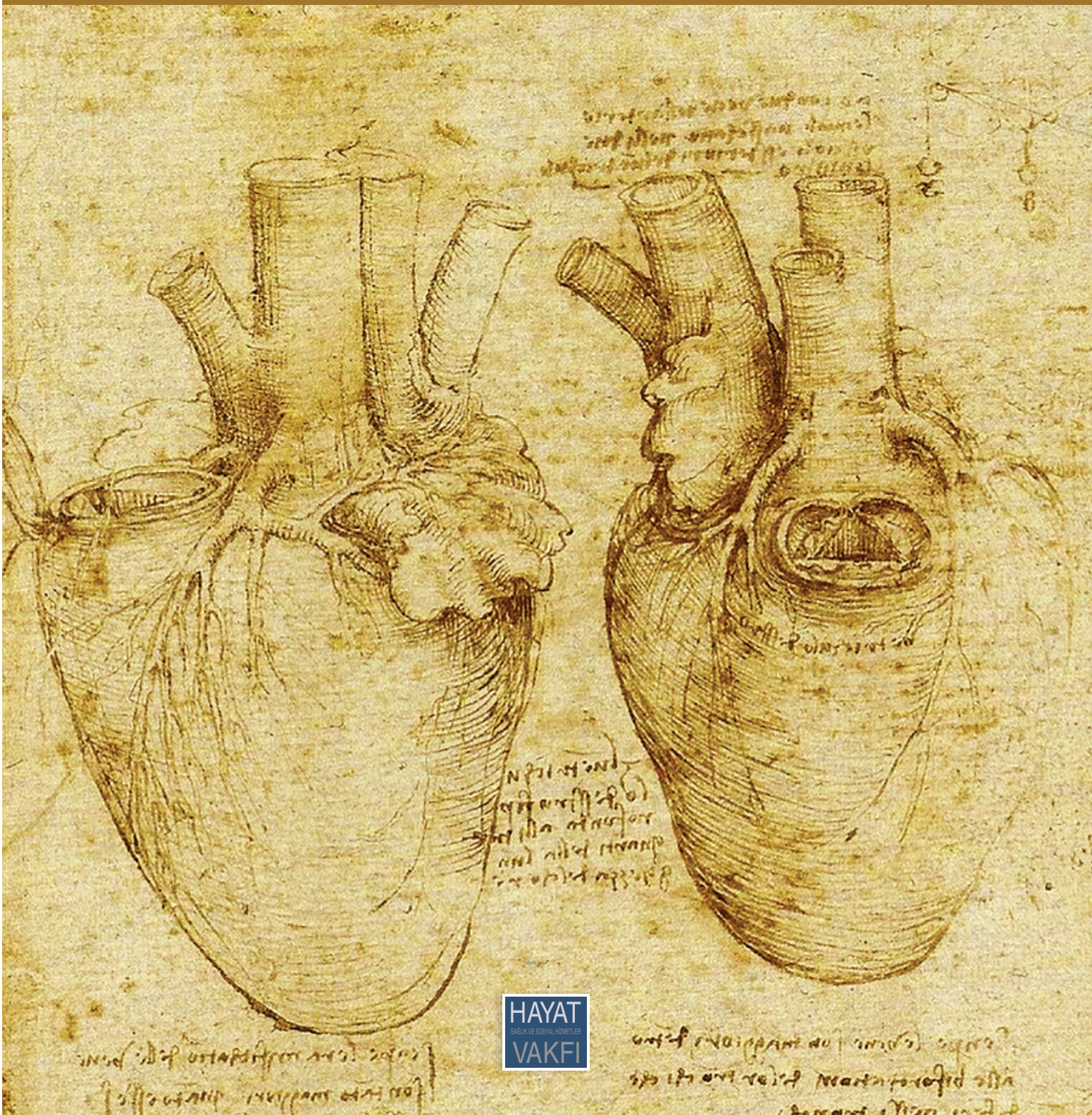


Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences

Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi



Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences

Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi

Anatolian Clinic
The Journal of Medical Sciences

Eylül 2019; Cilt 24, Sayı 3
September 2019; Volume 24, Issue 3

Anadolu Kliniği

Anatolian Clinic
Tıp Bilimleri Dergisi

Eylül 2019; Cilt 24, Sayı 3 / September 2019; Volume 24, Issue 3

Sahibi / Owner

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on Behalf of
the Hayat Foundation for Health and Social Services
Ahmet Özdemir, Dr.

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan, Doç. Dr.

Başeditör / Editor-in-Chief

Handan Ankaralı, Prof. Dr.

Editörler / Editors

Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

Hakan Ertin, Doç. Dr.
Seyit Ankaralı, Prof. Dr.
M. Kemal Temel, Uzm. Dr.
Tayyibe Bardakçı, Dr. Öğr. Üyesi

Dahili Tıp Bilimleri / Internal Medical Sciences

Mahmut Gümüş, Prof. Dr.
Mustafa Kanat, Prof. Dr.
Mustafa Taşdemir, Prof. Dr.
Cumali Karatoprak, Doç. Dr.

Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Medical Sciences

Zekeriya Tosun, Prof. Dr.
Ahmet Salduz, Doç. Dr.

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

M. Kemal Temel, Uzm. Dr.

Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

Baskı-Cilt / Printing-Binding

Elma Serigrafi Matbaa Ltd. Şti. ☎ 0212 567 3067

İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul
☎ 0212 588 2545 ☎ 0533 668 0911 ☎ 0212 697 30 30
🌐 hsv.dergipark.gov.tr/anadoluklin
✉ anadoluklinigi@hayatvakfi.org.tr

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak, Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu içeriğin yazar(lar)ına aittir. © Yayın hakları yayıncıya aittir. Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences is an international peer-reviewed journal, published triannually (in January, May, September) both in print and electronically. Publication languages are Turkish and English. All responsibility for the submitted and published content rests solely with the author(s). Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933-1954) adı / Previously (1933-1954) named: Anadolu Kliniği
Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

Yer aldığı indeksler / Indexed by

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar, TürkMedline Pleksus, SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, DOAJ

Editörlerden

Değerli takipçilerimiz,

2019'daki son sayımızla yeniden sizlerle buluşmanın mutluluğu içindeyiz. Bu sayımızda 9 araştırma makalesi, 1 derleme ve 1 vaka sunumu olmak üzere, 11 yazı ile sizlerleyiz.

Önceki sayılarımızda da belirtmiş olduğumuz önemli bir gelişmeyi, yeniden anımsatmak isteriz: Yeni TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin değerlendirme kriterleri doğrultusunda; dergimize gönderilecek tüm yazılarda, klasik biçimde temin edilen kişisel bilgilerin yanı sıra, yazıda imzası bulunan tüm yazarlara ait *ORCID (Open Researcher and Contributor ID)* kodlarının da bulunması gerekmektedir. Bilindiği üzere *ORCID*, kişinin kurumsal ve mesleki kimliğinin bir özeti niteliğinde olan, www.orcid.org adresinde kolayca edinilebilen ve kullanımı akademik yayıncılıkta giderek popülerleşen, kişiye özel, harf ve rakamdan müteşekkil bir koddur. Literatürde zaman içinde ortak ad ve soyadlarından, eksik bilgilerden kaynaklanan kayıp ve karışıklıkları önlemeye yönelik olduğu için, biz de bu kodu kullanmanın eserlerinin daimi tespiti adına yazarların yararına olacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca başta insanlar ve hayvanlar üzerindeki klinik ve deneysel çalışmalar olmak üzere, genel görüşe göre etik kurul onayı gerektiren çalışmalarda bu onayın alınmış olması, dergimize gönderilen ilgili yazı içinde belirtilmesi, ve onay belgelerinin başvuru aşamasında sunulan zorunlu belgeler arasında *online* sistemimize yüklenmesi gerekmektedir. Son olarak, dergimize gönderilen (gerek Türkçe gerekse İngilizce) yazıların standart gramer, imla ve sentaks kurallarına uygun biçimde, titizlikle yazılmış olması, basım sürecini hızlandıracağından, yazarların göz önünde bulundurması gereken bir diğer husustur.

Şimdilik noktalarken, her zamanki gibi siz değerli okur, yazar ve hakemlerimize, dergimize olan teveccüh ve desteğinizden ötürü teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- 170** **A Comparison of Physical Parameters, Functional Performance, and Life Quality in Home-residing and Nursing Home-residing Older Adults with No History of Falls**
Evde ve Bakımevinde Yaşayan ve Düşme Hikayesi Olmayan Yaşlıların Fiziksel Parametre, Fonksiyonel Performans ve Yaşam Kalitelerinin Karşılaştırılması
Asuman Saltan, Handan Ankaralı
- 177** **İnfluenza Enfeksiyonu Saptanan Çocukların Değerlendirilmesi**
An Evaluation of Children Diagnosed with Influenza Infection
Ramazan Cahit Temizkan, Cihadiye Elif Öztürk, Nursel Büyük, Emel Çalışkan, Özge Kılınçel, Önder Kılıçaslan, Oğuzhan Ay, Handan Ankaralı, Kenan Kocabay
- 183** **Obes Çocuklarda Artmış Demir Eksikliği Riski ve İnsülin Direnci ile İlişkisi**
Increased Risk of Iron Deficiency and Its Relationship with Insulin Resistance in Obese Children
Fatma Dursun
- 189** **Meme Kanseri Tedaviyle İlişkili Lenfödemi Olan Hastalarda Lenfödem Şiddetinin Yaşam Kalitesi, Üst Ekstremitte Fonksiyonu ve Fiziksel Aktivite Düzeyi Üzerindeki Etkileri**
Effects of Lymphedema Severity on Quality of Life, Upper Limb Function, and Physical Activity Level in Patients with Breast Cancer Treatment-related Lymphedema
Ceren Orhan, Serap Ozgul, Gülbala Nakip, Emine Baran, Esra Üzelpasacı, Gamze Nalan Çinar, Sercan Aksoy, Türkan Akbayrak
- 199** **Elektif Perkütan Koroner Girişim Sonrası Minör Miyokardiyal Hasar Gelişen Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranının Değerlendirilmesi**
An Assessment of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients Developing Minor Myocardial Injury Following Elective Percutaneous Coronary Intervention
Hüseyin Göksülük, İrfan Veysel Düzen
- 206** **Modern Psikososyoklinik Etmenlerin Eseri "Antidepresan Kullanım Bozukluğu:" Tıp Etiğince Sorun Teşkil Eden Bir Olgu**
"Antidepressant Use Disorder" as a Result of Modern Psychosocioclinical Factors: A Medical-ethically Problematic Phenomenon
M. Kemal Temel
- 217** **Atûfî'nin Hıfzu'l-Ebdân Adlı Tıbbi Kasidesi ve Hıfzıssıhha**
Atûfî's Medical Qasida Hıfzu'l-Ebdân and Health Protection
Ahmet Özdiç
- 231** **Lumping Protein Complexes to Reduce the Complexity of Human Protein-Protein Interaction Network**
Protein Komplekslerini Gruplayarak İnsanda Protein-Protein Etkileşim Ağlarının Karmaşıklığını Azaltmak
Muhammed Erkan Karabekmez
- 237** **Hasta Şikayetlerinin Aile Hekimlerinin Defansif Tıp Davranışına Etkisi: İkincil Mağdurlar Aile Hekimleri mi? Second Victims?**
Effects of Patient Complaints on Defensive Medicine Behavior of Family Physicians: Are Family Physicians the Second Victims?
Hasan Hüseyin Mutlu, Hacer Hicran Mutlu, Handan Ankaralı

VAKA SUNUMU / CASE REPORT

- 244** **Transient Hematuria in an Adolescent Male Treated with Increased Doses of Methylphenidate**
Artan Dozda Metilfenidat ile Tedavi Edilen Bir Erkek Ergende Oluşan Geçici Hematüri
Zeynep Nur Gulle, Murat Coskun

DERLEME / REVIEW

- 248** **Hayvan Deneylerinde Verimliliği Artıracak Deney Tasarımları ve Denek Sayısı**
Experimental Designs and Sample Sizes for Increased Efficiency in Animal Experimentation
Handan Ankaralı, Seyit Ankaralı

YAYIN KURULU / PUBLICATION COMMITTEE

Ahmet Elbay, Doç. Dr.,

Göz Hastalıkları AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Aynur Görmez, Doç. Dr.,

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Davut Akduman, Doç. Dr.,

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Hasan Demirhan, Doç. Dr.,

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Medipol Mega Üniversite Hastanesi, İstanbul

İbrahim Yıldırım, Prof. Dr.,

Plastik Cerrahi AD Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

İlker İnanç Balkan, Doç. Dr.,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Mehmet Koç, Prof. Dr.,

Konya İl Sağlık Müdürü, Radyasyon Onkolojisi AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Mehmet Okka, Prof. Dr.,

Göz Hastalıkları AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Muhittin Çalım, Uzm. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Mustafa Doğan, Dr. Öğr. Üyesi,

Göz Hastalıkları AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon

Mustafa Duran, Doç. Dr.,

Kardiyoloji AD, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Nusret Akpolat, Prof. Dr.,

Patoloji AD, İnönü Üniversitesi, Malatya

Rumeysa Yeni Elbay, Dr. Öğr. Üyesi,

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Şükrü Öksüz, Prof. Dr.,

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Zeyneb İrem Yüksel Salduz, Uzm. Dr.,

Aile Hekimliği AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Burçak Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

Bülent Özaltay, Uzm. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bülent Zülfikar, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

Cansel Özmen, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Çiğdem Yektaş, Dr. Öğr. Üyesi,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Ebuzer Aydın, Doç. Dr.,

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

E. Elif Vatanoğlu-Lutz, Doç. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul

Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

Erim Gülcan, Doç. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya

Erol Ayaz, Prof. Dr.

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Ethem Güneren, Prof. Dr.,

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Fahri Ovalı, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakóltesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Hasan Hüseyin Kozak, Dr. Öğr. Üyesi,

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakóltesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

İlhan Geçit,

Üroloji Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

İnci Kara, Doç. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakóltesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

Kudret Doğru, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakóltesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakóltesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. Sait Keleş, Prof. Dr.,

Biyokimya AD, Tıp Fakóltesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

Mehmet Ak, Doç. Dr.,

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakóltesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Mehmet Ali Sungur, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyoistatistik AD, Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Mehmet Küçüköner, Doç. Dr.,

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakóltesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Tıp Fakóltesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakóltesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Metin Kaplan, Prof. Dr.,

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakóltesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakóltesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

Mohammad Iqbal Khan, MD,

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

Muhammet Ali Kayıkçı, Doç. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Murad Atmaca, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Tıp Fakóltesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Mustafa Hayati Atala, Dr. Öğr. Üyesi,

Protetik Diş Tedavisi AD, Diş Hekimliği Fakóltesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Mustafa Samastı, Prof. Dr.,

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakóltesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakóltesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Münire Gündoğan, Prof. Dr.,

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi, Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

Nesrin Çobanoğlu, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakóltesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

Nida Taşçılar, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakóltesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Nil Sarı, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, (Emekli) Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, (Emekli) İstanbul Tıp Fakóltesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Orhan Alimoğlu, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakóltesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Ömer Faruk Akça, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakóltesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Osman Günay, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakóltesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Osman Hayran, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakóltesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Papatya Keleş, Dr. Öğr. Üyesi,

Anatomi AD, Tıp Fakóltesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Perihan Torun, Dr. Öğr. Üyesi,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakóltesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Polat Durukan, Prof. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakóltesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Ramazan Akdemir, Prof. Dr.,

Kardiyoloji AD, Tıp Fakóltesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya

Ramazan Özdemir, Prof. Dr.,

Kardiyoloji AD, Tıp Fakóltesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, Newyork, ABD

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Recep Öztürk, Prof. Dr.,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Sani Namık Murat, Doç. Dr.,

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Sedat Akbaş Dr. Öğr. Üyesi,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Serdar Çolakoğlu, Doç. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,

Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Sinan Canan, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

Şengül Cangür, Doç. Dr.,

Biyostatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad, Suudi Arabistan

Temel Tombul, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa

Vahdet Görmez, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Vural Kavuncu, Prof. Dr.,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakültesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyon

Yalçın Büyük, Doç. Dr.,

Adli Tıp Kurum Başkanı, İstanbul

Yasser El Sayed, Prof. Dr.,

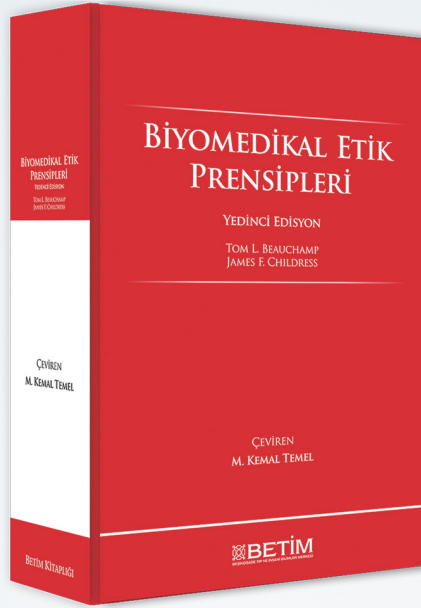
Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Tıp Fakültesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

Yıldız Değirmenci, Doç. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Zafer Özmen, Doç. Dr.,

Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat



BIYOMEDİKAL ETİK PRENSİPLERİ

YEDİNCİ EDİSYON

TOM L. BEAUCHAMP - JAMES F. CHILDRESS

ÇEVİREN
M. KEMAL TEMEL

Amerikan filozoflar Tom L. Beauchamp ve James F. Childress tarafından yazılmış olan ve birçok ülkede benimsenen ana akım tıp etiği paradigmasının temelini oluşturan Biyomedikal Etik Prensipleri, Türkiye'de de klinik uygulama ve araştırmalarda, tıp eğitimi, etiği ve hukukunda esas alınan başlıca ilkelerin kaynağıdır. Bu kitap, İngilizce temel eserin yedinci edisyonu ve ilk Türkçe baskısıdır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı mensubu Uzm. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kursuz bir çalışma sonucunda basılmıştır. Başta tıp ve insani bilimler olmak üzere, Türkiye'de bilimsel gelişim ve üretime adanmış bir kurum olan, Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesindeki Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM, bu tercümeyi Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI



A Comparison of Physical Parameters, Functional Performance, and Life Quality in Home-residing and Nursing Home-residing Older Adults with No History of Falls

Evde ve Bakımevinde Yaşayan ve Düşme Hikayesi Olmayan Yaşlıların Fiziksel Parametre, Fonksiyonel Performans ve Yaşam Kalitelerinin Karşılaştırılması

Abstract

Aim: In this study, we aimed to compare physical parameters, functional performance, and life quality scores in home-residing (HR) and nursing home-residing (NHR) older adults with no history of falls and evaluate the possible correlations between these factors.

Materials and Methods: This cross-sectional study assessed 44 HR and 59 NHR participants by using the Berg Balance Scale, Timed Up and Go Test, Mini Mental State Examination, 30-Second Chair Stand Test, and Nottingham Health Profile (NHP).

Results: No statistically significant difference was found between the NHR and HR participants in terms of lower extremity muscle strength, balance, life quality, functional performance, and mental status ($p>0.05$). Correlation analysis only showed a significant negative relationship between functional performance and lower extremity muscle strength ($r=-0.401$, $p=0.003$) and balance ($r=-0.519$, $p=0.0001$) in the NHR group.

Discussion and Conclusion: Fall risk assessments for HR and NHR elderly should consider various factors including lower extremity muscle strength, functional performance, mental status, and life quality. This study presenting functional performance and life quality data as well as physical parameter measurements is preliminary to further studies from a similarly holistic perspective.

Keywords: accidental falls; aging; life quality; nursing homes; older adults

Öz

Amaç: Bu çalışmada evde (EY) ve bakımevinde yaşayan (BY) ve düşme hikayesi olmayan yaşlıların fiziksel parametre, fonksiyonel performans ve yaşam kalitelerini karşılaştırmak ve bu faktörler arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel tipteki bu çalışmada 44 EY ve 59 BY yaşlı; Berg Denge Ölçeği, Süreli Kalk ve Yürü Testi, Mini Mental Durum Testi, 30 Saniyede Sandalyeden Kalkma Testi ve Nottingham Sağlık Profili ile değerlendirildi.

Bulgular: EY ve BY katılımcılar arasında alt ekstremité kas kuvveti, denge, yaşam kalitesi, fonksiyonel performans ve mental durum bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Korelasyon analizinde yalnızca BY grupta fonksiyonel performans ile alt ekstremité kas kuvveti ($r=-0,401$; $p=0,003$) ve denge ($r=-0,519$; $p=0,0001$) arasında negatif ilişki bulundu.

Tartışma ve Sonuç: EY ve BY yaşlıların düşme riski değerlendirmelerinde alt ekstremité kas kuvveti, fonksiyonel performans, mental durum ve yaşam kalitesi gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Fiziksel parametre ölçümleri yanı sıra fonksiyonel performans ve yaşam kalitesi verileri de sunan bu çalışma, benzer biçimde bütüncül bir perspektiften gerçekleştirilecek daha ileri çalışmalar için öncü niteliktedir.

Anahtar Sözcükler: bakımevleri; kazara düşüşler; yaşam kalitesi; yaşlanma; yaşlı

Asuman Saltan¹, Handan Ankaralı²

¹ University of Yalova, Termal Vocational School

² Istanbul Medeniyet University, Medical Faculty, Department of Biostatistics and Medical Informatics

Received/Geliş : 17.09.2018
Accepted/Kabul: 09.10.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.454806

Corresponding author/Yazışma yazarı

Asuman Saltan
Yalova Üniversitesi, Termal Meslek
Yüksekokulu, Gökçedere Mah., Nergis Sok.
23, Termal, Yalova, Turkey
E-mail: fzt_asuman@yahoo.com.tr

ORCID

Asuman Saltan : 0000-0003-0546-2610
Handan Ankaralı: 0000-0002-3613-0523

INTRODUCTION

Early risk identification is crucial to preventing and decreasing possible falls in older adults. The assessments of increased fall risk among elderly should include careful history-taking and physical examination of functional performance, balance, and quadriceps strength (1,2). The Berg Balance Scale (BBS), Timed Up and Go Test (TUG), and 30-Second Chair Stand Test (30-s CST) help determine balance loss by assessing the physical factors related to functional performance including static and dynamic balance and lower extremity muscle strength (1,2). The individual's history of falls, on which the risk assessments used to rely heavily, is considered insufficient today. Although the literature recommends using the TUG along with questioning, the TUG alone is not adequate to evaluate community-dwelling older adults due to the need for additional balance and muscle strength assessments (3,4).

There have been studies with nursing home-residing (NHR) and home-residing (HR) older adults (5), most of which compare individuals with and without a history of falls. There is still a need for assessing similar risk factors between groups of adults with no history of falls (5). Moreover, as elderly fall risks are also associated with balance, mobility, and functional performance, all of which are effective on daily living activities and thereby life quality (1,2), the assessments should adopt a holistic approach. Again, the literature contains few studies that analyze the relationship between all these factors as a whole (5,6).

For all these reasons, in this study we aimed to compare physical parameters (balance, lower extremity muscle strength, body mass index), functional performance, and life quality scores between HR and NHR older adults with no history of falls and investigate the possible correlations between these parameters.

MATERIALS AND METHODS

For the present cross-sectional study, we initially obtained a list of 200 potential participants from nursing homes in Yalova and its districts. All listed individuals were interviewed and their fall histories were recorded. Following the assessment, we identified 59 individuals with no history of falls. During the following 3 months (April–June 2016), we also contacted HR

individuals of similar age ($n=77$), 44 of whom had no fall history (Figure 1). Accordingly, the participants were selected from HR and NHR older adults in Yalova and its districts by using a simple random sampling method, in which every object principally had the same probability of being chosen. The assessments were made through face-to-face interviews (by AS). The participants who were literate (according to their own statements) were asked to complete the questionnaire form. For the participants who had difficulty reading or who were illiterate, the researcher read the questions and recorded the answers. The inclusion criteria were voluntary participation, being ≥ 65 years, and not having fallen during the last 12 months. Individuals who were unwilling or unable to give informed consent to participation, who were absent during our visits or not permitted to have visitors, and who had severe hearing disorders or uncontrolled hypertension (systolic blood pressure >160 mmHg) were excluded. Permission from the University of Kocaeli Ethical Commission on Clinical Studies was obtained for this study. All participants gave written informed consent.

Study variables: Participant data concerning age, body mass index (BMI), assistive device use, fall history, and daily drug use were recorded. We then obtained the Mini Mental State Examination (MMSE), BBS, TUG, 30-s CST, and Nottingham Health Profile (NHP) scores of all participants.

History of falls: The participants were asked if they had fallen during the preceding month and year. Interviews were conducted verbally.

The Timed Up and Go (TUG) test: The TUG is a simple test that provides objective and reliable measurements for assessing balance and functional mobility. It also determines fall risk. The TUG score is measured as time in seconds required for the subject to complete the test. Scores >13 seconds are suggestive of a “falling risk.” If necessary, use of mobility aids was allowed during the test (6).

The 30-Second Chair Stand Test (30-s CST): This test assesses leg strength and endurance. The subjects are asked to stand up from a sitting position without using their arms. This sequence is repeated as many times as possible over a period of 30 seconds. The seat height

Table 1. General comparison of the two groups

Categories	NHR participants (n=59)		HR participants (n=44)		p	
	Mean	SD	Mean	SD		
BMI (kg/m ²)	28.12	6.08	28.53	7.01	0.750	
Age	77.54	8.77	71.05	5.65	<0.001	
Drug use	5.07	3.82	2.05	1.80	<0.001	
	n	%	n	%	p	
Sex	Female	33	55.9	20	45.5	0.293
	Male	26	44.1	24	54.5	
Assistive device use	Yes	27	45.8	11	25.0	0.031
	No	32	54.2	33	75.0	
Chronic illness	Yes	54	91.5	33	75.0	0.022
	No	5	8.5	11	25.0	

SD: standard deviation

Table 2. The balance, lower extremity muscle strength, functional performance, life quality, and mental status values of the two groups

Categories	NHR participants (n=59)		HR participants (n=44)		Covariate effects in the model				
	Mean	SD	Mean	SD	P _{Places}	P _{Assistive device use}	P _{Chronic illness}	P _{Age}	P _{Drug use}
LEMS	8.32	0.869	6.41	0.962	0.110	0.297	0.261	0.005	0.186
Balance	39.4	2.47	41.02	2.64	0.619	0.001	0.866	0.646	0.387
Life quality	128.91	21.32	145.46	22.81	0.556	0.080	0.483	0.617	0.834
FP	20.94	6.33	25.61	6.77	0.576	0.094	0.137	0.697	0.828
Mental status	23.15	1.15	24.86	1.23	0.077	0.016	0.147	0.989	0.452

FP: functional performance; LEMS: lower extremity muscle strength; SD: standard deviation

of the chair is approximately 43 cm, and the person administering the test records the number of the full stands performed (7).

The Berg Balance Scale (BBS): The BBS assesses a person’s balance abilities for functional activity. Compared to the other tests, BBS requires more strength because the support surface is reduced. The test consists of 14 items, each of which is scored using a five point-scale, ranging from 0 (lowest) to 4 (highest). BBS scores of 0 to 20 indicate high fall risk; 21 to 40, medium fall risk; and 41 to 64, low fall risk (8).

The Mini Mental State Examination (MMSE): The MMSE provides a global assessment of mental function. The scale, standardized by Güngen et al. in Turkey (9), is easily administered and provides information regarding the degree of cognitive impairment. The maximum possible score is 30 points and higher scores indicate better cognitive status (9). Scores of <24

points (for the Turkish population) are generally suggestive of “abnormal” cognition.

The Nottingham Health Profile (NHP): For the purposes of this study, the Turkish version of the NHP was used to assess the Health-Related Quality of Life (HRQoL) (10). The NHP consists of 38 items concerning physical activity (8 items), sleep (5), emotional reactions (9), social isolation (5), and energy (3). All items are in a Yes-or-No format. Scores for each subscale can range from 0 (perfect health) to 100 (most deteriorated state of health).

Statistical analysis: The descriptive data were expressed as mean±standard deviation, numbers, and percentages. Variables were investigated for normal distribution using the Shapiro–Wilk test. The independent t-test was used to compare the numeric demographic variables of the HR and NHR participants. Pearson’s chi-squared test was used to compare the

Table 3. The relationship between BMI, balance, lower extremity muscle strength, functional performance, life quality, and mental status for the two groups

Categories		NHR participants (n=59)			HR participants (n=44)		
		Life quality	Functional performance	Mental status	Life quality	Functional performance	Mental status
BMI (kg/m ²)	r	.235	-.146	.064	.274	-.191	-.046
	p	.087	.293	.646	.106	.264	.788
	df	52	52	52	34	34	34
LEMS	r	-.416	-.401	.302	-.332	.050	.305
	p	.002	.003	.026	.048	.773	.070
	df	52	52	52	34	34	34
Balance	r	-.506	-.519	.526	-.558	-.205	.465
	p	.0001	.0001	.0001	.0001	.230	.004
	df	52	52	52	34	34	34

LEMS: lower extremity muscle strength

categorical demographic variables of the two groups. The demographic characteristics that showed significant differences between the HR and NHR individuals were considered covariate. The two groups' scores of physical parameters, functional performance, and life quality were compared by covariate analysis. In addition, the relationships of physical parameters with functional performance and life quality of the HR and NHR individuals were separately analyzed by partial correlation analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant. The analyses were performed using the SPSS (v. 18) software.

RESULTS

The comparison of BMI, age, sex, drug and assistive device use, and history of chronic diseases was performed before the HR and NHR participants were compared in terms of lower extremity muscle strength, balance, functional performance, and life quality. The results are summarized in Table 1, which shows that the mean BMIs and the sex differences were similar between the two groups. Mean age and amount of drug use were significantly higher for the NHR participants, compared to the HR group ($p < 0.001$). Moreover, the NHR participants had higher rates of assistive device use and chronic illness ($p = 0.031$ and $p = 0.022$, respectively). The statistically significant results for lower extremity muscle strength, balance, functional performance, and life quality are highlighted in Table 2.

No significant difference was found between the HR and NHR groups in terms of lower extremity muscle strength, balance, life quality, functional performance, and mental status ($p > 0.05$). We investigated the possible effects of age, sex, drug and assistive device use, and chronic illness on these scores and found that lower extremity muscle strength decreased significantly with increasing age ($p = 0.005$). The mean mental status scores were significantly lower in those using assistive devices (21.85 ± 1.29) than in those not using assistive devices (25.16 ± 0.975 , $p = 0.016$). Again, the mean balance scores were significantly lower for those using assistive devices (33.05 ± 2.77) than those not using assistive devices (47.36 ± 2.09) ($p = 0.001$).

The relationships between lower extremity muscle strength, balance, functional performance, and life quality were examined separately in the HR and NHR groups (Table 3), after eliminating the effects of age, chronic illness, and drug assistive device use.

Correlation analysis of the data from the NHR adults showed a significant negative relationship between lower extremity muscle strength and NHP values ($r = -0.416$, $p = 0.002$) and between lower extremity muscle strength and functional performance ($r = -0.401$, $p = 0.003$). A significant positive relationship was found between lower extremity muscle strength and mental status ($r = 0.302$, $p = 0.026$). Significant negative correlations were found between the balance and NHP values ($r = -0.406$, $p = 0.0001$) and balance and functional performance ($r = -0.519$, $p = 0.0001$) whereas

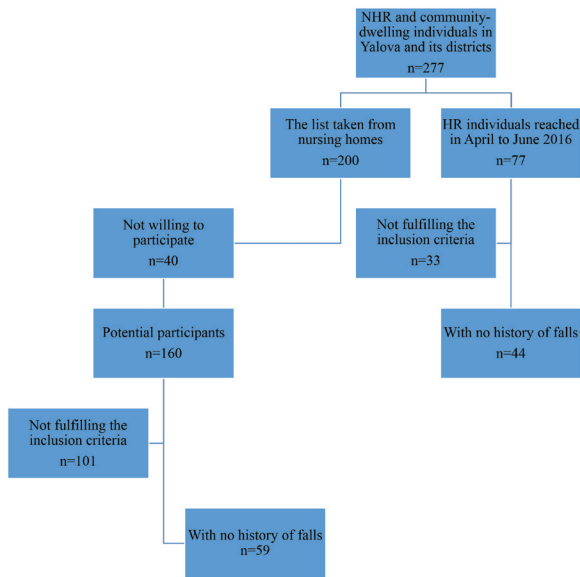


Figure 1. Flowchart of participant recruitment

a positive correlation was found between balance and mental status ($r=0.526$, $p=0.0001$).

Correlation analysis of the data from the HR adults showed a significant negative relationship between lower extremity muscle strength and NHP values ($r=-0.332$, $p=0.048$) and between balance and NHP ($r=-0.558$, $p=0.0001$). A significantly positive relationship was found between balance and mental status ($r=0.465$, $p=0.004$). The other correlations between the categories were not significant ($p>0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This study compared physical parameters (balance, lower extremity muscle strength, and BMI), functional performance, and life quality scores between HR and NHR adults with no history of falls and investigated the possible correlations between these parameters. The mean values of age, assistive device use, chronic illness, and daily drug use were significantly higher for the NHR group, compared to the HR group. However, after eliminating the effects of these factors, we found no statistically significant difference in physical parameters (balance, lower extremity muscle strength, and BMI), functional performance, and life quality between the two groups.

The correlation analysis between physical parameters (balance, lower extremity muscle strength, and

BMI), functional performance, and life quality showed that lower extremity muscle strength and balance were related to life quality for all participants, which is consistent with the literature. It has been suggested that the greater dependency due to physical impairment (muscle strength, balance, and functional mobility) among institutionalized older people is inversely related to HRQoL (11–13). Contrarily, Yumin et al. found a significant relationship between balance and life quality among HR individuals only (11).

We found a negative correlation between functional performance and lower extremity muscle strength and balance in the NHR group, although we did not observe the same in the NR group. There are studies indicating that functional performance and balance are more declined in nursing home residents (14,15). A negative effect on functional performance is more commonly observed among NHR adults, compared to community-dwellers (16). Guralnik et al. reported a decline in functional performance and balance in NHR adults, even though there was no accompanying disability (14). In the present study, the relationship between lower extremity muscle strength and functional performance in the NHR group may be explained by declined functional performance due to living in a confined space where most daily needs are met by the institution, negative feelings due to living apart from the family, and low levels of movement (1). The HR individuals have to meet their daily needs themselves as they receive less help, which helps them maintain their functionality (1).

One of the factors for which there was no difference between the groups and different results were obtained in the intragroup relationship analysis was mental condition. There was the same relationship between mental status and balance for both groups. Comparative studies report that in NHR older adults balance and cognitive status are negatively affected by mental status. In HR adults balance is negatively affected by the physical conditions and physiological regression due to aging (11,17,18). Rubenstein et al. found that fall risk was linked with mental status and walking impairment in NHR individuals (17). Balance is an important parameter of movement (11,17,18), and it is known that there is a positive relationship between mental status and movement in older adults

(19). Decreased balance can make the individual asocial; the elderly individual fearing falling may not want to leave his home or his room in the nursing home, indicating the effect of the mental state (11,17–19).

Unlike the HR group, mental status and lower extremity muscle strength were also positively correlated in the NHR group. Guralnik et al. reported lower extremity muscle strength as the most important functionality factor among NHR elderly (14). This is supportive of our views on the relationship between mental status and functionality. As NHR older adults are known to have less chances for functioning compared to HR elderly (19,20), we can think that a positive relationship between lower muscle strength and mental state may increase the rate of movement with socialization (11,14,17,18).

The literature reports that chronic diseases and multiple drug use cause functional limitations, increasing the fall risk (21,22). There have been studies showing both similarities and differences between HR and NHR elderly (1,2). High levels of multiple drug use by NHR adults may cause decreased functional performance and balance loss (21,22). Wu and Ouyang and Matchar et al. found that the number of chronic diseases affected the fall risk (23,24). Unlike these reports, however, in our study we observed that the number of chronic diseases and drugs used did not affect balance and physical performance.

The literature shows that the level of mobility and lower extremity muscle strength are negatively affected as age increases (1,11). Hughes et al. (25) and Ishigaki et al. (1) reported that muscle strength loss became greater with increasing age. Telenius et al. found that muscle strength was an independent correlate of strength decline over 12 years (15). In line with the literature, age was found to affect lower extremity muscle strength in the present study.

Similarly, balance and mental status were found to regress as assistive device use increased. The efficacy of mobility devices in preventing falls has been questioned. A recent systematic review concerning walker use by older adults concluded that there was not sufficient evidence to prove or disprove causation of falls with walker use. Another study shows that mental status is related to assistive device use. There may be a negative effect on balance and mental status when a

wrong assistive device is selected (15,19).

Meta-analysis and review studies report that health professionals do not evaluate all factors that may be related to the fall risks of older adults (2). The present study included a combined assessment of physical parameters, functional performance, and life quality. Another important aspect of this study is the finding that the mean TUG values were higher than the cut-off value, although we evaluated older adults without a fall history. Overall, we found no statistically significant difference in physical parameters (balance, lower extremity muscle strength, and BMI), functional performance, and life quality between the HR and NHR groups.

It should also be noted that our study has several important limitations. Due to its cross-sectional design, it could not ascertain the cause–effect relationship among variables. Also, we relied on self-reports in our evaluation of fall history, and thus did not review the official records. Future studies should address these limitations.

In conclusion, fall risk assessments should not be based only on fall history, but balance, lower extremity muscle strength, functional performance, mental status, and life quality should also be considered, using a holistic and multidisciplinary approach (1,2). This study presenting functional performance and life quality data as well as physical parameter measurements is preliminary to further studies from a similarly holistic perspective.

Acknowledgments

The authors thank Prof. Tülay Tarsuslu Şimşek for her comments, corrections and encouragement.

