminde hiperaktivite görüldüğünden A<sub>2A</sub> reseptörlerinin yoksunluk mekanizmasındaki rolü tartışılmazdır [28]. Bu çalışmada uyguladığımız SCH58261'in morfin yoksunluk bulgularını doza bağlı olarak baskılaması adenilat siklaz enzimidaki hiperaktivitenin baskılanması ile açıklanabilir.

Elde edilen ikinci bulgu lokal uygulanan A<sub>2A</sub> reseptör antagonistinin morfin yoksunluğunda NAc'deki DA düzeyini düşük ve yüksek dozda etkilemezken orta dozda artırmasıdır. Daha önce yapılan mikrodializ çalışmasında benzer sonuç elde edilmiştir: A<sub>2A</sub> reseptör antagonisti NAc'de DA düzeyini artırmıştır [19], fakat bu çalışmada A<sub>2A</sub> reseptör antagonisti lokal değil sistemik uygulanmıştır. A<sub>2A</sub> reseptörleri uyarıldığında NAc'den kalkan striatopallidal nöronlarda presinaptik glutamaterjik ve dopaminerjik reseptörleri etkilemekte, glutamat ve DA salınımını artırmaktadır [17]. A<sub>2A</sub> reseptör antagonistlerinin DA düzeyinde artışa değil baskılanmaya yol açması beklenmektedir. Bu çalışmada SCH58261'in düşük ve yüksek dozlarda DA düzeyini kontrol seviyesine kadar azalttığı gözlemlendi. Öte taraftan bakıldığında DA düzeyi kontrol seviyesine kadar düştüğü için yoksunluk bulgularının artması gerekiyordu. Oysa bu çalışmada yoksunluk bulgularında artış değil, doza bağlı olarak baskılanma saptandı. A<sub>2A</sub> reseptörleri NAc'de D<sub>2</sub> reseptörleri ile heteromer oluşturmakta ve antagonistik etki

sergilemektedir [29-31]. A<sub>2A</sub> reseptörlerinin bloke olması durumunda sAMP düzeyi azalmakta, GABA salınımı baskılanmakta (hiperpolarizasyon), D<sub>2</sub> reseptörleri üzerindeki inhibisyon ortadan kalkmakta ve DA düzeyi artmaktadır. Bu mekanizma SCH58261'in orta dozda DA üzerine etkisini açıklamaktadır. Elde edilen üçüncü bulgu lokal uygulanan A<sub>2A</sub> reseptör antagonistinin morfin yoksunluğunda NAc'deki NA düzeyini düşük dozda etkilemezken, orta ve yüksek dozda artırmasıdır. NA'nın nörotransmitter olarak hem bağımlılık hem de yoksunluk mekanizmalarında rol oynadığı bilinmektedir [32, 33]. SCH58261'in NAc'deki NA düzeyindeki doza bağlı artışı GABAerjik yollarda hiperpolarizasyona bağlı ortaya çıkması olasıdır.

Çalışmanın son bulgusu ise A<sub>2A</sub> reseptör antagonistinin lokomotor aktivite davranışlarını etkilememesidir. Naloksonla tetiklenen morfin yoksunluk sendromu sırasında A<sub>2A</sub> reseptör antagonistlerinin LMA üzerine etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Morfin bağımlısı hayvanların NAc bölgesine lokal uygulama sonrası lokomotor aktivitede artış görülmüştür [34]. Adenozin inhibitör nörotransmitter olduğu için LMA'de baskılanma, A<sub>2A</sub> reseptör antagonisti uygulamasından sonra ise LMA'de artış beklenmektedir. Bu çalışma ise LMA'de yoksunlukta beklenen anlamlı artışın olmadığını, hatta LMA'nin kontrol düzeyine kadar azaldığını gösterdi.

Bu çalışmada elde edilen tüm bulgular adenozin reseptörlerinin yoksunluk bulguları, NAc'deki DA ve NA düzeyleri ve LMA üzerinde etkili olduğunu, fakat adenozin reseptörlerinin de içinde bulunduğu karma mekanizmaların varlığını desteklemektedir.

#### Kaynakça

- [1] Mahluga Jafarova Demirkapu and Hasan Raci Yananlı (February 27th 2020). Opium Alkaloids [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.91326. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/opium-alkaloids>.
- [2] Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*. 1977;267:495-499. DOI: 10.1038/267495a0
- [3] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSMIV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- [4] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 2013.
- [5] Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13(5):177-184.
- [6] Gysling K, Wang RY. Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. *Brain Res*. 1983;277(1):119-127.
- [7] Diana M, Pistis M, Muntoni A, Gessa G. Profound decrease of mesolimbic dopaminergic neuronal activity in morphine withdrawn rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;272:781-785.
- [8] Yananlı H, Gören MZ, Berkman K, Aricioğlu F. Effect of agmatine on brain L-citrulline production during morphine withdrawal in rats: a microdialysis study in nucleus accumbens. *Brain Res*. 2007;1132:51-58. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.11.028
- [9] Topkara B, Yananlı HR, Sakallı E, Demirkapu MJ. Effects of injection of gamma-aminobutyric acid agonists into the nucleus accumbens on naloxone-induced morphine withdrawal. *Pharmacology*. 2017;100:131-138. DOI: 10.1159/000477548
- [10] Jafarova Demirkapu M, Yananlı HR, Kaleli M, Sakallı HE, Gören MZ, Topkara B. The role of adenosine A1 receptors in the nucleus accumbens during morphine withdrawal. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. DOI: 10.1111/1440-1681.13224
- [11] Smith RJ, Aston-Jones G. Noradrenergic transmission in the extended amygdala: role in increased drug-seeking and relapse during protracted drug abstinence. *Brain StructFunct*. 2008;213(1-2): 43-61.
- [12] Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system, *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:31-55.
- [13] Fredholm BB, Fried G, Hedqvist P. Origin of adenosine released from rat vas deferens by nerve stimulation. *Eur J Pharmacol* 1982; 79: 233-243.
- [14] Broch OJ, Ueland PM. Regional and subcellular distribution of S-adenosylhomocysteine hydrolase in the adult rat brain. *J Neurochem* 1980; 35: 484-488.



- [15] Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev.* 2001;53:527–552.
- [16] Okada M, Mizuno K, Kaneko S. Adenosine A1 and A2 receptors modulate extracellular dopamine levels in rat striatum. *Neurosci. Lett.* 1996;212, 53–56.
- [17] Quarta D, Borycz J, Solinas M, Patkar K, Hockemeyer J, Ciruela F, Lluís C, Franco R, Woods AS, Goldberg SR, Ferré S. Adenosine receptor-mediated modulation of dopamine release in the nucleus accumbens depends on glutamate neurotransmission and N-methyl-D-aspartate receptor stimulation. *J Neurochem.* 2004; 91(4):873-880.
- [18] Kaplan GB, Sears MT. Adenosine receptor agonists attenuate and adenosine receptor antagonists exacerbate opiate withdrawal signs. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;123:64–70.
- [19] Stella L, De Novellis V, Vitelli MR, Capuano A, Mazzeo F, Berrino L, Rossi F, Filippelli A. Interactive role of adenosine and dopamine in the opiate withdrawal syndrome. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2003;368(2):113-118.
- [20] Wu M, Sahbaie P, Zheng M, Lobato R, Boison D, Clark JD, Peltz G. Opiate-induced changes in brain adenosine levels and narcotic drug responses. *Neuroscience.* 2013;228:235-42. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.031.
- [21] Zarrindast MR, Naghipour B, Roushan-zamir F, Shafaghi B. Effects of adenosine receptor agents on the expression of morphine withdrawal in mice. *Eur J Pharmacol.* 1999;369(1):17-22.
- [22] Capasso A. Adenosine receptors are involved in the control of acute naloxone-precipitated withdrawal: in vitro evidence. *Life Sci.* 2000;66(10):873-883.
- [23] Capasso A, Gallo C. Functional interaction between purinergic system and opioid withdrawal: in vitro evidence. *Curr Drug Saf.* 2009;4(2):97-102.
- [24] Paxinos G, Watson CT. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 4th edn. San Diego, CA: Academic press; 1998.
- [25] Gellert VF, Holtzman SG. Development and maintenance of morphine tolerance and dependence in the rat by scheduled access to morphine drinking solutions. *J Pharmacol Exp Ther.* 1978;205(3):536-546.
- [26] Alexis C. Thompson, Agustin Zapata, Joseph B. Justice, Roxanne A. Vaughan, Lawrence G. Sharpe and Toni S. Shippenberg,  $\kappa$ -Opioid Receptor Activation Modifies Dopamine Uptake in the Nucleus Accumbens and Opposes the Effects of Cocaine, *Journal of Neuroscience* 2000,20(24):9333-9340.
- [27] Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Linden J, Müller CE. International union of basic and clinical pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors—an update. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):1-34.
- [28] Ho IK, Loh HH and Way EL. Cyclic adenosine monophosphate antagonism of morphine analgesia. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1973;185:336-346.
- [29] Ferré S, Fuxe K, von Euler G, Johansson B, Fredholm B. Adenosine-dopamine interactions in the brain. *Neuroscience* 1992; 51: 501-512.
- [30] Ferré S, Quiroz C, Woods AS, Cunha R, Popoli P, Ciruela F, Lluís C, Franco R, Azdad K, Schiffmann SN. An update on adenosine A2A-dopamine D2 receptor interactions: implications for the function of G protein-coupled receptors. *Curr Pharm Des.* 2008;14(15):1468-1474.
- [31] Brown RM, Short JL, Cowen MS, Ledent C, Lawrence AJ. A differential role for the adenosine A2A receptor in opiate reinforcement vs opiate-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(4):844-856.
- [32] Drouin C, Darracq L, Trovero F, Blanc G, Glowinski J, Cotecchia S, Tassin J.  $\alpha$ 1B-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J. Neurosci.* 2002;22, 2873–2884.
- [33] Ventura, R., Cabib, S., Alcaro, A., Orsini, C. & Puglisi-Allegra, S. Norepinephrine in the prefrontal cortex is critical for amphetamine-induced reward and mesoaccumbens dopamine release. *J. Neurosci.* 2003;23, 1879–1885.
- [34] Pritchett CE, Pardee AL, McQuirk SR, Will MJ. The role of nucleus accumbens adenosine-opioid interaction in mediating palatable food intake. *Brain Res.* 2010;1306:85-92.

POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS IN INDIVIDUALS LIVING IN NURSING  
HOMES

HUZUREVİNDE YAŞAYAN BİREYLERDE OLASI İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

**Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU**

Department of Pharmacology, University of Tekirdag Namik Kemal Faculty of Medicine, Tekirdag, Turkey.

**ÖZET**

Günümüzde sağlık alanında gerçekleşen gelişmeler nedeniyle yaşlı popülasyon giderek artmaktadır. Yaşlı bireylerde bilinen ve beklenen fizyolojik değişikliklerin yanı sıra kronik hastalık sayısında artış görülebilmektedir. Hem fizyolojik değişiklikler hem de kronik hastalık sayısında artış ilaç kullanımını etkileyen faktörler arasındadır. Terapötik başarıyı artırmak ve tolerans gelişimini önlemek amacıyla kronik hastalıkların tedavisinde genellikle birden fazla ilaç kullanılmaktadır. Kronik hastalık sayısında artış durumunda ise kullanılan ilaç sayısı artmakta ve ilaç-ilaç etkileşimlerine, zararlı ve amaçlanmayan cevaplar olarak bilinen advers reaksiyonlara sebep olmaktadır.

Bu çalışmada huzurevinde yaşayan kişilerde sıklıkla görülen kronik hastalıklar, sıklıkla kullanılan ilaçlar, bu ilaçlarla kronik hastalıklar arasında ilişki, çoklu ilaç kullanımı ve buna bağlı olarak klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimlerinin araştırılması amaçlandı. Klinik açıdan anlamlı C, D ve X kategori ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesinde *Lexi-Interact* çevrimiçi veritabanı kullanıldı.

Yaş ortalaması  $78.0 \pm 8.5$  (61-96), % 69.6 (55) erkek ve % 30.4 (24) kadın olmakla toplam 79 huzurevinde yaşayan gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. En sık görülen kronik hastalıklar, sırasıyla, hipertansiyon, benign prostat hipertrofisi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, Diabetes Mellitus, Alzheimer hastalığı, anemi ve depresyon oldu. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden sadece birinin ilaç kullanmadığı, diğer 78 kişiden ise % 9'nun 1-4 arası, % 28.2'nin 5-8 arası, yarısının 9-15 arası, % 12.8'nin ise 15'den fazla ilaç kullandığı saptandı. Ayrıca kişi başına düşen ilaç sayısı  $10.2 \pm 5.0$  (0-24) bulundu. ATC koduna göre sınıflandırılan ilaçlardan en sık A02B grubu (peptik ülser ve gastroözefajeal reflü hastalığında kullanılanlar), B01A grubu (antitrombotik etkililer) ve R03A grubu (obstruktif solunum yolları hastalıklarında kullanılan adrenerjik etkili ilaçlar ve inhalerler) ilaçların kullanıldığı saptandı. İlaç-ilaç etkileşimleri açısından değerlendirildiğinde C kategori etkileşim  $9.7 \pm 8.4$  (0-39), D kategori etkileşim  $2.1 \pm 1.2$  (1-5), X kategori etkileşim ise  $1.6 \pm 1.0$  (1-5) olmakla toplam etkileşim  $11.0 \pm 9.5$  (0-45) olarak belirlendi. C kategori ilaç-ilaç etkileşimleri sıklıkla konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, Diabetes Mellitus, anemi ve depresyon hastalıklarında; D kategori etkileşim sıklıkla depresyon, anemi ve hipertansiyon hastalığı olanlarda; X kategori etkileşim ise en fazla konjestif kalp yetmezliği ve Alzheimer hastalıklarında gözlemlendi. Huzurevinde yaşayan bireylerin kullandığı ilaçlardan klopidoğrel ve pantoprazol, asetilsalisilik asit ve pirsasetam sıklıkla C kategoride; NSAİ ilaçlar ile asetilsalisilik asit ve apiksaban, levotiroksin ve demir preparatları, klopidoğrel ve esomeprazol, haloperidol ve aripiprazol sıklıkla D kategoride; tiotropium ve ipratropium, metoprolol ve rivastigmin, salbutamol ve karvedilol, fenoterol ve karvedilol sıklıkla X kategoride etkileşim yapmaktadır.

Bu sonuçlar çoklu ilaç kullanımının geriatrik popülasyonda sıklıkla görüldüğünü, ilaç sayısı ile klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimleri arasında ilişki olduğunu, bu etkileşimlerin önlenmesinde tıbbi farmakologların önemli görev üstlendiklerini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Farmakovijilans, İlaç Güvenliği, Geriatri, Polifarmasi, Advers Reaksiyon

**ABSTRACT**

Due to the developments in the field of health, the elderly population is increasing day by day. In addition to the known and expected physiological changes in elderly individuals, an increase in the number of chronic diseases can be seen. Both physiological changes and an increase in the number of chronic diseases are among the factors affecting drug use. More than one drug is usually used in the treatment of chronic diseases to increase therapeutic success and prevent the development of tolerance.

In case of an increase in the number of chronic diseases, the number of drugs used increases, which leads to drug-drug interactions and adverse reactions known as harmful and unintended responses.

In this study, it was aimed to investigate the frequent chronic diseases, frequently used drugs, the relationship between these drugs and chronic diseases, the use of multiple drugs, and the presence of clinically important drug-drug interactions. Lexi-Interact online database was used to determine clinically significant C, D and X category drug-drug interactions.

Of the 79 individuals living in the nursing homes with an average age of  $78.0 \pm 8.5$  (61-96), 69.6 % (55) were male and 30.4 % (24) were female. The most common chronic diseases were hypertension, benign prostatic hypertrophy, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, Alzheimer's disease, anemia and depression, respectively. Only one of the volunteers included in the study did not use drugs, while 9.0 %, 28.2 %, half, and 12.8 % of other 78 people were using between 1 to 4, 5 to 8, 9 to 15, and more than 15 drugs, respectively. In addition, the number of medications per person was  $10.2 \pm 5.0$  (0-24). Among the drugs classified according to the ATC code, the most common A02B group (those used in peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease), B01A group (antithrombotic effects) and R03A group (adrenergic drugs and inhaler used in obstructive respiratory diseases) were determined. When considered in terms of drug-drug interactions, C category interaction is  $9.7 \pm 8.4$  (0-39), D category interaction is  $2.1 \pm 1.2$  (1-5), while X category interaction is  $1.6 \pm 1.0$  (1-5), total interaction is  $11.0 \pm 9.5$  (0 -45). C category drug-drug interactions were frequently in congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, anemia and depression diseases; D category interaction were frequently in patients with depression, anemia and hypertension disease; X category interaction were mostly observed in congestive heart failure and Alzheimer's diseases. Clopidogrel and pantoprazole, acetylsalicylic acid and piracetam are often interacts in the C category. NSAIDs and acetylsalicylic acid, NSAIDs and apixaban, levothyroxine and iron preparations, clopidogrel and esomeprazole, haloperidol and aripiprazole are generally interacts in the D category, while tiotropium and ipratropium, metoprolol and rivastigmine, salbutamol and carvedilol, fenoterol and carvedilol are often interacts in the X category.

These results show that multiple drug use is frequently seen in the geriatric population, there is a relationship between the number of drugs and clinically important drug-drug interactions, and medical pharmacologists play an important role in preventing these interactions.

**Keywords:** Pharmacovigilance, Drug Safety, Geriatrics, Polypharmacy, Adverse Reaction

### Giriş

Modern tıpta gerçekleşen gelişmeler, ekonomik ve sosyokültürel koşulların iyileşmesi ve doğum oranının azalması ortalama yaşam süresinde artışa neden olmuştur. Yaş ilerledikçe bireylerde fizyolojik değişikliklerin yanı sıra kronik hastalık sayısında artış görülmektedir [1]. Kronik hastalıklarda tedavi başarısını artırmak, düşük doz kullanarak yan etki profilini azaltmak ve tolerans gelişimini engellemek amacıyla kombine ilaç kullanımı genel uygulanan yaklaşımlardandır. Tek kronik hastalıkta birden fazla ilaç kullanımı göz önünde bulundurulursa birden fazla kronik hastalıkta doğal olarak çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) söz konusu olmaktadır [2]. Polifarmasinin klinik açıdan önemli olan ve olmayan ilaç-ilaç etkileşimlerine (İİE) yol açtığı bilinmektedir [3]. Klinik açıdan önemli İİE ise bazı durumlarda zararlı ve amaçlanmayan cevaplar olarak bilinen advers reaksiyonlara aracılık etmektedir [4]. Advers reaksiyonlar arasında ciddi nitelikte olanlar özellikle önem taşımakta ve daha fazla dikkat gerektirmektedir. Ciddi advers reaksiyonlara hastaneye yatma veya yatış süresinde uzama, kalıcı veya belirgin sakatlık, iş göremezlik, doğumsal kusur, hayati tehlike, hatta ölüm örnek verilebilir.