REFERENCES

1. Ishigaki EY, Ramos LG, Carvalho ES, Lunardi AC. Effectiveness of muscle strengthening and description of protocols for preventing falls in the elderly: a systematic review. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(2):111–8.
2. Shubert TE. Evidence-based exercise prescription for balance and falls prevention: a current review of the literature. *J Geriatr Phys Ther.* 2011;34(3):100–8.
3. Bloch ML, Jönsson LR, Kristensen MT. Introducing a third Timed Up & Go Test trial improves performances of hospitalized and community-dwelling older individu-

- als. *J Geriatr Phys Ther.* 2017;40(3):121–6.
4. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2234–43.
 5. Zhao Y, Chung PK. Differences in functional fitness among older adults with and without risk of falling. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2016;10(1):51–5.
 6. Arnold CM, Faulkner RA. The history of falls and the association of the timed up and go test to falls and near-falls in older adults with hip osteoarthritis. *BMC Geriatr.* 2007;7(17):1–9.
 7. Whitney SL, Wrisley DM, Marchetti GF, Gee MA, Redfern MS, Furman JM. Clinical measurement of sit-to-stand performance in people with balance disorders: validity of data for the five-times-sit-to-stand test. *PTJ.* 2005;85(10):1034–45.
 8. Bogle Thorbahn LD, Newton RA. Use of Berg Balance Test to predict falls in elderly persons. *Phys Ther.* 1996;76:576–85.
 9. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish Population. *Turk Psikiyatri Derg.* 2002;13(4):273–81.
 10. Küçükdeveci AA, McKenna Sp, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res.* 2000;23:31–8.
 11. Yümin ET, Şimşek TT, Sertel M, Öztürk A, Yümin M. The effect of functional mobility and balance on health-related quality of life (HRQoL) among elderly people living at home and those living in nursing home. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52(3):180–4.
 12. Karinkanta S, Heinonen A, Sievanen H, Uusi-Rasi K, Kannus P. Factors predicting dynamic balance and quality of life in home-dwelling elderly women. *Gerontology.* 2005;51:116–21.
 13. Downs S, Marquez J, Chiarelli P. Normative scores on the Berg Balance Scale decline after age 70 years in healthy community-dwelling people: a systematic review. *J Physiother.* 2014;60(2):85–9.
 14. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(4):M221–31.
 15. Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Physical performance and quality of life of nursing-home residents with mild and moderate dementia. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(12):6672–86.
 16. Kamińska MS, Brodowski J, Karakiewicz B. Fall risk factors in community-dwelling elderly depending on their physical function, cognitive status and symptoms of depression. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(4):3406–16.
 17. Jamal Alkadri, Jeffrey Jutai Cognitive impairment and assistive devices: outcomes and adverse effects. *J Rehabil Assist Technol Eng.* 2016;3:1–10.
 18. Gell NM, Wallace RB, LaCroix AZ, Mroz TM, Patel KV. Mobility device use in older adults and incidence of falls and worry about falling: findings from the 2011–2012 national health and aging trends study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(5):853–9.
 19. Rubenstein LZ, Josephson KR, Robbins AS. Falls in the nursing home. *Ann Intern Med.* 1994;121(6):442–51.
 20. Taylor ME, Lord SR, Delbaere K, Mikolaizak AS, Close JC. Physiological fall risk factors in cognitively impaired older people: a one-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(3–4):181–9.
 21. Musich S, Wang SS, Ruiz J, Hawkins K, Wicker E. The impact of mobility limitations on health outcomes among older adults. *Geriatr Nurs.* 2018;39(2):162–9.
 22. Król-Zielińska M, Kusy K, Zieliński J, Osiński W. Physical activity and functional fitness in institutionalized vs. independently living elderly: a comparison of 70–80-year-old city-dwellers. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(1):10–6.
 23. Wu H, Ouyang P. Fall prevalence, time trend and its related risk factors among elderly people in China. *BMJ.* 2003;326(7389):580.
 24. Matchar DB, Duncan PW, Lien CT, Ong MEH, Lee M, Gao F, et al. Randomized controlled trial of screening, risk modification, and physical therapy to prevent falls among the elderly recently discharged from the emergency department to the community: the Steps to Avoid Falls in the Elderly study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(6):1086–96.
 25. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MA. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *The Am J Clin Nutr.* 2002;76:473–81.



BATI'DAKİ BİYOMEDİKAL ETİK TARTIŞMALARINDA ÖZERKLİK VE İNSANLIK ONURU

Heike Baranzke

İngilizce orijinalinden çeviren
M. Kemal Temel

Kök hücre araştırmaları, reproduktif insan klonlama tasarıları, kimerizm ve transgenез ürünü canlıların yaratımı vb. hususların tartışıldığı ve böylece kimin (ya da neyin) bir "insan" olduğunun biyolojik bakımından dahi sorgulandığı günümüzde, "insanlık onuru" içeriği her zamankinden de tartışmalı ve muğlak, geçmişteki sağlam yeri artık oynak bir nosyon haline gelmiştir. Dr. Baranzke, esaslara dair bu eserinde, bir süredir yerli yersiz bir biçimde kullanılmakta oluşundan ötürü halihazırda anlamı bulanıklaşmış olan bu esasi kavrama açıklık getirmeye girişmekte, bunu yaparken de kavramın antikiteden moderniteye dek tarihi süreçte beslenmiş olduğu eklektik kaynaklara ve dolayısıyla geçirdiği girift gelişime etraflıca değinmektedir. Alman biyoetiği ile Amerikan biyoetiği arasındaki yaklaşım farkına dikkat çekmekte, çeşitli etik perspektifleri ve bunların sonuçlarını kıyaslamaktadır: özne-odaklılık, muhatap-odaklılık, eylem-odaklılık. Dr. Baranzke'nin bu çok yönlü çalışması, "insanlık onuru" nun gerek tarihini, gerekse bugünkü etik rol, anlam ve yerini inceleyenler için Türkçe literatürde yararlı bir kaynak olacaktır.

BETİM KİTAPLIğI

Influenza Enfeksiyonu Saptanan Çocukların Değerlendirilmesi

An Evaluation of Children Diagnosed with Influenza Infection

Öz

Amaç: Bu çalışmada, çocuk acil polikliniğimize solunum yolu şikayetleriyle başvuran hastalarda influenza virüs sıklığının araştırılması, ayrıca influenza-pozitif ve -negatif bulunan çocukların fizik muayene ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 26 Ocak 2017–28 Şubat 2017 döneminde solunum yolu şikayetleriyle başvuran 114 çocuk dahil edildi. Alınan nazofarenks örneklerinde mevsimsel İnfluenza A (H1N1), İnfluenza B ve pandemik İnfluenza A (H1N1) varlığı *real-time* polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle araştırıldı. İnfluenza-pozitif ve -negatif çocukların fizik muayene bulgularının ve hemogram, formül lökosit ve CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması Mann-Whitney U testi ve korelasyon analizi ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Çocukların 59'unda (%51,7) mevsimsel İnfluenza A (H1N1) saptanırken hiçbirinde İnfluenza B veya pandemik İnfluenza A (H1N1) tespit edilmedi. Solunum yolu şikayetleri olan çocuklarda yüksek ateşin influenza enfeksiyonunun önemli bir bulgusu olduğu görüldü. İnfluenza-pozitif çocuklarda genel olarak monosit ve nötrofil oranları daha yüksek, lenfosit oranı daha düşük bulundu. İnfluenza-pozitif çocuklardan ateşi yüksek olanlar incelendiğinde ise nötrofil oranının düşük ve lenfosit oranının yüksek olduğu görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Ateş ve solunum yolu şikayetleriyle başvuran hasta sayısının arttığı dönemlerde influenza enfeksiyonu olası bir neden olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Nazofarenks örneklerinde influenza virüsü tespiti gereksiz antibiyotik kullanımını önleyecektir.

Anahtar Sözcükler: ateş; çocuk hasta; mevsimsel İnfluenza A (H1N1); nötrofil

Abstract

Aim: This study aimed to investigate the influenza virus positivity rate among patients who presented to our pediatric emergency department with respiratory complaints and to compare the physical examination and laboratory findings of the children who were found to be influenza-positive and -negative.

Materials and Methods: A total of 114 children who presented with respiratory complaints between 26 January 2017 and 28 February 2017 were included. The nasopharynx samples obtained were examined for seasonal Influenza A (H1N1), Influenza B, and pandemic Influenza A (H1N1) presence by the real-time polymerase chain reaction method. Statistical analysis of the physical examination findings and hemogram, formula leukocyte, and CRP values of the influenza-positive and -negative children was performed by correlation analysis and the Mann-Whitney U test.

Results: Of the children, 59 (51.7%) were found positive for seasonal Influenza A (H1N1) while none was positive for Influenza B or pandemic Influenza A (H1N1). High fever was seen to be an important finding of influenza infection in children with respiratory complaints. Generally, the influenza-positive children had higher monocyte and neutrophil ratios and lower lymphocyte rates. However, those with high fever in the influenza-positive group were found to have a low neutrophil ratio and high lymphocyte rate.

Discussion and Conclusion: Influenza infection should be considered as a possible cause during periods when the number of patients presenting with high fever and respiratory complaints is relatively high. Detection of influenza virus in the nasopharynx samples will prevent unnecessary antibiotic use.

Keywords: fever; neutrophil; pediatric patient; seasonal Influenza A (H1N1)

Ramazan Cahit Temizkan¹,
Cihadiye Elif Öztürk², Nursel
Büyük¹, Emel Çalışkan², Özge
Kılınçel³, Önder Kılıçaslan¹,
Oğuzhan Ay⁴, Handan Ankaralı⁵,
Kenan Kocabay⁵

¹ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı

² Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

³ Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı

⁴ Düzce Atatürk Devlet Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

⁵ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi
Anabilim Dalı

Geliş/Received : 18.10.2018

Kabul/Accepted: 19.11.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.471920

Yazışma yazarı/Corresponding author

Özge Kılınçel

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Kat 1,
Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Düzce, Türkiye
E-posta: ozgekilincel@gmail.com

ORCID

Ramazan Cahit Temizkan: 0000-0001-8821-6292
Cihadiye Elif Öztürk: 0000-0002-4330-2864
Nursel Büyük: 0000-0003-2963-1685
Emel Çalışkan: 0000-0002-9451-7865
Özge Kılınçel: 0000-0003-1872-6670
Önder Kılıçaslan: 0000-0002-9311-0063
Oğuzhan Ay: 0000-0002-8356-4113
Handan Ankaralı: 0000-0002-3613-0523
Kenan Kocabay: 0000-0002-4030-1145

GİRİŞ

En yaygın enfeksiyon hastalıklarından olan akut solunum yolu enfeksiyonları, özellikle çocukluk çağında ciddi klinik bulgularla seyretmekte ve 5 yaş altı çocuklarda tüm ölümlerin 1/5'inden sorumlu tutulmaktadır (1). Bu enfeksiyonların yaklaşık %20–60'ının virüs kaynaklı olduğu bilinmektedir; yapılan çalışmalar yaşamın erken dönemlerinde kişilerin yılda 5–6 kez viral solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğini ortaya koymaktadır. Genel olarak en sık görülen etken influenza virüsleridir (2,3).

İnfluenza virüsleri *Orthomyxoviridae* ailesinin üyeleridir. Nükleoprotein ve matriks proteinlerine göre İnfluenza A, İnfluenza B ve İnfluenza C olarak üç tipe ayrılmaktadırlar. İnfluenza A tipi, yapısında bulunan hemagglütinin (H) ve nöraminidaz (N) antijenlerindeki farklılıklar nedeniyle ayrıca alt tiplere ayrılmaktadır (4). İnfluenza virüsleri epidemik ve pandemilere neden olmaktadır. Yıllık epidemiler ılıman bölgelerde görülmekle birlikte bunların başlangıç zamanı, süresi ve pik dönemi her bölgeye göre değişmektedir. Epidemilere genellikle influenza virüslerinin tek bir alt tipi neden olsa da bazen hem İnfluenza A hem de İnfluenza B veya iki İnfluenza A alt tipi izole edilebilmektedir. İnfluenza C ise sporadik enfeksiyonlardan sorumludur (4,5). Bugüne dek meydana gelmiş olan pandemilerde ise etken olarak İnfluenza A (H1N1), (H2N2) ve (H3N2) alt tipleri saptanmıştır (6).

İnfluenza A ve B virüsleri tipik olarak öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, konjesyon gibi solunum yolu semptomları ile ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik gibi sistemik semptomlara neden olmakta, küçük çocuklarda gastrointestinal semptomlar da görülmektedir. Asemptomatik enfeksiyondan viral pnömoniye kadar değişebilen bir klinik tablo söz konusudur. Hastalık 1–5 günlük bir inkübasyon döneminin ardından ani bir şekilde başlamakta ve klinik belirtiler birkaç hafta devam edebilmektedir. Çocuklarda *otitis media*, sinüzit, viral pnömoni, sekonder bakteriyel pnömoni, kardiyak veya pulmoner hastalıklarda alevlenme, miyozit, nörolojik problemler, Reye sendromu, miyoperikardit gibi komplikasyonlarla ve hatta ölümlerle karşılaşılabilir. Buna karşılık İnfluenza C, soğuk algınlığından ayırt edilemeyen hafif solunum yolu enfeksiyonuna, nadiren bronşit ve pnömoniye neden olmaktadır (5,7). Son yirmi yılda, İnfluenza A (H3N2) kaynaklı epidemilerde

İnfluenza A (H1N1) ve İnfluenza B kaynaklı epidemilere kıyasla daha yüksek mortalite kaydedilmiştir (8).

İnfluenza virüsleri hızlı yayıldıkları ve geniş kitleleri etkiledikleri için dünya genelinde grip sürveyansına önem verilmektedir. Ülkemizde de 2005 yılından itibaren Ulusal Sentinel Sürveyans Ağı kurularak, ülke düzeyinde İnfluenza A alt tiplerine dair yaygınlık, mevsimsel özellik vb. verilere erişim sağlanmıştır (9). Böylece dünya çapında influenza aktivitesi ile ilgili bilgiler paylaşmakta, yeni bir alt tipin ortaya çıkıp çıkmadığı belirlenebilmekte ve influenza virüslerinin yayılımını engellemek için ulusal ve uluslararası önlemler alınabilmektedir.

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk acil polikliniğine solunum yolu şikayetleriyle başvuran hasta sayısının arttığı bir dönemde influenza pozitifliği saptanan ve saptanmayan çocukların fizik muayene ve laboratuvar bulgularını karşılaştırmak ve irdelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Düzce Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2017 tarih ve 49 numarası ile etik onay alınmış olan bu araştırma, 26 Ocak 2017–28 Şubat 2017 döneminde hastanemiz çocuk acil polikliniğine solunum yolu şikayetleri (öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı) ile başvuran 114 çocuk hastanın dosyaları incelenerek, retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. İnfluenza saptanan ve saptanmayan çocukların fizik muayene bulguları, hemogram, formül lökosit, C-reaktif protein (CRP) değerleri ve nazofarenks örneklerinden elde edilen influenza sonuçları gözden geçirilmiş ve karşılaştırılmıştır.

Söz konusu örnekler üzerinde mevsimsel İnfluenza A (H1N1), İnfluenza B ve pandemik İnfluenza A (H1N1) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri, *Bosphore H1N1 Detection Kit (Anatolia Diagnostics and Biotechnology Products, Türkiye)* cihazı üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma haftada bir gün yapılmış, örnekler çalışma gününe kadar -20°C'de bekletilmiştir.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (v.18) programı kullanılmıştır. Sayısal özellikler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış, sayısal özellikler arası ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. İnfluenza A-pozitif ve -negatif çocukların fizik muayene ve laboratuvar bulgularının istatistiksel karşılaştırması

Parametreler	İnfluenza A-pozitif			İnfluenza A-negatif			p
	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	
Yaş	59	4,99	4,08	55	3,62	3,39	0,060
Vücut ağırlığı (kg)	45	18,47	13,25	48	15,25	11,69	0,216
CRP (mg/dl)	35	1,39	1,84	25	1,40	2,43	0,984
BK (K/mm ³)	36	10,06	4,47	23	11,75	6,00	0,220
Nötrofil (K/mm ³)	35	57,86	21,41	22	42,18	24,99	0,015
Lenfosit (K/mm ³)	35	31,76	19,46	22	45,71	21,68	0,015
Monosit (K/mm ³)	35	8,76	4,34	22	6,07	4,93	0,035

n: sayı; SS: standart sapma

Tablo 2. Cinsiyet, ateş ve boğaz hiperemisi ile İnfluenza A pozitifliği ilişkisi

Parametreler	İnfluenza A-pozitif (n=59)		İnfluenza A-negatif (n= 55)		p	
	n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	32	50	32	50	0,671
	Kız	27	54	23	46	
Ateş	<38°C	22	36,1	39	63,9	0,001
	≥38°C	23	74,2	8	25,8	
Boğaz	Normal	8	47,1	9	52,9	0,788
	Hiperemik	37	50,7	36	49,3	

Tablo 3. Kız ve erkek hastaların istatistiksel karşılaştırması

Parametreler	Erkek			Kız			p
	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	
Yaş	32	4,80	4,24	27	5,21	3,96	0,704
Ateş	28	37,55	1,14	17	37,64	1,33	0,809
Vücut ağırlığı (kg)	30	15,36	7,67	15	24,70	19,17	0,024
CRP (mg/dl)	19	1,11	2,17	16	1,73	1,34	0,034
BK (K/mm ³)	20	11,18	4,88	16	8,65	3,55	0,049
Nötrofil (K/mm ³)	19	53,29	24,03	16	63,29	16,97	0,173
Lenfosit (K/mm ³)	19	36,11	21,90	16	26,59	15,17	0,152
Monosit (K/mm ³)	19	8,65	4,64	16	8,88	4,10	0,878

n: sayı; SS: standart sapma

Tablo 4. Ateşi <38°C ve ≥38°C olan hastaların istatistiksel karşılaştırması

Parametreler	Ateş <38°C			Ateş ≥38°C			p
	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	
Yaş	22	5,80	4,43	23	4,86	4,63	0,491
Vücut ağırlığı (kg)	20	21,18	15,65	21	16,87	11,50	0,320
CRP (mg/dl)	14	2,13	2,56	14	0,84	0,94	0,096
BK (K/mm ³)	14	9,45	4,06	15	10,69	4,48	0,444
Nötrofil (K/mm ³)	14	64,93	16,71	14	45,34	23,66	0,018
Lenfosit (K/mm ³)	14	25,93	15,32	14	42,51	22,26	0,030
Monosit (K/mm ³)	14	8,48	3,51	14	9,10	5,33	0,720

n: sayı; SS: standart sapma

BULGULAR

Çocukların polikliniğine başvurdukları günlerin dağılımı Görsel 1'de sunulmuştur. Nazofarenks örneklerinde sadece mevsimsel İnfluenza A (H1N1) pozitifliği saptan-

mış olup İnfluenza B ve pandemik İnfluenza A (H1N1) pozitifliği tespit edilmemiştir. Mevsimsel İnfluenza A (H1N1) pozitifliği 114 çocukta 59'unda (%51,7) görülmüştür. Bu hastaların 32'si (%54) erkek, 27'si (%46) kız olup yaş ortalamaları 4,99 yıl olarak belirlenmiştir.

Tablo 5. Boğazı normal ve hiperemik olan hastaların istatistiksel karşılaştırması

Parametreler	Normal boğaz			Hiperemik boğaz			p
	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	
Yaş	8	5,85	6,02	37	5,01	3,97	0,625
Ateş	8	36,66	1,27	32	37,90	1,08	0,008
Vücut ağırlığı (kg)	7	19,93	17,05	35	18,84	13,02	0,848
CRP (mg/dl)	3	0,32	0,25	24	1,50	2,12	0,352
BK (K/mm ³)	4	11,55	4,77	24	10,35	4,76	0,644
Nötrofil (K/mm ³)	4	60,25	13,40	23	57,44	23,79	0,822
Lenfosit (K/mm ³)	4	32,50	11,69	23	32,13	22,33	0,975
Monosit (K/mm ³)	4	4,31	2,43	23	8,83	3,78	0,021

n: sayı; SS: standart sapma

İnfluenza A-pozitif ve -negatif olan hastalarda yaş, vücut ağırlığı, CRP, beyaz küre (BK), nötrofil, lenfosit ve monosit oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasında yaş, vücut ağırlığı, CRP ve BK farklılıkları istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın İnfluenza A-pozitif olanların nötrofil ve monosit ortalamaları anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken, lenfosit ortalaması anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (Tablo 1).

Nötrofil, lenfosit ve monosit açısından İnfluenza A-pozitif ve -negatif hastalar arasında anlamlı farklılık bulunduğu için bu üç lökosit türünün pozitif ve negatif grupları ayırt edici *cut-off* değerleri incelenmiş ve nötrofil için *cut-off* değeri %43,75 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre nötrofil yüzdesi 43,75'ten daha yüksek olan çocuklara İnfluenza A tanısı koymada nötrofil oranının sensitivite değeri %77,1, spesifitesi ise %60 olarak belirlenmiştir (Görsel 2A). Lenfosit *cut-off* değeri %28,85 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre lenfosit yüzdesi 28,85'ten daha düşük olan çocuklara İnfluenza A tanısı koymada lenfosit sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla %68,2 ve %57 olarak belirlenmiştir (Görsel 2B). Benzer biçimde monosit *cut-off* değeri ise %7,75 olarak bulunmuş, monosit yüzdesi 7,75'ten daha yüksek olan çocuklara İnfluenza A tanısı koymada monosit sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla %57,1 ve %64 olarak belirlenmiştir (Görsel 2C).

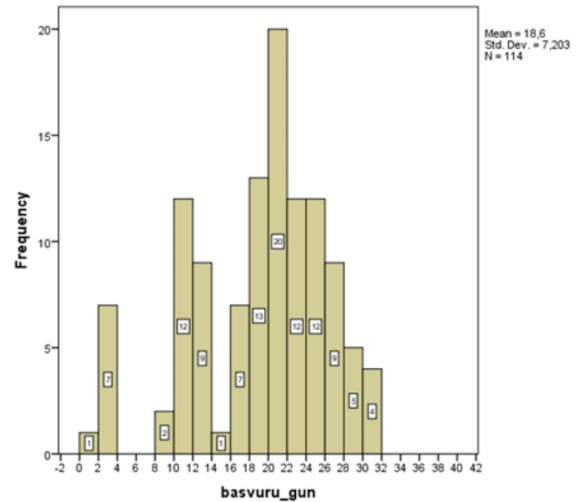
Cinsiyet, ateş ve boğaz hiperemisi ile İnfluenza A pozitifliği arasındaki ilişki araştırılmıştır. Cinsiyetler arasında ve boğaz hiperemisi olan ve olmayan çocuklar arasında İnfluenza A pozitifliği açısından anlamlı fark tespit edilmezken, ateşi olanlarda İnfluenza A pozitifliği anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

İnfluenza A-pozitif olan hastalar cinsiyete göre iki gruba ayrıldıktan sonra yaş, ateş, vücut ağırlığı, CRP,

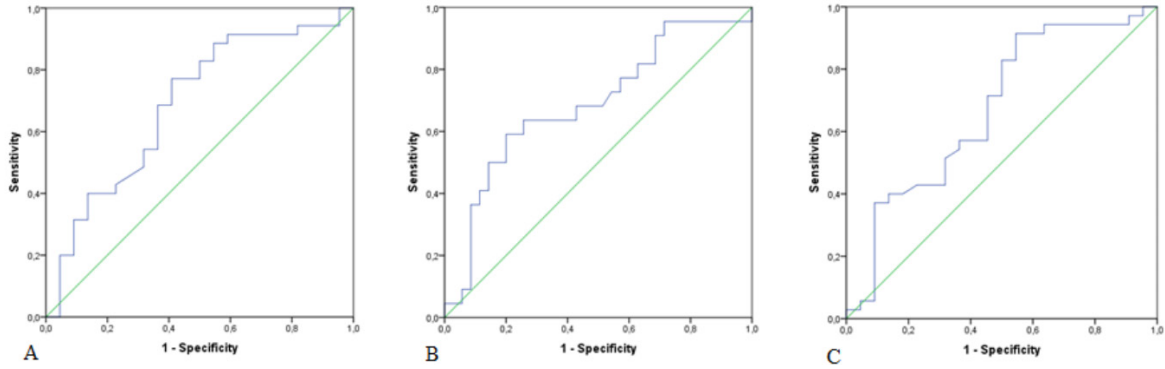
BK, nötrofil, lenfosit ve monosit özellikleri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Vücut ağırlığı ortalaması ve CRP ortalaması kızlarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında diğer parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Yine İnfluenza A-pozitif hastalar ateşi <38°C ve ≥38°C olanlar şeklinde iki gruba ayrıldıktan sonra yaş, vücut ağırlığı, CRP, BK, nötrofil, lenfosit ve monosit özellikleri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ateşi ≥38°C olan grupta nötrofil yüzdesi anlamlı şekilde düşük ve buna paralel olarak lenfosit yüzdesi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Son olarak İnfluenza A-pozitif hastalar boğazı normal ve hiperemik olanlar şeklinde ayrıldıktan sonra, yaş, ateş, vücut ağırlığı, CRP, BK, nötrofil, lenfosit ve monosit özellikleri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Boğazı hiperemik olan grupta ateş ve monosit ortalaması anlamlı şekilde daha yüksek bulun-



Görsel 1. Hastaların merkezimize başvurduğu günlerin dağılımı



Görsel 2. ROC eğrileri. A: nötrofil; B: lenfosit; C: monosit

muştur. Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hastaneye solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle başvuran hastalara yapılacak ampirik tedavinin seçiminde enfeksiyon etkeninin tahmin edilmesi önem taşımaktadır. Bu durum gereksiz antibiyotik ve antiviral ilaç kullanımının önlenmesi için de önemlidir. Yapılan çalışmalarda hastaneye başvurmuş bir çocukta odağı belirsiz ateş, ateş veya hipotermi ile birlikte ağır hasta görünümü, ateşle birlikte akut olarak başlayan solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ve bulguları, ateş ve altta yatan kronik akciğer hastalığının alevlenmesi varsa influenza şüphelenmek gerektiği bildirilmektedir (10,11).

Bu çalışmada influenza saptanan ve saptanmayan çocuklar yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve hiperemik boğaz gibi parametreler bakımından karşılaştırıldığında benzer sonuçlarla karşılaşmıştır. Buna karşın, solunum yolu şikayetleriyle başvuran çocuklarda saptanan yüksek ateşin influenza enfeksiyonunun önemli bir bulgusu olarak öne çıktığı görülmüştür. Acar ve ark. (12) da influenza-pozitif hastalarda en sık görülen semptomun ateş yüksekliği olduğunu bildirmiştir. Yine Aktürk ve ark. (13) ateş yüksekliği ve öksürük belirtileri olan çocuklarda en sık görülen etkenin İnfluenza A virüsleri olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda influenza saptanan ve saptanmayan çocukların tam kan sayımı sonuçlarında toplam beyaz küre sayıları normal sınırlarda iken monosit ve nötrofil oranları influenza-pozitif çocuklarda daha yüksek, lenfosit oranı ise influenza saptanmayan çocuklarda daha yüksek bulunmuştur. Yüksek ateşi olan ve olmayan influenza-pozitif çocuklar karşılaştırıl-

dığında ise ateşi yüksek olanlarda nötrofil oranı düşük ve lenfosit oranı yüksek bulunmuştur. Ateş yüksekliği ile başvuran influenza-pozitif çocuklarla yapılan birçok çalışmada da düşük nötrofil ve yüksek lenfosit oranları bildirilmiştir (12,13). Hirotsu ve ark. (14) 1162 influenza-pozitif hastanın granülosit ve lenfosit hareketlerini inceledikleri çalışmalarında hastalığın erken döneminde granülosit sayısının yüksek, lenfosit sayısının düşük, ilerleyen süreçte ise granülosit sayısının düşük, lenfosit sayısının yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu durum hastalığı ilerlemiş çocuklarda yüksek ateş görülmeyebileceğini ve genel olarak viral enfeksiyonlarda saptanan nötrofil düşüklüğünün ve lenfosit yüksekliğinin bu dönemde tersi şekilde ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür.

Hastalarımızda saptadığımız mevsimsel influenza enfeksiyonu iyileşme oranı yüksek bir hastalıktır. Öte yandan pandemik influenzada komplikasyon gelişme oranı daha yüksek olmakta ve klinik tablo ağır seyretmektedir. Gebelik, kronik hastalık varlığı, yaşlılık gibi risk faktörleri bu hastalığı ölümcül kılabilir (15). Sık el yıkama ve hijyen kurallarına uyma korunmada etkin yöntemler olmakla birlikte yüksek risk altındaki kişilerin aşılması akut solunum yolu hastalıklarının önlenmesinde, influenza veya pnömöni ile ilişkili hastaneye yatış ve ölümlerin önlenmesinde gerekli görünmektedir (16).

Belli bir dönemde ateş, öksürük gibi şikayetlerle başvuran hastaların artması influenza başta olmak üzere viral enfeksiyonları düşündürmelidir. Bu çalışmada, bir aylık süre zarfında yoğun başvuru olduğu ve bu dönemde hastaların %51,7'sinde mevsimsel İnfluenza A saptandığı görülmektedir. Semptomları olan diğer hastaların ise mevsimsel İnfluenza A (H1N1), İnfluenza B ve pandemik İnfluenza A (H1N1) dışındaki etkenlerle

enfekte olabilecekleri düşünülmüştür. Aktürk ve ark. (13) Aralık 2013—Nisan 2014 döneminde çocuk acil polikliniğine ateş ve solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran 2 yaş üstü 178 hastanın 140'ında etken mikroorganizma saptamış, bu etkenlerin %33,5'ini İnfluenza A (H3N2), %16,4'ünü İnfluenza B, %9,2'sini respiratuvar sınırsız virüs, %7,8'ini adenovirüs, %7,1'ini rinovirüs, %7,1'ini koronavirüs, %5,7'sini insan metapnömovirüs, %5,7'sini insan bokavirüs, %3,5'ini parainfluenza virüsleri olarak, vakaların %2,8'ini ise çoklu enfeksiyon olarak bildirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 eyalette yaptığı çalışmada 2 Ekim 2016—20 Mayıs 2017 döneminde 865.168 örnek influenza virüsü varlığı bakımından test edilmiş, bunların 121.223'ü (%14) pozitif bulunmuştur. Pozitif örneklerin %70'inde İnfluenza A, %30'unda İnfluenza B tipi etken tespit edilmiştir. Ayrıca Mart ayı ortalarında özellikle İnfluenza A pozitifliği baskın iken, Mart ayı ortalarından Mayıs'a kadarki dönemde ise İnfluenza B'nin daha baskın olduğu bildirilmiştir. Yine genel olarak 11, 18 ve 25 Şubat'ta influenza enfeksiyonunun tepe seviyeye ulaştığı saptanmıştır (17). Bu sonuçlarla çalışmamızın verileri kıyaslandığında, çalışmamızda da Şubat ayının 10–12. ve 18–26. günlerinde başvuruların fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızın bir aylık süreci kapsamı nedeniyle İnfluenza B saptanamamış olabileceği, Mayıs ayına kadar sürdürülecek daha kapsamlı bir çalışmada bu etkenin daha sık saptanabileceği düşünülmüştür.

Bu sonuçlara göre, kış ayları başta olmak üzere, belli bir dönemde ateş ve solunum yolu şikayetleriyle başvuran hasta sayısı arttığında influenza pozitifliği olabileceği düşünülmeli ve buna yönelik tetkikler yapılarak uygun tedaviler seçilmelidir. Bu şekilde gereksiz antibiyotik ve antiviral kullanımının da önüne geçilebilecektir.

KAYNAKLAR

- Shafik CF, Mohareb EW, Yassin AS, Amin MA, El Kholy A, El-Karaksy H, ve ark. Viral etiologies of lower respiratory tract infections among Egyptian children under five years of age. *BMC Infect Dis.* 2012;12:350–8.
- Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):74–98.
- Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet.* 2001;358(9291):1410–6.
- Us D. Genel Viroloji, 3. ed. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2013.
- Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*, 9. ed. Washington DC: ASM Press; 2007.
- Ryan KJ, Ray CG. *Sherris Medical Microbiology*, 4. ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
- Winn WJ, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, ve ark. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*, 2. ed. Washington DC: ASM Press; 2002.
- Çıblak MA, Aslan S, Bozkaya E, Badur S. Ülkemizde 2005–2006, 2006–2007 ve 2007–2008 yıllarında grip sürveyansı ve izole edilen influenza virüsü suşlarının tiplendirimi. *Klinik Derg.* 2008;21(3):87–92.
- Cengiz AB. Pandemik H1N1 influenza: çocuklarda klinik bulgular, tanı ve tedavi. *Hacettepe Tıp Derg.* 2010;41(1):28–37.
- Öncel S. Çocuklarda influenza enfeksiyonları. *JOPP Derg.* 2011;3(3):101–10.
- Acar M, Sütçü M, Aktürk H, Hançerli Törün S, Uysal M, Meşe S, ve ark. Hastanede yatan çocuklarda influenza alt tipleri ve klinik farklılıkları. *Türk Pediatri Arş.* 2017;52(1):15–22.
- Aktürk H, Sütçü M, Badur S, Hançerli Törün S, Çıtak A, Erol OB, ve ark. İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerinin klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arş.* 2015;50(4):217–25.
- Hirotsu N, Hasegawa T, Saisho Y, Murate J, Ikematsu H, Iwaki N, ve ark. Comparison of the kinetics of granulocytes and lymphocytes between Influenza A/H1N1/Pdm09 and seasonal Influenza A. *Kansenshogaku Zasshi.* 2014;88(1):117–25.
- Ilyicheva T, Durymanov A, Susloparov I, Kolosova N, Goncharova N, Svyatchenkoet S, ve ark. Fatal cases of seasonal influenza in Russia in 2015–2016. *PLoS ONE.* 2016;11(10):1–13.
- Duran N. Mevsimsel influenza ve bağışıklama. *Türk J Immunol.* 2010;15(1):20–38.
- Blanton L, Alabi N, Mustaqim D, Taylor C, Kniss K, Kramer N, ve ark. Update: influenza activity in the united states during the 2016–17 season and composition of the 2017–18 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(25):668–76.

Obez Çocuklarda Artmış Demir Eksikliği Riski ve İnsülin Direnci ile İlişkisi

Increased Risk of Iron Deficiency and Its Relationship with Insulin Resistance in Obese Children

Öz

Amaç: Bu kesitsel çalışmada obez ve obez olmayan çocuklarda vitamin ve mineral düzeylerinin vücut kitle indeksi, lipid profili, insülin direnci (İD) ve enflamasyon ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 10-18 yaş aralığında 77 obez ve 34 sağlıklı çocuk alındı. Alınan kan örneklerinde demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), vitamin A, vitamin E, çinko, lipid profili, *high-sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, glikoz ve insülin ölçümleri yapıldı. Transferrin saturasyon indeksi (TSİ), demir / TDBK x 100 formülüyle hesaplandı. İD tanısı için *homeostasis model of assessment-insulin resistance (HOMA-IR)* kullanıldı.

Bulgular: Kontrol grubuna kıyasla obez çocuklarda demir ve TSİ düzeyleri anlamlı şekilde daha düşüktü (sırasıyla $p=0,02$; $p=0,00$). Serum vitamin E, vitamin A ve çinko düzeyleri obezlerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde daha düşüktü ($p>0,05$). Her iki grubun folat, vitamin B12, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri benzerdi. İD'li grupta demir ve TSİ anlamlı şekilde daha düşüktü (iki karşılaştırma için de $p=0,01$). Ayrıca demir ve TSİ parametreleri, *HOMA-IR* (sırasıyla $r=-0,40$; $p=0,00$ ve $r=-0,38$; $p=0,00$) ve *hsCRP* (sırasıyla $r=-0,286$; $p=0,004$ ve $r=-0,282$; $p=0,005$) ile negatif ilişkiliydi.

Tartışma ve Sonuç: Obez çocuklarda serum demir düzeyi ve TSİ daha düşüktür ki bunların her ikisinin de obezitede kronik enflamasyon ve İD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle obez çocuk ve adölesanlar başta demir eksikliği olmak üzere vitamin ve mineral eksikliği bakımından yakından izlenmelidir.

Anahtar Sözcükler: çocuklar; demir eksikliği; obezite; vitamin ve mineral eksikliği

Abstract

Aim: This cross-sectional study aimed to evaluate the relationship of micronutrient status with body mass index, lipid profile, insulin resistance (IR) and inflammation in obese and nonobese children.

Materials and Methods: The study included 77 obese and 34 healthy children aged between 10 and 18 years. Levels of iron, total iron-binding capacity (TIBC), vitamin A, vitamin E, zinc, lipids, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), glucose, and insulin were measured in the collected blood samples. Transferrin saturation index (TSI) was calculated by the formula iron / TIBC x 100. For the IR diagnosis the homeostasis model of assessment-insulin resistance (HOMA-IR) was used.

Results: Compared to the control group, the obese children had significantly lower levels of serum iron and TSI ($p=0.02$, $p=0.00$, respectively). The serum vitamin E, vitamin A, and zinc levels were statistically insignificantly lower in the obese group ($p>0.05$). The two groups exhibited similar levels of folate, vitamin B12, and hemoglobin. The serum iron levels and TSI were significantly lower in the IR group ($p=0.01$, for both comparison). Moreover, the parameters of iron and TSI were inversely correlated with HOMA-IR, ($r=-0.40$, $p=0.00$; $r=-0.38$, $p=0.00$, respectively) and hsCRP ($r=-0.286$, $p=0.004$; $r=-0.282$, $p=0.005$, respectively).

Discussion and Conclusion: Obese children have lower levels of serum iron and TSI, both of which were shown to be linked with inflammation and IR in obesity. Accordingly, obese children and adolescents should be closely monitored for micronutrient deficiencies, particularly iron deficiency.

Keywords: children; iron deficiency; micronutrient deficiency; obesity

Fatma Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Geliş/Received : 05.02.2019
Kabul/Accepted: 15.03.2019

DOI: 10.21673/anadoluklin.522190

Yazışma yazarı/Corresponding author

Fatma Dursun

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Adem Yavuz Cad. 1, Ümraniye, İstanbul, Türkiye
E-posta: fatmadursun54@yahoo.com

ORCID

Fatma Dursun: 0000-0003-4880-8175

GİRİŞ

Çocuk ve adolesanlarda sıklığı giderek artmakta olan obezite, 21. yüzyılın en önemli sağlık problemi haline gelmiştir. Obezite genel olarak enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda vücut yağ dokusundaki artış ile karakterizedir. Obeziteye insülin direnci (İD), tip 2 *diabetes mellitus*, hipertansiyon, dislipidemi, non-alkolik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık gibi birçok komorbidite eşlik eder. Obezitede yaşam beklentisini bu komorbiditeler belirlemektedir (1,2).

Son çalışmalarda vitamin ve mineral eksikliklerinin obezlerde yağ depolanmasına ve kronik enflamasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (3–6). Obez çocuklarda çinko, demir, vitamin A, vitamin E düzeylerinin normal ağırlıklı çocuklardakinden daha düşük olduğu ortaya konmuştur (7–9). Bu vitamin ve mineral eksiklikleri obezite gelişimini artırabilir. Vitamin A ve E eksikliğinin insan ve hayvan modellerinde leptin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (10,11).

Bu çalışmada obezitede vitamin ve mineral düzeyleri ile lipit profili, İD ve subakut enflamasyon ilişkisini değerlendirmek ve obez ve nonobez çocuklarda vitamin ve mineral düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Obezite tanısıyla Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne 1 Ocak 2018—1 Kasım 2018 döneminde başvuran, 10–18 yaş aralığındaki, vücut kitle indeksi (VKİ) >95.p olan 77 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Daha önce multivitamin veya ilaç kullanan ve başka bir kronik hastalığı olup o hastalık için ilaç tedavisi gören obez hastalar çalışma dışında bırakıldı. Etik kurul onayı hastanemizin etik komitesinden 23.1.2019 tarihinde 2635 sayısı ile alındı. Aynı yaş aralığında büyüme gelişme geriliği (BGG) şikayetiyle polikliniğe başvuran fakat BGG saptanmayan 34 sağlıklı çocuk, kontrol grubunu oluşturdu.

VKİ'nin 95. persentil üzerinde olması obezite olarak tanımlandı (12). VKİ, ağırlık (kilogram) / boy² (metrekare) formülüyle hesaplandı. Türk çocukları için hazırlanan VKİ referans persentilleri kullanıldı (13). Tüm kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah-

leyin alındı. Obez çocuklarda, İD hesabı için *homeostasis model of assessment of insulin resistance (HOMA-IR)* kullanıldı. HOMA-IR şu şekilde hesaplandı: açlık kan şekeri (mg/dl) x açlık insülin değeri (mU/mL) / 405 (14). İD tanısı HOMA-IR ile prepubertal kızlarda 2,2'nin üstü, prepubertal erkeklerde 2,6'nın üstü, pubertal kızlarda 3,8'in üstü, pubertal erkeklerde 5,2'nin üstü olarak tanımlandı (15). Obez hastalar İD varlığına göre iki gruba ayrıldı.

Laboratuvar testlerinde şunlar değerlendirildi: Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trigliserit, total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), açlık kan şekeri, insülin, *high sensitive C-reactive protein (hsCRP)*, vitamin B12, folat, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), tam kan sayımı, vitamin A, vitamin E, çinko. Transferrin satürasyon indeksi, demir/total demir bağlama kapasitesi x 100 formülü ile hesaplandı. Açlık kan şekeri, insülin, ALT, AST, lipitler, B12, folat, homosistein, demir, TDBK, hsCRP, vitamin D3, Vitamin A, vitamin E, çinko düzeyleri Abbott i16000 cihazı ile *chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)* yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için *IBM SPSS Statistics 22* (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin kıyasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 77 obez hastanın %55,9'u (n=43) kız, %44,1'i (n=34) erkekti. Kontrol grubunda ise 17 çocuk (%50) kızdı. Obez ve kontrol grubunun yaş ortalamaları benzerdi (sırasıyla 13,2±2,7 ve 13,1±1,9; p=0,72). Obez hastalarda vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS) ve VKİ SDS'si anlamlı şekilde yüksekti. Obez grupta hastaların %78'i pubertal iken, kontrol grubunun %91'i pubertal olup, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Obez grubun ortalama doğum ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı fazlaydı (Tablo 1). Bek-

Tablo 1. Hastaların ve kontrol grubunun genel özellikleri

VA: vücut ağırlığı; SDS: standart deviasyon skoru

	Obez hastalar	Kontrol grubu	p
Yaş (yıl)	13,2±2,7	13,1±1,9	0,72
Kız, n(%)	43(55,9)	17(50)	0,343
Erkek, n(%)	34(44,1)	17(50)	
Prepubertal, n(%)	17(22)	3(8,8)	0,09
Pubertal, n(%)	60(78)	31(91,2)	
VKİ (kg/m ²)	32,3±5,7	18,3±2,8	0,00
VKİ (SDS)	2,7±0,69	-0,57±0,98	0,00
VA (SDS)	2,9±1,3	-0,8±1,1	0,00
Boy (SDS)	0,27±1,1	-0,75±1,4	0,00
Doğum ağırlığı (gr)	3550±568	3060±643	0,00

Tablo 2. Hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri

	Obez hastalar	Kontrol grubu	p
AST (IU/L)	23,4±10,1	23,3±8,3	0,95
ALT (IU/L)	29,8±22,9	14,2±4,3	0,00
TG (mg/dl)	122,9±67,3	71,1±27,8	0,00
HDL-K (mg/dl)	44,4±10,9	54,7±9,3	0,00
LDL-K (mg/dl)	99,3±25	91,5±27,8	0,18
Kolesterol (mg/dl)	167,8±30,5	160,4±27,5	0,22
HOMA-IR	4,59±2,9	1,6±0,76	0,00
hsCRP (mg/dl)	0,41±0,65	0,06±0,03	0,00
B12 (pg/ml)	315±145	347±158	0,3
Folat (ng/ml)	6,7±2,2	7±2,4	0,45
Fe (µg/dl)	66±24,3	87,5±30,7	0,02
TDBK (µg/dl)	390,8±60	358±51	0,00
TSİ (%)	17,05±7,1	24,5±8,9	0,00
Hb (gr/dl)	13,2±1,2	13,6±1,05	0,16
Htc(%)	39,4±3,1	39,3±2,7	0,84
MCV (fL)	80±5,5	81,6±4,8	0,13
RBC (10 ⁶ /µL)	4,9±0,4	4,8±0,34	0,21
Vitamin A (mg/dl)	39,7±10,1	40,9±11,1	0,62
Vitamin E (mg/dl)	0,83±0,3	0,91±0,29	0,23
Çinko (µg/dl)	86,7±19,9	89,1±13,5	0,55

TG: trigliserit; LDL-K: *low-density* lipoprotein kolesterol; HDL-K: *high-density* lipoprotein kolesterol; Fe: demir

lendiği üzere obez grubun metabolik değerleri (glikoz, insülin, HOMA-IR, TG, LDL, ALT, ürik asit, hsCRP) daha yüksekti. Obez ve kontrol grubunun vitamin D3, folat, B12, çinko, vitamin A, hemoglobin, hematokrit değerleri arasında fark görülmezken, obez grupta demir düzeyleri (p=0,02) ve satürasyon indeksi (p=0,00) daha düşüktü. Vitamin E, A ve çinko düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı şekilde olmasa da obez grupta

daha düşüktü (Tablo 2).

Obez 77 hastanın 40'ında İD saptandı. Obez hastalar İD varlığına göre gruplandırıldığında İD'li grupta VKİ SDS, HOMA-IR, TG anlamlı daha yüksekti (Tablo 3). Hemoglobin, hematokrit, çinko, vitamin A ve vitamin E düzeyleri açısından İD olan ve olmayan iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Demir düzeyleri ve satürasyon indeksi ise İD'li grupta anlamlı şekilde daha

Tablo 3. İnsülin direnci (İD) olan ve olmayan obez hastaların genel ve laboratuvar özellikleri

	İD (-) n=37	İD (+) n=40	P
Yaş	13,3±2,3	13,2±1,7	0,73
Kız, n (%)	16(43,2)	27(67,5)	0,23
VKİ(SDS)	2,49±0,5	2,9±0,7	0,03
AST (IU/L)	22,4±8,4	24,3±11,5	0,41
ALT(IU/L)	27,1±21,3	32,2±24,3	0,32
TG (mg/dl)	103,7±42,6	140,2±80	0,01
HDL-K (mg/dl)	46,7±12	42,2±9,4	0,07
LDL-K (mg/dl)	104,1±23,5	94,7±23,8	0,10
Kolesterol (mg/dl)	170,8±29,8	165±31,2	0,42
HOMA-IR	2,5±0,96	6,3±2,9	0,00
hsCRP (mg/dl)	0,41±0,66	0,42±0,66	0,95
B12 (pg/ml)	313±122	316±165	0,92
Folat (ng/ml)	6,9±2,1	6,5±2,4	0,43
Fe (µg/dl)	74,3±25,4	60,2±21,5	0,01
TDBK (µg/dl)	382,7±52	397±66	0,28
TSİ (%)	19,1±7,2	15,2±6,5	0,01
Hb (gr/dl)	13,3±1,4	13,2±1,04	0,77
Htc (%)	39,4±3,7	39,4±2,4	0,96
MCV (fL)	80±6,6	79,9±4,5	0,93
RBC (10 ⁶ /µL)	4,9±0,4	4,8±0,45	0,91
Vitamin A (mg/dl)	40,5±10,5	39,1±9,8	0,57
Vitamin E (mg/dl)	0,84±0,3	0,83±0,3	0,82
Çinko (µg/dl)	85,4±23,4	88±16,4	0,62

TG: trigliserit; LDL-K: *low-density* lipoprotein kolesterol; HDL-K: *high-density* lipoprotein kolesterol; Fe: demir

düşüktü (iki karşılaştırma için de $p=0,01$).

VKİ SDS ile demir arasında negatif korelasyon ($r=-0,281$; $p=0,04$) saptanırken VKİ SDS ile hsCRP, HOMA-IR, ALT, ürik asit arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Demir ve HOMA-IR arasında negatif ilişki tespit edildi ($r=-0,40$; $p=0,00$). Satürasyon indeksi ile HOMA-IR arasında da negatif korelasyon vardı ($r=-0,38$; $p=0,00$). Ayrıca demir ve satürasyon indeksi ile hsCRP arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0,28$, $p=0,004$; $r=-0,28$, $p=0,005$). Yine demir ve satürasyon indeksi ile HDL arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,19$, $p=0,04$; $r=0,19$, $p=0,04$). Vitamin A ile LDL arasında pozitif korelasyon saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, obez çocuklarda demir ve TSİ değerlerinin obez olmayanlara göre daha düşük olduğunu ve

bu düşüklüğün İD ve hsCRP ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca İD'nin eşlik ettiği obez çocuklarda demir ve TSİ, İD'nin eşlik etmediği obez çocuklarda olduğundan daha düşüktü. Vitamin E, A ve çinko düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı şekilde olmasa da obez grupta daha düşüktü.

Obez çocuklarda demir eksikliği riskinin arttığını gösteren birçok çalışma yayımlanmıştır (16–19). Fakat obezlerdeki demir eksikliğinin nedeni ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu eksikliğin nedenine dair birkaç teori ileri sürülmüştür: (i) besinsel olarak yetersiz alım, (ii) artmış yağ dokusu ve kan volümü nedeniyle demir gereksiniminin artması, (iii) obeziteye özgü sistemik düşük dereceli enflamasyon (20). Ayrıca obezlerde duodenumdan demir alımının normal kilolu çocuklara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (21). Aigner ve ark. (22) obezlerde demir eksikliğinin proenflamatuvar sitokinlerin eritropoetin üretimi ile etki-

leşime girmesinden ve eritroit prekürsörlerin eritropoetine yanıtının körleşmesinden kaynaklandığını öne sürmüştür. Bu mekanizma kronik hastalıklara bağlı anemi için çok iyi tanımlanmış bir mekanizmadır. Ayrıca obezlerde kronik enflamasyon nedeniyle ağızdan verilen demir tedavisine çok iyi yanıt alınmaz. Bizim çalışmamızda da obez hastalarda demir ve TSİ daha düşük olup, subakut enflamasyonun göstergesi olan hsCRP ile demir arasında negatif ilişki saptandı. Ayrıca İD olan obez hastalarda İD olmayanlara göre demir düzeyleri ve TSİ daha düşüktü (iki karşılaştırma için de $p=0,01$). Normal popülasyonda demir depolarını gösteren en önemli parametre serum ferritin düzeyleri olmakla birlikte obezlerde kronik enflamasyonla ilişkili olarak ferritin düzeyleri yanlış yüksek bulunmaktadır. Bu da demir eksikliği tanısında karışıklığa yol açar. Bu nedenle literatürde obezlerde demir eksikliğini değerlendirmek için ferritin yerine transferrin saturasyon indeksine veya çözünür transferrin reseptör düzeylerine bakılması önerilmektedir (23). Biz de çalışmamızda bu nedenle ferritini kullanmadık ve TSİ ile demir eksikliğini değerlendirdik.

Çinko esansiyel bir element olup, protein üretimi gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda görev almaktadır. Örneğin, insülin etkisinde ve insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde rol aldığı gösterilmiştir. İnsülin hegzamerlerinin stabilizasyonunda ve pankreasta depolanmasında da görevlidir. Ek olarak etkin bir antioksidandır. Di Martino ve ark. (24) obez hastalarda normal kilolu bireylere kıyasla serum çinko düzeylerini daha düşük bulurken, Weisstaub ve ark. (25) ise okul öncesi çocuklarda, vücut ağırlığı ile serum çinko düzeyi arasında ilişki olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise obez hastalarda kontrol grubuna göre çinko değerleri düşük olmakla birlikte bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

HsCRP'nin çocuklarda obezite ile ilişkili olduğu ve metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık için risk teşkil ettiği birçok yayında gösterilmiştir (6,26,27). Bu çalışmalarda vitamin A, vitamin E ve demir düzeyleri ile hsCRP arasında negatif ilişki saptanmıştır. Richardson ve ark. (27) hsCRP'si yüksek olan hastalarda daha düşük demir düzeyleri tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda da hsCRP ile demir düzeyleri ve TSİ arasında negatif ilişki vardı. Ve yine vitamin E verilmesinin hsCRP seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir

(28). Vitamin E'nin antiinflamatuvar etkisi obezitede görülen kronik enflamasyonda rol oynayabilir gibi görünmektedir. Aeberli ve ark. (7) vitamin A düzeyleri ile lipitler arasında pozitif ilişki saptamıştır. Bu sonuçlar vitamin A ve E'nin lipit metabolizmasındaki rolleri ile açıklanabilir. Örneğin, vitamin A lipit metabolizmasını retinalaldehit dehidrogenaz 1 enzimi ile etkilemektedir. Vitamin E ise lipitleri oksidasyon ve oksidatif stresten korur. Böylece yüksek lipit düzeyleri için yüksek vitamin A ve vitamin E konsantrasyonları gerekir ve bu vitaminlerin eksikliği erken yaşta kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına yol açar (6). Bizim çalışmamızda da vitamin A ve E düzeyleri obez grupta daha düşüktü ve vitamin A düzeyleri ile LDL arasında pozitif ilişki vardı.

Sonuç olarak, obez çocuklar demir eksikliği riski altındadır ve bu durum enflamasyon ve İD ile ilişkili görünmektedir. Bu nedenle obez çocuk ve adölesanlar başta demir eksikliği olmak üzere vitamin ve mineral eksikliği bakımından yakından takip edilmelidir.

Çıkar Çatışması Bildirimi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirir.

KAYNAKLAR

1. Wei X, Peng R, Cao J, Kang Y, Qu P, Liu Y, ve ark. Serum vitamin A status is associated with obesity and the metabolic syndrome among school-age children in Chongqing, China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(3):563–70.
2. Dündar C, Öz H. Obesity-related factors in Turkish school children. *Scientific World Journal.* 2012;10:353485.
3. Balas-Nakash M, Perichart-Perera O, Benítez-Arciniega A, Tolentino-Dolores M, Mier-Cabrera J, Vadillo-Ortega F. Association between adiposity, inflammation and cardiovascular risk factors in school-aged Mexican children. *Gac Med Mex.* 2013;149:196–203.
4. Garcia OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr Rev.* 2009;67:559–72.
5. Garcia OP, Ronquillo D, Caamano Mdel C, Camacho M, Long KZ, Rosado JL. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):59.
6. García OP, Ronquillo D, Caamaño MC, Martínez G, Camacho M, López V, ve ark. Zinc, iron and vitamins A,

- C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutrients*. 2013;5(12):5012–30.
7. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(10):1111–7.
 8. De Souza Valente da Silva L, Valeria da Veiga G, Ramalho RA. Association of serum concentrations of retinol and carotenoids with overweight in children and adolescents. *Nutrition*. 2007;23:392–7.
 9. Decsi T, Molnar D, Koletzko B. Reduced plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in obese boys. *J Pediatr*. 1997;130:653–5.
 10. Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, ve ark. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:505–510.
 11. Shen XH, Tang QY, Huang J, Cai W. Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235:47–51.
 12. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452.
 13. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darandeliler F, ve ark. Reference values for weight, height, head circumference and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:280–93.
 14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
 15. Kurtoglu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Ped Endo*. 2010;2:100–6.
 16. Grandone A, Marzuillo P, Perrone L, del Giudice EM. Iron metabolism dysregulation and cognitive dysfunction in pediatric obesity: is there a connection? *Nutrients*. 2015;7:9163–70.
 17. Adams PF, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey. 1994 National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 1995;(193 Pt 1):1–260.
 18. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004;114:104–8.
 19. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lillo P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:416–8.
 20. Nikonorov AA, Skalnaya MG, Tinkov AA, Skalny AV. Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;30:207–14.
 21. Sanad M, Osman M, Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: a case control study. *Ital J Pediatr*. 2011;37:34.
 22. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*. 2014;6:3587–600.
 23. Frelut M-L, Girardet JP, Bocquet A, Briend A, Chourauqui JP, Darmaun D, ve ark. Impact of obesity on biomarkers of iron and vitamin D status in children and adolescents: the risk of misinterpretation. *Arch Pediatr*. 2018;25(1):3–5.
 24. Di Martino G, Matera MG, de Martino B, Vacca C, Di Martino S, Rossi F. Relationship between zinc and obesity. *J Med*. 1993;24:177–83.
 25. Weisstaub G, Hertrampf E, Lopez de Romana D, Salazar G, Bugueno C, Castillo-Duran C. Plasma zinc concentration, body composition and physical activity in obese preschool children. *Biol Trace Elem Res*. 2007;118:167–74.
 26. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics*. 2010;125:801–9.
 27. Richardson MW, Ang L, Visintainer PF, Wittcopp CA. The abnormal measures of iron homeostasis in pediatric obesity are associated with the inflammation of obesity. *Int JPediatr Endocrinol*. 2009;2009:713269.
 28. Devaraj S, Tang R, Adams-Huet B, Harris A, Seenivasan T, de Lemos JA, ve ark. Effect of high-dose alpha-tocopherol supplementation on biomarkers of oxidative stress and inflammation and carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1392–8.

Meme Kanseri Tedavisiyle İlişkili Lenfödemi Olan Hastalarda Lenfödem Şiddetinin Yaşam Kalitesi, Üst Ekstremitte Fonksiyonu ve Fiziksel Aktivite Düzeyi Üzerindeki Etkileri

Effects of Lymphedema Severity on Quality of Life, Upper Limb Function, and Physical Activity Level in Patients with Breast Cancer Treatment-related Lymphedema

Öz

Amaç: Bu çalışmada meme kanseri tedavisi ile ilişkili hafif, orta ve şiddetli lenfödemi olan hastalar arasındaki yaşam kalitesi, üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi farklılıklarını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya meme kanseri tedavisi ile ilişkili lenfödem tanısı olan toplam 83 kadın hasta (%24 hafif, %41 orta, %35 şiddetli) alındı. Lenfödem varlığı ve şiddeti çevre ölçümü ile belirlendi. Lenfödem Yaşam Kalite Ölçeği (LYKÖ); Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi'nin (KO-ESA) kısa versiyonu; ve Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi'nin kısa formu (UFAA-KF), sırasıyla yaşam kalitesini, üst ekstremitenin fonksiyonel durumunu ve fiziksel aktivite düzeyini değerlendirmek için kullanıldı.

Bulgular: Hafif, orta ve şiddetli lenfödemi olan hastalar arasında yaşam kalitesi ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Ancak fiziksel aktivite düzeyi bakımından üç grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). İkili analizlerin sonuçlarına göre, şiddetli lenfödemi olan hastalarda, yaşam kalitesinin fonksiyon, görünüm ve semptom alt alanlarının ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumunun hafif derecede lenfödemi olan hastalara göre daha fazla etkilendiği bulundu ($p < 0,016$). Lenfödem şiddeti ile LYKÖ fonksiyon ($r = 0,34$), görünüm ($r = 0,32$) ve semptom ($r = 0,30$) alt alanları ve KOESA skorları ($r = 0,33$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf bir ilişki bulundu ($p \leq 0,01$).

Tartışma ve Sonuç: Şiddetli lenfödemi olan hastalarda yaşam kalitesinin ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumunun hafif lenfödemi olan hastalara göre daha fazla etkilendiği bulundu. Bu sonuçlar, meme kanseri cerrahisi geçiren bireylerde lenfödem şiddeti hafif düzeyden ileri düzeye geçtiğinde yaşam kalitesinin ve üst ekstremitte fonksiyonelliğinin etkilenebileceğini göstermektedir. Dolayısıyla bu etkiyi önlemek veya azaltmak için lenfödem erken teşhis ve tedavisi önemlidir.

Anahtar Sözcükler: fiziksel aktivite; fonksiyon; lenfödem; meme kanseri; üst ekstremitte; yaşam kalitesi

Abstract

Aim: This study aimed to compare the differences in quality of life, upper extremity functional status, and physical activity level between patients with mild, moderate, and severe breast cancer treatment-related lymphedema.

Materials and Methods: A total of 83 female patients with a diagnosis of breast cancer treatment-related lymphedema (24% mild, 41% moderate, and 35% severe) were included. Lymphedema presence and severity were evaluated by circumferential measurement. The Turkish versions of the Lymphedema Quality of Life (LYMQOL) and Quick Disability of Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaires and the International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF) were used to assess quality of life, upper extremity functional status, and physical activity level, respectively.

Ceren Orhan¹, Serap Ozgul¹,
Gülbala Nakip¹, Emine Baran¹, Esra
Üzelpasacı¹, Gamze Nalan Çınar¹,
Sercan Aksoy², Türkan Akbayrak¹

¹ Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi

² Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Hastanesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Geliş/Received : 10.06.2019

Kabul/Accepted: 24.06.2019

DOI: 10.21673/anadoluklin.554019

Yazışma yazarı/Corresponding author

Ceren Orhan

Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Samanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: cerengursen@yahoo.com

ORCID

Ceren Orhan: 0000-0002-9204-8364
Serap Ozgul: 0000-0002-2362-6773
Gülbala Nakip: 0000-0001-5331-786X
Emine Baran: 0000-0003-4974-6543
Esra Üzelpasacı: 0000-0002-0960-122X
Gamze Nalan Çınar: 0000-0001-8700-2153
Sercan Aksoy: 0000-0003-4984-1049
Türkan Akbayrak: 0000-0001-5840-5252

Results: There were significant differences in quality of life and upper extremity functional status between patients with mild, moderate, and severe lymphedema ($p<0.05$). However, there was no significant difference in physical activity level between the three groups ($p>0.05$). Based on the pairwise analysis findings, function, appearance, and symptom subscales of life quality and upper extremity functional status were found to be more affected in patients with severe lymphedema, compared to those with mild lymphedema ($p<0.016$). We observed significant but weak correlations between lymphedema severity and the LYMQOL function ($r=0.34$), appearance ($r=0.32$), and symptom ($r=0.30$) subscales, and the DASH ($r=0.33$) scores ($p\leq 0.01$).

Discussion and Conclusion: It was found that life quality and upper extremity functional status were more affected in patients with severe lymphedema, compared to those with mild lymphedema. These results indicate that life quality and upper extremity functionality may be affected as lymphedema progresses from mild to severe stages in patients undergoing breast cancer surgery. Therefore, prevention and reduction of this effect depend on the early diagnosis and treatment of lymphedema.

Keywords: breast cancer; function; lymphedema; physical activity; quality of life; upper extremity

GİRİŞ

Meme kanseri (MK), dünyada kadınlar arasında en yaygın kanserlerden biri olup görülme oranı %16'ya kadar ulaşmaktadır (1). Sağlık Bakanlığının 2016 yılında yayımlanan raporunda, Türkiye'de MK insidansının her 100.000 kişide 46,8 olduğu ve her yıl 17.000 kadının MK tanısı aldığı bildirilmektedir (2). Gelişmiş ülkelerde MK sağkalım oranı %80 iken, düşük-orta gelir düzeyindeki ülkelerde bu oran %40-60 aralığında değişmektedir (1). Erken tanı ve daha etkin terapilerle sağkalım süresi artırılabilirle birlikte, MK tedavileri sırasında ve/veya sonrasında lenfödem, üst ekstremitte fonksiyon bozuklukları ve kronik ağrı gibi fiziksel komplikasyonlar sıklıkla görülmektedir (3,4).

Meme kanseri tedavisi ile ilişkili lenfödem (MKTL), hastaları en çok korkutan ve rahatsız eden komplikasyonlarından biridir (5). Uluslararası Lenfoloji Derneği'nin (*The International Society of Lymphology—ISL*) raporunda lenfödem, lenfatik sistemin düşük taşıma kapasitesine bağlı olarak interstisyel alanda su, plazma proteinleri, ekstrasvasküler sıvı ve parenkimal hücre birikimi sonucunda oluşan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (6,7). Sekonder lenfödemde, düşük taşıma kapasitesi genellikle cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi içerikli kanser tedavileri ile ilişkilidir (4). Bir sistematik derlemede (8), MK tedavisi ile ilişkili sekonder üst ekstremitte lenfödem insidansının, derlenen tüm çalışmalar göz önüne alındığında %16 olduğu, sadece kohort çalışmalarının verileri analiz edildiğinde ise %21'e kadar yükseldiği görülmüştür.

MK tedavisinden sonra oluşan lenfödemün değerlendirilmesi ve tedavisi üzerine son yayımlanan güncel klinik kılavuzda, lenfödemün risk faktörleri,

tedavi ile ilişkili, hasta ile ilişkili ve hastalık ile ilişkili risk faktörleri olmak üzere üç grupta incelenmektedir (9). Tedavi ile ilişkili risk faktörleri; aksiller lenf nodu diseksiyonu, mastektomi, fazla sayıda lenf nodülünün çıkarılması, radyoterapi ve kemoterapidir (9). Vücut kütle indeksinin 30 ve üzerinde olması, fiziksel aktivitelerin ve egzersizlerin düzenli olarak yapılamaması ve cerrahiden sonra kilo alımında görülen değişiklikler, hasta ile ilişkili risk faktörleri arasındadır (9). Son olarak hastalıkla ilişkili risk faktörü ise metastatik lenf nodülü varlığı olarak bildirilmiştir (9).

MK tedavisinden sonra, hastaların büyük bir bölümünde iyi düzeyde bir fonksiyonel iyileşme görülmesine rağmen, bu tedavilerin üst ekstremitenin fonksiyonel durumu, günlük yaşam, iş ve sosyal aktiviteler ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin anlamlı düzeyde ve uzun süreli olabileceği belirtilmektedir (1). Ayrıca, MKTL'nin, MK tedavilerinin üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve hastaların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerine aracılık eden ve/veya bu etkileri şiddetlendiren bu bir faktör olduğu tespit edilmiştir (10). Ayrıca, MKTL'li hastalarda lenfödem şiddeti arttıkça stres, anksiyete ve korku gibi duygudurum değişikliklerinde de artış görülmektedir (11,12). MKTL'li hastalar lenfödemi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında yaşam kalitelerinin farklı yönlerden (fiziksel, psikolojik, sosyal ve duygudurumsal) daha fazla etkilendiği bilinmektedir (13).

MK tedavisi sonrasında gelişen üst ekstremitte lenfödemi, genellikle rotator manşet kaslarının tendonlarındaki gerilimi artırarak ve skapulohumeral ritmi bozarak glenohumeral eklemi etkiler (14). Buna ek olarak, lenfödem, üst ekstremitenin kas kuvvetinde ve hareket genişliğinde azalma, ağrı ve yorgunluk gibi

semptomlara neden olabilir ve bunun sonucunda aktivite limitasyonları ve üst ekstremitenin fonksiyonel düzeyinde azalma oluşabilir (11,15). Hastalarda etkilenen ekstremiteler ile ilgili olarak gelişebilen kinezyofobi (aktiviteden korkma-kaçınma reaksiyonu), üst ekstremitenin fonksiyonelliğinin azalmasında bir diğer faktördür. Hasta, lenfödemin şiddetlenmemesi için ekstremiteler kullanımı kısıtlanabilmektedir (16). Bu reaksiyon, lenfödem şiddeti ilerledikçe fiziksel aktivite düzeyinde azalma ile sonuçlanabilir.

Literatürde lenfödem şiddeti ile üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır ve bu ilişki tam olarak anlaşılabilmiş değildir (3,14,17,18). Bu çalışmalarda çelişkili sonuçlara varılmasının nedeni, lenfödem şiddetinin objektif olarak bildirilmemesi (14,18) ve lenfödem için farklı tanımların ve değerlerin kullanılması (3,17,18) olabilir. Ayrıca, bir çalışmada hastaların bildirdikleri üst ekstremiteler semptomlarının, objektif olarak ölçülen kol hacmine göre yaşam kalitesi ile daha yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (17). Son olarak, yeni bir çalışmada, ISL sistemi kullanılarak hafif, orta ve şiddetli olarak kategorize edilen lenfödem düzeyi ile hastaların yaşam kalitesi arasında bir ilişki bulunamadığı ve ISL sınıflandırma sisteminin lenfödem şiddetinin belirlenmesinde tek başına yeterli olamayacağı bildirilmiştir (19).

Gördüğümüz kadarıyla literatürde Türk hastalarda objektif değerlendirme kriterine göre farklı lenfödem düzeyleri (hafif düzey, orta düzey, şiddetli düzey) ile yaşam kalitesi, üst ekstremiteler fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yer almamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmanın primer amacı, hafif düzey, orta düzey ve şiddetli düzey üst ekstremiteler lenfödemi olan hastalar arasındaki yaşam kalitesi, üst ekstremitelerin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi farklılıklarının incelenmesidir. Buna ek, bir diğer amaç ise lenfödem şiddeti (ekstremiteler arasındaki hacim farkı) ve yaşam kalitesi, üst ekstremitelerin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmak olmuştur. Bu çalışmada hipotezimiz, MK tedavisi ile ilişkili hafif ve orta düzey lenfödemi olan hastalara kıyasla şiddetli düzey lenfödemi olan hastalarda yaşam kalitesinin, üst ekstremitelerin fonksiyonel durumunun ve fiziksel aktivite düzeyinin daha fazla etkilendiğidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel ve tanımlayıcı araştırma, Ekim 2017—Eylül 2018 döneminde Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kadın ve Erkek Sağlığı Ünitesi'nde MKTL şikayeti olan hastalarla gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.9.2017 tarih ve GO17/727 onay numarası ile kabul edilmiştir. Tüm katılımcılardan Helsinki Bildirgesi prensipleri doğrultusunda bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

MK tedavisi ile ilişkili üst ekstremiteler lenfödem şikayeti olan hastalar, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'nden rutin fizyoterapi ve rehabilitasyon kontrolleri ve çalışmaya katılımları için araştırma ünitemize yönlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: (i) >18 yaş, (ii) unilateral meme kanseri hikayesi, ve (iii) etkilenen ve etkilenmeyen ekstremiteler arasındaki hacim farkının >200 ml olması şeklinde belirlendi. Ayrıca, değerlendirme formlarının doğru doldurulabilmesi için formlardaki soruları anlamada ve yorumlamada problem yaşamayacak kadar eğitimli hastalar seçildi; hastaların en azından okuryazar olması şartı arandı. Cerrahi öncesinde romatoid artrit, omuz *impingement* sendromu ya da omuz kuşağı ile ilişkili tendinit tanısı alan, bilateral MK cerrahisi geçiren, metastatik MK olan, kemoterapi ve/veya radyoterapisi devam eden ve/veya akut enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yanı sıra, değerlendirmelerin yapıldığı sırada ya da son üç ay içinde Kompleks Boşaltıcı Fizyoterapi (KBF) Faz I tedavisi gören hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Değerlendirmeler

Dahil edilme ve edilmeme kriterlerinin uygulanabilmesi için hastaların önce sosyodemografik (yaş, eğitim ve iş durumu) ve fiziksel özellikleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi) ile detaylı tıbbi hikayeleri (cerrahi tipi, kanser ile ilişkili diğer tedaviler, lenfödem süresi ve etkilenen ekstremiteler) ve geçmişte KBF ile tedavi edilme durumları incelendi ve veriler kaydedildi. Daha sonra, lenfödem varlığı çevre ölçümü yapılarak analiz edildi ve çalışmaya katılmaya uygun hastalardan yaşam kalitesi, üst ekstremitelerin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite ile ilgili anketleri doldurmaları istendi.

Lenfödem varlığı ve şiddeti

Üst ekstremitelerde lenfödem tanısı için tüm katılımcılara çevre ölçümü yapıldı. Çevre ölçümü, lenfödem alanında en az 3 yıldır çalışmakta olan deneyimli fizyoterapistler tarafından, standart bir mezura ile ulnanın stiloid çıkıntısının anteryor izdüşümünden aksiller bölgeye kadar 5 santimetre (cm) aralıklarla referans noktaları işaretlenerek yapıldı (11). Daha sonra, çevre ölçümünden elde edilen veriler, Frustum modeli kullanılarak etkilenen ve etkilenmeyen ekstremitelerin hacimlerinin hesaplanmasında kullanıldı (11,20). Bu çalışmada, üst ekstremitelerde lenfödem, "etkilenen ve etkilenmeyen ekstremiteler arasında >200 mililitre (ml) fark olması" olarak tanımlandı (21). Tüm katılımcılar, etkilenen ve etkilenmeyen ekstremiteler arasındaki hacim farkına göre: (i) 200–<250 ml: hafif düzey lenfödem, (ii) 250–500 ml: orta düzey lenfödem, ve (iii) >500 ml: şiddetli düzey lenfödem olarak gruplandırıldı (22).

Lenfödem Yaşam Kalite Ölçeği

Lenfödem Yaşam Kalite Ölçeği (LYKÖ), Keeley ve ark. (23) tarafından lenfödemin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için geliştirilmiş, hastalığa özgü, geçerli ve güvenilir bir ankettir (Cronbach alfa=0,83–0,88). LYKÖ, kol ve bacak ödeminin yaşam kalitesine etkisini ayrı anketlerle değerlendirir. Fonksiyon, görünüm, semptom ve duygudurum olmak üzere 4 alt skaladan oluşur. Her bir maddenin puanı 1 ve 4 (1=hiç, 2=biraz, 3=oldukça, 4=çok) arasında değişir. Her bir skalanın puanı, alınan toplam puanın madde sayısına bölünmesiyle hesaplanır ve 1–4 aralığında değişir. Puan yükseldikçe yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiği sonucuna varılır (23,24). Bakar ve ark. (24) yaptıkları çalışmada, bu anketin Türkçe versiyonunun MK ile ilişkili lenfödemi olan hastalarda geçerli ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (Cronbach alfa=0,70–0,94) (24).

Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi

Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi'nin (KOESA) kısa versiyonu, üst ekstremitenin fonksiyonel durumunu ve kas iskelet sistemi semptomlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilen, 11 sorudan oluşan bir ankettir (25). Bu ankette, ağrının şiddeti, aktivite ile ilişkili ağrı, üst ekstremitenin zayıflığı, gerginlik ve karıncalanma hissi, üst ekstremitedeki probleme bağlı olarak fiziksel aktiviteleri yapmadaki yetersizlik ve

de üst ekstremitedeki problemin sosyal aktiviteler, iş ve uyku üzerindeki etkisi değerlendirilmektedir (26). Bu anketin toplam puanı 0–100 aralığında değişir ve alınan puanın yükselmesi üst ekstremitenin fonksiyonel durumunun ve semptomların kötüleştiği anlamına gelir. Koldaş ve ark. (26) yaptıkları çalışmada Türkçe KOES ölçeğinin geçerli ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (Cronbach alfa =0,84–0,93).

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Form

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi'nin kısa formu (UFAA-KF), hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi için kullanılmıştır (27). Sağlam ve ark., UFAA-KF'nin Türkçe versiyonunun geçerli ve güvenilir olduğunu ortaya koymuştur (28). Bu anket ile bireylerin son yedi gün içerisinde yaptıkları şiddetli, orta şiddetli aktiviteler ve yürüme aktiviteleri değerlendirilir. Haftalık MET-dakika (dk) puanları, her aktiviteye karşılık gelen metabolik eşitlik (MET) değerleri (şiddetli aktivite=8 MET, orta şiddetli aktivite=4 MET, yürüme=3,3 MET) ile aktivitelerin yapılma süresi (dk) ve yapılma frekansının (gün sayısı) çarpılması ile hesaplanır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, Sosyal Bilimler İçin İstatistik (v. 21) paket programı (IBM SPSS, IBM, Armonk, NY/ ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılan sayısal veriler için ortalaması±standart sapma, normal dağılmayan sayısal veriler için ortanca (%25–%75 persentil) ve kategorik veriler için frekans (%) kullanılarak sunuldu. Normal dağılıma uyan verilerdeki gruplararası farklar tek yönlü varyans analizi (*one-way analysis of variance*, ANOVA) ile test edildi. Normal dağılıma uymayan verilerdeki gruplararası farkların analizi için Kruskal–Wallis testi kullanıldı. Üç çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu, ikili analizler (hafif düzey lenfödem ve orta düzey lenfödem; hafif düzey lenfödem ve şiddetli düzey lenfödem; orta düzey lenfödem ve şiddetli düzey lenfödem) Mann–Whitney U testi ile Bonferroni düzeltmesi kullanılarak gerçekleştirildi. İkili testlerde düzeltilmiş p değeri <0,016 olarak kabul edildi. Kategorik verilerdeki gruplararası farkların analizi için ki-kare testi kullanıldı. Lenfödem şiddeti (ekstremiteler arasındaki hacim farkı) ile yaşam kalitesi, üst ekstremitenin fonksiyonel

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik, fiziksel ve klinik özellikleri

Değişkenler	Hafif lenfödem (n=20)	Orta lenfödem (n=34)	Şiddetli lenfödem (n=29)	P
Yaş (yıl) [†]	54,0 (46,5–63,7)	58,0 (48,0–61,2)	60,0 (56,0–67,0)	0,06
VKİ (kg/m ²) [‡]	28,2±5,6	28,6±5,4	30,3±4,3	0,28
Eğitim durumu (yıl) [†]	11,0 (5,0–14,5)	8,0 (5,0–11,0)	8,0 (5,0–11,0)	0,38
Çalışma durumu (evet) [*]	5,0 (25,0)	9,0 (26,5)	3,0 (10,3)	0,24
Cerrahi tipi [*]				
Mastektomi	16,0 (80,0)	27,0 (79,4)	29,0 (100,0)	0,03**
Lumpektomi	4,0 (20,0)	7,0 (20,6)	— (0)	
Kemoterapi (evet) [*]	15,0 (75,0)	29,0 (85,3)	26,0 (89,7)	0,37
Radyoterapi (evet) [*]	12,0 (60,0)	30,0 (88,2)	23,0 (82,1)	0,04**
LÖ süresi [†]				
0–< 1 yıl	13,0 (65,0)	12,0 (35,3)	6,0 (20,7)	
1–< 3 yıl	4,0 (20,0)	13,0 (38,2)	6,0 (20,7)	
3–< 5 yıl	3,0 (15,0)	5,0 (14,7)	7,0 (24,1)	0,01*
5–10 yıl	— (0)	3,0 (8,8)	9,0 (31,0)	
>10 yıl	— (0)	1,0 (2,9)	1,0 (3,4)	
Etkilenen kol [†]				
Sağ	12,0 (60,0)	17,0 (50,0)	15,0 (51,7)	0,76
Sol	8,0 (40,0)	17,0 (50,0)	14,0 (48,3)	
Dominant el [†]				
Sağ	18,0 (90,0)	31,0 (91,2)	26,0 (89,7)	0,97
Sol	2,0 (10,0)	3,0 (8,8)	3,0 (10,3)	
Geçmişte KBF				
Alan	3,0 (85,0)	15,0 (44,1)	11,0 (37,9)	0,08
Almayan	17,0 (15,0)	19,0 (55,9)	18,0 (62,1)	

Veriler ortalama±standart sapma, ortanca (%25–%75) ya da sayı (%) üzerinden gösterildi.