Yaş, cinsiyet, kronik hastalık sayısı, kullanılan ilaç sayısı gibi faktörler olası İİE'ni ve advers reaksiyonların ortaya çıkışını etkilemektedir [5, 6]. Tedaviye eklenen her yeni ilacın olası İİE'ni ve advers reaksiyon sayısını artırdığı unutulmamalıdır [7]. Tıbbi farmakoloji poliklinikleri tarafından rapor edilen olası İİE sağlık koruyucularını yönlendirmekte, hastaları ciddi advers reaksiyonlara karşı korumada önemli vazifeyi yerine getirmektedir. Rapor edilen önlenemez İİE'ne karşı önlemlerin

alınmasına ve maliyetin düşürülmesine (örn. hastaneye başvuru, yatış veya yatış süresinde uzama), önlenemez İİE durumunda ise hastanın sıkı takip edilmesine ve gerekli müdahalelerin anında yapılmasına olanak sağlamaktadır [8, 9]. Bu çalışmada huzurevinde yaşayan kişilerde sıklıkla görülen kronik hastalıklar, sıklıkla kullanılan ilaçların kronik hastalıklarla ilişkisi, çoklu ilaç kullanımının ve buna bağlı olarak klinik açıdan önemli İİE'nin varlığının araştırılması amaçlandı.

### Gereç ve yöntem

Çalışma kesitsel tanımlayıcı nitelikte planlandı. 2019 yılı mayıs ayında Tekirdağ iline bağlı Çorlu ve Zübeyde Hanım huzurevlerinde yaşayan kişiler ziyaret edilerek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Kullanılan ilaçlar ATC kodlarına göre sınıflandırıldı [10]. Klinik açıdan önemli İİE'in belirlenmesinde *Lexi-Interact* çevrimiçi veritabanı ve PubMed kullanıldı [11] (Table 1). İstatistiksel analizler SPSS 25 yazılımı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal veriler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile, kategorik veriler için sıklık dağılımları ve yüzdeler ile gösterildi. İki grup arası sayısal veri karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, kategorik veri karşılaştırmalarında ise ki-kare testi uygulandı. Analizlerde  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

İlaç-ilaç etkileşim kategorileri	Yaklaşım	Açıklama
A	Bilinen etkileşim bulunmamaktadır.	Bu ajanlar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik düzeyde etkileşim gösterilmemiştir.
B	Tedaviye müdahale gerektirmemektedir.	Bu ajanlar arasında klinik açıdan önemsiz etkileşim bulunmaktadır.
C	Tedavi takip edilmelidir.	Bu ajanlar arasında klinik açıdan önemli etkileşim bulunmaktadır. Genellikle yarar/zarar oranı daha yüksektir. Gerektiğinde doz ayarlaması yapılabilir.
D	Tedavi yeniden gözden geçirilmelidir.	Bu ajanlar arasında klinik açıdan önemli etkileşim bulunmaktadır. Hasta sıkı takip edilmeli, gerektiğinde doz ayarlaması veya alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir.
X	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.	Bu ajanlar arasında klinik açıdan önemli etkileşim bulunmaktadır. Olası zarar yarardan fazladır.

Tablo 1. *Lexi-Interact* çevrimiçi veritabanına göre ilaç-ilaç etkileşim kategorileri

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen ve yaş ortalaması  $78.0 \pm 8.5$  (61-96) olan 79 huzurevi sakinlerinden % 30.4 (24)'ü kadın, % 69.6 (55)'si erkek idi. Huzurevinde yaşayan kişilerde sıklıkla görülen kronik hastalıklar, sırasıyla, hipertansiyon, benign prostat hipertrofisi (BPH), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), Diabetes Mellitus (DM), Alzheimer hastalığı, anemi ve depresyon oldu (Tablo 2).

#### Kronik hastalıklar

	Hasta	
	sayısı	yüzdesi
Hipertansiyon	60	75.9
BPH	25	31.6
KOAH	24	30.4
DM	23	29.1
Alzheimer	15	19.0
Anemi	15	19.0
Depresyon	14	17.7
Demans	9	11.4
Koroner arter hastalığı (KAH)	9	11.4
Konjestif kalp yetmezliği (KKY)	9	11.4
İdrar inkontinansı	8	10.1
Hiperlipidemi	7	8.9
Peptik ülser	7	8.9
Kronik böbrek yetmezliği (KBY)	5	6.3
Serebrovasküler hastalık (SVH)	5	6.3

Tablo 2. Huzurevinde yaşayan kişilerde sıklıkla görülen kronik hastalıklar

Çalışmaya katılan 79 huzurevinde yaşayan kişilerden sadece biri ilaç kullanmıyordu. 78 kişiden % 9.0'u 1-4 arası, % 28.2'si 5-8 arası, yarısı 9-15 arası, % 12.8'i ise 15'den çok ilaç kullanmaktaydı (Tablo 3).

İlaç sayısı	Hasta	
	sayısı	yüzdesi
1-4 ilaç	7	9.0
5-8 ilaç	22	28.2
9-15 ilaç	39	50.0
>15 ilaç	10	12.8
Toplam	78	100.0

Tablo 3. İlaç sayısına göre kullanım durumu

Kişi başına düşen ilaç sayısı  $10.2 \pm 5.0$  (0-24) bulundu. Çoklu ilaç kullanımının [ $\geq 3$  ilaç kullanımı % 96.2 (76),  $\geq 5$  ilaç kullanımı % 89.9 (71)] da sıklıkla görülen hastalıklarda olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Kronik hastalıklar	$\geq 3$ ilaç	Hasta		p	$\geq 5$ ilaç	Hasta		p
		sayısı	yüzdesi			sayısı	yüzdesi	
<b>Hipertansiyon</b>	Yok	1	1.7	0.142	Yok	4	6.7	0.090
	Var	59	98.3		Var	56	93.3	
<b>BPH</b>	Yok	0	0.0	0.549	Yok	0	0.0	0.051
	Var	24	100.0		Var	25	100.0	
<b>KOAH</b>	Yok	1	4.2	1.000	Yok	2	8.3	1.000
	Var	23	95.8		Var	22	91.7	
<b>DM</b>	Yok	0	0.0	0.552	Yok	0	0.0	0.097
	Var	23	100.0		Var	23	100.0	
<b>Alzheimer hastalığı</b>	Yok	0	0.0	1.000	Yok	1	6.7	1.000
	Var	15	100.0		Var	14	93.3	
<b>Anemi</b>	Yok	0	0.0	1.000	Yok	0	0.0	0.334
	Var	15	100.0		Var	15	100.0	
<b>Depresyon</b>	Yok	1	7.7	0.421	Yok	1	7.1	1.000
	Var	12	92.3		Var	13	92.9	
<b>Demans</b>	Yok	0	0.0	1.000	Yok	0	0.0	0.586
	Var	9	100.0		Var	9	100.0	
<b>KAH</b>	Yok	0	0.0	1.000	Yok	0	0.0	0.586
	Var	9	100.0		Var	9	100.0	
<b>KKY</b>	Yok	0	0.0	1.000	Yok	0	0.0	0.586
	Var	9	100.0		Var	9	100.0	

Tablo 4. Sıklıkla görülen kronik hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı

ATC koduna göre sınıflandırılan ilaçlardan en sık kullanılanlar peptik ülser ve gastroözefajeal reflü (GÖR) hastalığında kullanılan ajanlar (A02B), antitrombotik etkililer (B01A) ve obstruktif solunum yolları hastalıklarında kullanılan adrenerjik etkili ilaçlar ve inhalerler (R03A) oldu (Tablo 5).