LÖ: lenfödem; VKİ=vücut kütle indeksi

[†]: normal dağılmayan sayısal verilerin analizi için Kruskal–Wallis testi; [‡]: normal dağılan sayısal verilerin analizi için tek yönlü varyans analizi (ANOVA); ^{*}: kategorik verilerin analizi için ki-kare ya da Fisher testi; ^{**}: p<0,05.

durumu ve fiziksel aktivite düzeyi arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon katsayıları, zayıf (r<0,40), orta (r=0,41–0,74), güçlü (r=0,75–0,90) ve çok güçlü (r>0,90) olmak üzere dört kategoride sınıflandırıldı (29). p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

MK tedavisi ile ilişkili üst ekstremitte lenfödemi olan 155 hasta, çalışmaya katılımları açısından incelendi. On beş hasta çalışmaya katılmak istemedi ve 49 hasta ise dahil edilme kriterlerini sağlayamamaları (her iki üst ekstremitte arasındaki hacim farkı <200 ml [n=20], akut enfeksiyon varlığı [n=5], devam eden kanser tedavisi [n=8], anketleri doldurabilecek kadar eğitilmiş olmama [n=6]) nedeniyle dışlandı. Sekiz hasta ise anketleri tam doldurmadığı için değerlendirmeye alınmadı. Sonuçta çalışmaya 83 hasta dahil edildi.

Katılımcıların sosyodemografik, fiziksel ve klinik özellikleri

Katılımcıların sosyodemografik, fiziksel ve klinik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Ortalama yaş 56,7 yıl, ortalama vücut kütle indeksi 29,1 kg/m², ortalama eğitim düzeyi ise 9 yıl olarak tespit edildi. Hastaların tamamı MK ile ilişkili en az bir tedavi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) görmüştü; %86,7’sinde mastektomi cerrahisi, %84,3’ünde kemoterapi ve %79,3’ünde radyoterapi hikayesi vardı. Lenfödem hastalarının %37,3’ünde 1 yıldır, %27,7’sinde 1–<3 yıldır mevcuttu. Katılımcıların %65,1’i geçmişte KBF tedavisi almayan hastalardı. Lenfödem değerlendirme sonuçlarına göre, katılımcıların %24’ü (n=20) hafif düzey lenfödem, %41’i (n=34) orta düzey lenfödem ve %35’i (n=29) ise şiddetli düzey lenfödem olarak sınıflandırıldı.

Hafif, orta ve şiddetli düzey lenfödem grupları arasında, cerrahi tipi, radyoterapi alma oranı ve lenfödem süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu

Tablo 2. Hafif, orta ve şiddetli lenfödem grupları arasında yaşam kalitesi, üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi farklılıklarının karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplararası analizler	Hafif lenfödem (n=20)	Orta lenfödem (n=34)	Şiddetli lenfödem (n=29)
LYKÖ fonksiyon [‡] p değerleri		1,2 (1,1–2,0)	1,6 (1,2–2,0)	2,0 (1,4–2,6)
	p^{\ddagger}	p^1 (hafif-orta)	p^2 (hafif-şiddetli)	p^3 (orta-şiddetli)
	0,01*	0,27	0,004**	0,05
LYKÖ görünüm [‡] p değerleri		1,5 (1,2–2,0)	1,4 (1,2–1,9)	2,0 (1,8–2,4)
	p^{\ddagger}	p^1 (hafif-orta)	p^2 (hafif-şiddetli)	p^3 (orta-şiddetli)
	0,01*	0,99	0,014**	0,017
LYKÖ semptom [‡] p değerleri		1,6 (1,3–1,8)	1,8 (1,3–2,4)	2,0 (1,5–2,6)
	p^{\ddagger}	p^1 (hafif-orta)	p^2 (hafif-şiddetli)	p^3 (orta-şiddetli)
	0,04*	0,13	0,013**	0,31
LYKÖ duygudurum [‡] p değerleri		1,3 (1,1–1,8)	1,8 (1,2–2,3)	2,0 (1,3–2,3)
	p^{\ddagger}	p^1 (hafif-orta)	p^2 (hafif-şiddetli)	p^3 (orta-şiddetli)
	0,11	—	—	—
KOESA p değerleri		33,9±19,1	37,5±19,7	49,6±15,6
	p^{\ddagger}	p^1 (hafif-orta)	p^2 (hafif-şiddetli)	p^3 (orta-şiddetli)
	0,007*	0,99	0,013**	0,03
UFAA-KF (METxdk/ hafta) p değerleri		834,0 (643,5–1171,5)	495,0 (198,0–767,5)	570,0 (235,1–1064,2)
	p^{\ddagger}	p^1 (hafif-orta)	p^2 (hafif-şiddetli)	p^3 (orta-şiddetli)
	0,16	—	—	—

Veriler ortalama±standart sapma ya da ortanca (%25–%75) üzerinden gösterildi.

[‡] : normal dağılmayan sayısal verilerin analizi için Kruskal–Wallis testi; [†] : normal dağılan sayısal verilerin analizi için tek yönlü varyans analizi (ANOVA).

p^1 : hafif ve orta şiddette lenfödem grupları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması; p^2 : hafif ve şiddetli lenfödem grupları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması; p^3 : orta ve şiddetli lenfödem grupları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

*p<0,05; **p<0,016.

(p<0,05) (Tablo 1). İkili karşılaştırmaların sonuçlarına göre, şiddetli lenfödemi olan hastalarda mastektomi cerrahisi geçirme oranının hafif şiddette lenfödemi olan hastalara kıyasla daha fazla olduğu belirlendi (p=0,01). Buna ek olarak, orta şiddette lenfödemi olan hastalarda radyoterapi alma oranı hafif şiddette lenfödemi olan hastalardan daha fazlaydı (p=0,01). Son olarak, şiddetli lenfödemi olan hastaların lenfödem süresi, hafif şiddette lenfödemi olan hastalardan daha fazlaydı (p=0,01).

Gruplararası yaşam kalitesi, üst ekstremit fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi karşılaştırmaları

Lenfödem şiddetine göre, hastaların yaşam kalitesi, üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 2’de sunulmuştur. Hafif, orta ve şiddetli düzey lenfödem grupları arasında, LYKÖ fonksiyon, görünüm ve

semptom alt skala puanlarında ve KOESA puanında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Hastaların LYKÖ duygudurum ve fiziksel aktivite puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). İkili karşılaştırmaların sonuçlarına göre, şiddetli lenfödemi olan hastaların LYKÖ fonksiyon (p=0,004), görünüm (p=0,014) ve semptom (p=0,013) alt skala puanları ve KOESA puanı (p=0,013), hafif şiddette lenfödemi olan hastalardan anlamlı şekilde daha yüksekti.

Lenfödem şiddeti ve yaşam kalitesi, üst ekstremit fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi arasındaki ilişki

Lenfödem şiddeti ile yaşam kalitesi, üst ekstremit fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi arasındaki korelasyonlar Tablo 3’te gösterilmiştir. Tüm hastalardaki korelasyonlar incelendiğinde, her iki üst ekstremit arasındaki hacim farkı ile LYKÖ fonksi-

Tablo 3. Lenfödem şiddeti ile yaşam kalitesi, üst ekstremitte fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi arasındaki ilişki

	Tüm hastalar r [†] ; p	KBF tedavisi almayan r [†] ; p	KBF tedavisi alan r [†] ; p
LYKÖ fonksiyon	0,34; 0,004 *	0,43; 0,003 *	0,27; 0,22
LYKÖ görünüm	0,32; 0,007 *	0,44; 0,002 *	-0,01; 0,96
LYKÖ semptom	0,30; 0,01 *	0,45; 0,001 *	0,09; 0,66
LYKÖ duygudurum	0,20; 0,08	0,32; 0,02 *	0,05; 0,79
KOESA	0,33; 0,002 *	0,29; 0,03 *	0,48; 0,007 *
UFAA-KF (METxdk/hafta)	-0,03; 0,86	-0,35; 0,15	0,21; 0,42

[†] Korelasyonlar Spearman testi analizi ile analiz edildi.

* p<0,05.

yon (r=0,34; p=0,004), görünüm (r=0,32; p=0,007) ve semptom (r=0,30; p=0,01) alt skala puanları ve KOESA puanı (r=0,33; p=0,002) arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf bir ilişki bulundu. KBF almayan hastalarda, her iki üst ekstremitte arasındaki hacim farkı ile LYKÖ fonksiyon (r=0,43; p=0,003), görünüm (r=0,44; p=0,002) ve semptom (r=0,45; p=0,001) alt skala puanları ve KOESA puanı (r=0,32; p=0,02) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf ila orta derecede bir ilişki bulundu. KBF alan hastalarda ise, yalnızca her iki üst ekstremitte arasındaki hacim farkı ile KOESA puanı (r=0,48; p=0,007) arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta derecede bir ilişki bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın primer amacı, farklı düzeylerde (hafif düzey, orta düzey, şiddetli düzey) üst ekstremitte lenfödemi olan hasta gruplarında yaşam kalitesi, üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyindeki farklılıkların incelenmesiydi. Buna ek, bir diğer amaç ise lenfödem şiddeti ile yaşam kalitesi, üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılmasıydı. Sonuçta, şiddetli lenfödemi olan hastalarda, yaşam kalitesinin fonksiyon, görünüm ve semptom alt alanlarının ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumunun hafif derecede lenfödemi olan hastalara kıyasla daha fazla etkilendiği bulundu. Ancak yaşam kalitesinin duygudurum alt skalası ve fiziksel aktivite düzeyi lenfödem şiddetine göre anlamlı bir farklılık göstermedi. Ayrıca tüm katılımcılar incelendiğinde, lenfödem şiddeti (ekstremiteler arasındaki hacim farkı) ile yaşam kalitesi ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu arasında anlamlı ancak zayıf bir ilişki olduğu görüldü. Son olarak, geç-

mişte KBF alan hastalarda, lenfödem şiddeti ile yaşam kalitesi ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu arasında zayıf ila orta derecede anlamlı bir ilişki vardı. Daha önce hiç KBF almayan hastalarda ise lenfödem şiddeti ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu arasında orta derecede anlamlı ilişki saptandı.

Ayrıca cerrahi tipi (mastektomi/lumpektomi), radyoterapi alma oranı ve lenfödem süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Orta derecede lenfödemi olan hastalarda, mastektomi ve radyoterapi oranları hafif lenfödemi olan hastalara kıyasla daha yüksekti. Buna ek olarak, şiddetli lenfödemi olan hastalarda lenfödem şikayeti süresi, hafif lenfödemi olan hastalara kıyasla daha uzundu. Sonuçlarımızın literatürdeki verilerle benzer olduğu söylenebilir (30,31). Vignes ve ark. (31) etkilenen ve etkilenmeyen ekstremiteler arasındaki hacim farkı ile mastektomi geçirme oranının ve lenfödem süresinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada lenfödem şiddeti ile radyoterapi alma oranının ilişkili olduğu bulunmuştur (30). Radyoterapinin lenfödem şiddeti üzerindeki etkisi, aksiller bölgeye yapılan tedavi sonucu ilerleyici fibrozis oluşumu ve bunun sonucunda aksiller bölgedeki drenajın bozulması ile açıklanabilir (30). Son olarak, çalışmamızda şiddetli lenfödemi olan hastalarda lenfödem şikayetinın daha uzun süreli olmasının nedeni, bu hastaların kompleks boşaltıcı fizyoterapi görmemeleri ya da en etkili terapötik modalite olarak bilinen bu tedaviye yeterince uyum sağlayamamaları olabilir (31).

Bu bulgulara ek olarak, çalışmamızda MK tedavisi ile ilişkili şiddetli lenfödemi olan hastaların yaşam kalitesinin fonksiyon, görünüm ve semptom alt alanlarının ve üst ekstremitte fonksiyonel durumunun, hafif lenfödemi olan hastalara kıyasla daha fazla etkilen-

diği sonucuna ulaştık. Hücrelerarası sıvının birikimi ve lenfödem ilerledikçe doku sertliğinin ve fibrozisin artması nedeniyle, şiddetli lenfödemi olan hastalarda ağrı ve/veya rahatsızlık hissi oluşabilir (19). Yanı sıra, etkilenen ekstremitedeki lenfödem şiddetinin ilerlemesine bağlı eklem hareket açıklığının ve kas kuvvetinin azalmasına ve hareketten korkma ve kaçınma reaksiyonuna bağlı olarak, üst ekstremitenin fonksiyonel düzeyinde ve yaşam kalitesinde azalma görülebilir.

Bizim çalışmamızda lenfödem şiddetini belirlemede kullanılan değerlendirme yönteminin aksine, Lee ve ark., araştırmalarında lenfödem şiddetini sınıflandırırken ISL sistemini (hafif: ISL \leq 1; orta: ISL IIa; şiddetli: ISL IIb, III) kullanmışlardır ve ISL sınıflandırma sistemine göre değerlendirilen hafif, orta ve şiddetli derecede lenfödemi olan hastalarda LYKÖ ve KOESA puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Ancak, Lee ve ark. (19), biyoempedans değerlendirmesi sonucunda elde edilen lenfödem indeksi ile KOESA puanı arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Literatürdeki veriler ışığında bu sonuçlara göre ISL sistemi kategorilerinin birbiriyle iç içe geçmesi nedeniyle lenfödem şiddetinin sınıflandırılmasında optimal olamayabileceği ve bu kategorilerin hastanın yaşam kalitesindeki değişimi ve fonksiyonel durumdaki etkilenimi belirlemede yeterince duyarlı olamayabileceği bildirilmiştir (19). Bu sonuçlara ek olarak, bizim çalışmamızda lenfödem şiddeti ile yaşam kalitesi ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu arasında bulunan zayıf düzeydeki ilişki literatürdeki diğer araştırmalar ile tutarlıdır (17,32). Öte yandan, KBF'nin üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı etkileri olduğu bildirilmiştir (33,34). Bu nedenle, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, lenfödem şiddeti ile yaşam kalitesi ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu arasındaki ilişki geçmişte KBF alan ve almayan hastalarda ayrı olarak ele alınmıştır. KBF alan hastalarda, lenfödem şiddeti ve yaşam kalitesi ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu arasında zayıf ila orta derecede bir ilişki bulunurken, KBF almayan hastalarda sadece lenfödem şiddeti ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu arasında orta derece bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuçların aksine, literatürdeki bazı çalışmalarda hastalar tarafından bildirilen üst ekstremitede lenfödemi ile ilişkili semptomların yaşam kalitesi ile lenfödem

şiddetinden daha fazla ilişkili olduğu belirtilmektedir (17,32). Bazı çalışmalarda ise, lenfödem şiddetinin yaşam kalitesi ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (23,35,36).

Bu çalışmada MKTL'li hastalarda yaşam kalitesinin duygudurum alt skalası ile lenfödem şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum, lenfödem diyabet ya da osteoartrit gibi kronik bir sağlık problemi olmasıyla ilişkili olabilir (19). Literatürde yaşam kalitesi değerlendirilirken hastaların problem ile başa çıkma yeteneğinin ve kişiliklerinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır (37). Bazı hastalar hafif derecede lenfödemden muzdarip olsalar bile eğer psikolojik açıdan güçlü değillerse bu duruma ayak uyduramayabilir. Benzer şekilde eğer hasta değişimlere daha kolay bir şekilde uyum gösterebiliyorsa ve psikolojik açıdan daha dayanıklıysa orta ya da şiddetli derecede lenfödemle bile daha iyi bir şekilde başa çıkabilir (19).

Literatürdeki bu farklılıkların lenfödem tanınlanmasında, derecelendirilmesinde ve değerlendirilmesinde farklı yöntemlerin kullanılması ile ilgili olduğu görüşündeyiz. MKTL değerlendirmelerinde ISL sınıflandırma sistemi (19), çevre ölçümü (35), volümetrik ölçüm (17,32,36) ve biyoempedans spektroskopisi (19) gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Benzer biçimde yaşam kalitesi değerlendirmelerinde LYKÖ (19,23) ve Üst Ekstremitede Lenfödemi-27 (*Upper Limb Lymphedema-27, ULL-27*) (36) gibi lenfödem özgü ya da Kısa Form-36 (*Short Form-36, SF-36*) (17,32) veya Kanserin Tedavisi ve Araştırması için Avrupa Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC-QLQ C30*) (35) gibi farklı genel değerlendirme yöntemlerinin kullanılması da literatürdeki farklılıkların nedeni olabilir.

Bu çalışmanın ilk limitasyonu olarak, kesitsel bir araştırma olması ve değerlendirmelerin sadece tek bir zamanda yapılması nedeniyle sonuç ölçümleri arasındaki ilişkinin tanımlayıcı olarak gösterilmesi belirtilebilir. Bu nedenle, farklı derecede lenfödemi olan hastalarda, yaşam kalitesi, üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyindeki farklılıkları ve ilişkileri değerlendiren kohort çalışmaları planlanmalıdır. Lenfödem açısından sadece şiddetin değerlendirilmesi ve sınıflandırılması bu çalışmanın ikinci limitasyonu olarak görülebilir. Ancak, lenfödem birçok

semptomdan oluşan bir hastalıktır ve sadece ekstremitelerde hacmi ile sınırlandırılmayabilir (19). Hastaların bildirdikleri ağrı, rahatsızlık ve gerginlik hissi çevre ölçümünde objektif değişimler olmaksızın görülebilir (19). Bu nedenle, ileri araştırmalarda lenfödem çok yönlü olarak hem subjektif hem de objektif açıdan değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, bu çalışmada şiddetli lenfödemde yaşam kalitesinin ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumunun hafif lenfödem ile karşılaştırıldığında daha fazla etkilendiği bulundu. Ancak tüm popülasyonda lenfödem şiddeti ile yaşam kalitesi ve üst ekstremitenin fonksiyonel düzeyi arasında zayıf bir ilişki vardı. MKTL'de yaşam kalitesi ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu önemli sonuç ölçümlerindedir. Ayrıca, hastaya özgü tedavi programının planlanması için, yaşam kalitesinin farklı alt alanlarının ve üst ekstremitenin fonksiyonel düzeyinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada MK cerrahisi geçiren bireylerde lenfödem hafif düzeyden şiddetli düzeye geçtiğinde bu sonuç ölçümlerinin daha fazla etkilenebileceği görülmüştür. Dolayısıyla yaşam kalitesi ve fonksiyonellik üzerindeki etkinin önlenmesi veya azaltılması için lenfödemden erken dönemde belirlenmesi ve tedavi edilmesi önemlidir. Son olarak, lenfödemi daha kapsamlı değerlendiren ve lenfödemden yaşam kalitesi, üst ekstremitenin fonksiyonel durumu ve fiziksel aktivite düzeyi üzerindeki etkisini daha büyük örneklerle araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Bildirimi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirir.

KAYNAKLAR

- Khan F, Amatya B, Pallant JF, Rajapaksa I. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in women after breast cancer. *Breast*. 2012;21(3):314–20.
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı. 2016. Türkiye Kanser Kontrol Programı. Erişim: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/Ulusal_Kanser_Kontrol_Planı_2013_2018.pdf (erişildi: 13.4.2019).
- Hayes SC, Rye S, Battistutta D, DiSipio T, Newman B. Upper-body morbidity following breast cancer treatment is common, may persist longer-term and adversely influences quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:92.
- Hidding JT, Beurskens CH, van der Wees PJ, van Laarhoven HW, Nijhuis-van der Sanden MW. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(5):e96748.
- Pusic AL, Cemal Y, Albornoz C, Klassen A, Cano S, Sulimanoff I, ve ark. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes. *J Cancer Surviv*. 2013;7(1):83–92.
- Executive C. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016;49(4):170–84.
- Tiwari P, Coriddi M, Salani R, Povoski SP. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: a review of diagnostic modalities and management options. *World J Surg Oncol*. 2013;11:237.
- DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):500–15.
- Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T, Vos L, Devoogdt N, Fias L, ve ark. Current and future perspectives on the evaluation, prevention and conservative management of breast cancer related lymphoedema: a best practice guideline. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:245–53.
- Park JE, Jang HJ, Seo KS. Quality of life, upper extremity function and the effect of lymphedema treatment in breast cancer related lymphedema patients. *Ann Rehabil Med*. 2012;36(2):240–7.
- Taghian NR, Miller CL, Jammallo LS, O'Toole J, Skolny MN. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;92(3):227–34.
- Vassard D, Olsen MH, Zinckernagel L, Vibe-Petersen J, Dalton SO, Johansen C. Psychological consequences of lymphoedema associated with breast cancer: a prospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3211–8.
- Fu MR. Breast cancer-related lymphedema: symptoms, diagnosis, risk reduction, and management. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):241–7.
- Herrera JE, Stubblefield MD. Rotator cuff tendonitis in lymphedema: a retrospective case series. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(12):1939–42.
- Klernas P, Johnsson A, Horstmann V, Kristjansson LJ,

- Johansson K. Lymphedema Quality of Life Inventory (LyQLI)-Development and investigation of validity and reliability. *Qual Life Res.* 2015;24(2):427–39.
16. Schmitz KH, Troxel AB, Cheville A, Grant LL, Bryan CJ, Gross CR, ve ark. Physical Activity and Lymphedema (the PAL trial): assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors. *Contemp Clin Trials.* 2009;30(3):233–45.
 17. Hormes JM, Bryan C, Lytle LA, Gross CR, Ahmed RL, Troxel AB, ve ark. Impact of lymphedema and arm symptoms on quality of life in breast cancer survivors. *Lymphology.* 2010;43(1):1–13.
 18. Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dingee C, McGregor G, Olivotto IA. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol.* 2002;20(20):4242–8.
 19. Lee TS, Morris CM, Czerniec SA, Mangion AJ. Does lymphedema severity affect quality of life? Simple question. Challenging answers. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(1):85–91.
 20. Pekyavas NO, Tunay VB, Akbayrak T, Kaya S, Karatas M. Complex decongestive therapy and taping for patients with postmastectomy lymphedema: a randomized controlled study. *Eur J Oncol Nurs.* 2014;18(6):585–90.
 21. Fu MR, Axelrod D, Cleland CM, Qiu Z, Guth AA, Kleinman R, ve ark. Symptom report in detecting breast cancer-related lymphedema. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2015;7:345–52.
 22. International Society of L. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2013;46(1):1–11.
 23. Keeley V, Crooks S, Locke J, Veigas D, Riches K, Hilliam R. A quality of life measure for limb lymphoedema (LYMQOL). *J Lymphoedema.* 2010;5(1):26–37.
 24. Bakar Y, Tugral A, Ozdemir O, Duygu E, Uyeturk U. Translation and validation of the Turkish version of Lymphedema Quality of Life Tool (LYMQOL) in patients with breast cancer related lymphedema. *Eur J Breast Health.* 2017;13(3):123–8.
 25. Gummeson C, Ward MM, Atroshi I. The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (QuickDASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006;7:44.
 26. Koldas Dogan S, Ay S, Evcik D, Baser O. Adaptation of Turkish version of the questionnaire Quick Disability of the Arm, Shoulder, and Hand (Quick DASH) in patients with carpal tunnel syndrome. *Clin Rheumatol.* 2011;30(2):185–91.
 27. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, ve ark. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381–95.
 28. Saglam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, ve ark. International Physical Activity Questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills.* 2010;111(1):278–84.
 29. Orhan C, Üzelpasaci E, Baran E, Nakip G, Özgül S, Aksoy S, Akbayrak T. The reliability and validity of the Turkish version of the Lymphedema Life Impact Scale in patients with breast cancer-related lymphedema. *Cancer Nurs.* 2019. doi: 10.1097/NCC.0000000000000709.
 30. Coriddi M, Khansa I, Stephens J, Miller M, Boehmler J, Tiwari P. Analysis of factors contributing to severity of breast cancer-related lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2015;74(1):22–5.
 31. Vignes S, Arrault M, Dupuy A. Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. *Acta Oncol.* 2007;46(8):1138–42.
 32. Pain SJ, Vowler SL, Purushotham AD. Is physical function a more appropriate measure than volume excess in the assessment of breast cancer-related lymphoedema (BCRL)? *Eur J Cancer.* 2003;39(15):2168–72.
 33. Smile TD, Tendulkar R, Schwarz G, Arthur D, Grobmyer S, Valente S, Vicini F, Shah C. A review of treatment for breast cancer-related lymphedema: paradigms for clinical practice. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(2):178–90.
 34. Sezgin Ozcan D, Dalyan M, Unsal Delialioğlu S, Duzlu U, Polat CS, Koseoglu BF. Complex decongestive therapy enhances upper limb functions in patients with breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(5):446–52.
 35. Chachaj A, Malyszczak K, Pyszel K, Lukas J, Tarkowski R, Pudelko M, ve ark. Physical and psychological impairments of women with upper limb lymphedema following breast cancer treatment. *Psychooncology.* 2010;19(3):299–305.
 36. Viehoff PB, van Genderen FR, Wittink H. Upper Limb Lymphedema 27 (ULL27): Dutch translation and validation of an illness-specific health-related quality of life questionnaire for patients with upper limb lymphedema. *Lymphology.* 2008;41(3):131–8.
 37. Stanton AL, Danoff-Burg S, Cameron CL, Bishop M, Collins CA, Kirk SB, ve ark. Emotionally expressive coping predicts psychological and physical adjustment to breast cancer. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68(5):875–82.

Elektif Perkütan Koroner Girişim Sonrası Minör Miyokardiyal Hasar Gelişen Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranının Değerlendirilmesi

An Assessment of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients Developing Minor Myocardial Injury Following Elective Percutaneous Coronary Intervention

Öz

Amaç: Bu çalışmada elektif perkütan koroner girişim (PKG) geçiren hastalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve minör miyokardiyal hasar (MMH) arasındaki korelasyonu değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: MMH varlığına göre çalışma popülasyonu iki gruba ayrıldı: MMH (+) grup (n=77) ve MMH (-) grup (n=86). Kardiyak troponin I (cTnI) ve CK-MB prosedürden önce ve işlemden 12 saat sonra ölçüldü. cTnI'nin 0,06 ng/ml'den yüksek olması MMH olarak kabul edildi. Beyaz kan hücreleri sayımı ve periferik diferansiyel sayımları işlemden sonra ölçüldü. NLO mutlak nötrofil ve lenfosit sayıları oranlanarak hesaplandı.

Bulgular: Hastalar çoğunlukla erkek (%62) ve ortalama yaş 60 idi. MMH'li hastalarda ortalama NLO'nun daha yüksek olduğu görüldü (MMH'li grupta 5,0 iken MMH'siz grupta 3,6; p=0,003). MMH'li grupta erkek ve hipertansif hasta sayısı daha fazla idi. İşlemden sonra tüm hastalar hesaplanan NLO tertillerine göre de gruplandırıldı. Daha yüksek tertillerdeki hastalarda MMH daha fazla idi. Çok değişkenli analizde NLO, erkek cinsiyet, tip-C lezyon MMH'nin bağımsız belirleyicileri olarak tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız NLO'nun elektif PKG sonrası MMH gelişen hastalarda daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: lenfosit; minör miyokardiyal hasar; nötrofil

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the correlation between the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and minor myocardial injury (MMI) in patients who underwent elective percutaneous coronary intervention (PCI).

Materials and Methods: According to MMI presence, the study population was divided into two groups: the MMI (+) group (n=77) and the MMI (-) group (n=86). Cardiac troponin I (cTnI) and CK-MB were measured before and 12 hours after the procedure. A level of cTnI higher than 0.06 ng/ml was considered MMI. White blood cell counts and peripheral differential counts were measured after the procedure. The NLR was calculated as the ratio between the absolute neutrophil and lymphocyte counts.

Results: Patients were mostly male (62%) with a mean age of 60 years. The patients with MMI were found to have a higher mean NLR (5.0 in the MMI [+] group vs 3.6 in the MMI [-] group, p=0.003). The MMI (+) group included more male and hypertensive patients. After the procedure all patients were also grouped according to the NLR tertiles determined. The higher-tertile patients had a higher MMI prevalence. In the multivariate analysis, NLR, male sex, and type-C lesion were independent predictors of MMI.

Discussion and Conclusion: Our study shows that patients developing MMI following elective PCI exhibit higher NLRs.

Keywords: lymphocyte; minor myocardial injury; neutrophil

Hüseyin Gökşülük¹, İrfan Veyssel Düzen²

- ¹ Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
² Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Geliş/Received : 24.02.2019
Kabul/Accepted: 06.04.2019

DOI: 10.21673/anadoluklin.531739

Yazışma yazarı/Corresponding author

İrfan Veyssel Düzen
Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, 27310 Gaziantep,
Türkiye
E-posta: vdutzen79@yahoo.com.tr

ORCID

Hüseyin Gökşülük: 0000-0003-0700-8155
İrfan Veyssel Düzen: 0000-0003-2312-4252

GİRİŞ

Elektif perkütan koroner girişim (PKG) sonrası görülen minör miyokardiyal hasar (MMH) prevalansının, literatürde farklı raporlarda %5–50 oranında olabileceği belirtilmiştir (1). Periprocedürel minör miyokart hasarının (MMH) klinik önemi ve prognoz üzerindeki etkisi ise tartışmalıdır. Daha önceki çalışmaya göre minimal kardiyak hasar, kötü sonuç veremeyen benign bir olay olarak kabul edilirken (2,3), son çalışmalar kardiyak girişimlerden sonra kardiyak enzimlerde (*cTnI*, *CK-MB*) küçük yükselmelerin olmasının kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (4–7). Bu nedenle, elektif PKG sonrası gelişen minör miyokardiyal hasarın tespit edilmesi iyi bir prognostik hedef olabilir.

Aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde enflamasyon önemli bir yere sahiptir (8). Beyaz küre sayısı ve beyaz küre alt tipi (nötrofil, lenfosit) kardiyovasküler hastalıklardaki enflamasyon belirteçleridir (9). Nötrofil–lenfosit oranı (NLO), tam kan sayımından kolayca elde edilebilen ucuz bir parametredir. Son zamanlarda NLO'nun birçok kardiyovasküler hastalıkta ölüm ve istenmeyen kardiyak sonuçlar ile ilişkili güçlü bir enflamatuvar belirteç olduğu gösterilmiştir (10–13) ve kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (9,14). Stabil koroner arter hastalığında (KAH), medikal tedavi edilen veya perkütan revaskülarize edilen (15) akut koroner sendromda klinik sonuçları öngördürebilen bir belirteç olarak önerilmiştir (16). Ayrıca, KAH şiddet ve mortalitesi ile ilişkili ve ventrikül disfonksiyonunun bağımsız bir öngördürücüsü (17,18) olan bir belirteçtir. Özellikle PKG yapılan hastalarda prognostik bir belirleyici olarak incelenmiştir (19).

Bu çalışmada, elektif PKG yapılan hastalarda NLO ve periprocedürel MMH arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta grubu

Bu prospektif çalışmaya Şubat 2017—Şubat 2018 döneminde elektif PKG ile revaskülarizasyon uygulanan ardışık 163 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri, Kanada Kalp Derneği Sınıf II stabil anjina pektoris olmak ve koroner arterde *de novo* lezyonları (>%70

üzerindeki darlıklar) olmaktı. Çalışma popülasyonu MMH varlığına göre iki gruba ayrıldı: MMH'li Grup I (n=77); MMH'siz Grup II (n=86). Tüm hastalara yeterli bir antiplatelet yanıt için işlemden 4–6 saat önce klopidogrel yüklemesi yapıldı. Şunların varlığı ise çalışmadan dışlama nedeni olmuştur: (i) kararsız anjina ya da dört hafta içinde akut miyokart enfarktüsü, (ii) pil ritmi veya atriyoventriküler tam blok, (iii) altı ay içinde baypas operasyonu, (iv) diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, (v) perikardiyal hastalık, (vi) kardiyomiyopati veya akut miyokardit, (vii) kanama diyatezi, (viii) işlem sırasında tirofiban kullanımı, (ix) ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (<%40), (x) kronik total oklüzyon, (xi) kortikosteroid tedavisi, (xii) kronik enflamatuvar hastalık, ve (xiii) aktif enfeksiyon.

Laboratuvar analizi

NLO koroner işlemden 12 saat sonra alınan kan örneklerinden hesaplandı. Beyaz kan hücresi sayımı periferik venden alınan kan örneğinde çalışıldı ve NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Kardiyak troponin I (*cTnI*), *CK-MB*, işlemden hemen önce ve 12 saat sonra çalışıldı. *cTnI* düzeyinin 0,06 ng/ml'den yüksek olması MMH olarak kabul edildi. Bazalde yüksek *cTnI* seviyeleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı ve çalışma protokolü yerel etik kurulca onaylandı.

Perkütan koroner girişim (PKG)

Tüm hastalara (N=163) femoral veya radyal yaklaşımla Judkins tekniğine göre koroner anjiyografi uygulandı. PKG yapılacak hastalara işlemden 12–24 saat önce 100–300 mg asetilsalisilik asit ve oral yüklemeye dozu 600 mg olacak şekilde klopidogrel verildi. Koroner girişim sırasında aktive pıhtılaşma zamanı 250–300 sn olacak şekilde unfraksiyone heparin verildi. Kritik darlık (majör koroner arter ya da dallarından birinde \geq %70 darlık) olan hastalara aynı seansta PKG uygulandı. Stent implantasyonu deneyimli operatörler tarafından gerçekleştirildi. Stent implantasyonu sonrası anjiyografik başarı <%20 rezidüel çap darlığı olarak tanımlandı ve majör komplikasyon gelişmedi. Ölüm, miyokart enfarktüsü gibi majör kardiyovasküler olaylar kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS programı (Windows için 16.0 sürüm, SPSS Inc., Chicago, IL) kulla-

Tablo 1. MMH varlığına göre klinik özellikler

	MMH (+) (n=77)	MMH (-) (n=86)	p
Yaş (ortalama±SS)	62±13	59±9	0,7
Kadın, n(%)	35(46)	27(31)	0,07
Hipertansiyon, n(%)	34(44)	27(31)	0,09
<i>Diabetes mellitus</i>	29(38)	29(34)	0,6
Sigara kullanımı, n(%)	22(29)	27(31)	0,7
Hiperlipidemi, n(%)	26(34)	28(33)	0,9
Miyokart enfarktüsü hikayesi, n(%)	20(26)	21(24)	0,8
Koroner baypas hikayesi, n(%)	10(13)	15(17)	0,4
Kronik böbrek yetmezliği, n(%)	2(3)	6(7)	0,2
Antikoagulan tedavi, n(%)	5(7)	2(2)	0,2
Hastanede yatış süresi (gün)	2,2±1,3	1,2±0,5	<0,001
Total kolesterol (mg/dl)	192±52	190±46	0,9
Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dl)	119±48	121±41	0,8
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dl)	44±16	42±12	0,5
Trigliserit (mg/dl)	154±77	148±74	0,6
Kreatinin (mg/dl)	1±0,2	0,9±0,3	0,7
eGFR	90±15	84±14	0,4
NLO (bazal)	3,4±2,2	3,3±1,9	0,2
NLO (işlem sonrası 12. saat)	5±3,5	3,6±2,4	0,003

nılarak yapıldı. Elde edilen veriler açısından gruplar karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için veriler normal dağılıma uyuyorsa ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymuyorsa ortanca üzerinden verildi. Nitel veriler ise vaka sayısı ve yüzdesi üzerinden sunuldu. Gruplararası karşılaştırma sürekli değişkenler için verilerin dağılımına göre Student t-testi veya Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenler için ise kare-kare testi ile yapıldı. Bazal demografik ve laboratuvar verileri NLO tertillere ayrılarak değerlendirildi ve kategorik değişkenler için Fisher (*exact*) testi, sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Prosedür sonrası MMH'nin bağımsız öngördürücülerini değerlendirmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Yaş, cinsiyet ve tek değişkenli analizde $p<0,1$ saptanan değişkenler çok değişkenli analize tabi tutuldu. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 484 hasta vardı. Bu hastalardan 321'i şu nedenlerden dolayı uygun değildi: (i) kararsız anjina (43 hasta) ve akut miyokart enfarktüsü (126 hasta), (ii) baypas operasyonu (11 has-

ta), (iii) böbrek yetmezliği (32 hasta), (iv) tirofiban kullanımını (9 hasta), (v) ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (29 hasta), ve (vi) aktif enfeksiyon (71 hasta). Bu nedenle, sınırlı olan mali kaynaklar da göz önüne alınarak analiz ve değerlendirmeler için çalışmaya 163 hasta dahil edildi (20). Hastalar çoğunlukla erkek (%62) ve ortalama yaş 60 idi. Hastaların bazal klinik, laboratuvar verileri ve prosedürel özellikleri tablolar halinde gösterilmiştir (Tablo 1 ve Tablo 2). Bazal NLO iki grupta benzer idi; MMH'li hastalarda 12. saatte hesaplanan ortalama NLO'nun daha yüksek olduğu görüldü (MMH'li hastalarda 5,0 iken MMH'siz hastalarda 3,6; $p=0,003$). MMH (+) grupta erkek ve hipertansif hasta sayısı daha fazla idi. Koroner işlemden sonra hesaplanan NLO tertillerine göre hastalar gruplara ayrıldı. Sürekli değişkenlerde tertillere ayrılarak değerlendirme daha önceki çalışmalarda da yapılmıştır ve bağımlı değişkende hangi *cut-off* NLO değerinde anlamlı farklılık olduğu incelenmiştir (21). Daha yüksek NLO tertillerinde MMH daha fazla idi (Tablo 3). Çok değişkenli analizde erkek cinsiyet, NLO ve tip-C lezyon MMH'nin bağımsız belirleyicileri olarak tespit edildi (Tablo 4). Yine NLO için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,68 olarak ölçüldü (CI: 0,60–0,77) (Görsel 1).

Tablo 2. Hastaların MMH varlığına göre prosedürel özellikleri

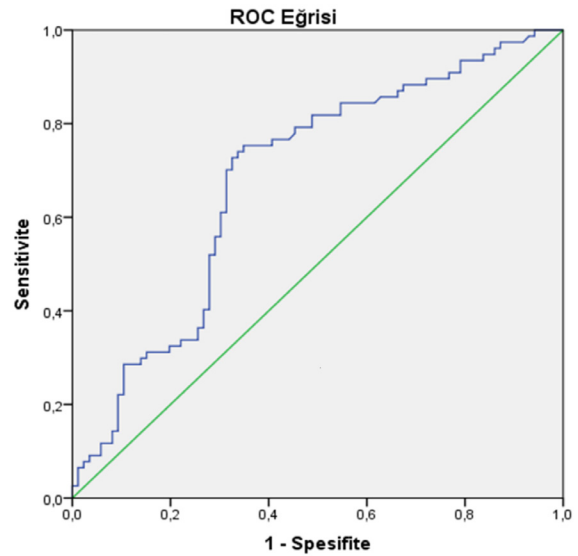
	MMH (+) (n=77)	MMH (-) (n=86)	p
Stent implante edilen koroner arter			
Sol ön inen koroner arter, n(%)	29(38)	35(41)	0,7
Sirkumfleks arter, n(%)	33(43)	30(35)	0,3
Sağ koroner arter, n(%)	32(42)	28(33)	0,2
Safen ven grefti, n(%)	8 (10)	5(6)	0,3
Sol ana koroner arter, n(%)	5(7)	6(7)	0,9
Prosedürel özellikler			
Çoklu damar girişimi, n(%)	22(28)	19(19)	0,1
Stent sayısı (ortalama±SS)	1,5±1,3	1,2±0,6	0,01
Stent uzunluğu (ortalama±SS)	29±15	21±11	0,004
Stent çapı (ortalama±SS)	2,6±0,3	2,5±0,4	0,8
Arter giriş yeri, n(%)			
Femoral arter	17(22)	19(22)	1
Radyal arter	60(78)	67(78)	1
Lezyon Tipi, n(%)			
A	36(47)	58(67)	0,008
B	18(23)	16(19)	0,5
C	23(30)	12(14)	0,01
Beyaz kan hücre sayısı, x10⁹/L			
Nötrofil	7,9±1,1	6,8±1,3	<0,001
Lenfosit	1,5±0,6	2,0±0,6	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Elektif PKG yapılan ve işlem sonrası MMH tespit edilen hastalarda, işlem sonrası 12. saatte bakılan NLO işlemden önceki oranlara göre daha yüksek tespit edildi. NLO tertillere ayrıldığında, yüksek tertilde MMH, istatistiksel olarak düşük tertil gruplarına göre daha yüksek tespit edildi. Çalışmamızda MMH gelişen ve gelişmeyen hastalarda bazal NLO değerleri istatistiksel olarak benzerdi.

Enflamasyonun KAH'nin patofizyolojisinde, aterosklerotik plağın başlamasında, ilerlemesinde ve rüptüründe önemli bir rol oynadığı gösterilmiş (22-24) ve enflamasyon belirteçleri kardiyovasküler bozuklukların belirleyicileri olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Lökosit sayısının, KAH'nin bağımsız bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Artmış nötrofillerin ve salgıladıkları sitokinlerin zararlı etkileri, yüksek lenfosit sayısının ise koruyucu etkileri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (9,25). Güncel çalışma-

larda NLO'nun enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olduğu ve farklı klinik durumlarda olumsuz sonuçların göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Akut koroner sendromlu hastalarda NLO'nun güçlü prognostik bir



Görsel 1. NLO için ROC eğri analizi

Tablo 3. Klinik özelliklerin ve MMH'nin NLO tertillerine göre değerlendirilmesi

	NLO			P
	1. tertil ≤2,74 (n=54)	2. tertil 2,75-4,28 (n=54)	3. tertil 4,29≤ (n=55)	
Klinik özellikler				
Yaş (ortalama±SS)	59,4±9,7	60,6±11	61,2±12	0,7
Kadın cinsiyet, n(%)	20(37)	22(41)	20(36)	0,9
Hipertansiyon, n(%)	25(46)	13(24)	23(42)	0,04
Diabetes mellitus, n(%)	16(30)	18(33)	24(44)	0,3
Hiperlipidemi, n(%)	17(32)	16(30)	21(38)	0,6
Sigara kullanımı, n(%)	19(35)	15(28)	15(27)	0,6
Miyokart enfarktüsü hikayesi, n(%)	14(26)	13(24)	14(26)	0,9
Koroner arter baypas hikayesi, n(%)	4(7)	11(20)	10(18)	0,1
MMH, n(%)	14(26)	32(59)	31(56)	0,001
Laboratuvar bulguları				
Hemoglobin (g/dl)	12,8±1,1	13,0±1,2	13,4±1,2	0,4
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	274±46	281±53	269±50	0,5
Beyaz kan hücre sayısı (x10 ⁹ /L)	8,7±2,1	10,2±1,9	10,9±2,4	
Nötrofil	6,1±1,1	7,9±1,3	8,2±1,4	<0,001
Lenfosit	2,0±0,5	1,9±0,6	1,6±0,5	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1±0,2	0,9±0,3	1±0,2	0,4

gösterge olduğu gösterilmiştir (26,27). Koroner anjiyografi ve/veya PKG yapılan KAH'li hastalarda NLO kısa ve uzun dönemde mortalitenin güçlü bir göstergesidir (19,28).

Çalışmamız koroner girişim öncesi hesaplanan NLO değerinin MMH'den etkilenmediğini göstermektedir. PKG işlemi enflamasyonu indükleyebilir (29); işlem sonrası oluşan MMH enflamatuvar yanıtı tetikler ve böylece daha az hücre hasar olması hedeflenir (30).

Çalışmamızda tüm hastaların PKG sonrası ortalama NLO değeri (4,6), bazal NLO (3,3) değerine göre daha yüksek tespit edildi. Hastalar MMH durumuna göre gruplara ayrıldığında PKG sonrası MMH olan hastalarda NLO daha yüksek tespit edildi. Bu da

MMH'ye bağlı olarak nötrofillerin hakim olduğu ek bir enflamatuvar olayın tetiklendiğini düşündürdü. Enflamasyon sırasında miyosit hasarının aktive ettiği nötrofillerden sitokinler ve hücre hasarına neden olan enzimler salgılanır. Bu da endotel fonksiyon bozukluğu, koagülasyon aktivasyonu, enfarktüs alanının büyümesi ve aritmiyi tetikleyebilecek kardiyak elektriksel instabilite ile sonuçlanabilir (9). PKG sırasında strese bağlı kortikosteroid salınımı ve lenfositopeni görülebilir (31). Bu nedenlerden dolayı NLO, sadece nötrofil ve lenfosit sayılarına kıyasla daha iyi bir prognostik belirteç olabilir (32).

Çalışmamızın başlıca limitasyonları tek merkezli ve az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Bu nedenle sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Sadece MMH ve

Tablo 4. MMH'nin bağımsız öngördürücüleri

	OR (95%, CI)	P
Yaş	0,98 (0,95-1,01)	0,3
Erkek cinsiyet	2,32 (1,13-4,76)	0,02
Hipertansiyon	1,89 (0,91-3,93)	0,09
Nötrofil/lenfosit oranı	1,24 (1,08-1,43)	0,03
Stent sayısı	1,23 (0,66-2,30)	0,5
Stent uzunluğu	1,03(0,99-1,07)	0,1
Tip-C lezyon	3,44(1,45-8,33)	0,005

NLO arasındaki korelasyon değerlendirilmiş, uzun dönemdeki klinik sonuçlarla ilgili veri toplanmamıştır.

NLO değerlendirmesi kolay ve basit bir yöntemdir. NLO, elektif PKG sonrası oluşan MMH'yi total beyaz kan hücre sayısından veya nötrofil sayımlarından daha doğru yansıtabilir. PKG sonrası MMH olan hastalarda tespit ettiğimiz yüksek NLO enflamatuvar sürecin nötrofil hakimiyeti yönünde aktif olduğunu gösterse de, bu konuda uzun dönem takipli çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, ve ark. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:241-51.
2. Klein LW, Kramer BL, Howard E, Lesch M. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q-wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:621-6.
3. Oh JK, Shub C, Ilstrup DM, Reeder GS. Creatine kinase release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1985;109:1225-31.
4. Simoons ML, van den Brand M, Lincoff M, Harrington R, van der Wieken R, Vahanian A, ve ark. Minimal myocardial damage during coronary intervention is associated with impaired outcome. *Eur Heart J.* 1999;20:1112-9.
5. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1765-70.
6. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Grossman PM, Kline-Rogers E, Werns SW, ve ark. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2003;91:1272-74.
7. Gómez JA, Cequier A, Valero J, González-Costello J, Mañas P, Iràculis E, ve ark. Minor myocardial damage during percutaneous coronary intervention does not affect long-term prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:625-32.
8. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
9. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, ve ark. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1638-43.
10. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, Marino F, Squizzato A, ve ark. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost.* 2011;106:591-9.
11. Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, Caughen CA, Starling RC, Tang WH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115:57-61.
12. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, Hachinohe D, Choi HS, Chang SY, ve ark. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2011;107:849-56.
13. Han YC, Yang TH, Kim DI, Jin HY, Chung SR, Seo JS, ve ark. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J.* 2013;43:93-9.
14. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008;395:27e31.
15. Cho KI, Ann SH, Singh GB, Her AY, Shin ES. Combined usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the long-term adverse events in patients who have undergone percutaneous coronary intervention with a drug-eluting stent. *PLoS One.* 2015;10:e0133934.
16. Kruk M, Przyłuski J, Kalinczuk L, Pregowski J, Deptuch T, Kadziela J, ve ark. Association of non-specific inflammatory activation with early mortality in patients with ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary angioplasty. *Circ J.* 2008;72:205e211.
17. Bekler A, Erbag G, Sen H, Gazi E, Ozcan S. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. *Pak J Med Sci.* 2015;31:159-63.
18. Yaylak B, Ede H, Baysal E, Altuntas B, Akyuz S, Sevuk U, ve ark. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with right ventricular dysfunction in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2016;23:100-106.
19. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after

- percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;97:993–6.
20. Arıkan R. Araştırma Teknikleri ve Rapor Hazırlama. Ankara: Asil Yayın; 2004.
 21. Yu S, Arima H, Bertmar C, Clarke S, Herkes G, Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2018;387:115–18.
 22. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, ve ark. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367:1310–20.
 23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, ve ark. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499–511.
 24. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:35–41.
 25. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tchong JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, ve ark. Impact of preprocedural white blood cell count on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart.* 2003;89:1200–4.
 26. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, ve ark. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;111:636–42.
 27. Pan W, Zhao D, Zhang C, Li W, Yu J, Wang S, ve ark. Application of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting coronary blood flow and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2015;66:9–14.
 28. Poludasu S, Cavusoglu E, Khan W, Marmur JD. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in African Americans undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2009;32:E6–E10.
 29. Mangiacapra F, Barbato E. Clinical implications of platelet-vessel interaction. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6:310–5.
 30. Van Tassell BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation.* 2013;128:1910e1923.
 31. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity. *Scand J Immunol.* 1981;13:573e579.
 32. Bressi E, Mangiacapra F, Ricottini E, Cavallari I, Colaiori I, Di Gioia G, ve ark. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with periprocedural myocardial damage in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2016;118:980–4.



CİNSEL SAĞLIK VE ÜREME SAĞLIĞI

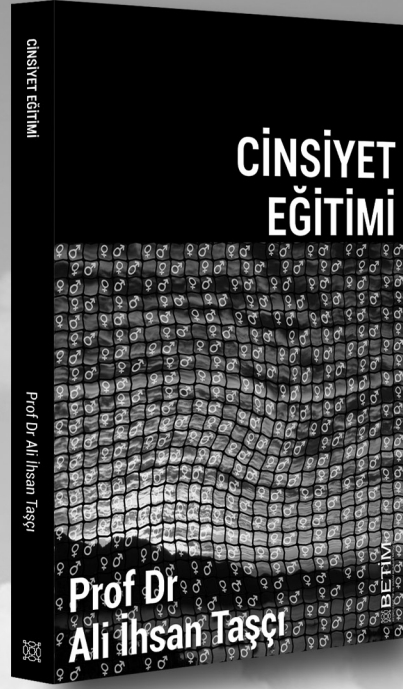
Prof Dr Ali İhsan Taşçı

Cinsellik; birey kadar toplumu ve kamu otoritele-
rini ilgilendiren, tıbbi, sosyal, ahlaki, hukuki ve dini
boyutları olan kapsamlı bir konudur.

Cinsel eğitim, cinselliğin sağlıklı olması için şart-
tır. Ancak cinsel eğitimin içeriği, zamanı ve so-
rumluları konusunda tartışmalar devam etmekte-
dir ve yeni sorunlar ortaya çıktıkça edecektir.

Medya ağırlıklı mevcut cinsel eğitim kaynakları
cinselliği ve kamu düzenini olumsuz etkileyen
görüntü ve yazılarla kirlenmiş durumdadır. Ayrıca
eğitim ilke ve usulleri yurt dışı kaynakların tercü-
meleri şeklindedir.

Bu kitap, ebeveynlere, çocuk ve gençlerin eğiti-
minden sorumlu eğitimcilere, sağlık konusunda
danışmanlık yapmak durumunda olan sağlıkçıla-
ra, aile danışmanlarına ve gençlere kaynak olması
amacıyla, tıbbi terminolojiden mümkün olduğun-
ca arındırılarak, kolay okunabilecek ve anlaşılabi-
lecek şekilde yazılmıştır.



CİNSİYET EĞİTİMİ

Prof Dr Ali İhsan Taşçı

Eğitim, bireyin toplumsal hayatta yerini alabilme-
si için gerekli bilgi, beceri ve anlayışları edinebil-
mesini ve kişiliğini geliştirmesini sağlar. Sadece
planlı eğitim faaliyetleri değil, görme, duyma,
tatma, deneme gibi hayat tecrübeleri de eğitimin
bütünüyle parçalarıdır.

Karşılaştığı her tutum ve davranış çocukta iyi
veya kötü bir iz bırakacaktır. Özellikle ilk yıllardaki
olumsuz örnekler etkisini hayat boyu sürdürece-
ğinden, erişkinler her alanda sorumluluklarının
farkında olmalıdır.

Yeni nesillerin başarısı öncekilerin başarı ve
tecrübelerinden faydalanmalarına bağlıdır. Her
ebeveyn ve erişkin, sonraki neslin gözünde birer
model olacağını düşünmeli, 'hayat boyu eğitim' ile
kendini geliştirmelidir.

Bu kitap, ebeveynlere, çocuk ve gençlerin eğiti-
minden sorumlu eğitimcilere, sağlık konusunda
danışmanlık yapmak durumunda olan sağlıkçıla-
ra, aile danışmanlarına ve gençlere kaynak olması
amacıyla, tıbbi terminolojiden mümkün olduğun-
ca arındırılarak, kolay okunabilecek ve anlaşılabi-
lecek şekilde yazılmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

Modern Psikososyoklinik Etmenlerin Eseri “Antidepresan Kullanım Bozukluğu:” Tıp Etiğince Sorun Teşkil Eden Bir Olgu

“Antidepressant Use Disorder” as a Result of Modern
Psychosocioclinical Factors: A Medical-ethically
Problematic Phenomenon

Öz

Amaç: Antidepresan kullanım bozukluğu (AKB), –antidepresanların bilinçsizce, gereksizce, kontrolsüzce ve(ya) endikasyon haricinde kullan(dır)ılışı,- daha önce gerek medyada gerekse akademik ortamlarda çokça dile getirilmiş olan bir husustur. Bu çalışmada ana akım tıp pratiği paradigmasının konvansiyonel Batı tıbbi olduğu ülkelerde AKB olgusu varlığını araştırmak ve olgunun, tıp etiği ile de önemli ölçüde ilintili görünen nedenlerini tartışmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Belirtilen nitelikte üç ülke seçilmiştir: Birleşik Devletler (ABD), Birleşik Krallık (BK) ve Türkiye. Antidepresif farmakoterapinin endike sayıldığı başlıca ruhsal hastalıklar olan depresif ve anksiyöz bozuklukların total prevalansı, antidepresan satış hacimleri ve kullanım istatistikleri ile kıyaslanmıştır. Veriler; Dünya Sağlık Örgütü verilerinden, ulusal resmi istatistiklerden ve bilimsel literatürden temin edilmiştir.

Bulgular: ABD’de 2015’te depresif bozuklukların (DB) prevalansı %5,9, anksiyöz bozuklukların (AB) prevalansı ise %6,3 olarak tahmin edilmiştir. Buna karşın reçeteli ilaçların kötü kullanımının son derece yaygın olduğu bildirilen ABD’de 15 ila 54 yaşındaki bireylerde herhangi bir antidepresan kullanmakta olanların oranı 1990–2 döneminde %2,2’den 2001–3’te %10,1’e çıkarak beş kat artmıştır. 2011–2014 döneminde ise Amerikan Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanlığı’nca 12 ve üzeri yaştaki Amerikalılarda antidepresan kullanma oranı -%13 olarak güncellenmiştir. Birleşik Krallık resmi verilerine göre, 2015 yılında Krallık ülkelerinden İngiltere’de halka, 2014’e kıyasla -%1,8, 2005’e kıyasla ise -%50’lik bir artışla, yaklaşık bir milyar kutu ilaç temin edilmiştir. Tüm ilaç türleri içinde reçete ve temin edilme oranında en büyük artışın gerçekleştiği grup antidepresanlar olmuştur. 2015’te DB ve AB insidansının sırasıyla -%4,4 ve -%4 olarak tahmin edildiği Türkiye’de ise tüketilen antidepresan miktarının 2003’te 14,2 milyon kutu iken 2012’de -%160’lık bir artışla 37,35 milyon kutuya ulaştığı ve bu artışın nüfus ve prevalans artışıyla açıklanamayacağı bildirilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Bir ön çalışma niteliğindeki bu karşılaştırmada ulaşılan veriler, Türkiye dahil incelenen ülkelerde bir AKB olgusu olduğunu doğrular mahiyettedir.

Anahtar Sözcükler: antidepresan; antidepresan bağımlılığı; antidepresan kullanım bozukluğu; bağımlılık; etik; kullanım bozukluğu; psikofarmakoterapi

Abstract

Aim: Antidepressant use disorder (AUD) as the uninformed, undue, uncontrolled and/or off-label use of antidepressants is an issue that has been frequently expressed in both media and academia. This study aimed to investigate the existence of an AUD phenomenon in countries where conventional Western medicine constitutes the mainstream paradigm of medical practice and to discuss the reasons for the phenomenon that appear to have a significant connection with medical ethics as well.

Materials and Methods: Three such countries were selected: Turkey, the United Kingdom (UK), and the United States (US). The total prevalence of depressive and anxiety disorders as the main diseases for which antidepressive pharmacotherapy is considered indicated was compared to

M. Kemal Temel

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim
Dalı

Geliş/Received : 05.02.2019

Kabul/Accepted: 15.03.2019

DOI: 10.21673/anadoluklin.568664

Yazışma yazarı/Corresponding author

M. Kemal Temel

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Prof. Dr. Aziz Sancar Amfisi binası, kat 1,
34093 İstanbul, Türkiye
E-posta: mkemaltemel@gmail.com

ORCID

M. Kemal Temel: 0000-0003-2533-8641

antidepressant sale volumes and use statistics. The data were obtained from the World Health Organization data, official national statistics, and the scientific literature.

Results: The US prevalence of depressive disorders (DD) was estimated at 5.9% and anxiety disorders (AD) at 6.3% in 2015. However, in the US where misuse of prescription drugs has been reported to be extremely common, the rate of using any antidepressive drug in individuals aged 15 to 54 years quintupled from 2.2% in the period 1990–2 to 10.1% in 2001–3. For the years 2011 to 2014, the US Department of Health and Human Services updated the antidepressant use rate of Americans aged ≥ 12 years as -13%. According to the official UK data, in England alone approximately one billion prescription items were dispensed in 2015, with an increase of 1.8% compared to the volume in 2014 and 50% in 2005. Antidepressants con-

stituted the most prescribed and dispensed group among all drug classes. For Turkey where the 2015 incidence of DD was estimated at -4.4% and AD at -4%, it was reported that antidepressant consumption increased at a rate of -160%, from 14.2 million items in 2003 to 37.35 million items in 2012, and that this could not be explained by a parallel increase in the population or prevalence.

Discussion and Conclusion: The findings observed in this preliminary comparative study appear to confirm the existence of a phenomenon of AUD in the investigated countries including Turkey.

Keywords: antidepressant; antidepressant dependence; antidepressant use disorder; dependence; ethics; psychopharmacotherapy; use disorder

GİRİŞ

Antidepresanların psikofarmakolojinin büyük bir başarısı olduğu, bugün bu ajanların tıbben endike oldukları psikiyatrik hal ve hastalıklarda psikiyatrist denetiminde kullanıldıklarında semptomlarda sağladıkları gerilemeye dair sayısız klinik çalışma ve profesyonel gözlem ile sabittir.

Birçok vakada kaydedilen bu terapötik başarıyı istisnasız her vakada elde etme arayışından olsa gerek, gerek medyada gerekse akademyada dile getirildiği üzere, dünyada ve Türkiye’de yoğun bir antidepressif ilaç kullanımını söz konusudur. Ruh sağlığı çalışanlarının hasta sayısının fazlalığı karşısında zaman darlığı vb. nedenlerle psikoterapi yerine psikofarmakoterapiye ağırlık verdikleri, ya da daha önemlisi, günümüzde artık kişilerin psikiyatristlerinden bu ilaçlar için talepte buldukları, böylece hemen her psikolojik zorlanma ya da olumsuz duygulanım halinde diğer terapötik seçenekler yeğlenmeksizin –ya da (farmako)terapiye gerek olup olmadığı irdelenmeksizin– antidepressif ajanlara başvurulduğu, kimi kez “rekor düzeyde” addedilen bu kullanımın nedenine dair öne sürülen açıklamalardandır. Öyle ki Türkiye’de tüketilen antidepressan miktarının 2003’te 14.240.000 kutu iken 2012’de yaklaşık %160’lık bir artışla 37,35 milyon kutuya ulaştığı ve “son yıllarda antidepressan ilaç kullanımındaki hızlı artış[ın], antidepressan kullanımını gerektirecek hastalıkların sıklığındaki artış ile” açıklanamayacağı bildirilmiştir (1,2). Bu bildirimler TBMM soru önergelerine dahi konu olmuştur (3,4).

Bu çalışmada, antidepressanların bir kullanım bozukluğuna işaret ederek klinisyenlerin ya da halkın

önemli bir bölümü tarafından bilinçsizce, gereksizce, kontrolsüzce ve(ya) endikasyon haricinde kullan(dır)ılmakta olduğuna dair bu gibi güncel iddiaların doğruluğunu bilimsel bir yaklaşımla ve somut veriler ışığında değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ülkelerde antidepressan kullanımına endike sayılan hastalıkların prevalansındaki artış ile antidepressan reçetesi sayısındaki artış arasındaki uyumsuzluk, çokça dikkat çekilmiş olan bir husustur (1,2). Bu çalışmada bu uyumsuzluğun mevcudiyetini/ciddiyetini yordamak üzere, antidepressanların endike sayıldığı hastalıklardan *depresif bozukluklar* ve *anksiyete bozuklukları*, tıbben gerçekten bu şekilde bir endikasyon sayılabilecek ve böylece antidepressan preskripsiyon, temin ya da satışı için bir gerekçe teşkil edebilecek başlıca haller kabul edilmiştir. Ardından, aşağıda belirtilen nedenlerden ötürü, ana akım tıp pratiği paradigmasının konvansiyonel Batı tıbbı olduğu üç örnek ülke seçilmiştir: Birleşik Devletler (ABD), Birleşik Krallık (BK) ve Türkiye. İzlenen yordam yöntemi, çoğu ulusal ölçekli sistematik istatistiksel çalışmalarda sunulan veriler üzerinden kıyas olmuştur. Antidepressif farmakoterapinin endike sayıldığı başlıca ruhsal hastalıklar olan depresif ve anksiyöz bozuklukların total prevalansı, adı geçen ülkelerdeki antidepressan satış hacimleri ve kullanım istatistikleri ile kıyaslanmıştır. Veriler; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerinden, ulusal resmi istatistiklerden ve bilimsel literatürden temin edilmiştir.

DSÖ, “depresif bozukluklar” ile “anksiyete bozuklukları”nın, dünyadaki görece “yaygın mental bozukluklar”ın iki ana alt (diyagnostik) kümesini oluşturduğunu, fakat komorbidite gibi etmenlerden ötürü, bu mental bozuklukların total yaygınlık yüzdesini bulmak için depresif ve anksiyöz bozuklukların yüzdeleri toplamanın doğru olmayacağını belirtmektedir. Bu, yerinde bir uyarıdır; nitekim örneğin komorbidite halinde gerçek total prevalans, hastalıkların müstakil olarak ele alınıp yüzdelerinin toplanması biçimdeki bir hesapta çıkacak olandan daha düşük olacaktır. Ancak prevalansı gerçekte olduğundan daha yüksek çıkarıcı bu düz metodolojiyle yapılan bir hesap dahi, antidepresif ilaç preskripsiyon/satış istatistiklerinde görülen yüksek tüketimi açıklamaya yetmemektedir. Örneğin DSÖ, dünya genelinde depresif ve anksiyöz bozukluk prevalansının 2005’ten 2015’e sırasıyla ~%18 ve ~%15 oranında arttığını belirtirken, Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü üyesi 18 Avrupa ülkesi genelinde antidepresif ilaç tüketiminin, ki Avrupa hem depresif hem anksiyöz bozukluk prevalansı bakımından DSÖ’nün altı dünya bölgesi arasında üçüncü sıradadır (dünya ortalamasına yakındır), 2000’den 2012’ye iki katına çıktığı –yani %100 oranında arttığı– ortaya konmuştur (5,6). (Söz konusu 18 ülke Estonya, Macaristan, Slovakya, İtalya, Hollanda, Çek Cumhuriyeti, Fransa, Slovenya, Almanya, Lüksemburg, Avusturya, İspanya, Finlandiya, Belçika, Birleşik Krallık, İsveç, Danimarka ve Portekiz’dir.)

Bu orantısız artışı daha iyi mercek altına alabilmek için burada ölçek küçültülerek dünya ya da kıtalar geneli yerine ülkeler üzerinden gidilmiştir. Karşılaştırmada seçilen ülkeler (Birleşik Devletler, Birleşik Krallık ve Türkiye) belli bir ortak özelliğe göre seçilmiştir; hepsinde tüm *resmi* sağlık kurumlarında tıp pratiğinde aynı ana akım tıp paradigmasının hakim olması: konvansiyonel Batı tıbbı. Zira farmakoterapiye bakış; seçilebilecek tedavi modaliteleri arasından farmakoterapinin yeğlen(mey)ışı, bu tercihin sıklığı ve de bu tercihi ve sıklığını etkileyen faktörler, müdavi klinisyenin hangi teorik ilkelere, ampirik yöntemlere ve de bilimsel anlayışa göre –kısacası hangi paradigmatik çerçeve dahilinde– hareket ettiği ile ilgilidir. Belli bir paradigmanın bir ilacın doğru olmayan biçimlerde kullanımının körükleyicisi ya da sorumlusu olup olmadığına, ancak bu paradigmayı paylaşan birtakım

örnekler birlikte incelenerek karar verilebilir. Bu ülkeler; sağlık politikaları, tabiplerinin klinik muhakeme ve tababet tarzları, hatta gerek resmi ruhsatlandırmada gerekse gayriresmi pratik konsensüste neyin farmakoterapi için endikasyon sayıldığı gibi yönlerden benzer olacaktır. Ve böylece tıp paradigması müşterek ülkeler arasındaki münferit farklılıklar ise, bir ülkede sağlık sisteminin işleyişini biçimlendiren öteki (bürokratik, finansal, toplumsal vd.) faktörler üzerinden açıklanabilecektir—örneğin her-hizmet-için-ayrı-ücret modelinin (7) bireysel sağlık sigortacılığının ve doğrudan farmasötik reklamcılığın geçerli olduğu ABD, bir “sosyal devlet” anlayışının ve sosyal sağlık sigortacılığının söz konusu olduğu BK’den ve Türkiye’den farklıdır. Ve bu fark, konvansiyonel Batı tıbbı icra edilen bu üç ülkenin üçünde de yüksek olan antidepresan kullanma oranının, ABD’de diğer ikisine göre daha da yüksek olmasının nedenlerinden biri olabilir.

BULGULAR

DSÖ 2015 tahminlerine göre (5), dünya nüfusunun ~%4,4’ü (~322 milyon insan) şiddeti herhangi bir düzeyde olabilecek bir depresif sağlık sorunundan (majör depresif bozukluk, depresif epizot, distimi) muzdariptir (manik–depresif bozukluk dışlanmıştır). Bu insanların ~30 milyonu DSÖ bölgelerinden Afrika’da, ~40 milyonu (Türkiye’nin dahil olduğu) Avrupa’da, ~50 milyonu (Kuzey ve Güney) Amerika kıtalarında yaşamaktadır. Dünya genelinde depresif bozukluklar prevalansı 2005’ten 2015’e ~%18 oranında artmıştır. Yine DSÖ 2015 tahminlerine göre (5), dünya nüfusunun ~%3,6’sı (~265 milyon insan) bir tür anksiyete bozukluğundan (yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, fobiler, obsesif kompulsif bozukluk ya da posttravmatik stres bozukluğu) muzdariptir. Bu insanların ~26 milyonu Afrika’da, ~36 milyonu Avrupa’da, ~57 milyonu Amerika kıtalarında yaşamaktadır. Dünya genelinde anksiyöz bozukluklar prevalansı 2005’ten 2015’e ~%15 oranında artmıştır. Seçilen ülkeler özelinde ise sonuçlar aşağıdaki gibidir.

Birleşik Devletler

Son yıllarda, reçeteli ilaçların ağrı ve anksiyete gibi olumsuz yaşantılardan kurtulmak amacıyla kötü kullanımının, yani reçeteli ilaç kullanım bozukluğunun, ABD’de her yaştan bireyde esrar kullanımından son-

ra en yaygın “kullanım bozukluğu” olduğu, hatta bir salgın arz ettiği belirtilmiştir (8–10). Ve salgının daha fazla gözlemlenebileceği gruplardan biri, “depresyon öyküsü olan kişiler” olarak bildirilmiştir (8).

Antidepresanlar kullanımlarına dair özel bir sürveys yürütülen maddelerden olmamakla birlikte, anavatanları olan ABD’de, önce 1990’larda ve ardından keza 2000’lerde antidepresan satışlarında bir “patlama” gerçekleştiği, Amerikan medyasında ve akademiyasında sıklıkla dile getirilmiştir (11–13). Antidepresanlar ABD’de en sık reçete edilen psikotrop ilaçlardır ve hatta 2005 itibarıyla ayakta ve muayenehanelerde verilen sağlık hizmetlerinde *tüm* ilaçlar arasında en çok reçete edilen ilaç sınıfı haline gelmiştir. Ülkede 15 ila 54 yaşındaki bireylerde herhangi bir antidepresan kullanmakta olanların oranı 1990–2 döneminde %2,2’den 2001–3 döneminde %10,1’e çıkmıştır—beş kat artmıştır (14). ABD Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanlığı Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri resmi verilerine göre ise 2005–8 döneminde 12+ yaşındaki Amerikalıların %11’i antidepresan kullanmıştır. Bunların %60’ının antidepresif ilaç kullanma süresi 2 yıldan, %14’ünün ise 10 yıldan uzundur. Amerikan Sağlık Bakanlığı verileri temelinde hazırlanan raporda yine antidepresanların ABD’deki her yaş grubundan tüm hastalara en çok reçete edilen üçüncü, 18–44 yaş aralığındaki hastalara ise en çok reçete edilen ilaç sınıfı olduğu bildirilmiştir. 1994–98 dönemi ile 2005–2008 dönemi kıyaslandığında, her yaşta antidepresan kullanmakta olan birey sayısındaki artış %400 olarak kaydedilmiştir. Rapordaki en çarpıcı bulgulardan biri ise, bir antidepresan kullanmakta olan Amerikalıların yalnızca %29’unun, birden çok antidepresan kullanmakta olan Amerikalıların ise yalnızca %48’inin bir önceki sene herhangi bir ruh sağlığı çalışanına görünmüş olduğudur (15,16).

Bununla birlikte, antidepresanların kullanıcıları arasındaki dağılımı orantısızdır ve de Hispaniklere ve Afro-Amerikalılara kıyasla çok daha fazla antidepresan tüketegelmiş olan Beyaz Amerikalılarda kullanım oranı daha da yüksektir. Örneğin depresyonun sık görüldüğü bir grup olan yaşlılara yönelik bir çalışmada Beyaz ve Afro-Amerikalı yaşlıların antidepresan kullanma oranı 1986’da sırasıyla %4,6 ve %2,3, 1996’da ise %14,3 ve %5 olarak hesaplanmıştır (17). Söz konusu çalışmada Beyaz ve Afrika kökenli Amerikalılar

birlikte değerlendirildiğinde ise artış 1986’da %3,8’den 1996’da %11’e şeklindedir ki (17), bu bulgu bir önceki çalışmada (14) 2001–3 döneminde Amerika geneli için bildirilen yüzdeler ile tutarlıdır—burada yaşlılarda depresyon prevalansının genellikle bir miktar daha yüksek olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Bir diğer orantısızlık ise iki cinsiyet arasında gözlenmiştir. Yukarıda nakledilen resmi istatistiklerde, Amerikalı kadınların antidepresan kullanma oranının Amerikalı erkeklerinkinden 2,5 kat fazla olduğu, kırklı ve ellili yaşlardaki Amerikalı kadınların %23’ünün antidepresan kullanmakta olduğu bildirilmiştir (15,16).

2005–2008 döneminde ABD Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanlığı’nca 12+ yaşındaki Amerikalılarda %11 olarak bildirilmiş olan antidepresan kullanma oranı, 2011–2014 döneminde ~%13 olarak güncellenmiştir (18). Etnik gruplar ve cinsiyetler arasındaki orantısız kullanım paternleri 2017 tarihli resmi raporda da varlığını korumuştur. Tüm bu veriler karşısında şunlar, sorulacak sorulardan olmalıdır: 1990’ların başında %2 civarında tahmin edilen antidepresan kullanma oranının 2010’larda 6–7 katına çıkmış olması nasıl açıklanabilir? Böylesi bir kitlesel kullanım, tıbben tamamen gerekçeli midir?

DSÖ tarafından da belirtilmiş olduğu üzere, depresif ve anksiyöz ruhsal bozukluklar, mental bozukluklar arasında görece daha yaygın görülen ve tedavisinde antidepresanlara başvuru olan iki ana ruhsal hastalık kümesidir. Ayrıca daha nadir görülen öteki ruhsal hastalıkların tedavisinde farmakoterapinin temelini genellikle antipsikotikler gibi başkaca psikofarmasötikler oluşturmaktadır. Böylece, yine başta önerilen basit metotla kaba bir kıyas yapmak üzere, depresif ve anksiyöz ruhsal hastalıkların ABD’deki prevalansı tetkik edilebilir: DSÖ istatistiklerine göre ABD’de 2015’te depresif bozukluklar (majör depresif bozukluk, depresif epizot ve distimi) prevalansı %5,9, anksiyöz bozukluklar (yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, fobiler, obsesif kompulsif bozukluk ve posttravmatik stres bozukluğu) prevalansı ise %6,3 olarak tahmin edilmiştir. Amerikan tıp literatürü incelendiğinde ABD Sağlık Bakanlığı’nca antidepresan kullanma oranında kaydedildiği bildirilene benzer keskinlikte bir artışın, depresyon prevalansı için de bildirildiği görülmektedir. Örneğin geniş örneklemli kesitsel araştırmaların gözden geçirildiği bir çalışmada,

majör depresif epizot prevalansının ABD’de 1991–2 döneminde %3,3’ten 2001–2 döneminde %7’ye çıktığı, bu artışın belli bir etnisite ya da yaş grubundaki orantısızca yüksek bir artıştan ileri gelmeyip hemen her yaş, etnik ve sosyoekonomik grupta önemli bir artış kaydedildiği belirtilmiştir (19). Ancak hastalığın (depresyon) teşhis oranında gerçekleşir görünen bu artış, aşağıda Tartışma ve Sonuç bölümünde belirtilen türden hususlardan ötürü, hastalığın ilacının (antidepresan) kullanım oranındaki artışı gerçekleştirebilecek güçte bir done olmayabilir.

Birleşik Krallık

Birleşik Krallık Sıhhi ve Sosyal Hizmetler Bilgi Merkezi resmi verilerine göre, 2015 yılında Birleşik Krallık ülkelerinden İngiltere’de halka, 2014’e kıyasla ~%1,8, 2005’e kıyasla ise ~%50’lik bir artışla, yaklaşık bir milyar kutu ilaç temin edilmiştir. Yine 2015’te, tüm ilaç türleri içinde reçete ve temin edilme oranında en büyük artışın gerçekleştiği grup, antidepresanlar olmuştur. 2005’te İngiltere’de 29,4 milyon kutu antidepresan reçete edilmişken, 2015’te ~%107’lik bir artışla 61 milyon kutu antidepresan reçete ve temin edilmiştir (20). 2015’te İngiltere’nin toplam nüfusu ise ~55 milyon idi (21)—aritmetik olarak, kişi başına bir kutu antidepresan düşmüştür.