ATC kodu	Açıklama	Hasta	
		sayısı	yüzdesi
<b>A02B</b>	Peptik ülser ve GÖR hastalığında kullanılan ilaçlar	74	9.3
<b>B01A</b>	Antitrombotik etkili ilaçlar	60	7.6
<b>R03A</b>	Obstruktif solunum yolları hastalıklarında kullanılan adrenerjik etkili ilaçlar ve inhalerler	43	5.4
<b>G04C</b>	BPH tedavisinde kullanılan ilaçlar	36	4.5
<b>N06D</b>	Demans tedavisinde kullanılan ilaçlar	36	4.5
<b>N06A</b>	Antidepresanlar	35	4.4
<b>C07A</b>	Beta blokörler	29	3.7
<b>N05A</b>	Antipsikotikler	29	3.7
<b>A10B</b>	Antidiyabetik ilaçlar: insülinler vs	28	3.5
<b>N03A</b>	Antiepileptikler	24	3.0
<b>C08C</b>	Vasküler etki öncelikli selektif kalsiyum kanal blokörleri	20	2.5
<b>C09D</b>	Anjiyotensin II reseptör blokörleri ve kombinasyonları	20	2.5
<b>G04B</b>	Ürolojik ilaçlar	19	2.4
<b>M01A</b>	Kas-iskelet sistemini etkileyen anti-inflamatuvar, antiromatik, non-steroid ilaçlar	19	2.4
<b>C03C</b>	Potent diuretikler	16	2.0

Tablo 5. ATC koduna göre ilaç kullanım sıklığı



Klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimlerinden C kategori etkileşim  $9.7 \pm 8.4$  (0-39), D kategori etkileşim  $2.1 \pm 1.2$  (1-5), X kategori etkileşim ise  $1.6 \pm 1.0$  (1-5) olmakla toplam etkileşim  $11.0 \pm 9.5$  (0-45) olarak belirlendi. C kategori ilaç-ilaç etkileşimi sırasıyla, KKY, KOAH, DM, anemi ve depresyon hastalıkları olanlarda daha fazla görüldü (Tablo 6). D kategori etkileşim sıklıkla depresyon, anemi ve hipertansiyon hastalığı olanlarda gözlemlendi (Tablo 7). X kategori etkileşim ise en fazla KKY ve Alzheimer hastalıklarında belirlendi (Tablo 8). Sıklıkla klinik açıdan önemli toplam etkileşim (C, D ve X) görülen hastalıklar KKY, KOAH ve DM olduğu belirlendi (Tablo 9).

Kronik hastalıklar	C kategori etkileşim	Ortalama	Standart sapma	p
Hipertansiyon	Yok	6.1	6.3	0.029
	Var	10.7	8.7	
BPH	Yok	9.4	8.1	0.587
	Var	10.5	9.2	
KOAH	Yok	7.5	7.2	<0.001
	Var	15.1	8.8	
DM	Yok	7.7	7.0	0.001
	Var	14.6	9.6	
Alzheimer	Yok	9.1	7.6	0.424
	Var	12.2	11.0	
Anemi	Yok	8.8	8.2	0.028
	Var	13.4	8.2	
Depresyon	Yok	9.0	8.0	0.111
	Var	13.0	9.8	
Demans	Yok	9.7	8.8	0.733
	Var	9.1	5.1	
KAH	Yok	9.4	8.0	0.709
	Var	11.6	11.3	
KKY	Yok	8.4	7.0	0.006
	Var	19.2	12.1	

Tablo 6. Sıklıkla görülen kronik hastalıklar ve C kategori ilaç etkileşim durumu

Kronik hastalıklar	D kategori etkileşim	Ortalama	Standart sapma	p
Hipertansiyon	Yok	1.5	0.6	0.375
	Var	2.2	1.3	
BPH	Yok	2.0	1.2	0.717
	Var	2.2	1.4	
KOAH	Yok	2.1	1.2	0.979
	Var	2.1	1.3	
DM	Yok	2.1	1.2	0.977
	Var	2.1	1.5	
Alzheimer	Yok	2.1	1.2	0.977
	Var	2.1	1.5	
Anemi	Yok	1.9	0.9	0.527
	Var	2.5	1.8	
Depresyon	Yok	2.0	1.2	0.318
	Var	2.8	1.7	
Demans	Yok	2.1	1.3	1.000
	Var	2.0	1.4	
KAH	Yok	2.2	1.3	0.160
	Var	1.0	0.0	
KKY	Yok	2.1	1.3	0.657
	Var	1.8	1.0	

Tablo 7. Sıklıkla görülen kronik hastalıklar ve D kategori ilaç etkileşim durumu

Kronik hastalıklar	X kategori etkileşim	Ortalama	Standart sapma	p
--------------------	----------------------	----------	----------------	---



Hipertansiyon	Yok	1.6	1.1	0.699
	Var	1.6	0.9	
BPH	Yok	1.5	0.8	0.887
	Var	1.8	1.4	
KOAHA	Yok	1.5	1.2	0.313
	Var	1.6	0.8	
DM	Yok	1.4	0.8	0.321
	Var	1.8	1.2	
Alzheimer	Yok	1.4	0.7	0.092
	Var	2.0	1.3	
Anemi	Yok	1.5	0.9	0.431
	Var	1.8	1.2	
Depresyon	Yok	1.7	1.0	0.220
	Var	1.2	0.4	
Demans	Yok	1.6	1.0	0.801
	Var	1.5	0.7	
KAHA	Yok	1.5	1.0	0.171
	Var	1.8	0.5	
KKY	Yok	1.3	0.5	0.011
	Var	2.8	1.6	

Tablo 8. Sıklıkla görülen kronik hastalıklar ve X kategori ilaç etkileşim durumu

Kronik hastalıklar	Toplam İİE	Ortalama	Standart sapma	p
Hipertansiyon	Yok	6.9	7.6	0.031
	Var	12.1	9.7	
BPH	Yok	10.6	9.0	0.638
	Var	11.9	10.6	
KOAHA	Yok	8.4	8.2	<0.001
	Var	17.4	9.6	
DM	Yok	8.8	8.1	0.002
	Var	16.2	10.8	
Alzheimer	Yok	10.2	8.4	0.367
	Var	14.3	12.9	
Anemi	Yok	9.9	9.1	0.026
	Var	15.5	9.9	
Depresyon	Yok	10.3	9.2	0.124
	Var	14.4	10.5	
Demans	Yok	11.1	9.9	0.930
	Var	9.9	6.2	
KAHA	Yok	10.7	9.2	0.818
	Var	12.6	12.3	
KKY	Yok	9.5	7.9	0.006
	Var	21.6	13.6	

Tablo 9. Sıklıkla görülen kronik hastalıklar ve toplam ilaç-ilaç etkileşim durumu

Huzurevinde yaşayan ve ilaç kullanan 78 kişide toplam 837 klinik açıdan önemli İİE saptandı. Bu etkileşimlerden % 88'i C kategori, % 6.57'i D kategori, % 5.14'ü ise X kategori etkileşimlerdi. C kategoride sıklıkla klopidogrel ve pantoprazolün (6), asetilsalisilik asit ve pirasetamın (6) etkileşim gösterdiği gözlemlendi (Tablo 10). D kategoride sıklıkla NSAİ ilaçlar ile asetilsalisilik asidin (2) ve apiksabının (2), levotiroksin ve demir preparatlarının (2), klopidogrel ve esomeprazolün (2), haloperidol ve aripiprazolün (2) etkileşim gösterdiği belirlendi (Tablo 11). X kategoride en sık tiotropium ve ipratropium etkileşimi görüldü (9). Devamında metoprolol ve rivastigminin (3), salbutamol ve karvedilolün (2), fenoterol ve karvedilolün (2) etkileşim yaptığı saptandı (Tablo 12).

C kategori İİE	Açıklama	Etkileşim	
		sayısı	yüzdesi
Klopidogrel ve Pantoprazol	Pantoprazol klopidogrelin aktif metabolitlerinin serum düzeyini azaltabilir [12].	6	0.81
Asetilsalisilik asit ve Pirasetam	Antiplatelet etkili ajanların birlikte kullanımında bu etki artabilir. Kanama açısından dikkat edilmelidir [13].	6	0.81
Furosemid ve Salbutamol	Beta 2 agonistler furosemidin hipotansif etkisini artırabilir [14].	5	0.68
Perindopril ve Hidroklorotiazid	Tiazid diuretikler ACE inhibitörlerinin hipotansif etkisini ve nefrotoksik yan etkisini artırabilir [15].	4	0.54
Asetilsalisilik asit ve Ramipril	Salisilatlar ACE inhibitörlerinin hipotansif etkisini baskılayabilir, nefrotoksik yan etkisini artırabilir [16].	4	0.54
Asetilsalisilik asit ve Furosemid	Furosemid salisilatların serum düzeyini artırabilir, salisilatlar ise furosemidin diuretik etkisini baskılayabilir [17].	4	0.54
Ramipril ve Hidroklorotiazid	Tiazid diuretikler ACE inhibitörlerinin hipotansif etkisini ve nefrotoksik yan etkisini artırabilir [18].	3	0.41
Asetilsalisilik asit ve Perindopril	Salisilatlar ACE inhibitörlerinin hipotansif etkisini baskılayabilir, nefrotoksik yan etkisini artırabilir [19].	3	0.41
Metoprolol ve Salbutamol	Selektif beta 1 blokör beta 2 agonistlerin bronkodilatör etkisini baskılayabilir [20].	3	0.41
Metoprolol ve Donepezil	Bradikardik etkili ajanların birlikte kullanımında etki artabilir [21].	3	0.41