Söz konusu 61 milyon kutu antidepresan, klinik depresyon hastalarının yanı sıra, antidepresan endikasyonlarına *sonradan dahil edilmiş olan* yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve panik bozukluk sorunlarından muzdarip kişilere de reçete edilmiştir. En çok reçete edilen beş antidepresandan üçü bir selektif serotonin geri alım inhibitörü (sitalopram, sertralin, fluoksetin) olurken, biri bir tetrasiklik (mirtazapin), öteki ise bir trisiklik (amitriptilin) ajan olmuştur. Yalnızca 2015 yılı içinde amitriptilin 12,4, venlafaksin ise 3,6 milyon kez reçete edilmiştir (20). İngiltere’de toplam antidepresan reçetesi sayısı 2016’da 3 milyon daha artarak ~64,7 milyona ulaşmıştır (22). İngiltere’de tek başına 2016’da kaydedilen bu satış hacmi, İngiltere+Galler’de 1998’den 2000’e üç yılda kaydedilenden (~60 milyon) fazladır (23). Bu artış karşısında bunun endişelendirici bir gidişat olabileceği gibi, mental sağlık sorunlarının daha iyi tespit ve teşhis edilir hale gelişinin ve sosyal stigmatın kırılması ile giderek daha fazla insanın ruh sağlığı hizmetlerine başvurmasının neticesi olabileceği de öne sürülmüştür

(22). Ne var ki yalnızca *bir yılda* kaydedilen üç milyonluk bir artış, bu gibi gelişmelerle ya da yukarıda sayılan sağlık sorunlarının prevalansında gerçekleşen bir artışla ve hatta bunların kombinasyonuyla dahi açıklanamayabilir. “Sağlık sorunlarının daha iyi tespit/teşhis edilir hale gelmesi” ya da psikiyatrik sağlık hizmetlerine erişimin artması, son yirmi yılda hep gelişkin bir ülke olmuş olan İngiltere için pek makul argümanlar değildir—bunlar antidepresan tüketimindeki söz konusu dev artışın ancak cüzi bir bölümünü açıklayabilir. Nitekim bu konu ile özellikle ilgilenen (örneğin *The Guardian*) ve ilgili haberlerde ruh sağlığı profesyonellerinin görüşlerine de yer veren ada medyasında bu “rekor” artış ekseriyetle kötüye yorulmuştur (24–26).

Türkiye

Türkiye’de, 1992 gibi erken bir tarihte dahi (ki 1992 “mucize ilaç” olarak ünlenen antidepresif ajanlardan henüz ancak fluoksetinin piyasaya çıkmış olduğu bir tarihtir [27]) psikotrop ilaçların “oldukça büyük bir oranda” reçete edildikleri ve reçete edilen psikotrop ilaçların yarıdan fazlasını antidepresanların oluşturduğu bildirilmiştir. Ve bu ilaçları reçete eden doktorlar, genellikle psikiyatri dışı branşlardan tıp doktorları olarak tespit edilmiştir (28).

Sonrasında gerçekleştirilen öteki çalışmalarda da doksanların başındaki bu bildirimleri teyit eder nitelikte veriler görülmektedir: 1997’de yine psikiyatri dışı branşlardan tabiilerin ne sıklıkta psikotrop ilaç yazdıklarını ve en sık hangi psikotrop ilaçları reçete ettiklerini görmek üzere 25 uzman doktor, 34 araştırma görevlisi ve 43 pratisyen doktor üzerinden yapılan bir incelemede, pratisyenlerin en sık yazdığı 10 psikotrop ilacın sekizinin bir antidepresan (AD) olduğu görülmüştür. Üç grupta en sık reçetelenen psikotrop ilaçların reçete edilme oranlarına dair şu verilere ulaşılmıştır: Uzman doktorlar %60 diazepam, %40 opipramol (bir AD), %28 moklobemid (AD); araştırma görevlileri ~%59 diazepam, ~%52 opipramol (AD), ~%42 moklobemid ve amitriptilin (AD); pratisyenler %86 opipramol (AD), ~%67 amitriptilin (AD), ~65 moklobemid (AD), ~%63 diazepam (29). Ayrıca “*hemen her gün* opipramol reçete etme oranı” pratisyen doktorlarda ~%30, uzman doktorlarda ise %0 olarak tespit edilmiş olup bu çarpıcı bulgu yine öznel klinik muhakemenin oynadığı önemli role işaret etmektedir. Ayrıca doksanlarda dünyada psikofarmakolojide

“selektif serotonerjik geri alım inhibitörleri çağı” yaşanmaktayken (27) burada en sık yazıldığı görülen antidepresanların MAO inhibitörleri ve trisiklik ajanlar olması bakımından bir geriden gelme söz konusudur, bu her ne kadar dönemin (piyasa) koşullarından kaynaklanmakta olabilirse de. Çalışmada (henüz 1997’de) psikiyatri dışı doktorlarda dahi giderek arttığı görülen AD preskripsiyonunun ne derece bilinçlice olduğunun irdelenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

2010’larda, Türk medya ve akademisinde Türkiye’de çok yoğun bir antidepresan kullanımı olduğuna dair bildirimler özellikle sıklaşmıştır. Ruh sağlığı çalışanlarının hasta sayısının fazlalığı karşısında zaman darlığı vb. nedenlerle psikoterapi yerine psikofarmakoterapiye ağırlık verdikleri, ya da daha önemlisi, günümüzde artık kişilerin psikiyatristlerinden antidepresif ilaçlar için talepte buldukları, böylece hemen her psikolojik zorlanma ya da olumsuz duygulanım halinde diğer terapötik seçenekler yeğlenmeksizin –ya da (farmako)terapiye gerek olup olmadığı irdelenmeksizin– antidepresif ajanlara başvurulduğu, kimi kez BK’de olduğu gibi “rekor düzeyde” addedilen bu kullanımın nedenine dair öne sürülen açıklamalardandır. Öyle ki Türkiye’de tüketilen antidepresan miktarının 2003’te 14.240.000 kutu iken 2012’de yaklaşık %160’lık bir artışla 37,35 milyon kutuya ulaştığı ve bu artışın nüfus ve prevalans artışıyla açıklanamayacağı bildirilmiştir (1,2).

2013’te, söz konusu %160’lık artışın psikiyatristler başta olmak üzere interdisipliner bir araştırmacı grubu tarafından ele alındığı önemli bir çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmada, burada da benimsenmiş olan hastalık prevalansı ile ilaç tüketim oranını karşılaştırma stratejisi izlenmiştir. Araştırmacıların vardığı sonuç, Türkiye’de psikoaktif ilaçların “gereksiz ve(ya) aşırı kullanılmakta” gibi görüldüğü, ilaç kullanımındaki artışın “Türkiye’nin nüfusundaki artış” ve bu ilaçların endike sayıldıkları “hastalıkların insidansındaki artış” ile açıklanamayacağı yönünde olmuştur. Bu sonuçtan önce bildirilenler ise ayrıca dikkate şayandır: (i) Yazılan antidepresan reçetesi sayısı, prevalansa bakıldığında yazılması gereken reçete sayısından 2007 yılında 4, 2012 yılında ise 11 milyon daha fazladır. (ii) Aile doktorlarının, pratisyen doktorların ve psikiyatristlerin yazılan antidepresan reçetelerindeki payı 2007’de sırasıyla %33, %37 ve %20, 2012’de ise *aile doktorla-*

rının payında bir artış ve nörologlarla psikiyatristlerin payında bir azalma gerçekleşerek %48, %31 ve %14 olmuştur (1). Bu oranlar, psikiyatri dışı branşlardan tabiplerin / birinci basamak sağlık çalışanlarının depresyona yaklaşımlarını, AD reçeteleme paternlerini ve AD tüketimindeki rollerini anlamının önemine işaret etmektedir.

Depresyonun şiddeti AD kullanımında göz önüne alınması gereken bir diğer husustur. Hafif depresyonun üstesinden, bilişsel davranışçı psikoterapi gibi yollarla da başarıyla gelinebilir. Oysa Türk tıp pratiğinde genellikle doğrudan farmakoterapiye (antidepresanlara) başvurulduğu, sıklıkla dile getirilmiştir. Literatürde de bu bildirimleri doğrular nitelikte çalışmalar mevcuttur. Örneğin bir poliklinikte hasta dosyaları incelenerek gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada, herhangi bir anksiyete bozukluğundan muzdarip 17–70 yaş aralığındaki 83 hastanın %85,6’sında bozukluğun hafif/orta şiddette olduğu, buna karşın aynı hastaların %76,6’sına bir serotonin, %3,9’una ise bir serotonin–noradrenalin geri alım inhibitörü reçete edilmek suretiyle antidepresif farmakoterapi uygulandığı bildirilmiştir (30).

Türkiye için Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verileri ise özellikle önemlidir; zira Türkiye’de ruhsal bozuklukların epidemiyolojisine yönelik çalışmalar, genellikle bölgesel–grupsal nitelikteki örneklemeler ve özbildirime dayalı ölçümler içeren çalışmalardır ve bunlarda ortaya konan oranlar oldukça değişkendir. Türkiye geneline temsil edebilecek epidemiyolojik veriler arz eden en önemli çalışmalardan biri 1998 Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasıdır; araştırmada Dünya Sağlık Örgütü’nden de destek görülmüştür (31,32). Yukarıda nakledilen çalışmada (1), yıllık majör depresyon prevalansı 1998 Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırması verileri temelinde %4 olarak tahmin edilmiştir. Aynı verilere göre anksiyete bozukluklarının toplam prevalansı da %5 civarında kabul edilebilir. DSÖ’nün de 2015’te Türkiye için depresif bozukluklar total prevalansı tahmini %4,4, anksiyöz bozukluklar total prevalansı tahmini ise %4 (toplam %8,4) civarındadır—ki bu bozukluklar bir kişide komorbid de olabilir (5). Böylece Türkiye Ruh Sağlığı Profili ve Dünya Sağlık Örgütü temelli verilerin birbiriyle tutarlı ve çok yüksek olmadığı görülmektedir. Ayrıca söz konusu çalışmada (1), antidepresan kullanmayı gerektirebilecek tüm has-

talıkların toplam prevalansının “en kötü ihtimalle” %20 olarak kabul edildiği bildirilmiş ve antidepresan tüketimindeki artışın nüfus ve endikatif prevalans artışı ile açıklanamayacağı sonucuna, bu denli yüksek tutulan bir prevalans tahminine rağmen varılmıştır. Ayrıca yine Türkiye İstatistik Kurumu Sağlık Araştırması 2012 verilerine göre, ki araştırmının Türkiye geneline dair bir tahmin sağlayabilecek 14.400 hane ile gerçekleştirildiği belirtilmiştir, kişilerin *kendi bildirimlerine* göre Türkiye’de kendini çoğu/her zaman depresif hissedenlerin oranı yalnızca %7 (erkek %5,2; kadın %8,8) iken, kendini nadiren depresif hisseden ya da hiçbir zaman depresif hissetmeyen kişilerin oranı %65 (erkek %69; kadın %61) civarındadır (33).

Yine antidepresan tüketiminde 2003’ten 2012’ye ~%160’lık bir artış kaydedilirken (1,2), T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü verilerine göre endikatif nedenlerde yıllar içinde aynı düzeyde bir artış gerçekleşmiş görünmemektedir: Depresyon, genel Türkiye popülasyonunda yılların sağlıklı yaşamamasına yol açan ilk yirmi patolojik neden arasında 2002’de 15. sıradayken 2016’da dokuzuncu sıraya yükselmiştir. Depresif bozukluklar dizisi kadın popülasyon için yılların sağlıklı yaşamamasına yol açan ilk 10 neden arasında hem 2002’de hem de 2016’da altıncı sıradayken, bu nedenle kaybedilen yıl sayısında 2002’den 2016’ya yalnızca %22,5’lik bir artış bildirilmiştir. Erkek popülasyonda ise bu neden ilk 10 neden arasında dahi değildir (34).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yukarıda mercek altına alınanların yanı sıra, ana akım tıp paradigmasının konvansiyonel Batı tıbbi olduğu öteki gelişmiş ülkelerde de son yıllarda antidepresan kullanımında çarpıcı artışlar gerçekleştiği, yine not düşülmelidir. Örneğin İtalya’da antidepresan tüketimi 2000’den 2011’e gelindiğinde dört katına çıkmıştır (35). Yine her bin kişiye düşen günlük dozaj üzerinden olan Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü verilerine göre antidepresan tüketimi İzlanda’da 1989’dan 2011’e 7, Danimarka’da 2000’den 2012’ye 2,5 katına çıkmıştır. Bu gibi artışların gerçekleştiği tek coğrafya Avrupa da değildir. Örneğin dünyanın öteki ucundaki Avustralya’da da, 2000’den 2011’e antidepresan tüketiminin ikiye katlandığı bildirilmiştir (6,36).

İncelenen Türkiye ve BK’dan farklı olarak ABD’de hem antidepresan (AD) kullanımında hem de depresyon tanısı alma oranında büyük bir artış kaydedildiği görülmektedir. Amerikan tıp literatüründe depresyon gibi AD kullanımı için endikasyon teşkil eden sağlık sorunlarının prevalansında gerçekleştiği öne sürülen bu artış, ilk bakışta yukarıda nakledilen resmi ABD istatistiklerinde AD kullanma oranlarındaki artış ile bağdaşır, paralel görünebilir. Ancak ABD’de I. ve II. Dünya Savaşları ya da 1929’daki Büyük Buhran gibi ülke çapında sarsıcı bir felaketin yaşanmamış olduğu, 2008 ekonomik krizinden yıllar önce son bulmuş, 11 Eylül (2001) terörizmi ise sonuna denk gelmiş olan 1991–2001 döneminde depresyon prevalansında gerçekleşen böylesi bir artış –ikiye katlanış– için sebep ne olabilir? “Sağlık hizmetlerine erişimin artması,” BK gibi 1990 yılında da 2000 yılında da oldukça gelişkin bir ülke olan ABD için de yeterince açıklayıcı bir argüman olmayacaktır. Majör depresyon prevalansının doksanlar süresince iki katına çıktığı bildirilen çalışmada (19), bu artışın madde kullanım bozukluklarındaki artıştan kaynaklandığı hipotezinin de ancak 18–29 yaş aralığındaki Siyahiler için anlamlı görüldüğü belirtilmiştir. Görünürde kaydedilen bu artışta, son zamanlarda sosyoloji ve tıp etiği gündemindeki *medikalizasyon* olgusunun önemli bir rolü olabilir.

Ayrıca başta değinildiği üzere, ABD’nin kendisini BK’dan ve Türkiye’den ayıran birtakım karakteristikleri vardır. Tarihte geleneksel Çin tıbbının bitkiler, akupunktur ve egzersiz, ya da geleneksel Hint tıbbının Ayurveda üzerine tesisi gibi, tarihi gelişiminde Amerikan sağlık sisteminin ve *geleneksel Amerikan sağaltım anlayışının* da farmakoterapi üzerine kurulmuş olduğu söylenebilir. ABD’de bu gerçek, ilaç sektörünün medikalizasyonu, yani gerçek tıbbi endikasyon dışı farmasötik ürün tüketimini artırıcı birtakım politikalar yürütülmesi ile eşleniktir. Ve medikalizasyonun ABD’de öteki ülkelerde olduğundan daha güçlü seyretmesi için başka özel nedenler de vardır: (i) ABD’nin gerek klasik (ilk kuşak) gerekse ikinci nesil (rasyonel dizayn) antidepresanların doğduğu ülke olması (27), (ii) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi’nin antidepresanları endike saydığı hastalıklar kümesini zaman içinde giderek genişletmesi, (iii) *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*’nın (İng. kıs. *DSM*) yayıncısı olan Amerikan Psikiyatri Birliği’nin bir Amerikan organi-

zasyonu olması, (iv) DSM'nin her yeni edisyonunda daha esnek bir “hastalık” anlayışının benimsenmesi ve böylece farmakoterapi ile müdahale edilebilecek ruhsal durumların artması, ve (v) ABD’de ilaç sektörünün sürekli birtakım halleri hastalık sayan ve tabipleri ve halkı bu hastalıkların “farkında” olmaya çağırarak ilaç reklamları (ki ilaç reklamcılığı ABD gibi birkaç istisnai örnek dışında dünyada hemen her ülkede yasaktır). Bu sayılanlardan son ikisi, yalnızca antidepresan kullanma oranındaki değil, aynı zamanda ABD’de “depresyon” tanısı alma oranındaki artışı da açıklayabilecek faktörlerdendir.

Preventif sağlık hizmetlerinin ve (örneğin beslenme, egzersiz vb. yönlerden) sağlıklı yaşam tarzı anlayışının yeterince gelişkin olmadığı, ABD gibi hastalıkların tedavisinde –özellikle de halkın gözünde– farmakoterapinin ilk sıra(lar)da gelen terapötik modalite olduğu Türkiye’de de, ilaç pazarı 2010’dan 2016’ya değerce ve satış hacmince neredeyse iki katına çıkarak hızla büyümüştür (37). Bu bakımdan Türkiye’de antidepresan satışlarında kaydedildiği bildirilen patlama da pek şaşırtıcı bir realite olmayabilir. Ne var ki bu realite; prevalans tahminlerinin buna eşlik etmeyişi (5,31), aynı dönemde sağlık istatistiklerinin depresif bozukluklarda benzer belirginlikte bir tahavvül arz etmeyişi (34), ya da sorulduğunda çoğunluğun (neredeyse %70) kendini mutlu hissettiğini ya da hiçbir zaman depresif hissetmediğini bildirilişi (33) gibi doneler karşısında açıklanamadığında, antidepresanlarla ilgili bir kullanım bozukluğuna işaret eder hale gelmektedir. Zira antidepresanlar doğru (gerçek endikasyon halinde ve doktor kontrolünde) kullanılmakta olsaydı, antidepresan satış rakamlarının sağlık istatistikleri, prevalans tahminleri, reçete sayısı ve(ya) özbildirimlerle daha örtüşür olması beklenirdi.

Buraya dek konvansiyonel Batı tıbbi konteksti ile daha çok AKB’ye yol açan *linik* etmen ve veriler üzerinde durulmuş olsa da, toplumun antidepresanlara bakışı başta olmak üzere, toplumsal (sosyal) etmenlerin de AKB gelişiminde çok büyük bir rolü olduğu belirtilmelidir. Öyle ki örneğin kişilerin sosyal ve geleneksel medyadan duydukları, ya da sosyal çevrelerindeki öteki kullanıcıların tavsiyesi ya da temini üzerine ilaç kullanmaya başlamaları da, burada “bilinçsizce, gereksizce, kontrolsüzce ve endikasyon haricinde kullanım” olarak tarif edilen antidepresan kullanım bo-

zukluğuna katkıda bulunan bir olgudur. Ayrıca bunların yanı sıra, *psikolojik* olgu ve faktörler de söz konusudur. Örneğin kişinin bir klinisyenin bilgisi dışında (bir ruh sağlığı profesyoneline görünmeksizin) yaşadığı herhangi bir olumsuz psikolojiden, histen ötürü kendi kendisine “depresyon” tanısı koyarak bu ilaçları kendi başına kullanmaya başlaması da bir AKB paternidir. Böylece dünyada ve Türkiye’de kişilerin antidepresanlara ulaşmak için başvurdukları gerek reçetesiz gerekse *reçeteli* çeşitli usulsüz temin yolları irdelediğinde, tüm bu klinik, sosyal ve psikolojik –yani psikososyoklinik– etmenlerin bir arada görülebileceği aşağıdaki gibi bir AKB algoritmasına ulaşılabilir:

- Reçetesiz usulsüz temin:
 - *Eczaneden ya da başkaca tedarikçilerden reçetesiz satın alım.* Bu kimi kez (özellikle yurt dışında) *online* satın alım (38), kimi kez ise Türkiye’de 2012’ye dek tianeptin örneğinde olduğu gibi bir eczaneden satın alım şeklindedir. Kolaylığı bölgeden bölgeye, tedarikçiden tedarikçiye değişebilecek olmakla birlikte, Türkiye’de antidepresanların eczanelerden reçetesiz olarak da kolayca temin edilebildiği gerek genel medyada gerek literatürde ruh sağlığı profesyonellerince gerekse resmi tespitlerde çok kez dile getirilmiş olan bir olgudur (39–42).
 - *Kişinin sosyal çevresinden kendisine antidepresan reçete edilmiş olan başka birinin ilaçlarını kullanması.* Örneğin psikiyatrist denetiminde düzgün bir farmakoterapi görmekte olan bir tanıdığa reçete edilmiş olan bir antidepresanı söz konusu tanıdık-tan isteyerek ya da hatta kendisinin ilaçtan memnun kaldığını dile getiren bu tanıdığın tavsiyesi üzerine kullanmak.
- Reçeteli usulsüz temin:
 - *Doctor shopping.* Bir diğer temin biçimi ise ABD’de gayriresmi “*doctor shopping*” terimiyle anılmakta olan olgudur (43). “Doktor dolaşma” veya “doktor dolaşmaya çıkma,” ya da en basitçe “doktor doktor dolaşmak” olarak tercüme edilebilecek bu terim ile kastedilen olguda hastalar, reçetesiz satılmayan bir ilacı, rica ya da ısrar yoluyla kendilerine reçete ettirebilecekleri bir doktor

ararlar. İlacın temini, ilaç önceden bir kez reçete edilmişse bilhassa kolaylaşmaktadır. Hasta, bu ilaçtan yarar gördüğünü belirterek, doktorlardan aynı ilacın kendisine reçete edilmesini isteyebilmektedir. Talebinin reddi halinde hasta, aynı ya da benzer taleplerle başka doktorlara gidebilmektedir. Doktor doktor dolaşmakta olanların amacı bazen de ilacı daha fazla kez reçete ettirebilmek ve böylece daha fazla miktarda elde etmek olabilmektedir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nce *doctor shopping* gibi yollarla temin edilen ilaçların fazla miktarda –hatta aşırı dozda– kullanımının ABD'de “salgın derecesinde” yaygın olduğu bildirilmiştir (44). Hastaların doktor doktor dolaşması, Türkiye'de de, özellikle de sağlık ocakları gibi birinci basamak sağlık kurumlarında oldukça yaygındır. Talep edilen ilaç bir antidepresan olduğunda, birinci basamak sağlık hizmeti veren bir pratisyen doktorun söz konusu antidepresif ilacın tıbben endike olup olmadığını belirlemeye *girişmesi* doktorun; (bilgi birikimi, ehliyeti vb. niteliklerine nazaran) mesleki özgüvenine, (bunun için zaman ayırmaya ne denli istekli olduğu vb. bakımlardan) şahsi karakterine, ve de (başındaki hasta yoğunluğu vb. faktörler) kurumsal imkanlarına kalmış bir iş-tir. Benzer biçimde, talepkâr hastasını daha ileri sağlık kurumlarına sevk etmeyi tercih edip etmemesi de öyle.

Sonuç olarak, antidepresan kullanım bozukluğu (AKB) –antidepresanların bilinçsizce, gereksizce, kontrolsüzce ve(ya) endikasyon haricinde kullan(dır) ılışı– savını sınamaya yönelik bir ön çalışma niteliğindeki bu karşılaştırmada ulaşılan veriler, Türkiye dahil incelenmiş olan ülkelerde bir AKB olgusu olduğunu doğrular mahiyettedir. Öyle ki bu çalışmada ve burada nakdedilen çalışmalarda yapılan hesaplar, kaba istatistiksel hesaplar olmakla birlikte (bir limitasyon), geniş bir hata payı bırakıldıktan sonra dahi antidepresan kullanımını gerekçelendirebilecek endikatif nedenler ile ulusal antidepresan kullanım oranları arasında bir örtüşmezlik, bir AKB olduğunu düşündürecek yeterlidir. Yakın geçmişte Türkiye'de Sağlık Bakanlığı

önderliğinde antibiyotiklerin bilinçsizce, gereksizce, kontrolsüzce ve endikasyon haricinde kullanılmasına, yani çok yaygın olan ve kuşkusuz iyatrojenik –öyle ki kimisi etik ilkeleri ihmalden mütevellit– sebepleri de bulunan antibiyotik kullanım bozukluğuna karşı bir mücadeleye girişilmiş ve oldukça başarılı olunmuştur. Buna benzer, kayda değer bir başarı, AKB'yi körükleyen pek çok psikososyoklinik etmeden yalnızca burada –bilhassa yukarıdaki algoritmada– zikredilenlere karşı yürütülecek bir mücadeleyle dahi elde edilebilir. Bu etmenlerle mücadele etmez nitelikteki bir tıp pratiği ise, kimi vakada birkaç tıp etiği prensibine birden (örneğin hem *yararlılık*—psikoterapi gibi yarar sağlayacak olan gerçek terapötik modaliteyi es geçerek, hem *zararsızlık*—endike olmadığı halde yan etkileri olan bir maddeyi reçeteleyerek, hem de adalet—ulusal tıbbi bütçe ve kaynakları gerçek ihtiyaçlar aleyhinde israf ederek) aykırı olmak suretiyle, kusurlu bir tababet örneği anlamına gelecektir.

Açıklamalar/Teşekkür

Bu çalışma, yazarın Türkiye Yeşilay Cemiyeti tarafından desteklenmiş olan doktora tezinden (2018) üretilmiştir.

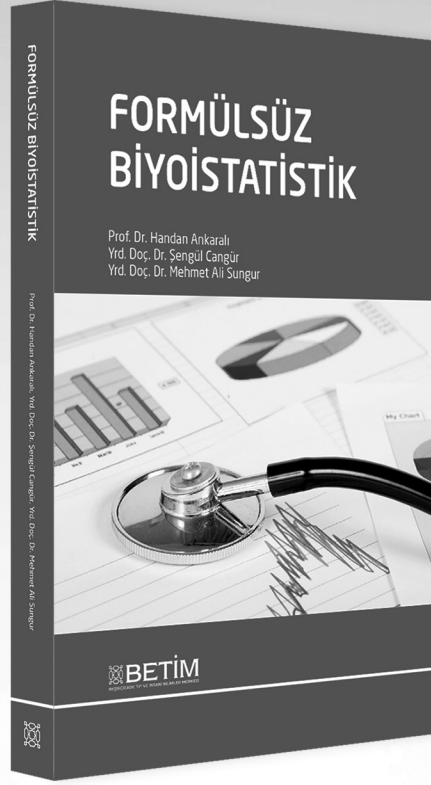
Yazar, bu yazıyı okuduğu için Doç. Dr. Rainer Brömer'e teşekkür eder.

KAYNAKLAR

1. Aydın N, Çetin M, Kurt E, Savaş H, Açıkel C, Kılıç S, ve ark. Psikofarmakoloji Derneği Türkiye'de Psikotrop İlaç Tüketimi ve Mevcut Uygulamaların Tıbbi, Etik ve Ekonomik Sonuçları Raporu. Klinik Psikofarmakol Bülteni. 2013;23(4):390–402.
2. Psikofarmakoloji Derneği. (2013). Türkiye'de psikotrop ilaç tüketimi. Erişim: www.turkpsikiyatri.org/blog/2013/05/01/turkiyede-psikotrop-ilac-tuketimi (erişildi: 15.10.2016).
3. Karabağlı H. Türkiye'nin yarısı antidepresan mı kullanıyor? T24 (20.11.2012). Erişim: <http://t24.com.tr/haber/turkiyenin-yarisi-anti-depresan-mi-kullaniyor,217863> (erişildi: 10.8.2017).
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kocaeli Milletvekili Lütfü Türkkan tarafından verilen “Antidepresan ilaçların kullanımındaki artışa ilişkin” 7/13159 esas nolu yazılı soru önergesinin cevabıdır (30.9.2013). Erişim: www2.tbmm.gov.tr/d24/7/7-13159sgc.pdf (erişildi: 1.8.2017).
5. Dünya Sağlık Örgütü. Depression and Other Common

- Mental Disorders: Global Health Estimates. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 2017.
6. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü [The Organisation for Economic Co-operation and Development—OECD]. Health at a Glance: Europe 2014. Paris: OECD Publishing; 2014.
 7. Beauchamp TL, Childress JF. Biyomedikal Etik Prensipleri, çev. Temel MK. İstanbul: BETİM; 2017. s. 501–2.
 8. Blanco C, Alderson D, Ogburn E, Grant BF, Nunes EV, Hatzenbuehler ML, ve ark. Changes in the prevalence of non-medical prescription drug use and drug use disorders in the United States: 1991–1992 and 2001–2002. *Drug Alcohol Depend.* 2007;90(2–3):252–60.
 9. McCabe SE, Cranford JA, West BT. Trends in prescription drug abuse and dependence, co-occurrence with other substance use disorders, and treatment utilization: results from two national surveys. *Addict Behav.* 2008;33(10):1297–305.
 10. Hernandez SH, Nelson LS. Prescription drug abuse: insight into the epidemic. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(3):307–17.
 11. Cohen E. CDC: antidepressants most prescribed drugs in U.S. CNN (9.6.2007). Erişim: <http://edition.cnn.com/2007/HEALTH/07/09/antidepressants> (erişildi: 8.7.2016).
 12. Wehrwein P. Astounding increase in antidepressant use by Americans. *Harvard Health* (2011). Erişim: www.health.harvard.edu/blog/astounding-increase-in-antidepressant-use-by-americans-201110203624 (erişildi: 8.7.2016).
 13. Kuehn BM. Antidepressant use increases. *JAMA.* 2011;306(20):2207.
 14. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(8):848–56.
 15. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008 (NCHS Data Brief 76). Hyattsville, MD/ABD: National Center for Health Statistics; 2011.
 16. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri [The US Centers for Disease Control and Prevention—CDC]. (2011). Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008. Erişim: www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76.htm (erişildi: 15.10.2016).
 17. Blazer DG, Hybels CF, Simonsick EM, Hanlon JT. Marked differences in antidepressant use by race in an elderly community sample: 1986–1996. *Am J Psychiatry.* 2000;157(7):1089–94.
 18. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2011–2014 (NCHS Data Brief 283). Hyattsville, MD/ABD: National Center for Health Statistics; 2017.
 19. Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991–1992 and 2001–2002. *Am J Psychiatry.* 2006;163(12):2141–7.
 20. Birleşik Krallık Sıhhi ve Sosyal Hizmetler Bilgi Merkezi Ulusal Sağlık Hizmetleri [The United Kingdom Health and Social Care Information Centre]. Prescriptions Dispensed in the Community: England 2005–2015. Leeds: NHS Digital; 2016.
 21. Birleşik Krallık Ulusal İstatistik Ofisi [The United Kingdom's Office for National Statistics]. Population Estimates for the UK, England and Wales, Scotland and Northern Ireland: mid-2016. *Statistical Bulletin,* 22.6.2017.
 22. Campbell D. NHS prescribed record number of antidepressants last year. *The Guardian* (29.6.2017). Erişim: www.theguardian.com/society/2017/jun/29/nhs-prescribed-record-number-of-antidepressants-last-year (erişildi: 12.2.2018).
 23. Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse AH. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000. *Br J Psychiatry.* 2004;184(1):41–7.
 24. Donnelly L. Record numbers on “happy pills.” *The Telegraph* (20.4.2014). Erişim: www.telegraph.co.uk/news/nhs/10775085/Record-numbers-on-happy-pills.html (erişildi: 4.9.2016).
 25. Learmonth A. Antidepressant usage reaches record levels. *The National* (18.7.2016). Erişim: www.thenational.scot/news/14903946.Antidepressant_usage_reaches_record_levels (erişildi: 4.9.2016).
 26. Moncrieff J. Is Britain hooked on happy pills? *The Telegraph* (20.4.2014). Erişim: www.telegraph.co.uk/news/nhs/10775133/Is-Britain-hooked-on-happy-pills.html (erişildi: 4.9.2016).
 27. Temel MK. 1950’li yıllar ve antidepressif psikofarmakoterapi: prototiplerinden bugüne klinik antidepressanların tasnif ve tarihi. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği–Hukuku–Tarihi Derg.* 2019;27(2):89–102.
 28. Demet M, Özmen E. Psikiyatri dışı hekimlerde psikotrop ilaç yazma sıklığı. *Klinik Psikofarmakol Bülteni.* 1992;2(3):54–7.
 29. Yıldız M, Boztepe AV, Ekmekçi H, Bereketoğlu MA, Özbey B. Psikiyatri dışı hekimlerin psikotrop ilaç kullanımları: bir ön çalışma. *Turgut Özal Tıp Merkezi Derg.*

- 1997;4(1):76–9.
30. Boztaş MH, Arısoy Ö, Sercan M, Çifçi Ç, Ateş O. Bir üniversite hastanesi ayaktan psikiyatri polikliniğine başvuran anksiyete hastalarında tercih edilen ilk 5 ilacı yordayan etmenler. *Klinik Psikofarmakol Bülteni*. 2009;19(ek 1):S235–7.
 31. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 1998.
 32. Binbay T, Direk N, Aker T, Akvardar Y, Alptekin K, Cimmilli C, ve ark. Psikiyatrik epidemiyoloji: yakın zamanlı araştırmalarda temel bulgular ve gelecek için öneriler. *Türk Psikiyatri Derg*. 2014;25(4):264–81.
 33. Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye İstatistik Kurumu Sağlık Araştırması 2012. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası; 2012.
 34. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, ed. Başara BB, Güler C, Çağlar İS, Özdemir TA. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2016.
 35. Gualano MS, Bert F, Mannocci A, la Torre G, Zeppegno P, Siliquini R. Consumption of antidepressants in Italy: recent trends and their significance for public health. *Psychiatr Serv*. 2014;65(10):1226–31.
 36. Boseley S, Rice-Oxley M. Antidepressant use on the rise in rich countries, OECD finds. *The Guardian* (20.11.2013). Erişim: www.theguardian.com/society/2013/nov/20/antidepressant-use-rise-world-oecd (erişildi: 12.10.2016).
 37. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (2018). Türkiye İlaç Pazarı. Erişim: www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari (erişildi: 1.4.2018).
 38. Francesconi G, Orsolini L, Papanti D, Corkery JM, Schifano F. Venlafaxine as the “baby ecstasy”? Literature overview and analysis of web-based misusers’ experiences. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(4):255–61.
 39. Sağlam E. Bu ilaçlar ciklet gibi satılıyor. E-Psikiyatri: Nöropsikiyatri Portalı (21.2.2013). Erişim: www.e-psikiyatri.com/bu-ilaclar-ciklet-gibi-satiliyor-40684 (erişildi: 23.10.2017).
 40. T.C. Sağlık Bakanlığı (18.3.2013). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan İstanbul Valiliğine 18.3.2013 tarih ve 29597 sayılı yazı. Erişim: www.istanbuleczaciodasi.org.tr/upload/pdf/20130411_ek2.pdf (erişildi: 15.5.2016).
 41. Ates MA. Social harms of nonprescribed or uncontrolled use of antidepressants. *Klinik Psikofarmakol Bülteni*. 2015;25(4):433–4.
 42. Eczaneler reçete olmadan antidepresan veriyor mu? *Medimagazin* (12.4.2016). Erişim: www.medimagazin.com.tr/guncel/tr-eczaneler-recete-olmadan-antidepresan-veriyor-mu-11-34-69793.html (erişildi: 23.10.2017).
 43. Sansone RA, Sansone LA. Doctor shopping: a phenomenon of many themes. *Innov Clin Neurosci*. 2012;9(11–12):42–6.
 44. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri [The US Centers for Disease Control and Prevention—CDC]. CDC grand rounds: prescription drug overdoses—a U.S. epidemic. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(1):10–3.



Formülsüz Biyoistatistik

Handan Ankaralı - Şengül Cangür - Mehmet Ali Sungur

Biyoistatistik yöntem ve prensiplerden yararlanırken önemli olan, doğru veriyi seçmek, doğru yerde kullanmak, doğru yöntemlerle değerlendirmek ve elde edilen sonuçları doğru bir şekilde sunmaktır. Bu bilgiler ışığında ve günümüz teknolojisi sayesinde elle çözüme neredeyse hiç ihtiyaç duyulmadığı gerçeğinden hareketle, bu kitapta yalın bir anlatım tekniği seçilmiş ve formül vermemek tercih edilmiştir. Bu anlatım tekniğiyle, biyoistatistik bilimi ve araçlarını, korkulacak bir bilim dalı olmaktan çıkararak sevilen ve ilgi duyulan bir bilim haline getirmek, ayrıca araştırmacıların temel düzeyde istatistik değerlendirmelerini yapabilecek donanıma sahip olmalarını sağlamak, en azından nerede yardım almaları gerektiği konusunda bilinç düzeylerini artırmak amaçlanmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

Atûfî'nin *Hıfzu'l-Ebdân* Adlı Tıbbi Kasidesi ve Hıfzıssihha

Atûfî's Medical Qasida *Hıfzu'l-Ebdân* and Health Protection

Öz

Amaç: Bu çalışmada II. Bâyezîd dönemi tabiplerinden Atûfî'nin *Hıfzu'l-Ebdân* (*min Tagayyurâti Mizâci'l-İnsân*) adlı tıbbi eseri incelenerek dönemin tıp ve hıfzıssihha yaklaşımlarına ışık tutmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İslam tıp geleneğinde ve Osmanlı Devleti'nde hıfzıssihha literatürü, söz konusu eser Arapçadan Türkçeye tercüme edilerek incelenmiştir.

Bulgular: Eserin hıfzıssihha içerikli asıl bölümü olan 28 beyitlik kasidesinde, hıfzıssihhanın tanımı ve önemi üzerinde durulmuştur. Sonrasında yemek, uyku, cinsel ilişki, giyim ve tedavi başlıkları altında ilgili bahisler ele alınmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Tarihi tıbbi eserler arasında hıfzıssihha içerikli olanlar, geniş halk kitlelerine hitap etmiş olmaları bakımından oldukça önemlidir. Bu eserler uygulamada kolaylık adına halkın anlayacağı, basit bir dille yazılmıştır. İncelenen Arapça kasidede de sağlığın korunmasıyla ilgili pratik önerilerde bulunulmuştur. Ayrıca metnin sonunda Atûfî, fikirlerini İslam tıp bilginlerinden alıntılar yaparak teyit etme yoluna gitmiş görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Atûfî; hıfzıssihha; kaside; tıp

Abstract

Aim: This study aimed to examine the medical work *Hıfzu'l-Ebdân* (*min Tagayyurâti Mizâci'l-İnsân*) written by physician Atûfî from the Bâyezîd II period in order to shed light on the contemporaneous approaches to medicine and health protection.

Materials and Methods: The *hıfzıssihha* (health protection) literature in the Islamic medical tradition and Ottoman State was discussed by translating the work from Arabic into Turkish.

Results: In the work the core section addressing health protection is the qasida composed of 28 couplets, which describes and emphasizes the importance of *hıfzıssihha*. This was followed by a discussion of various topics, including food, sleep, sexual intercourse, dressing, and treatment.

Discussion and Conclusion: Among historical medical works those dealing with health protection are of great importance because they were aimed at use by broad masses of people. These works were written in a simple language easily understandable to the public for convenience in application. The Arabic qasida examined also contains practical recommendations on health protection. Finally, at the end of the text Atûfî appears to have attempted to confirm his opinions by means of quotations from Islamic medical scholars.

Keywords: Atûfî; health protection; medicine; qasida

Ahmet Özdiñç

Serbest Yazar

Geliş/Received : 05.02.2019

Kabul/Accepted: 15.03.2019

DOI: 10.21673/anadoluklin.522190

Yazışma yazarı/Corresponding author

Ahmet Özdiñç

Altunizade Mah., Yetimhane Sok. 8, d.7,

Üsküdar, İstanbul, Türkiye

E-posta: ozdincahmed@gmail.com

ORCID

Ahmet Özdiñç: 0000-0002-0012-6637

GİRİŞ

Osmanlı Devleti'nde hekim sayısının az olması ve kurumsal tedavi hizmetlerinin yetersizliği nedeniyle koruyucu hekimliğe büyük bir önem verilmiştir. İnsanların hastalıklardan korunmasına yönelik eserler ortaya koymak, önemli tabiplik faaliyetlerinden biri olmuştur. Söz konusu *hıfzıssıhha* literatürü, geniş halk kitlelerine hitap eden birçok eser içermektedir. Meşhur XV. yüzyıl Osmanlı tabiplerinden Hacı Paşa, hazık tabibin bulunmadığı yerlerde tedavi ve ilaç kullanımı konularında yol göstermek gayesiyle *hıfzıssıhha* eseri yazdığını ifade etmiştir (1). Bu ifadeden de anlaşılacağı üzere, bu tür eserlerin kaleme alınmasında pratik fayda ön plandadır.

Selçuklulardan itibaren Anadolu'da kaleme alınan tıp eserleri arasında *hıfzıssıhha* konulu olanlar, büyük bir rağbet görmüştür. Düzyazı şeklindeki eserlerin yanı sıra bu türde manzum eserler de verilmiştir. Zamanla bu tür, Türk edebiyatında nasihatname ya da pendname geleneği içinde de karşılık bulmuştur. Nasihatnameler genellikle ahlaki ve dini prensipler doğrultusunda yazılmış didaktik metinlerdir. Sıhhati korumanın da dini ve ahlaki bir gereklilik oluşu, pek çok şair ve yazarı bu konuda eser vermeye sevk etmiştir.

Hıfzıssıhha alanındaki ilk yazarlardan olan Ebû Zeyd el-Belhî, binaların zamanla tamire ihtiyaç duyması gibi insanların da ortaya çıkan hastalık ve zayıflıklar sebebiyle tedavi ve ilaca muhtaç olduğunu söyler (2). *Hıfzıssıhhanın* temel gayesini ise şu şekilde ifade eder:

"(...) zor ve müzmin hastalıklar için başında bedenden savuşturulur; bedenin çeşitli organları birbiriyile yardımlaşır, birbirlerine kenetlenir; ve işin sonunda, hayatın bitişi anında zayıflatıcı sebepler ve çözülme beden yok olup çürüyünceye kadar geciktirilir." (2)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, İslam tıp geleneğinde *hıfzıssıhha* literatürünün oluşumu, ilk müstakil eserler ve Osmanlı *hıfzıssıhha* literatürü, Atûfî'nin *Hıfzu'l-Ebdân* adlı 28 beyitten oluşan Arapça kasidesi Türkçeye tercüme edilerek incelenmiştir.

BULGULAR

İslam tıp geleneğinde *hıfzıssıhha* literatürünün doğuşu
İslam tıp geleneğinin oluşum aşamasında genellikle

Hristiyan kökenli ve Cündişâpûr ekolüne bağlı tabipler, Süryanice ve Yunanca eserler kaleme almışlardır. Daha sonra ise bu dillerden Arapçaya çeviri yapılmıştır. Emevîler devrinde başlayan tercüme faaliyetlerinin önemli bir bölümünü tıp eserleri oluşturmuştur (3). Bu devirde henüz Müslümanlar arasında yetmişmiş büyük bir tabibe rastlanmasa da, Emevîlerin Irak valisi Haccâc b. Yûsuf'un doktorluğunu yapan Teyâzuk (ö. 90/711) önemli bir figür olarak öne çıkmaktadır. Teyâzuk'un Haccâc'a verdiği tavsiyeler, İslam tıp geleneğinde *hıfzıssıhha* bilgilendirmelerinin ilk örneğini teşkil etmektedir. Bu tavsiyeler rivayet yoluyla biyografi yazarlarına ulaşmıştır (4).

Abbasîler devrinde *hıfzıssıhha* konusunda eser verme girişimleri giderek yaygınlaşmıştır. Bu dönemin meşhur tabiplerinden Cebrâil bin Bahtîşû'nun (ö. 213/829) yiyecekler ve içecekler üzerine bir risale kaleme aldığı bilinmektedir. Yine Yuhanna bin Maseveyh'in (ö. 243/828) yiyecek, içecek, fasd ve hacammat, gıdaların zararları, yemek pişirme, hamam gibi bahisler etrafında bir *hıfzıssıhha* eseri yazdığı kaydedilmektedir (4).

İslam tıp geleneğinde *hıfzıssıhha* konulu ilk müstakil eser Rabben et-Taberî'nin (ö. 247/861'den sonra) *Hıfzû's-Sıhha*'sıdır (4). On altı fasıl ve hatimeden oluşan bu Arapça eserin *hıfzıssıhha* literatürünün şekillenmesine etkisi büyüktür. Müteakip dönemlerdeki eserlerde konu tasnifinde, yer yer kimi farklılıklar olmakla birlikte, büyük ölçüde Rabben'in tasnifi izlenmiştir. Rabben'in eserinde konu başlıkları şu şekildedir: (i) "Mukaddime," (ii) "*Hıfzıssıhha*," (iii) "Bedeni güçlendiren, semizlendiren, heyecanlandıran ve sakinleştiren besinler ve tedbirler," (iv) "Uykusuzluk, şehvet, ishalin aşırılığı, cinsel bağımlılık ve aşırı kan vermenin zararları üzerine," (v) "Mevsimlerde alınacak beden tedbirleri," (vi) "Hamam," (vii) "Hastalık alametleri ve tabiplerin ilaçları," (viii) "Aşırı yeme" (oburluk), (ix) "Gıda ve faydaları," (x) "Sütler hakkında," (xi) "İçecekler," (xii) "Yağlar ve diğerleri," ve (xiii) "Latif ve galiz gıdalar."

Bir diğer önemli eser ise Ebû Zeyd el-Belhî'nin (ö. 322/934) *Mesâlihu'l-Ebdân ve'l-Enfûs* adlı eseridir (2). İki bölümden oluşan eserin ilk bölümü, beden sıhhatinin korunmasına ayrılmıştır. İkinci bölümde ise nefis/ruh sıhhati konu edilmektedir. *Hıfzıssıhha* içerikli ilk bölüm, şu konulara dair 12 alt başlık altında sunul-

muştur: bedeni korumanın faydası, tıp ve tabiat nazarıyeleri, hava ve su, mevsimler ve giyinme, yiyecekler, içecekler, kokular, uyku, cima, hamam, hareket, masaj, müzik dinleme, tedavi ve mualece.

Osmanlı Hıfzıssıhha Literatürü

Osmanlı'nın bir beylik olarak belirlediği XIV. yüzyıl başlarından itibaren Türkçe, Arapça ve Farsça pek çok tıp eseri kaleme alınmıştır. Bu eserler arasında hıfzıssıhha konulu olanların sayısı da bir hayli fazladır. Temel tıp kitaplarında genellikle Arapça tercih edilirken hıfzıssıhha içerikli eserlerde Türkçe yeğlenmiştir.

Anadolu'da yazılan ilk hıfzıssıhha eseri, Hakîm Bereket'in *Tercüme-i Tuhfe-i Mübârizî'sidir* (5). İbn Sînâ'nın *Kânûn'*undan intihap yoluyla oluşturulan bu eser, dört bölümden oluşmaktadır. İlk iki bölümde tabiatın durumları ve tabiatın dışındaki durumlar anlatılırken son bölümde tedavi usullerine yer verilmektedir. Üçüncü bölüm ise hıfzıssıhha içerikli olup dokuz başlıktan oluşmaktadır.

Anadolu'dan ikinci örnek, I. Murad ve Yıldırım Bâyezîd devirlerinde yaşamış olan Geredeli İshak bin Murâd'ın *Edviye-i Müfred'e'sidir* (6). Dört bölümden oluşan kitabın ilk bölümünde nebat, yiyecek ve içecekler elifba düzenine göre sıralanmıştır. Sözlük özelliği gösteren bu bölümde, bitkilerin fayda ve zararlarının yanı sıra hangi bitkinin hangi hastalığın tedavisinde kullanılacağı anlatılmıştır.

Edviye-i Müfred'e tarzı bir diğer eser, Tutmacı'nın *Tabiat-nâme'sidir* (7). XIV. asrın sonlarında kaleme alındığı tahmin edilen bu eser, manzum olup 14 bölüm ve 372 beyitten oluşmaktadır. Yiyeceklerin faydalarının yanı sıra yol açabilecekleri rahatsızlıkların nasıl giderileceğinden de bahsedilmektedir.

Önemli Osmanlı tabiplerinden olan ve Hacı Paşa ismiyle anılan Celâlüddin Hızır'ın da hıfzıssıhha içerikli iki Türkçe eseri vardır. Bu eserlerden ilki, üç bölümden oluşan *Müntehab-ı Şifâ'dır* (8). İlk bölümde hıfzıssıhha üzerinde durulmuştur. İkinci bölümde yiyeceklerin fayda ve zararları, üçüncü bölümde ise hastalıklar ve tedavileri ele alınmıştır. Hacı Paşa, *Müntehab-ı Şifâ'nın* muhtasarı mahiyetinde *et-Teshîl fî't-Tıbb* adlı bir eser daha yazmış (1), bu eserin mukaddimesinde halkın kolayca anlayabilmesi için Türkçe kelimelere ağırlık verdiğini belirtmiştir. Hacı Paşa'nın bu eseri Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun öğrencisi Muhyiddin Mehî ta-

rafından *Müfid* ismiyle 871/1467 yılında nazıma aktarılmıştır (9). Hacı Paşa, *El-Ferîde fî't-Tıbb* adlı Arapça eserinde kısmen de olsa hıfzıssıhha bahsine temas etmiştir (10).

Aynı dönemden bir diğer hıfzıssıhha risalesi, Abdülvehhâb El-Mârdânî'ye aittir. On bölümden oluşan *Kitâbu'l-Müntehab fî't-Tıbb* adlı risalenin beşinci bölümü hıfzıssıhha içeriklidir (11). Mârdânî, "salih kişilerin tedbirleri" ve "mariz kişilerin ilaçları" diye takdim ettiği bu bölümde, on başlığa yer vermiştir.

Yine bu dönemin tabiplerinden olan ve tarih eserlerinin mütercimi Şirvanlı Mahmud ile karıştırılan Hakîm Şükrullah Şirvânî'nin *Sultâniyye* adlı eseri de hıfzıssıhha içeriklidir (12). Dönemin sultanı Çelebi Mehmed'e sunulan ve bir mukaddime ile 14 bapтан oluşan bu eserde Şükrullah Şirvânî, hıfzıssıhha konu başlıklarının tamamına yer vermiştir. Yazarın yine bu alanda kaleme aldığı *Yâkubiyye* adlı Arapça bir eseri daha vardır (13).

Fatih Sultan Mehmed dönemi tabip müelliflerinden Eşref b. Muhammed'in *Hazâ'inü's-Saâdat'ı*, XV. yüzyıl hıfzıssıhha eserlerindedir (14,15). 864/1460 yılında tamamlanan eser, devrin sultanına sunulmuştur. Kitabın girişinde genel tıbbi bilgilere yer verdikten sonra insan bedeninin yapısı ve anâsır-ı erbaa bahsi ele alınmakta, sekizinci bapta hıfzıssıhha konusu işlenmektedir.

Müellifi bilinmeyen ve XV. asırda yazıldığı tahmin edilen *Kitâbu'l-Mühimmât* da hıfzıssıhha içerikli bir eserdir (16). En erken tarihli nüshası, 926/1519 yılına ait olan çalışma iki fasla ayrılmıştır. Birinci fasılda sağlığı koruma, ikinci fasılda ise hastalıktan kurtulma yolları üzerinde durulmuştur. İlk fasıl on bölümden oluşmaktadır ve Atûfî'nin burada ele alınan eseriyle benzerlik göstermektedir.

Yine Fâtih Sultan Mehmed dönemi hekimlerinden Mesûd bin Hakîmüddin Gilânî'nin *Mir'âtuş-Şifâ fi Daf'î'l-Dâ* adlı Arapça eseri hıfzıssıhha konulu olup iki bölümden oluşmaktadır (17). II. Bâyezîd devri hekimlerinden Gıyâsüddin Muhammed-i Isfahânî'nin de hıfzıssıhha içerikli bir eseri vardır. *Mir'âtü's-Sıhha* adlı bu eser 896/1491 yılında Farsça yazılmış olup (18) dönemin sultanı II. Bâyezîd'e sunulmuştur. Aynı dönemden bir diğer eser de Abdurrahmân bin Ebî Yusuf el-Müneccim'e aittir. *Kitâbu'l-Cevher fi Hfz'is-Sıhha* adlı bu eser, 908/1502 yılında tamamlanmış olup yine

II. Bâyezîde sunulmuştur (19). Arapça yazılmış olan bu kitap 12 fasıldan oluşmaktadır. Bu dönemden bir diğer hıfzıssihha eseri olan *Kitâb fî Hıfzı's-Sihha* ise Hakîm Kazvinî tarafından kaleme alınmış olup Kırım Hanı Mengli Giray'a sunulmuştur (20).

Fatih Sultan Mehmed'den Kanunî Sultan Süleyman'a kadarki dönemde ise Âhî Çelebi'nin *al-Fevâidü's-Sultâniyye fî'l-Kavâ'idit-Tıbbiyye* adlı eseri ile karşılaşmaktadır (21). Üç bölümden oluşan bu eser Arapçadır. Âhî Çelebi'ye hıfzıssihha içerikli bir nasihatname de atfedilmektedir. Telif tarihi bilinmeyen bu eser 161 beyitlik bir mesnevi olup (22) sağlığı koruma ve tedavi usullerine değinmektedir.

Atûfi'nin Hayatı ve Tıp Eserleri

Hayrettin Hıdır b. Mahmud b. Ömer el-Atûfi, Osmanlı ilminin önemli isimlerindedir. Doğum tarihi ve yeri hakkında kesin bilgi sahibi olmadığımız Atûfi'nin *Osmanlı Müellifleri*'nde Merzifonlu, *Sicill-i Osmanî*'de ve Taşköprüzade'nin *Şekâik*'inde ise Kastamonulu olduğu belirtilmektedir. Kendisi ise *el-İnzâr fî Şerhi Ba'dı Ehadisi'l-Meşârik* adlı eserinin sonunda Arapgir doğumlu olduğunu dile getirmektedir.

İlmiye yoluna teveccüh gösteren Atûfi; Mevlâ Bahşi, 'Abdî al-Amâsî, Kadı-zâde Kutbuddîn Mehmed Hamid, Hoca-zâde, Kadı-zâde torunu Kutbeddin Mehmed gibi dönemin önemli âlimlerinden dersler almıştır (23). Sultan II. Bâyezîd tarafından Saray-ı Hümâyunda muallimliğe tayin edilmiştir. Bu vazifesinde fazla durmayıp çeşitli camilerde vaaz ve dersler vermek üzere saraydan ayrılmıştır. Gerek Saray'da gerekse Saray dışında aldığı vazifelerden dolayı padişah tarafından kendisine ücret tahsis edilmiştir (24). Tefsir, hadis, tıp, kelim ve mantık alanlarında eserler kaleme alan Atûfi, 948/1541 yılında vefat etmiştir. Eyüp'te meşhur âlimlerden Hatip Kasımoğlu yakınına defnedilmiştir.

Dönemin üretken âlimlerinden olan Atûfi, farklı ilim kollarında onlarca eser kaleme almıştır. Bu eserlerden beşi tıbbi nitelikli olup, bunlardan metnini neşre hazırladığımız *Hıfzu'l-Ebdân* haricindekiler şunlardır (25):

1. Akrabâdîn: İlaç kodeksi niteliğindeki bu eser Arapçadır. Eserde gülsuyunun özellikleri, meyve suları, bazı tiryaklar, bitki ve hayvan kaynaklı ilaçlar ve lavmanlar üzerinde durulmuştur. Bu eserin bir nüshası, Süleymaniye

niye Kütüphanesi Bağdatlı Vehbi Koleksiyonu'nda (n. 1368) bulunmaktadır.

2. Kitâbu'l-'Utâs fî'l-Nef' li-Camî'ü'n-Nâs: Hapşırmanın tıbbi yönünün ele alındığı bu eser Arapça olup dört bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde hapşırığın tarifi ve buna sebep olan organlar, ikinci bölümde hapşırığın faydaları, üçüncü bölümde zararları, dördüncü bölümde ise hapşırığı gideren bazı yöntemler üzerinde durulmuştur. Sadrazam Makbul İbrahim Paşa'ya sunulan bu eserin müellif hattı nüshası, Süleymaniye Kütüphanesi III. Ahmed Koleksiyonu'ndadır (n. 2094).

3. Ravzu'l-İnsân fî Tedâbir Sıhhati'l-Ebdân: Hazret-i Peygamber'in sağlıkla ilgili hadislerinin toplandığı bu eser de Arapça kaleme alınmıştır. Üç bölümden oluşan eserin ilk bölümünde israf ve insan sıhhatine zararlı şeyler üzerinde durulmuştur. İkinci bölümde tıbbi terminoloji, üçüncü bölümde ise Hz. Peygamber'in yeme-içme ile ilgili hadis ve sünnetleri nakledilmiştir (26). Bu eserin bir nüshası, Süleymaniye Kütüphanesi Nuruosmaniye Koleksiyonu'nda (n. 3546) kayıtlıdır.

4. Zuhru'l-'Atşân fî Tıbbi'n-Nebevi: Hazret-i Peygamber'in su içme adabı üzerine kaleme alınan bu eser, Türkçe bir mesnevidir. Atûfi bu eserinde "Suyu üç nefeste içmek daha lezzetli, daha şifalı, daha iştah açıcı ve daha faydalıdır" ve "Kaplara üflenmez" hadislerinin şerhini yapmaktadır (27). Bu manzum eser, 903/1497'de telif edilmiştir.

Hıfzu'l-Ebdân

Hıfzu'l-Ebdân'ın bilinen tek nüshası Süleymaniye Kütüphanesi Nuruosmaniye Koleksiyonu'nda 3546 numarada kayıtlı mecmuada yer almaktadır. 185 varaktan oluşan bu mecmuada Atûfi'nin dört eseri vardır. 1b-181a varakları arasında *Ravzu'l-İnsân fî Tedâbir Sıhhati'l-Ebdân* adlı Arapça eser yer alır. Bu bölüm, 15 satır üzere okunaklı nesihle yazılmıştır. Eserin hatimesinde 918/1512'de telif edildiği kaydı geçmektedir. Mecmuanın 181b-185b varakları arasında üç eser mevcuttur. Bozuk nesihle yazılan ve satır sayısı değişiklik gösteren bu varaklar, farklı bir müstensihin elinden çıkmış görünmektedir. *Hıfzu'l-Ebdân* mecmuanın 181-183b varakları arasında yer alır. 183b-185b varakları arasında ise *Zuhru'l-'Atşân* vardır. Mecmuanın 181a-184a varaklarının derkenarında ise *Remzü'd-Dekâyık* yer alır. Bu eserlerin hiçbirinin sonunda telif ya da istinsah tarihine dair bir kayda rastlanmaz.

Osmanlı Tıbbi Bilimler Literatürü Tarihi'nde Atûfî'nin *Hıfzu'l-Ebdân*'ının Süleymaniye Kütüphanesi Fatih Koleksiyonu'nda (n. 2556) ve Şehzâde Mehmed Koleksiyonu'nda (n. 8) olmak üzere iki nüshasının daha olduğu belirtilmektedir (25). Fakat sözü geçen nüshalarda Atûfî'nin *Hıfzu'l-Ebdân* değil, *Kitâbu'l-Utâs* adlı eseri bulunmaktadır.

Metinde geçen şekliyle eserin ismi, *Hıfzi'l-Ebdân min Tagayyurâti Mizâci'l-İnsân*'dır (Tr. "İnsanın mizaç [fizyolojik yapı] değişikliğinden bedeninin korunması"). Eserin telif tarihiyle ilgili bir kayda rastlanmamaktadır. Fakat mukaddime bölümünde devrin sultanı II. Bâyezîd'e duada bulunulur ve eserin ona sunulduğu belirtilir. *Hıfzu'l-Ebdân*, mukaddime ve asıl konu olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Şair eserine 5 beyitlik hamdele, salve ve duadan oluşan manzume ile başlar. Bu manzumeyi, 23 beyitlik muvaşşaha takip eder. Sanatkarane bir üslupla kaleme alınan bu manzume, II. Bâyezîd için methiyedir. Bu muvaşşaha manzumesini mensur olarak kaleme alınmış sebeb-i telif ve dua bölümü takip eder.

Hıfzıssıhha içerikli asıl bölüm 28 beyitlik kasidedir. Bu kasidenin ilk üç beytinde hıfzıssıhhanın tanımı ve önemi üzerinde durulmuştur. Sonrasında yemek, uyku, cinsel ilişki, giyinme ve tedavi başlıkları altında, ilgili bahisler ele alınmıştır. Bu bölümler, beşer beyitten oluşmaktadır. Kasidesinin ardından şair, bazı hekimlerden iktibas ettiği dört beyte yer vermiştir. Atûfî risalesini dua mahiyetindeki mensur bir bölümle tamamlar.

Atûfî, kasidenin ilk bahsi olan yemek konusunda öncelikle perhizi tavsiye etmektedir. Fakat aşırı açlık kuvveti zayıflatacağı ve güzelliği azaltabileceği için bu konuda dikkatli olmak gerektiğini söyler. Ayrıca, yemek konusunda sindirimin çok önemli olduğu dile getirilir. Atûfî, vücuttaki sıvıların genel ismi olan "hıl"ın vücutta denge halinde bulunması gerektiği üzerinde durur. Son olarak, midedeki yemek sindirilmeden yemek yemeyi önerir.

Manzumenin uykuya dair bölümünde, uykunun sinir sistemi ve beyin ile ilgisi üzerinde durulmuştur. Fazla uykunun sinir sistemine zarar vereceği, az uyumanın ise vücudu zayıflatacağı dile getirilmiştir. Atûfî, kararında bir uykunun insan için faydalı olduğunu söyler.

Cinsel ilişkinin ele alındığı bölümde Atûfî, yine itidali önerir. Fazla cinsel ilişkinin israf olduğunu, dolayısıyla üreme problemlerine yol açacağını dile getirir. Çok

az ilişkinin ise nesillerin devamını olumsuz etkileyeceğini ifade eder. Atûfî bu konuda hem teşvik edici hem de tedbirli olmaya yönelik tavsiyelerde bulunmuştur.

Atûfî giyinme konusunda ise insanların mevsimsel ihtiyaçlarına göre elbise tercih etmesi gerektiğini söylemektedir. Soğuk havalarda sıkı, hatta kat kat giyinmenin önemi üzerinde durur. Giyinmenin azaltılması şiddetli soğuklarda ölüme varan hastalıklara neden olabilir. Dolayısıyla iklime ve beden özelliğine göre giyinme konusunda dikkatli olunmalıdır.

Kasidenin tedavi bölümünde beş kısa tedavi yönteminden bahsedilmiştir. Öncelikle çok yemek yeme halinde müşil ve kusma önerilir. Aşırı uykuya karşı ise "feykara" bitkisinin kullanılması gerektiği bildirilir. Farsça sözlüklerde "acı bir ot" olarak geçen bu bitkinin sarısabır otu olduğu ifade edilmektedir (28). Günümüzde ise *Aloe vera* ismiyle anılmaktadır. *Aloe vera*'nın uyku düzenleyici etkisi günümüz kaynaklarında da dile getirilmektedir. Diğer terapötik bilgiler ise az pişmiş yumurtanın cinsel rahatsızlığa iyi geleceği, bal içmenin şehveti artıracacağı ve soğuktan korunmanın iyi giyinmeyle mümkün olacağıdır.

İbn Sina ve Şehabeddin al-Abşihî'den alıntılanan beyitlerde ise sindirimin önemi üzerinde durulmuş, mide sindirimi tamamlamadan yemek yememek gerektiği ifade edilmiştir. Ayrıca genç yaştaki kızlarla çok fazla cinsel ilişkiye girmenin de zarar getireceği belirtilmiştir. Midedekileri haftadan haftaya çıkarmanın faydaları ve beden temizliği için iki günde bir yıkanmanın önemi vurgulanmıştır. İbn Sina'nın iki günde bir yıkanmak gerektiği tavsiyesine Atûfî, eğer kuruma ya yüz tutmuş bir çıban söz konusu ise bu tavsiyeye uyulmaması gerektiği şerhini düşmüştür.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tarihi tıbbi eserler arasında hıfzıssıhha içerikli olanlar, geniş halk kitlelerine hitap etmiş olmaları bakımından oldukça önemlidir. Osmanlı İmparatorluğu'nun kuruluş döneminden itibaren yazılacak olan bu eserlerden biri de II. Bâyezîd devri tabiplerinden Atûfî'ye aittir. Kaside tarzında kaleme alınan *Hıfzu'l-Ebdân*; hıfzıssıhhanın önemi üzerine açıklamalar, yemek, uyku, cinsel ilişki, giyinme ve tedavi konularında tavsiyeler içermiştir. Yirmi sekiz beyitten oluşan bu kasidede, sağlığın korunmasıyla ilgili pratik önerilerde

bulunulmuştur. Ayrıca Atûfî, metin sonunda İslam tıp bilginlerinin sözlerini alıntılarla fikirlerini teyit etme yoluna gitmiş görünmektedir. Atûfî'nin bu eseri, Osmanlı hıfzıssıhha literatürünün kısa fakat önemli bir halkasını oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yıldırım O. et-Teshîl fî't-Tıbb (Kitâb-ı Teshîlî'l-Mevlâna Şemseddin): İnceleme-Metin-Dizin" [yüksek lisans tezi]. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010:96.
2. el-Belhî, Ebû Zeyd. Mesâlihu'l-Ebdân ve'l-Enfûs: Beden ve Ruh Sağlığı (Neşir-Çeviri), çev. Okuyucu N, Tiryaki Z. İstanbul: Türkiye Yazma Eserler Kurumu Başkanlığı Yayınları; 2012:10,14.
3. Aycan İ. Emeviler dönemi kültür hayatında bazı beşeri ilimlerin tarihsel gelişimi. Dini Araştırmalar II. 2000;6:213-21.
4. et-Taberi, Ebu'l-Hasan b. Receb Ali b. Rabben. Hıfzû's-Sıhha. tahkik: Mısrî, Mahmud. Ma'hedü'l-Mahtûtatî'l-Arabiyye. Rabat: el-Munazzamatü'l-Arabiyye li't-Terbiye ve's-Sekâfe ve'l-Ulûm [ALECSO], 2011/1432, s.59,60.
5. Hekim Bereket. Tuhfe-i Mübârizi: Metin-Sözlük, haz. Doğuer BE. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları; 2013.
6. İshâk bin Murâd. Edviye-i Müfredede (Metin-Sözlük), haz. Canpolat M, Önler Z. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları; 2007.
7. Tutmacı. Eski Oğuz Türkçesiyle Yazılmış Bir Tıp Kitabı: Tabiatnâme, haz. Karasoy Y. Konya: Palet Yayınları; 2009.
8. Hızır, Celâlüddin (Hacı Paşa). Müntehab-ı Şifâ I: Giriş-Metin, haz. Önler Z. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları; 1990.
9. Kaya E. Muiyiddin Mehî'nin Müfid (Nazmüt-Teshil) Adlı Eseri (İnceleme-Metin-Dizin) ve Bu Eserin XV. Yüzyıl Türk Tıp Dilinin Oluşmasındaki Yeri [doktora tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2008.
10. Hacı Paşa. El-Feride fî't-Tıbb. Turhan Valide Sultan, 258: 179-204. Süleymaniye Ktp.
11. el-Mârdâni, Abdülvehhâb b. Yûsuf İbn Ahmed. Kitâbu'l-Müntehab fî't-Tıbb (823/1420): İnceleme-Metin-Dizin-Sadeleştirme-Tıpkıbasım, haz. Bayat AH. İstanbul: Merkezefendi Geleneksel Tıp Derneği; 2005.
12. Aynacı M. Sultâniyye (İnceleme, Metin, Dizin) [doktora tezi]. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2014.
13. Şirvânî, Hakim Şükrüllah. Yâkubiyye, Şehid Ali Paşa, 2118: 95. Süleymaniye Ktp.
14. Muhammed, Eşref b. Hazâ'inü's-Saâdat: 1460/h.864, haz. Şehsuvaroğlu BN. Ankara: Türk Tarih Kurumu Yayınları; 1961.
15. İlhan N. Eşref bin Muhammed: Hazâ'inü's-Sa'âdat (İnceleme-Metin-Dizin) [doktora tezi]. Elazığ: Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 1998.
16. Özçelik S (haz.). Kitâbu'l-Mühimmât: XV. Yüzyılda Yazılmış Bir Tıp Eseri. Ankara: Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı Yayınları; 2001.
17. Gilâni, Mesûd bin Hakîmüddin. Mir'atü's-Şifâ fi Daf'î'l-Dâ, Esad Efendi, 2494: 177. Süleymaniye Ktp.
18. İsfahânî, Gıyâsüddin Muhammed-i. Mir'atü's-Sıhha, Ayasofya, 3742: 63. Süleymaniye Ktp.
19. el-Müneccim, Abdurrahmân bin Ebî Yusuf. Kitâbu'l-Cevher fi Hıfzı's-Sıhha, Ayasofya, 3635: 68. Süleymaniye Ktp.
20. Kazvîni, Hakîm Muhammed bin Mübârekşâh. Kitâb fi Hıfzı's-Sıhha, 3509: 60. Nurosmaniye ktp.
21. Ahî Çelebi, el-Fevâidü's-Sultâniyye fî'l-Kavâ'idit-Tıbbiyye, Fatih, 3592:91. Süleymaniye Ktp.
22. Kaplan M. Âhî Çelebi'ye atfedilen bir tıp mesnevisi: Beyân-ı Hikmet. Journal of Turkish Studies II, 2010;34:157-73.
23. Tâhir, Bursalı Mehmed. Osmanlı Müellifleri, cilt I. İstanbul: Meral yayınevi. s. 255-6.
24. Taşköprüzâde, Şakâkî Nu'maniye, çev. Mecdi Efendi, s. 415.
25. İhsanoğlu E. Osmanlı Tıbbi Bilimler Literatürü Tarihi I. İstanbul: IRCICA Yayınları; 2008:128 -131,129.
26. Cihan S. Hayreddin Hıdır B. Mahmud B. Ömer El-'Atufi Kastamoni ve Hadis Eserleri. Atatürk Üniversitesi İlahiyât Tetkikleri Derg. 1979;3:65-72.
27. Sağlam A. Atufî'nin Zuhru'l-'Atşân Mesnevisi. Külliyyat Osmanlı Araştırmaları Derg. 2017;3:64-80.
28. Logatnâme (Encyclopedic Dictionary), ed. Mo'in M, Shahidi J. Tahran: Tehran University Publications; 1998. C.11 S.17624

METİN

[181b] رسالة حفظ الأبدان لأضعف العباد العطوفي		
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ		
1	أَلْحَمْدُ لِلَّهِ مِنْ أَعْلَى الْمَقَالِ	وَشُكْرُ الرَّبِّ مَشْكُورِ الْمَالِ
2	عَلَى مَخْتَارِ رَسُولِ هَاشِمِي	صَلْوَةٌ فِي دَوَامِ وَاتِّصَالِ
3	وَنَسْتَهْدِي إِلَى أَقْصَى مَرَامِ	بِيَمْنِ الذِّكْرِ فِي صَحْبِ وَآلِ
4	وَفِي أَرْبَابِ سَعْيِ فِي جِهَادِ	رَمَوْا فِي السَّعْيِ مِنْ نَفْسِ وَ مَالِ
5	خُصُوصًا مِنْ عِلْمِ مَنْ نَسَلِ عُثْمَانَ	بِإِخْلَاقِ عَلِيٍّ لَطْفِ الْفِعَالِ
فِي مَدْحِهِ لِمَوْلَانِهِ مَوْشَحًا بِاسْمِهِ الشَّرِيفِ		
1	أَضَاءَ الْعَصْرِ مِنْ بُرْجِ الْجَمَالِ	بُنُورِ الْفَضْلِ فِي أَوْجِ الْكَمَالِ
2	بَدَأَ بِالْعِلْمِ مِنْ بَيْنِ الْمُلُوكِ	كَبِدِ بَيْنِ أَضْوَاءِ الْأَعَالِي
3	إِلَهِي زِدْهُ قَدْرًا وَ اقْتِدَارًا	بِإِنْصَافِ وَ أَصْنَافِ الْمَعَالِي
4	يُنَالُ أَلْرُوحَ أَهْلِ الْعَصْرِ نَيْلًا	بِعَدْلِ كَامِلٍ فِي كُلِّ حَالِ
5	زَمَانٌ فِيهِ عَيْنَ الدِّينِ قَرَّتْ	بِنُشْرِ الْعَدْلِ فِي الْجُورِ الْمُرَالِ
6	يَفُوحُ الذِّكْرُ فِي جَنَاتِ عَصْرِ	بِإِوْصَافِ عَلِيٍّ حُسْنِ الْخِصَالِ
7	ذَلِيلُ الْعَدْلِ إِنْ النَّاسَ طَرَأَ	دَعَا بِاِخْتِيَارِ أَنْاءِ اللَّيَالِي
8	خِيَامِ الْأَمْنِ عَمَّتْ فِي أَنْامِ	نِيَامٌ تَحْتَهَا مِنْ أَمْنِ بَالِ
9	أَلَا لَوْ لَمْ يُضَاهِ الْبَحْرُ عِلْمًا	لَمَا اعْطَى الْوَرَى دَحْرَ اللَّأَلِي
10	نِيَالُ السُّخْطِ إِذْ طَارَتْ إِلَى مَنْ	يُعَادِي الدِّينَ صَارَتْ فِي نِيَالِ
11	اقَامَ الشَّرْعَ فِي أَعْلَى مَقَامِ	كَشَمْسٍ تَجْتَلِي فِي الزَّوَالِ

12	على اغصان رَوْحِ طَيْرِ دَهْرٍ	بِرَوْضِ الْعَدْلِ يَمْضِي بِأَخْتِيَالِ
13	[182a] اِدَامَ اللَّهُ أَيَّاماً يَعْذَلِ	دَوَامَ الْحَقِّ فِي مَحَوِّ الصَّنَالِ
14	نَسِيمِ الصَّبْحِ لَوْهَيْتِ بِرَوْضِ	لَأَنْجَبَتْ مَنْ تَلَقَّى عَنْ مَلَالِ
15	هَوَتْ فِي الْأَرْضِ لِلتَّقْيِيلِ شَمْسٍ	لَدَى رِجْلِ عَلَى رَغَمِ النَّعَالِ
16	أَجَلَّ اللَّهُ مُلْكاً مُسْتَدَاماً	عَلَى اقْصَى كِمَالِ وَ الْجَلَالِ
17	لَهُ اِتِّمَامٌ لَطْفٍ لِلْيَتَامَى	وَ لِلْمَسْكِينِ مِنْ غَيْرِ انْفِصَالِ
18	مَقَامَ الْعِلْمِ مَرْفُوعٌ لَدَيْكُمْ	كَمَا يَرْضَى بِهِ رَبُّ الْمَوَالَى
19	سَمَاءُ الْمَلِكِ قَدْبَاهَتْ بِشَمْسٍ	عَلَى عَدْلِ لَوَادٍ وَ النَّلَالِ
20	تَهَبَّ الرِّيحُ مِنْ يُلْدَانِ لَطْفٍ	كَمَسَكٍ فِي الْبُودَى وَ الْجِبَالِ
21	عَلَا بِالْمَلِكِ فِي اعْلَى عِلَاءِ	بِلَانِدٍ وَشِبْهِهِ وَ الْمِثَالِ
22	اعان الله من في عون باب	بسيف او بعلم او مقال
23	نبدأ الخلق تأمين اذا قيل اطال الله عمراً بالجمال	
	فلما رأيتُ حفظَ الصَّحَّةِ مَهْماً مَطْلُوباً، وَ مَرَاماً مَرْغُوباً، بَادَرْتُ إِلَى نَظْمِ بَعْضِ مِنْ مَسَائِلِ، مَعَ الْإِهْمَالِ عَنِ ذِكْرِ الدَّلَائِلِ، وَ سَمِّيَتْهُ حِفْظُ الْإِيدَانِ مِنْ تَغْيِرَاتِ مَزَاجِ الْإِنْسَانِ، فَجَعَلْتُهُ تَحْفَةً يَسِيرَةً مِنْ عَدَّةِ ابْيَاتٍ، لِبَابِ سُلْطَانِ مَأْبٍ لِلْسَّعَادَاتِ، اعْنَى اِبَا يَزِيدِ خَانَ، اعَانَهُ الْمُسْتَعَانَ، وَ هُوَ ابْنُ مُحَمَّدِ خَانَ بِنِ مَرَادِ خَانَ بِنِ مُحَمَّدِ خَانَ بِنِ اِبِي يَرِيدِ خَانَ بِنِ مَرَادِ خَانَ بِنِ اُورْخَانَ بِنِ عَثْمَانَ خَانَ رِضْوَانَ اللَّهِ عَلَيْهِمْ، وَ احْسَنَ اللَّهُ إِلَيْهِمْ، فَإِنْ نَظَرَ إِلَيْهَا بَعِيْنَ اللَّطْفِ وَ الْقَبُولِ فَهُوَ نَهَايَةُ الْمَأْمُولِ وَ غَايَةُ الْمَسْئُولِ، وَ بَالِغَةُ التَّوْفِيقِ وَ الْهَدَايَةِ، مِنْهُ الشِّفَاءُ وَ بِهِ الْكِفَايَةُ، فِي الْقَصِيدَةِ	
1	[182b] آلا يَأْمَنُ بِهِ قِصْدُ الشِّفَاءِ	بِغَيْرِ الضَّرِّ مِنْ شُرْبِ الدَّوَاءِ
2	تَمَكَّنَ فِي اقْتِصَادٍ فِي طَعَامٍ	وَ فِي نَوْمٍ وَ وَطَىءِ الْقَبَاءِ
3	فَهَذَا جُلُّ مَا فِي حِفْظِ صَحَّةِ	مِنْ التَّدْبِيرِ فِي تَحْذِيرِ دَاءِ