Tablo 10. İkili ilaç kullanımlarında C kategoride sıklıkla görülen etkileşimler

D kategori İİE	Açıklama	Etkileşim	
		sayısı	yüzdesi
Asetilsalisilik asit ve Diklofenak	NSAİ ilaçlar salisilatların kardiyoprotektif etkilerinde azalmaya, yan etkilerinde artışa yol açabilir. Özellikle kanama açısından dikkatli olunmalıdır. Salisilatlar ise NSAİ ilaçların serum düzeyini düşürebilir [22].	2	3.64
Levotiroksin ve demir preparatları	Ağızdan alınan demir preparatları levotiroksinin serum düzeyini baskılayabilir. İki ilaç arasında 4 saat zaman tanınmalıdır [23].	2	3.64
Klopidogrel ve Esomeprazol	Esomeprazol klopidogrelin aktif metabolitlerinin serum düzeyini azaltabilir, ayrıca antiplatelet etkisini baskılayabilir [24].	2	3.64
Haloperidol ve Aripiprazol	Aripiprazol haloperidolün terapötik etkisini baskılayabilir, QT intervalını uzatıcı etkisini ise artırabilir. Haloperidol ise aripiprazolün serum düzeyini artırabilir [25, 26].	2	3.64
Apiksaban ve Diklofenak	NSAİ ilaçlar Apiksabanın yan etkilerinde artışa yol açabilir. Özellikle kanama açısından dikkatli olunmalıdır [27].	2	3.64
Tramadol ve pregabalin	Eş zamanlı kullanımda merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine deprese edici etki artar [28].	1	1.82
Sitagliptin ve Gliklazid	Eş zamanlı kullanımda hipoglisemik etki artar [29].	1	1.82
Siprofloksasin ve Teofilin	Siprofloksasin CYP1A2 enzimini orta düzeyde inhibe ederek teofilin metabolizmasını baskılayabilir ve serum düzeyini artırabilir. Teofiline bağlı ajitasyon, baş ağrısı, taşikardi, kusma, nöbet gibi toksisite bulguları görülebilir [30].	1	1.82
Siprofloksasin ve demir preparatları	Ağızdan alınan demir preparatları siprofloksasinin serum düzeyini azalttığı için demir preparatlarından 6 saat önce içilmelidir [31].	1	1.82
Rivaroksaban ve Verapamil	Verapamil CYP3A4 enzimini orta düzeyde inhibe ederek rivaroksabanın metabolizmasını baskılayabilir ve serum düzeyini artırabilir [32].	1	1.82

Tablo 11. İkili ilaç kullanımlarında D kategoride sıklıkla görülen etkileşimler

X kategori İİE	Açıklama	Etkileşim	
		sayısı	yüzdesi
Tiotropium ve İpratropium	Antikolinergik etkili ajanların birlikte kullanımında bu etki artar. İdrar retansiyonu, kabızlık, taşikardi, ağız kuruluğu gibi toksisite bulguları görülebilir [33].	9	20.9
Metoprolol ve Rivastigmin	Rivastigmin metoprololün bradikardik etkisini artırır [34].	3	6.98
Salbutamol ve Karvedilol	Non selektif beta blokörler beta 2 agonistlerin bronkodilatör etkisini baskılayabilir [35].	2	4.65
Fenoterol ve Karvedilol	Non selektif beta blokörler beta 2 agonistlerin bronkodilatör etkisini baskılayabilir [35].	2	4.65
Tiotropium ve Solifenasin	Antikolinergik etkili ajanların birlikte kullanımında bu etki artar. İdrar retansiyonu, kabızlık, taşikardi, ağız kuruluğu gibi toksisite bulguları görülebilir [33].	1	2.32
Tiotropium ve Levosetirizin	Antikolinergik etkili ajanların birlikte kullanımında bu etki artar. İdrar retansiyonu, kabızlık, taşikardi, ağız kuruluğu gibi toksisite bulguları görülebilir [33].	1	2.32
Tiotropium ve Haloperidol	Antikolinergik etkili ajanların birlikte kullanımında bu etki artar. İdrar retansiyonu, kabızlık, taşikardi, ağız kuruluğu gibi toksisite bulguları görülebilir [33].	1	2.32
Tiotropium ve Fesoterodin	Antikolinergik etkili ajanların birlikte kullanımında bu etki artar. İdrar retansiyonu, kabızlık, taşikardi, ağız kuruluğu gibi toksisite bulguları görülebilir [33].	1	2.32
Tiotropium ve Doksilamin	Antikolinergik etkili ajanların birlikte kullanımında bu etki artar. İdrar retansiyonu, kabızlık, taşikardi, ağız kuruluğu gibi toksisite bulguları görülebilir [33].	1	2.32
Tamsulosin ve Klaritromisin	Klaritromisin CYP3A4 enzimini kuvvetli inhibe ederek tamsulosininin metabolizmasını baskılayabilir ve serum düzeyini artırabilir [36].	1	2.32

Tablo 12. İkili ilaç kullanımlarında X kategoride sıklıkla görülen etkileşimler

### Tartışma ve Sonuç

Elde ettiğimiz bulgular huzurevinde yaşayan bireylerde kişi başına düşen ilaç sayısının fazla olmasının yanı sıra, sıklıkla görülen kronik hastalıklar, sıklıkla kullanılan ilaçlar ve klinik açıdan önemli İİE, sıklıkla etkileşime giren ilaçlar hakkında bilgi vermektedir. Çalışmaya dahil edilen huzurevi sakinlerinin yaş ortalaması 78.0±8.5 (61-96) bulundu. 65 yaş üstü bireyler ülkemizde özel popülasyon olan geriatric popülasyon içinde anılmaktadır. Geriatric bireylerde fizyolojik değişikliklerin ortaya çıktığı ve kronik hastalıkların geliştiği bilinmektedir. Bu çalışma huzurevinde yaşayan kişilerde kronik hastalıkların varlığını ve bunlar içerisinde de hipertansiyon, BPH, KOAH, DM, Alzheimer, anemi ve depresyon gibi hastalıkların daha sık görüldüğünü ortaya koydu (Tablo 2). Erkek gönüllülerin, katılımcıların % 69.6'nı oluşturduğunu ve yaşlı erkeklerde BPH'nin sık görüldüğünü göz önünde bulundurursak bu sonuç normal karşılanabilir.

Huzurevinde yaşayan kişilerden sadece birinin ilaç kullanmadığı saptandı. Bu geriatric popülasyonda çok da beklenen durum değildir. Huzurevinde yaşayan diğer kişilerin ise çoklu ilaç kullandığı ve bu ilaçları sıklıkla görülen kronik hastalıkların tedavisinde kullandığı gözlemlendi (Tablo 3 ve 4). Bu bulgular kullanılan ilaçların sağlık koruyucuları tarafından reçete edildiğini ve amacına uygun kullanıldığını göstermektedir. ATC koduna göre sınıflandırma sonucu sıklıkla kullanılan ilaçların peptik ülser ve GÖR hastalığında kullanılan ajanlar (A02B), antitrombotik etkililer (B01A) ve obstruktif solunum yolları hastalıklarında kullanılan adrenerjik etkili ilaçlar ve inhalerler (R03A) olduğu belirlendi (Tablo 5). Hastalara kronik hastalık nedeniyle uzun dönem ve çoklu ilaç kullanımına bağlı gastrointestinal sistem üzerine olumsuz etkileri muhtemelen azaltmak amacıyla A02B grubu ilaçlar reçete edilmiştir. B01A grubu ilaçlar geriatric hastalarda görülen kronik hastalıkların tedavisinde veya komplikasyonlarından korunmada sıklıkla tercih edilmektedir. R03A grubu ilaçlar ise yine yaşlılarda sık görülen KOAH tedavisinde tercih edilen ajanlardır. Bu bulgular da geriatric popülasyonda beklenen sonuçlarla tutarlı bulundu.

Geriatrik hastalarda görülen fizyolojik değişiklikler sonucu ilaç etkileri hem farmakokinetik hem de farmakodinamik düzeyde değişiklik göstermektedir. Farmakokinetik düzeyde değişiklik emilim (mide asiditesinde azalma, emilim yüzeyinde azalma, splanknik kan akımında azalma vb), dağılım (vücut kas/yağ oranında azalma, serum albumin düzeyinde azalma, total vücut sıvısında azalma vb), metabolizma (karaciğer kan akımında azalma, enzim aktivitesinde azalma vb) ve/veya atılım aşamasında (glomerüler filtrasyonda azalma, tübüler sekresyonda azalma vb) ortaya çıkabilir. Farmakodinamik düzeyde değişiklik reseptör sayısında, duyarlılığında, ikincil ulak sistemde vs değişiklik şeklinde kendini gösterebilir. Yani geriatrik hastalarda ilaç etkileri istenen ve hedeflenen düzeyde ortaya çıkmamaktadır. Tedavide kullanılan ilaç sayısı arttıkça bu ilaçların kendi aralarında farmakokinetik ve farmakodinamik düzeyde etkileşime girme olasılığı da artmaktadır [37-40]. Bu çalışmada kişi başına düşen ilaç sayısı 10.2 olarak belirlendi. Ayrıca çalışmada ilaç kullanan 78 kişide toplam 837 klinik açıdan önemli İİE saptandı. Elde edilen bu bulgular da ilaç sayısının artması ile etkileşim arasında bağlantı olduğunu doğrulamaktadır.

Bu çalışmada yapılan ikili ilaç etkileşimleri açısından değerlendirmelerde etkileşimlerin en fazla C kategoride, en az da X kategoride olduğu saptandı. Yaşlı bireylerle 2007 yılında yapılan bir çalışmada da benzer şekilde C kategori etkileşimin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir [41]. C kategoride en fazla proton pompa inhibitörü (PPI) olan pantoprazolün antiplatelet ekili ajan olan klopidogrel ile etkileşime girdiği saptandı. PPI antiplatelet ilaç kullanımına bağlı mide kanaması riskini azaltmak amacıyla yaygın kullanılmaktadır. Pantoprazol klopidogrelin aktif metabolitlerinin serum düzeyini azaltarak terapötik etkinliğini baskılayabilmekte, tromboembolik olaylardan koruyuculuğunu azaltmaktadır [12]. Sıklıkla C kategoride etkileşim gösteren diğer ilaçların asetilsalisilik asit ve pirsasetam olduğu belirlendi. Asetilsalisilik asit salisilat grubu ilaçtır, antiplatelet etkisi nedeniyle KAH'nın birincil ve ikincil korunmasında, tromboembolik olayların önlenmesinde yaygın kullanılmaktadır. Pirsasetam ise bilişsel-entelektüel ya da hafıza bozuklukları, kortikal miyoklonus tedavisinde kullanılan SSRİ grubu ilaçlardandır. SSRİ grubu ilaçlar yan etki olarak antiplatelet etki sergilediği için asetilsalisilik asitle birlikte kullanımda kanamaya eğilimi artırmaktadır [13] (Tablo 10). C kategori etkileşimler klinik açıdan önemli olsa da tedaviye müdahale gerektirmemekte, gerektiğinde doz ayarlaması yapılabilmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda yaşlı bireylerin opioid yapıda olmayan analjezikleri sık kullandığı ve eş zamanlı kullanılan ilaçlarla etkileşime girdiği gösterilmiştir [42]. Bu çalışmada da D kategoride sıklıkla NSAİ ilaçların asetilsalisilik asit ve apiksaban ile etkileşim gösterdiği saptandı. NSAİ ilaçlar analjezi, antipiretik ve anti-inflamatuvar etki nedeniyle sıkca tercih edilen, analjezik etkisine tolerans gelişmeyen, bağımlılığa ve yoksunluğa yol açmayan, reçetesiz satılan, alerji ve soğuk algınlığı tedavisinde kullanılan ilaçlarla kombine preparatları bulunan, ayrıca antiplatelet yan etkiye sahip ajanlardır. Asetilsalisilik asit yukarıda da belirtildiği gibi sergilediği antiplatelet etki nedeniyle yaşlı bireylerde sıklıkla kullanılan ilaçlardandır [43]. Apiksaban ise faktör Xa inhibisyonu yaparak antikoagulan etki gösteren ajandır. Dolayısıyla hem asetilsalisilik asidin hem de apiksabanın NSAİ ilaçlarla eş zamanlı kullanımında kanamaya eğilimin artması kaçınılmazdır [23, 28]. Asetilsalisilik asit ayrıca NSAİ ilaçların serum düzeyini düşürerek analjezik etkinliğini baskılayabilmektedir [23]. Etkileşimin D kategori olduğu göz önüne alınırsa bu durumda hastanın sıkı takip edilmesinin yanı sıra, NSAİ ilaçların etkinliğini artırmak amacıyla doz artışına gidilmesi kanama olasılığını artıracığından gerektiğinde alternatif ilaca geçmek düşünülebilir. D kategoride diğer etkileşimler levotiroksin ile demir preparatlarının, klopidogrel ile esomeprazolün, haloperidol ile aripiprazolün etkileşimleridir. Anemi tedavisinde ağızdan alınan demir preparatları levotiroksinle hem emilim düzeyinde hem de enzim düzeyinde etkileşim göstererek levotiroksinin serum düzeyini baskılamakta ve etkinliğini azaltmaktadır [23]. Bu durumda hastanın daha yakından izlenmesi ve tiroid hormon düzeylerinin daha sık aralıklarla kontrol edilmesi önerilmektedir. Esomeprazol (PPI) ise klopidogrelin aktif metabolitlerinin serum düzeyini azaltarak terapötik etkisini baskılayabilmektedir [24]. Bazı araştırmacılar klopidogrel ile eş zamanlı PPI kullanılacaksa pantoprazol veya rabeprazolün tercih edilmesi gerektiğine vurgu yapmaktadır [44]. Haloperidol 1. jenerasyon (tipik), aripiprazol ise 2. jenerasyon (atipik) antipsikotik ilaçlardandır. Bu ilaçların ikisi de bipolar hastalıklarda, şizofrenide ve ajitasyon durumlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Aripiprazol haloperidolün terapötik etkisini baskılamasının yanı sıra QT intervalini

uzatıcı etkisini ise artırmakta ve hayatı tehdit eden kardiyak aritmilere yol açmaktadır [25, 26]. Haloperidol ise aripiprazolün serum düzeyini artırabilmektedir. Bu etkileşim nedeniyle tedavinin yeniden düzenlenmesi ve alternatif ilaca geçilmesi önerilmektedir (Tablo 1 ve 11).

X kategori ilaç etkileşimlerinde olası zarar hastaya sağlayacağı yarardan fazladır. Bu nedenle X kategori etkileşim gösteren ajanların birlikte kullanılması kesinlikle önerilmemektedir (Tablo 1). Bu çalışmada huzurevinde yaşayan kişilerde en sık antikolinergik etkili ilaçlar olan tiotropium ve ipratropiumun X kategoride etkileşim gösterdiği gözlemlendi. Antikolinergik etkide artış görülebileceğinden olası toksisiteyi önlemek için tedavinin kısa sürede güncellenmesi gerekmektedir [33]. Asetilkolinesteraz inhibitörü olan rivastigmin beta-1 selektif blokör olan metoprolol ile X kategoride etkileşim göstererek metoprololün bradikardik etkisini artırmakta, hayatı tehdit eden bradiaritmilere, bloklara ve ani ölüme yol açabilmektedir [34]. Sıklıkla görülen X kategori etkileşimlerden biri de non-selektif beta blokör olan karvedilol ile beta-2 agonistler (salbutamol ve fenoterol) arasında gözlemlendi. Karvedilol beta-2 agonistlerin kullanım amaçları olan bronkodilatör etkilerini baskıladığından birlikte kullanımları önerilmemektedir [35] (Tablo 12).

Bu sonuçlar çoklu ilaç kullanımının yaşlı bireylerde yoğun olduğunu, çoklu ilaç kullanımının klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimleri ile ilişkili olduğunu ve bu etkileşimlerin ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Sağlık koruyucularının tedavi planlanması ve düzenlenmesi aşamasında tıbbi farmakolog görüşünü alması tedavi başarısızlığının önüne geçmesinin yanı sıra ilaç-ilaç etkileşimlerinin önceden tespit edilmesine, etkileşime bağlı ciddi advers olayların önlenmesine ve hasta uyuncunun artmasına yardımcı olacaktır.

#### Kaynakça

- [1] Kirchmayer U, Mayer F, Basso M, De Cristofaro R, Mores N, Cappai G, et al. Polypharmacy in the elderly: A population based cross-sectional study in Lazio, Italy. *Eur Geriatr Med*, 2016; 7(5): 484–487.
- [2] Feng X, Tan X, Riley B, Zheng T, Bias T, Sambamoorthi U. Polypharmacy and Multimorbidity Among Medicaid Enrollees: A Multistate Analysis. *Popul Heal Manag*, 2018; 21(2): 123-129. [Doi.org/10.1089/pop.2017.0065](https://doi.org/10.1089/pop.2017.0065)
- [3] Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*, 2014;13(1): 57-65.
- [4] Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, La Guidara C. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-963.
- [5] Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging* 2008; 25: 343-355.
- [6] Lima RE, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem* 2009; 17: 222-227.
- [7] Heininger-Rothbucher D, Bischinger S, Ulmer H, Pechlaner C, Speer G, Wiedermann CJ. Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room. *Resuscitation* 2001; 49: 283-288.
- [8] Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107-1116.
- [9] Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, Lee M, White K, LaPrino J, Erramuspe-Mainard J et al. The incidence of adverse drug events in two large academic longterm care facilities. *Am J Med* 2005; 118: 251-258.
- [10] [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=C08CA01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C08CA01)
- [11] UpToDate, Inc. Lexi-Interact Online. [www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](http://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)
- [12] Huang B, Huang Y, Li Y, et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res*. 2012;43(3):212-224.
- [13] de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):591-595.



- [14] Kim HJ, Han SW, “Therapeutic Approach to Hyperkalemia,” *Nephron*, 2002, 92 Suppl 1:33-40.
- [15] Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525.
- [16] Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002;360(9339):1037-1043.
- [17] Oyekan AO, Lanionu AA, Ashorobi RB, “Interaction between Frusemide and Aspirin,” *Gen Pharmacol*, 1984, 15:163-6.
- [18] Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525.
- [19] Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002;360(9339):1037-1043.
- [20] Khosla S, Kunjummen B, Khaleel R, et al., “Safety of Therapeutic Beta-Blockade in Patients with Coexisting Bronchospastic Airway Disease and Coronary Artery Disease,” *Am J Ther*, 2003, 10:48-50.
- [21] Wagner DL, Moorthy SS, Stoelting RK. Administration of anticholinesterase drugs in the presence of beta-adrenergic blockade. *Anesth Analg*. 1982;61(2):153-154.
- [22] Rubin A, Rodda BE, Warrick P, Gruber CM Jr, Ridolfo AS. Interactions of aspirin with nonsteroidal antiinflammatory drugs in man. *Arthritis Rheum*. 1973;16(5):635-645.
- [23] A Irving S, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS) [published online July 17, 2014]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Doi:10.1111/cen.12559.
- [24] Frelinger AL 3rd, Lee RD, Mulford DJ, et al, “A Randomized, 2-Period, Crossover Design Study to Assess the Effects of Dexlansoprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, and Omeprazole on the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Volunteers,” *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(14):1304-1311.
- [25] Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(41):687-693.
- [26] Burke MJ, Lincoln J. Aripiprazole and haloperidol: a clinically relevant interaction with a dopamine antagonist and partial agonist. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18(2):129-130.
- [27] Eliquis (apixaban) [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; June 2015.
- [28] US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518473.htm>. Published August 31, 2016.
- [29] Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis [published online May 3, 2016]. *BMJ*. doi: 10.1136/bmj.i2231.
- [30] Raoof S, Wollschlager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med*. 1987;82(Suppl 4A):115-118.
- [31] Lehto P, Kivisto KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(1):82-85.
- [32] Greenblatt DJ, Patel M, Harmatz JS, Nicholson WT, Rubino CM, Chow CR. Impaired rivaroxaban clearance in mild renal insufficiency with verapamil coadministration: potential implications for bleeding risk and dose selection. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(4):533-540.
- [33] Prescribing information. Spiriva (tiotropium). Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., March 2012.
- [34] Paulison B, Leos CL. Potential cardiotoxic reaction involving rivastigmine and beta-blockers: a case report and review of the literature. *Cardiovasc Toxicol*. 2010;10(4):306-310.
- [35] Van Der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, et al, “Detrimental Effects of Beta-Blockers in COPD: A Concern for Nonselective Beta-Blockers,” *Chest*, 2005, 127(3):818-824.



- [36] Jalyn (dutasteride and tamsulosin) [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; January 2015.
- [37] Tulner LR, Kuper IM, Frankfort SV, van Campen JP, Koks CH, Brandjes DP, Beijnen JH. Discrepancies in reported drug use in geriatric outpatients: relevance to adverse events and drug-drug interactions. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009 Apr;7(2):93-104. Doi: 10.1016/j.amjopharm.2009.04.006
- [38] Hosia-Randell HM1, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2008;25(8):683-692.
- [39] Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):187-195.
- [40] Zhan C, Correa-de-Araujo R, Bierman AS, Sangl J, Miller MR, Wickizer SW, Stryer D. Suboptimal prescribing in elderly outpatients: potentially harmful drug-drug and drug-disease combinations. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 262-267.
- [41] Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*, 2007; 30(10): 911–918.
- [42] Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, LeónOrtiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria: enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1217-1223.
- [43] Egger S, Drewe J, Schlienger R. Potential drug–drug interactions in the medication of medical patients at hospital dis- charge. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003;58: 773–778.
- [44] Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, et al, “Comparison of Inhibitory Effects of the Proton Pump-Inhibiting Drugs Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole on Human Cytochrome P450 Activities,” *Drug Metab Dispos*, 2004, 32:821-827.

PHYTOCHEMICAL STUDIES ON *SCABIOSA SICULA* DICHLOROMETHANE EXTRACT

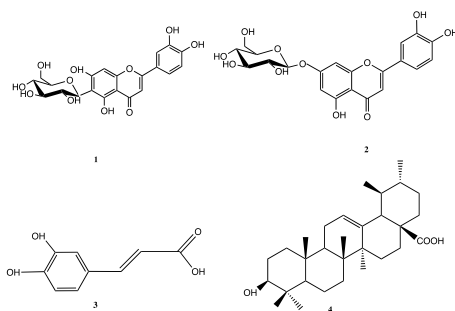
Dr. Hilal Kılınç

Dokuz Eylül University Engineering Faculty Department of Geological Engineering, Buca, İzmir, Turkey

**Abstract**

*Scabiosa sicula* L., a genus of the Dipsacaceae family is represented by 80 species in the world, 43 of which spread in Europe while others occur in Africa, Asia and 30 species are endemic of Turkey [1,2]. A number of *Scabiosa* species have long been used as herbal medicine for treatment of headache, fever and cough. *S. atropurpurea*, *S. columbaria* and *S. succisa* have been used as diuretic [3] and also remedy for diphtheria [4], bronchitis and influenza [5]. Literature survey has shown that they possessed antioxidant, antibacterial, antihyperglycemic and antimicrobial activity [3,5,6].

*S. sicula* was collected from Kemalpaşa, İzmir, Turkey in 2010. Air-dried and powdered material (whole plant) was extracted with MeOH. After filtration, the residue was dissolved in water and then partitioned that with dichloromethane. The dichloromethane extract were obtained after filtration and evaporation of the solvent to dryness in vacuum. Dichloromethane extract was purified by semi-preparative HPLC. Literature data showed that, this is the first study discussed the identification and characterization of *S. sicula* dichloromethane extract constituents. In this content, this study aims to increase the depth of knowledge about the *S. sicula* apolar fraction. As a result, phytochemical studies of the dichloromethane extract of the *S. sicula* leading isolation of four compounds which were determined as luteolin-6-C-glucoside (1), luteolin-7-O-glucoside (2), caffeic acid (3) and ursolic acid (4). Their structures were elucidated by extensive spectroscopic methods including NMR techniques and ESIMS analyses.



**Acknowledgement**

The author would like to thank TUBITAK 2219 International Post-Doctoral Research Fellowship Programme (Grant number: 1059B191700874).

**NONLINEAR OPTICAL PROPERTIES AND ULTRAFAST DYNAMICS OF THE BROAD RANGE OF MATERIALS****Ahmet KARATAY**

Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü, (Sorumlu Yazar)

**ABSTRACT**

Nonlinear optics investigate interaction between high intensity light and matter. Under the low intensity light (in the linear optics) the optical response of the material is related to the linearly amplitude of the electric field. At the high intensity light, however, the optical properties of the materials such as absorption and refraction, can be changed with incidence of the light intensity. These properties provide many applications like novel devices and materials, optical switching technology, optical data storage, mode-locking and upconversion lasing ext. Nonlinear absorption behaviors such as saturable absorption, two photon absorption and free carrier absorption of semiconductors have been extensively studied for many years due to the potential application fields mentioned above. According to our experimental results about semiconductor thin films, the nonlinear and saturable absorption properties can be controlled by annealing process, doping another atom, thicknesses and composition ratio.

Investigation of ultrafast science is very important field since natural system or devices occur in ultrafast time regime. Ultrafast dynamics presents electron/energy transfer dynamics in heterostructures, plasmon and exciton coupling regime and organic donor-acceptor molecular systems. Ultrafast pump probe spectroscopy technique is used to reveal ultrafast dynamics of the systems. In this technique two beams called pump and probe light are used. The excited state lifetime and the transitions between energy levels are determined by utilizing this technique.

In this presentation, Z-scan and ultrafast pump probe spectroscopy techniques performed for different types of materials at the Engineering Physics Department in Ankara University with the collaboration of other research groups will be summarized:

- Size and structure dependent ultrafast dynamics of plasmonic gold nanosphere heterostructures
- Nonlinear and saturable absorption characteristic of different semiconductor thin films
- Probing ultrafast energy transfer between excitons and plasmons
- Inter/intra molecular electron/energy transfers in organic molecules for photosensitizer, photodynamic therapy, singlet oxygen generation and triplet-triplet annihilation upconversion applications
- The effect of charge transfer on the ultrafast and two photon absorption properties of various compounds
- The effect of heavy atom to two photon absorption properties and intersystem crossing mechanism in Aza-BODIPY compounds

**Keywords:** Semiconductor, Nonlinear absorption, Electron-energy transfer mechanisms, Plasmon-exciton coupling systems, Heterostructure

**INCIDENCE OF MARINE LITTER IN RED SCORPION FISH *Scorpaena scrofa* (LINNAEUS, 1758) ORAL CAVITY FROM DARDANELLES IN SEA OF MARMARA (TURKEY)****Melis YILMAZ**

PhD Student, Çanakkale Onsekiz Mart University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, (Sorumlu Yazar)

**R. Erdem KANAT**

PhD Student, Çanakkale Onsekiz Mart University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

**Sezginer TUNCER**

Prof. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Marine Sciences and Technology

**ABSTRACT**

Marine litters have become a global problem that is increasing worldwide and threatening marine biodiversity. Litters enter the marine systems and, migrates, poliferates and accumulates. Plastic ones of this litters are highly permanent, resistant to biodegradation and finally they are separated into small pieces that remain in the environment for many years. Plastic ruins present a substantial threat to marine organisms. Besides, exposing marine life to pollutants absorbed to the surface of plastic particles, major threats to marine organisms are from entanglement, or direct and sublethal effects of ingestion. These particles, degrade slowly in the marine environments, accumulates for long periods of time and soon after, get ready for entry into the marine food web with ingestion by phytoplankton, zooplankton, invertebrates, fish, sea mammals, sea turtles and birds. Marine organisms can become entangled with debris loops or sunken litters, plastic packing rings, packing strapping bands, discarded fishing gear. Besides this, benthic organisms can colonise these artificial litter structures as reproduction and refuge and substrate settlement areas. Many species are voracious predators who visually chase prey and in many cases, confusion arises because it resembles food. Sea of Marmara (40°11'07.1"N: 26°22'28.8"E) is an inland sea with 933.3 km coastline located in the mainland within the Turkey and connect to the Aegean sea via Dardanelles, and to the Black Sea through the Bosphorus. Along the Marmara Sea, there are great number of heavy industrial facilities manufacturing in the field like plastic, textile, fibre, marble, automotive, paint and varnish, iron-steel, textile, chemical and milk-fish-meat industries and several shipyards, metallurgy factories. In this study we have identified marine litter particles which found in adult individual of Red scorpion fish *Scorpaena scrofa* species caught by fishing line from Dardanelles, Sea of Marmara, measuring 14,1 cm total length (TL) and 61g total weight (TW). The plastic waste items are found in oral cavity of specimen. For preliminary result, a flat macroplastic and microfibril plastics size's 11.99 mm and 12.37 mm measured. In digestive system, undigested torax abdominal fragments (high probability belonging to the family peneidae) remarked. According to their feeding strategies, predator species shows a wide variety of trophic traits and thus exhibit greater responses to marine debris in alliance with their ecological traits. Due to increased levels of plastic pollution in the marine ecosystems survey on effects of debris is significant and strategies must be applied for identifying and controlling.

**Keywords:** Marine litter, *Scorpaena scrofa*, Dardanelles

**OVER KANSERİ HÜCRELERİNDE FENFORMİNİN TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-ALFA ÜZERİNE ETKİSİNİN İMMUNOSİTOKİMYASAL İNCELEMESİ**  
**IMMUNOCYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF THE EFFECT OF PHENFORMIN ON TRANSFORMING GROWTH FACTOR-ALPHA IN OVARIAN CANCER CELLS**

**Melike ÖZGÜL ÖNAL**

Arş. Gör., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**Gürkan YİĞİTTÜRK**

Arş. Gör. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**Süleyman BAKAR**

Yüksek Lisans Öğrencisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, (Sorumlu Yazar)

**Hülya ELBE**

Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**Feral ÖZTÜRK**

Prof. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**ÖZET**

Over kanseri kadınlarda en fazla rastlanan beşinci kanser türü olup aynı zamanda jinekolojik malign tümörlerin de en ölümcül olan tipidir. Over kanseri yüksek oranda metastaz gösterdiğinden, gecikmiş tanıda tedavi diğer kanser tiplerine göre çok zor olmaktadır. Over kanseri kemoterapiye direnç gösterebilen bir kanser tipidir. Over kanserinin kemoterapiye karşı gösterdiği bu dirençten dolayı yeni anti-kanser ajanlarının keşfedilerek yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Fenformin, anti-diyabetik aktiviteye sahip bir biguaniddir. Buna ek olarak fenforminin; over, meme, rektal, beyin, melanom ve nöroendokrin gibi çeşitli kanser tiplerinde anti-kanser aktivitesine sahip olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Transforme edici büyüme faktörü-alfa (TGF $\alpha$ ); epidermal büyüme faktörü ailesi üyelerinden mitojenik bir polipeptittir. TGF $\alpha$ , gen ve protein düzeyinde birçok kanser türüyle ilişkilendirilmiştir. İnsan over kanseri vakalarından elde edilen tümör dokularına ait epitel hücrelerinde TGF $\alpha$  proteininin eksprese edildiği bilinmektedir. Ancak literatürde fenforminin TGF $\alpha$  üzerindeki etkisi hakkında bilgiye rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda; ticari insan over kanser hücrelerinde (SKOV-3) fenformin' in TGF $\alpha$  üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

SKOV-3 insan over kanseri hücre hattı %10 FBS, 2 mM L-Glutamin ve %1 Penisilin/Streptomisin içeren RPMI-1640 besiyeri içerisinde ve 37°C, %5 CO<sub>2</sub> koşullarını sağlayan nemli inkübatörde çoğaltıldı. Deney grupları kontrol grubu (uygulama yapılmamış), 0.5 mM, 1 mM, 2 mM ve 4 mM fenformin uygulaması gerçekleştirilmiş gruplar olacak şekilde planlandı. Uygulamalardan 24 saat sonra %4'lük paraformaldehit ile tespit edilen hücrelerde immunositokimyasal olarak TGF $\alpha$  dağılımlarının analizi gerçekleştirildi. İmmunoreaktivite boyanma sonuçları; boyanma yok (0), zayıf (1), orta (2), kuvvetli (3) ve çok kuvvetli (4) olarak değerlendirildi. Her grup için rastgele seçilmiş 5 alanda her 100 hücre içinde pozitif boyanan hücreler sayılarak semi-kantitatif H-SCORE değerleri hesaplandı. (H-SCORE:  $\sum P_i (i+1)$  (P<sub>i</sub>: % pozitif boyanmış hücre sayısı; i: boyanma şiddeti)). İmmunositokimya sonuçları "ortalama  $\pm$  standart sapma" olarak hesaplandı ve elde edilen sonuçlar GraphPad Prism 6 programı kullanılarak değerlendirildi ve  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. TGF $\alpha$  immunositokimyasal analizi sonuçlarına göre grupların H-SCORE değerleri sırası ile; 264 $\pm$ 5.48, 247.8 $\pm$ 6.26, 231 $\pm$ 24.66, 230.2 $\pm$ 21.46 ve 166.4 $\pm$ 8,05 olarak hesaplandı.

Fenformin uygulanmış over kanseri hücrelerinde en düşük TGF $\alpha$  dağılımının 4 mM fenformin uygulanan grupta olduğu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Çalışmada ayrıca 2 ve 4 mM fenformin uygulanan hücreler incelendiğinde, hücrelerin epitelyal karakterlerini kaybedip piknotik çekirdeğe sahip ve yüzey ile bağlantıları zayıflamış yuvarlak morfolojik özellik kazandığı gözlemlendi. Böylece, SKOV-3 over kanseri hücrelerine fenformin uygulamasının, kanser hücre çoğalmasını tetiklediği bilinen TGF $\alpha$  ekspresyonunu anlamlı düzeyde azaltarak inhibitör etki gösterdiği de tespit edilmiştir. Yapılan analiz yöntemleri ile over kanseri



hücrelerinde TGF $\alpha$  dağılımını azaltan en etkili dozun 4 mM fenformin olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın *in vitro* ve *in vivo* fenformin ile yapılacak yeni çalışmalara yol göstermesi beklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Over kanseri, Fenformin, SKOV-3, TGF $\alpha$ .

#### ABSTRACT

Ovarian cancer is the fifth most common cancer type in women and is also the most mortal type of gynecological malignant tumors. Since ovarian cancer shows a high rate of metastasis, treatment in delayed diagnosis is very difficult compared to other types of cancer. Ovarian cancer is a type of cancer that can resist chemotherapy. Due to this resistance, new anti-cancer agents should be discovered and new treatment options should be developed. Phenformin is a biguanide with anti-diabetic activity. In addition, it has been shown by various studies that phenformin has anti-cancer activity in various types of cancer such as ovarian, breast, rectal, brain, melanoma and neuroendocrine cancers. Transforming growth factor-alpha (TGF $\alpha$ ) is a mitogenic polypeptide from members of the epidermal growth factor family. TGF $\alpha$  has been associated with many types of cancer at the gene and protein level. It is known that TGF $\alpha$  protein is expressed in epithelial cells from tumor tissues of human ovarian cancer cases. However, there is no information found about the effect of phenformin on TGF $\alpha$  in the literature. Therefore, in our study it is aimed to investigate the effects of phenformin on TGF $\alpha$  in commercial human ovarian cancer cell line (SKOV-3).

The SKOV-3 human ovarian cancer cell line was cultured in RPMI-1640 medium containing 10% FBS, 2 mM L-Glutamine and 1% Penicillin / Streptomycin and in a humidified incubator providing conditions of 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Experimental groups were planned as control group (not applied), 0.5 mM, 1 mM, 2 mM and 4 mM phenformin treated groups. Analysis of TGF $\alpha$  distributions were performed immunocytochemically in cells which are fixed with 4% paraformaldehyde 24 hours after the applications. Immunoreactivity staining intensities are evaluated as no staining (0), mean (1), moderate (2), strong (3) and very strong (4). Semi-quantitative H-SCORE values were calculated by counting positive staining cells in 5 randomly selected areas for each group. (H-SCORE:  $\sum P_i (i + 1)$  (P<sub>i</sub>: % positive stained cells; i: intensity of staining)). Immunocytochemistry results were calculated as “mean  $\pm$  standard deviation” and they were evaluated using the GraphPad Prism 6 program and values with  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

According to the results of TGF $\alpha$  immunocytochemical analysis, H-SCORE values of each group was calculated as  $264 \pm 5.48$ ,  $247.8 \pm 6.26$ ,  $231 \pm 24.66$ ,  $230.2 \pm 21.46$  and  $166.4 \pm 8.05$ , respectively. The lowest TGF $\alpha$  distribution was found in the 4 mM phenformin treated group and it was statistically significant compared to the control group ( $p < 0.001$ ). In this study, when treated with 2 and 4 mM phenformin, the cells lost their epithelial characteristics and acquired a round morphological feature with a pyknotic nucleus and weakened connections with the surface. Furthermore, according to our observations, the treatment of phenformin to SKOV-3 ovarian cancer cells significantly reduce TGF $\alpha$  expression, which is known to trigger cancer cell proliferation. The most effective dose reducing the TGF $\alpha$  distribution in ovarian cancer cells was found to be 4 mM phenformin. This study is expected to guide new studies with phenformin *in vitro* and *in vivo*.

**Key Words:** Ovarian cancer, Phenformin, SKOV-3, TGF $\alpha$ .