فى الطّعام		
تزيد الخلط حَسَبِ الامتلاءِ	فَأَمَّا فى طعامٍ فالزِّيادَة	4
بأعضاءِ على قدرِ ابتلاءِ	وَ أَنَّ الخَلط من اسبابِ دَاءِ	5
فساداً فى قوامِ والبهاءِ	وَ فى التَّمْرينِ فى جَوْعٍ شديدٍ	6
طعاما كان فى قعر الوعاءِ	و لاتأكل طعاماً قبل هضم	7
ولازم ذاك تطفر بالشفاءِ	تجوع باقتصادٍ وَاختِماءِ	8
فى النّوم		
فأضِرارٌ بِحُسنِ والرّواءِ	و اما الشّان فى إفراطِ نَوْمٍ	9
و فى حَسَنِّ بانواعِ البلاءِ	و ضعف فى دِمَاحٍ لامتلاءِ	10
و فى الاعصابِ طُرّاً و الذّكاءِ	و فى عضوي مَصَنَبٍ عن دماغِ	11
وقوع الجسمِ فى اقوى المناءِ	و نقص النّوم عن مقدارِ حاجةِ	12
تفُزُّبالرّوح فى روضِ الصّفاءِ	فكن فى امر نوم باقتصادٍ	13
فى الوطىء		
كقطع العرق من ذاتِ النّماءِ	و اما الوطىءِ اسرافاً فأمُرُ	14
فقد صَمَمَت فى حَسَمِ البقاءِ	فإن أفرطت فى انزالِ ماءٍ	15
فساداً و احتراقِ بالخِناءِ	كذا اهمالِ و طىءِ طُولِ دَهْرٍ	16
بلا فكرٍ لِأحوالِ النّساءِ	فباشر حين يستدعيك شوقِ	17
ولازم اقتصاداً اذا و فاءِ	فكن فى شان و طىءِ باحتياطِ	18
[183a] فى اللباسِ		
على قدرِ بهمّ فى استواءِ	وَ أمّا فى لباسٍ فالزِّيادَة	19
بلا نومٍ جفافٌ ذو جَفاءِ	عناء الجسمِ طيشٌ فى اضطجاعِ	20

21	و فی تقلیل عن قدر حاجة	فساد قدیو دی للفناء
22	و امراضٌ ببردٍ حارجی	تضا هی الموت فاخذر بانتهاء
23	فدیبر فی لباس کلّ حین	یْمُسْتَدْعَى مَزَاجٍ وَ الْهَوَاءِ
فی المعالجات		
24	اذا أَسْرَفَتْ فی اکلٍ فبایدُر	الی اسهالٍ خلطٍ و القیاءِ
25	و ان اکثرت من نوم فسارع	الی ترک و اکل الفیقرَاءِ
26	علیکم اثر وطیء ذی عناءِ	بیبیضٍ نِیْمُرْشَتْ لِلْغَدَاءِ
27	و بالمشروب مما زاد باهاً	کشرب الشَّهْدِ قَبْلَ الْاِعْتِدَاءِ
28	دواءُ البرد تعریفَ بامرٍ	وَ اَنَّ التَّوْبَ مِنْ خَيْرِ الْوَقَاءِ
وَ قَدْ حَسُنَ مَا نُقِلَ عَنْ بَعْضِ الْحُكَمَاءِ مِنَ الْأَيَّاتِ وَ هِيَ هَذِهِ		
1	تَوَقَّ إِذَا اسْتَطَعْتَ إِدْخَالَ مَطْعَمٍ	على مَطْعَمٍ من قبل فعل الهواضم
2	و لا تلك فی طیء الكواعب مُسْرِفاً	فاسرافه للعمر اقوى الهوامم
3	و فی کلّ اسبوع علیک بقیئة	فَقْفِيهَا اَمَانَ من شرور البلاغم
4	و کن مستحماً كلّ یومین مرّة	و حافظ علی هذی الخصال و دوام
<p>الآ ان فی البیتین الاخیرین نظراً فانْ مَنْ نَقِيَءَ فی کلّ اسبوع تَعَوَّدَ الْقِيءَ و جعل معدته مصبباً للاخلاط بالضرورة و ان الاستحمام فی کلّ یوم مِیْن مَرَّةٍ لا ینفع بعض لامزجة بل یضّر</p>		
<p>[183b] کالمُرْطُوبِ الَّذِی قَلَّ رطوبته العزیزية و الله تعالی اعلم تطببت لكن لست بالطب عالمأ فغایة مقصودی دعاءک سالماً الحمد لله علی التمام و علی رسوله افضل السّلام</p>		

TERCÜME

Kulların en zayıfı olan Atûfî'nin Risale-i Hıfzî'l-Ebdân'ı

Rahman ve Rahîm olan Allah'ın adıyla,

1. En yüksek perdeden Allah'a şükürler olsun ve Rabb'in şükürü mananın şükürüdür.
2. Haşimîlerden seçilen resule sonsuz ve kesintisiz salavat olsun.
3. Sözü dostlar ve ahali arasında uğurlu kılmakla en yüksek hedefe ulaşmayı arzuluyoruz.
4. Cihat yolunun erbabları mallarından ve nefislerinden bu yolda fedakarlık yaptılar.
5. Özellikle Osman neslinden olan üstünlerden, etkili bir lütuf üzerine olan bir ahlakla.

Yüce ismiyle müellifin muvaşşaha makamında methiyesidir

1. Güzellik kulesinden, en yüce şekilde faziletin ışığı parıladı.
2. Hükümdarlar arasında ilmiyle temayüz etti. Zirvedeki parıltılar arasında bir dolunay gibidir.
3. Allah'ım onun kıymetini ve iktidarını, hemen bütün zeminlerde olabildiğince artır.
4. Çağının insanları, onun ruhundan tam bir adaletle nasiplenirler.
5. Öyle bir zaman ki din gözde yaş gibidir, adaletsizliğin yok olup adaletin yayıldığı.
6. Güzel vasıfları nitelemek üzere dönemin bahçelerinde o sözü yayarlar.
7. Adaletin delili, insanların gecenin bir vaktinde kalkıp ona hayır dua etmeleridir.
8. Onun adaleti sayesinde, emniyet çadırları altında güvenle uyumak ne güzeldir!
9. Eğer deniz onun ilminden berhudar olmasaydı, inci mercanda ışık ne arardı!
10. Onun hışmının okları kime tesadüf etse, borçlu kişi oklara borcunu iade eder.
11. Güneşin en yücelerde olması gibi onun kanunu makamların en üstündedir.
12. Ruhun dallarında uzun bir uçuş. Adaletin hâkimiyeti hayal gücüne uzanır.
13. Allah onun saltanatının günlerini adaletle devam ettirdi; hakkın devamı delaletin yok edilmesindedir.

14. Onun sabah esintisi bir bahçeye uğrasaydı, kedere boyun eğmiş insanları kurtarırdı.
15. Güneş onun kudretini kabul ederek her gün yeryüzüne iner.
16. Allah onun daim olan devletini, en yüce ve kâmil şekliyle yüceltti.
17. Onun yardım ve lütufları, yetim ve miskinler için kesintisiz bir şekilde sürer.
18. İlmin makamı sizin ilginizle yücelmiştir, Allah'ın razı olduğu üzere.
19. Senin devletin adaletiyle, semada yükselen bir güneş gibi tüm vadilere ve tepelere hâkimdir.
20. Senin lütuf şehirlerinden, vadilere ve dağlara doğru bir misk kokan rüzgârlar esiyor.
21. Devlet de, emsalsiz bir şekilde zirvelere kadar yükseldi.
22. Kılıç, ilim ve sözün olduğu bir kapıdan, Allah inayetini eksik etmez.
23. Varlığıyla halkına emniyet duygusu aşlar; Allah güzellikle ömrünü uzatsın.

Sağlığın korunmasını talep edilen bir mesele ve arzu edilen bir meram olarak gördüğüm için delillerini zikretmeksizin bu meselelerden bazılarını nazım şeklinde yazmaya giriştim. Ve onu *Hıfzî'l-Ebdan Min Tağayyurati Mizaci'l İnsan* olarak adlandırdım. Akıp giden birkaç güzel beyitle hazırladım. Mutluluk için dönülecek olan saltanatlı bir kapının sahibi, en zengin olan Ebâ Yezid Han, ki Allah ona yardım etsin, o, Osman Han oğlu Orhan oğlu Murad Han oğlu Ebi Yezid Han oğlu Mehmed Han oğlu Murad Han oğlu Mehmed Han oğludur. Allah onların hepsinden razı olsun. Allah onlara güzellik ihsan etsin. Esere lütuf ve kabul gözüyle bakılırsa orada istenen gaye ve umulan faydanın sonucu görülür. Yardım ve hidayet Allah'tandır. Şifa ondan ve kifayet onunladır.

Kaside

1. Dikkat ediniz, ilaç içiminde zarar olmaksızın şifa kastı olduğuna inanılırsa;
2. Yemekte, uykuda, cinsel ilişkide ve giyinmede orta yolda karar kıl.
3. [İtidal] sağlığın korunmasında ve hastalıklardan sakınmada, tedbirlerin en yücесidir.

Yemek hakkında

4. Çok yemeğe gelince doygunluğa göre hılt artar.
5. Muhakkak ki hılt iptilaya göre uzuvların hastalanmasının sebeplerindendir.
6. Ve şiddetli açlığa alışıldığında, güzellik ve kuvvette bozulma olur.
7. Midedeki yemeği hazmetmeden, tekrar yemek yeme.
8. Ölçülü ve perhizli şekilde acık ki şifaya ulaşmada bu gereklidir.

Uyku hakkında

9. Fazla uyku durumuna gelince, bu durum güzelliğe ve hüsne zarar verir.
10. Aklın toparlanmasında bir zaaf ve histe çeşitli belalara sebep olur.
11. Zekâda, tüm sinirlerde ve omurilikte zaaf meydana gelir.
12. Gereğinden az uyku da vücudu ağır bir zahmete sokar.
13. Uyku konusunda ölçülü ol ki güzellik bahçesinde bir ruh kazanasın.

Cinsel ilişki hakkında

14. Aşırı cinsel ilişkiye gelince ki israftır, bu durum üreme damarını kesmek gibidir.
15. Suyun inmesinde aşırıya gidersen bekayı kesmeye azmetmiş olursun.
16. Uzun zaman cinsel ilişkiyi ihmal edersen denesilleri keser ve fesada uğrattırısın.
17. Kadınların durumunu düşünmeksizin istek olunca onlarla birlikte ol.
18. Cinsel ilişki konusunda ihtiyatlı ol; vefa sahibine ölçü lazımdır.

Giyinme hakkında

19. Giyinmeye gelince onda fazlalık, örtmedeki önemine göredir.
20. Uykusuzluk ve tiksime dolu bir kurulukla beraber yatakta bedenin yan durması dengesizliktir.
21. Ve gereğinden fazla azaltmada ölüme götüren bir fesat vardır.
22. Şiddetli bir soğuklukla oluşan hastalıklar ölüm gibidir. Böyle bir sondan sakın.
23. İklimin ve mizacın gerektirdiği üzere, her zaman giyinme konusunda tedbirli ol.

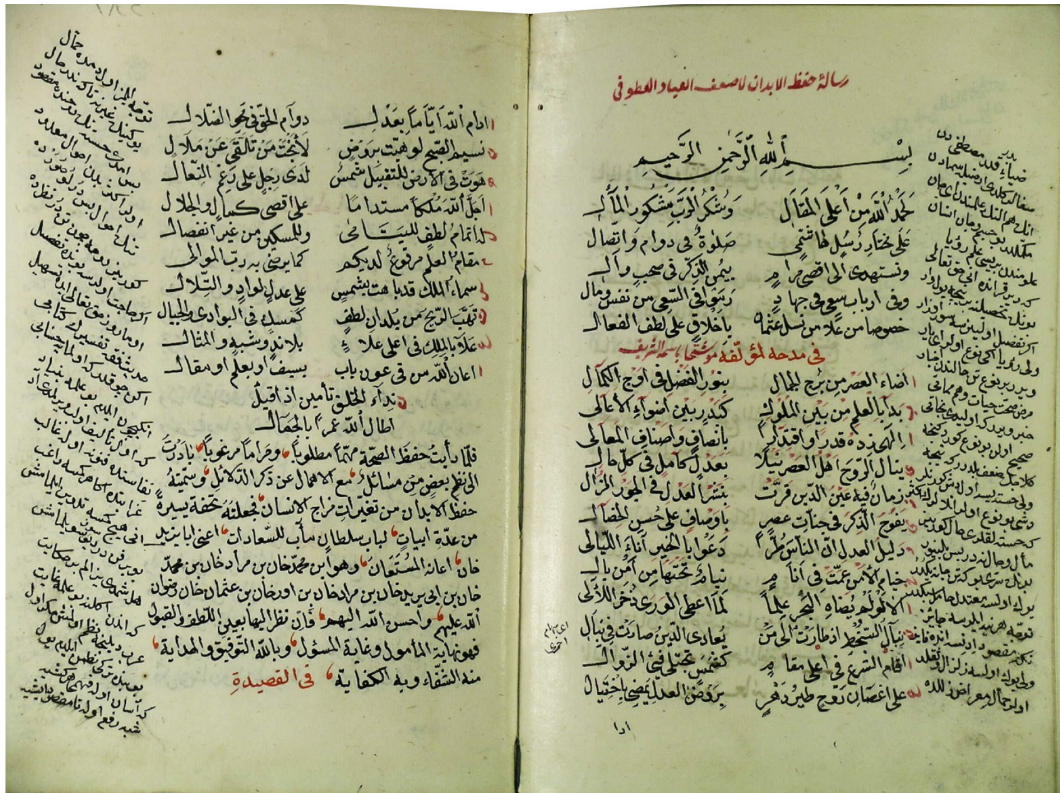
Tedavi hakkında

24. Çok yemek yediğinde, [mideyi] karıştırarak ishale olmaya ve kusmaya çalış.
25. Çok uyuduğunda da onu terk etmek için acele et ve fiyaqra ye.
26. Cinsel ilişkide zorlanırsanız az pişmiş yumurta yiyiniz.
27. İlişkiye başlamadan önce bal içmek gibi şehveti artıran içkiler vardır.
28. Soğuğa bağlı hastalıklardan korunmanın en iyi yolu, sıkı giyinmektir.

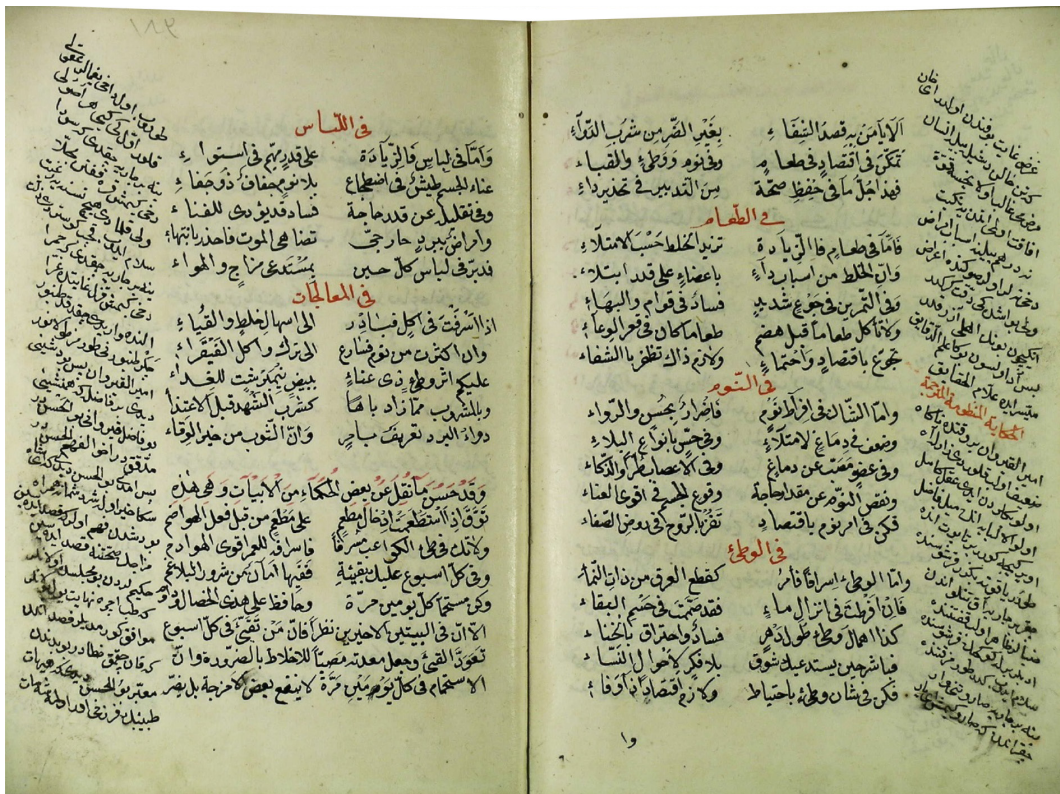
Bazı hikmet sahiplerinden aktarılan beyitler gerçekten güzeldir ve şöyledir:

1. Hazmetmeden önce yemek üstüne yemek yemekten sakın.
2. Körpe kızlarla çok fazla düşüp kalkma; bu, ömrü en çok heder eden şeydir.
3. Sana düşen her hafta midenekileri dışarıya çıkarmandır. Bunda balgamların şerlerinden korunma vardır.
4. Her iki günde bir yıkan; bu nitelik ve devamlılığı koru.

Özellikle son iki beyte bakarak deriz ki, kişi her hafta midesindekileri çıkarır ve kusmaya alışırsa midesindeki zararlı karışımları dışarıya akıtır. Ve her iki günde bir yıkanmak, bazı kurumak üzere olan çıbanlara fayda vermez, bilakis zarar verir, onların nemini artırır. En iyi tedaviyi Allah bilir; fakat sen tıpla âlim değilsin; onun gayesi ve maksadı senin salim olarak dua etmendir. [Risalemi] tamamlamak nasip olduğu için Allah'a hamdolsun ve resulüne selamların en yücesi olsun.



Tıpkıbasım 1. Varak 182



Tıpkıbasım 2. Varak 183

Lumping Protein Complexes to Reduce the Complexity of Human Protein-Protein Interaction Network

Protein Komplekslerini Gruplayarak İnsanda Protein-Protein Etkileşim Ağlarının Karmaşıklığını Azaltmak

Abstract

Aim: For network biology applications in health sciences, most of the time it is impossible to handle the whole protein-protein interaction map at once, and accordingly there have been various approaches to network reduction for computational efficiency. In this study we aimed to use protein complexes as a base for network reduction, proposing a node-lumping procedure.

Materials and Methods: The comprehensive resource of mammalian protein complexes was used to extract protein complex interactions. Human protein-protein interaction map was retrieved from the Agile Protein Interactomes Data (APID) server. A novel lumping procedure was introduced to create a reduced network. Topological analysis of the resulting context-specific network and examination of the highly connected nodes were compared with the original network.

Results: After lumping we obtained a heterogeneous map of 9,888 proteins and 304 lumped nodes with 41,940 interactions. Total number of nodes and interactions were reduced by 9.7% and 16%, respectively. The resulting network preserves the scale-free topology.

Discussion and Conclusion: The results indicated that the procedure was helpful in network reduction without disturbing the biologically relevant structure of the network.

Keywords: computational biology; protein complexes; protein interaction maps

Öz

Amaç: Ağ biyolojisinin sağlık bilimlerindeki uygulamalarında çoğu zaman bütün protein-protein etkileşim haritasını bir kerede ele almak imkansızdır; bu nedenle hesaplama verimliliğini artıran çeşitli ağ küçültme yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu çalışmada bir düğüm birleştirme prosedürü önererek, protein komplekslerine dayalı bir ağ küçültme stratejisi kullanmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Protein kompleksi etkileşimlerini çıkarmak için memeli protein komplekslerinin kapsamlı kaynağı kullanıldı. İnsan protein-protein etkileşim haritası *Agile Protein Interactomes Data (APID)* sunucusundan alındı. Daha küçük bir ağ oluşturmak için özgün bir gruplama yaklaşımı kullanıldı. Elde edilen bağlama özel ağı ilingsel analizi ve yüksek merkeziliğe sahip düğümlerin incelenmesi, orijinal ağ ile karşılaştırılmalı olarak yapıldı.

Bulgular: Gruplama prosedüründen sonra aralarında 41.940 etkileşimi olan 9.988 protein ve 304 protein grubu içeren heterojen bir etkileşim haritası elde edilmiştir. Toplam düğüm sayısı ve etkileşim sayısı sırasıyla %9,7 ve %16 azalmıştır. Ortaya çıkan ağ, ölçeksiz topolojiyi korumuştur.

Tartışma ve Sonuç: Sonuçlar, yaklaşımın biyolojik olarak anlamlı yapısını bozmadan biyolojik ağı küçültmede işlevsel olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: hesapsal biyoloji; protein etkileşim haritası; protein kompleksleri

Muhammed Erkan Karabekmez

Istanbul Medeniyet University,
Department of Bioengineering

Received/Geliş : 18.10.2018

Accepted/Kabul: 19.11.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.556987

Corresponding author/Yazışma yazarı

Muhammed Erkan Karabekmez
Istanbul Medeniyet Üniversitesi, Kuzey
Kampüsü, F-Blok 105, Ünalın, İstanbul, Turkey
E-mail: erkan.karabekmez@medeniyet.edu.tr

ORCID

Muhammed Erkan Karabekmez:
0000-0002-0517-5227

INTRODUCTION

In the post-genomic era rapid advances in molecular biology made both possible and inevitable to evaluate multiple biological entities by using a systematic perspective. “Network biology” emerged as a new subdiscipline to meet this necessity (1). Evaluating biological systems as interacting dynamic systems by using graph theoretical tools widens the research field in life sciences.

The holistic understanding of biological networks can allow researchers to unveil disease pathways and novel drug targets. There is a significant literature around network biology applications in systems biomedicine (2).

However, conventional algorithms in graph theory has high computational complexity as the networks grow. Scientists search relevant network reduction approaches that could reduce computational run-times without disturbing the original structure (3). The need for constructing context-specific networks has also arisen from this aim (4).

There have been some efforts to construct protein complex networks in model organisms (5). The important study of Ruepp et al. compiles mammalian protein complex interactions in a database (6). The work has also shown that the number of reutilization of protein complex subunits in different protein complexes has decreasing frequency, implying that the most of the protein subunits are complex-specific. Co-expression patterns of protein complexes are also investigated for yeast (7). It has been shown that expression levels of complex subunits are slightly more correlated than random pairs and as the sizes of the complexes increase the correlation also increases. It has been shown that even for the protein complexes with low average co-expression correlation among the subunits there can exist tightly correlated sub-complexes (7).

Other co-expression studies on protein complexes unveil that some complexes have a high co-expression pattern under diverse conditions (permanent) and some have a high co-expression pattern only under certain conditions (transient) (8).

All these studies show that protein complexes have strong functional associations between their subunits, other than physical interactions. Therefore, they could be useful as a network reduction base. In this study,

human protein-protein interaction map (PPI) was constructed by using interaction data retrieved from the APID database and the comprehensive resource of mammalian protein complexes (CORUM) was used to extract protein complex data. Protein complex subunits are used to reduce the size of the global PPI map without contextualizing the map.

MATERIALS AND METHODS

The comprehensive resource of mammalian protein complexes (CORUM) was used to retrieve protein complex membership data (6) (2.7.2017 CORUM Release).

The APID database (9) that unifies PPIs from primary databases of molecular interactions –BioGRID (10), DIP (11), HPRD (12), IntAct (13), MINT (14)– was used to construct human PPI (downloaded on 5.25.2018).

The MATLAB R2018b was used for lumping procedures and topological analysis of the resulting networks. First, human PPI map and complex membership network were introduced as adjacency matrices. Secondly, redundancies of subunits were calculated. Then, using these data potential groups of subunits to lump were identified. Finally, identified groups were lumped and new indices were saved.

No ethics committee approval was required for this study.

RESULTS

The comprehensive resource of mammalian protein complexes (CORUM) covers 2,126 non-redundant hetero-dimeric protein complexes constituted of 9,802 subunits (2.7.2017 CORUM Release) excluding 89 homo-dimeric complexes. Cumulatively, 3,193 different proteins act as subunits in at least one protein complex (6).

The average protein complex size was calculated as 4.6 and each subunit was found to appear 3.07 times in different protein complexes on average.

Redundancy versus frequency analysis in the original CORUM paper (6) was repeated with the current version of the database and it has been shown that 1400 proteins exclusively appear in only one protein

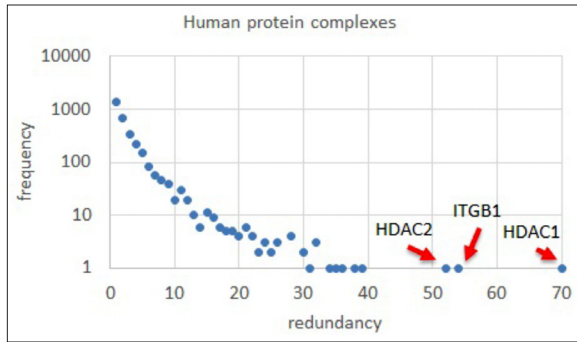


Figure 1. Redundancy vs frequency distribution of the human protein complexes

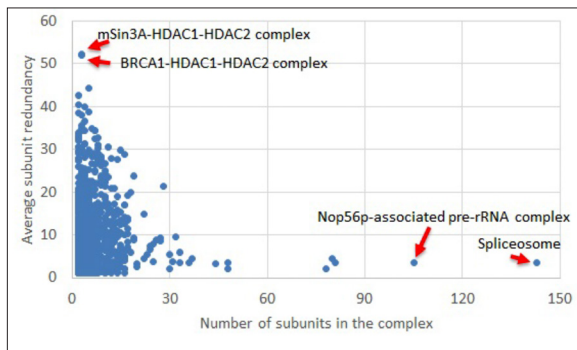


Figure 2. Average subunit redundancy vs the size of the human protein complexes

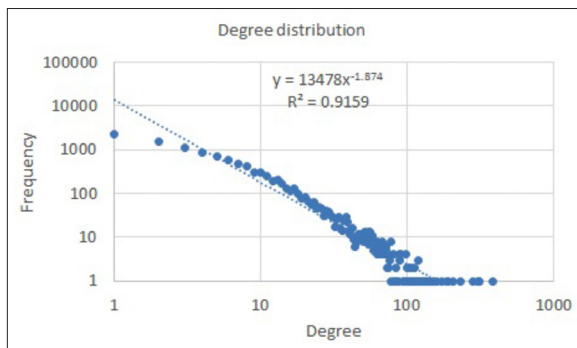


Figure 3. Degree distribution of the original human PPI network

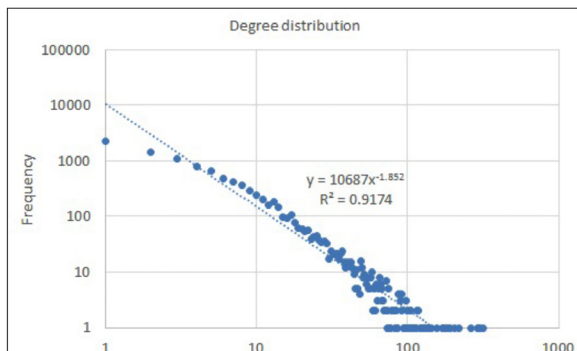


Figure 4. Degree distribution of the reduced human PPI network

complex while 695 and 344 subunits appear in two and three different protein complexes, respectively (Figure 1).

The histone deacetylase 1 (HDAC1) has the highest redundancy with appearance in 70 different protein complexes. The integrin subunit beta 1 (ITGB1) and the histone deacetylase 2 (HDAC2) follow with 54 and 52 appearances, respectively (Figure 1).

The average redundancy of subunits was analyzed with respect to the number of subunits. It was found that mSin3A-HDAC1-HDAC2 and BRCA1-HDAC1-HDAC2 protein complexes with three subunits had the highest average subunit redundancies, not surprisingly (Figure 2).

Totally 124 protein complexes, constituted of 386 novel subunits, had an average subunit redundancy of one. Initially it was decided to merge only 124 protein complexes not to cause structural deformations. The benefit seemed not to be enough. In order to go further, exclusive sub-complexes and sub-complexes that always appear together with at least two subunits were also investigated. It was revealed that, in addition to the 124 protein complexes with exclusive subunits, there were 292 protein sub-complexes made up of 1,067 subunits, either exclusive or always appearing together. For instance, a sub-complex with 48 subunits appears exclusively in 55S and 39S mitochondrial ribosomal protein complexes (Table 1).

As a result, a total of 1,453 protein subunits were decided to be lumped into 416 protein complexes/sub-complexes and the lumping was conducted in MATLAB.

The human PPI network was downloaded from APID (9) with interactions proven by at least two publications. A map of 11,199 proteins with 50,138 interactions was obtained. Degree distribution of this network was investigated and scale-free topology was confirmed (Figure 3).

In this map 248 protein complex subunits obtained from the CORUM database have no interaction while the remaining 2,945 subunits have 17,571 interactions. After eliminating the potential complexes or sub-complexes for lumping without enough interactions in this map the remaining 1,311 subunits were merged into 304 groups.

After lumping we obtained a heterogeneous map

Table 1. Numbers of exclusive or co-existing sub-complexes in human protein complexes

Size of complex /sub-complex	Number of non-redundant complexes	Number of non-redundant sub-complexes	Total number of complexes	Total number of subunits
2	65	170	235	470
3	35	53	88	264
4	11	19	30	120
5	6	18	24	120
6		8	8	48
7	1	4	5	35
8	1	2	3	24
9		3	3	27
10	2	3	5	50
11		1	1	11
12	1		1	12
13		3	3	39
14	1		1	14
15		1	1	15
16	1	1	2	32
18		1	1	18
20		1	1	20
21		1	1	21
30		1	1	30
35		1	1	35
48		1	1	48
TOTAL:	124	292	416	1453

of 9,888 proteins and 304 lumped nodes with 41,940 interactions; 78 nodes lost their all interactions and a total of 10,114 nodes remained. Total number of nodes and interactions were reduced by 9.7% and 16%, respectively. The resulting network preserves the scale-free topology (Figure 4).

Hubs with the highest connectivity were also investigated and no significant change was observed.

DISCUSSION AND CONCLUSION

We introduced a strategy to merge proteins that always exist in protein complexes together to simplify the human PPI network to save from computational cost and to highlight pathway-like patterns of the network compared to clique-like patterns. The scale-free, biologically relevant, structure of the network was preserved.

This procedure is also applicable to the drug target studies where small molecules target only a subunit of a complex. By updating drug-polypeptide interactions with lumped network indices these interactions can be preserved in further analysis with the context-specific lumped network.

Our results in the human PPI network show a 16% saving from the number of edges in the network, which corresponds to, for instance, a run-time saving of 31.2%, considering the best algorithm to calculate betweenness centralities with a complexity of $O(n^2 \log(n))$ (15).

When the speed of an algorithm becomes an issue, there are two directions in network biology—through either faster algorithms with approximate solutions or context-specific networks. When approximation or contextualization are not preferable this approach could be useful. Whenever multi-omics data are avail-

Table 2. Change in hubs by the lumping procedure

Hubs of reduced human PPI map		Hubs of original human PPI map	
Genes/Complexes/Sub-complexes	Degree	Genes	Degree
VCAM1	318	VCAM1	384
APP	302	TP53	312
EGFR	295	APP	310
TP53	290	EGFR	304
UBC	263	UBC	281
HDAC1	220	HDAC1	233
HSP90AA1	203	HSP90AA1	204
Nop56p-associated pre-rRNA complex (24)	192	ESR1	189
GRB2	185	GRB2	188
ESR1	179	EP300	174
EP300	172	YWHAZ	159
Spliceosome (32)	170	YWHAG	151
YWHAZ	156	MYC	142
YWHAG	143	BRCA1	136
MYC	138	HNRNPA1	132

able, further lumping co-expressed transient sub-complexes can also simplify the picture.

Comparative studies on topological centrality and biological centrality are also popular in the literature (16). This strategy also provides a novel insight to the centrality concept as new hubs appearing in the hub lists as complexes/sub-complexes add even deeper insight to the PPI network that was hidden before the lumping procedure.

In this study lumping protein complexes/sub-complexes was suggested to reduce the complexity of human protein-protein interaction network in order to speed up the network biology applications in medical researches. The results showed that the approach was useful in building context-specific sub-networks and increasing the efficiency of network algorithms.

Statement of Conflict of Interest

The author has no conflict of interest to declare.

REFERENCES

- Barabasi A L, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Rev Genet.* 2004;5(2):101.
- Sevimoglu T, Arga KY. The role of protein interaction networks in systems biomedicine. *Comput Struct Bio-technol J.* 2014;11(18):22–7.
- Ackermann J, Einloft J, Nöthen J, Koch I. Reduction techniques for network validation in systems biology. *J Theor Biol.* 2012;315:71–80.
- Vlassis N, Pacheco MP, Sauter T. Fast reconstruction of compact context-specific metabolic network models. *PLoS Comput Biol.* 2014;10(1):e1003424.
- Butland G, Peregrín-Alvarez JM, Li J, Yang W, Yang X, Canadien V, et al. Interaction network containing conserved and essential protein complexes in *Escherichia coli*. *Nature.* 2005;433(7025):531.
- Ruepp A, Waegle B, Lechner M, Brauner B, Dunger-Kaltenbach I, Fobo G, et al. CORUM: the comprehensive resource of mammalian protein complexes—2009. *Nucleic Acids Res.* 2009;38(suppl. 1):D497–D501.
- Liu CT, Yuan S, Li KC. Patterns of co-expression for protein complexes by size in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res.* 2008;37(2):526–32.
- Jansen R, Greenbaum D, Gerstein M. Relating whole-genome expression data with protein-protein interactions. *Genome Res.* 2002;12(1):37–46.
- Alonso-Lopez D, Gutiérrez MA, Lopes KP, Prieto C, Santamaría R, De Las Rivas J. APID interactomes: providing proteome-based interactomes with controlled quality for multiple species and derived networks. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(W1):W529–W535.
- Chatr-Aryamontri A, Breitkreutz BJ, Oughtred R, Boucher L, Heinicke S, Chen D, et al. The BioGRID

- interaction database: 2015 update. *Nucleic Acids Res.* 2014;43(D1):D470–D478.
11. Salwinski L, Miller CS, Smith AJ, Pettit FK, Bowie JU, Eisenberg D. The database of interacting proteins: 2004 update. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(suppl. 1):D449–D451.
 12. Prasad TSK, Goel R, Kandasamy K, Keerthikumar S, Kumar S, Mathivanan S, et al. Human protein reference database—2009 update. *Nucleic Acids Res.* 2008;37(suppl. 1):D767–D772.
 13. Kerrien S, Aranda B, Breuza L, Bridge A, Broackes-Carter F, Chen C, et al. The IntAct molecular interaction database in 2012. *Nucleic Acids Res.* 2011;40(D1):D841–D846.
 14. Licata L, Briganti L, Peluso D, Perfetto L, Iannucelli M, Galeota E, et al. MINT, the molecular interaction database: 2012 update. *Nucleic Acids Res.* 2011;40(D1):D857–D861.
 15. Brandes UA. Faster algorithm for betweenness centrality. *J Math Sociol.* 2001;25(2):163–77.
 16. Karabekmez ME, Kirdar B. A novel topological centrality measure capturing biologically important proteins. *Mol Biosyst.* 2016;12(2):666–73.

Hasta Şikayetlerinin Aile Hekimlerinin Defansif Tıp Davranışına Etkisi: İkincil Mağdurlar Aile Hekimleri mi?

Effects of Patient Complaints on Defensive Medicine Behavior of Family Physicians: Are Family Physicians the Second Victims?

Öz

Amaç: Çalışmamızda hasta hakları birimlerine gelen hasta şikayetlerinin aile hekimlerin defansif tıp uygulama tutumlarını nasıl etkilediğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma İstanbul'un Kadıköy ilçesinde görev yapmakta olan 209 aile hekimi ile, yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm katılımcılara Defansif Tıp Tutum Ölçeği ile kişisel özelliklerin sorgulandığı 14 soruluk bir anket uygulandı.

Bulgular: Daha önce hastalarca şikayet edilmiş olan aile hekimlerinin hem pozitif hem de negatif defansif tıp skorlarının diğer hekimlerinkinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Tartışma ve Sonuç: Meslek yaşamının ilk 10 yılında olan ve günde 60'tan fazla hasta bakan erkek aile hekimlerinin defansif tıp skorlarının diğer hekimlerinkinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Sistemde mükerrer şikayetlerin önlenmesi ve şikayetlerin önce kurum yöneticileri tarafından değerlendirilmesi hekimlerde ikincil mağduriyet oluşumunu engelleyebilir.

Anahtar Sözcükler: aile hekimleri, defansif tıp; hasta hakları; hekim-hasta ilişkisi

Abstract

Aim: In this study we aimed to assess how family doctors' attitudes toward practicing defensive medicine were affected by patient complaints made to the departments for patient rights.

Materials and Methods: The study based on face-to-face interviews included a total of 209 family doctors practicing medicine in the Kadıköy district of Istanbul. All participants were assessed using a 14-question survey including questions investigating personal characteristics and the Defensive Medicine Behavior Scale.

Results: Compared to the other participants, the family doctors who previously received patient complaints showed statistically significantly higher scores of positive and negative defensive medicine ($p < 0,001$).

Discussion and Conclusion: We observed that the male family doctors who examined more than 60 patients a day and who had professional experience of less than 10 years had higher scores of defensive medicine, compared to the other participants. Systemic preclusion of filing duplicate complaints and pre-assessment of patient complaints by the institution management can prevent the doctor becoming the second victim.

Keywords: defensive medicine; doctor-patient relationship; family doctors; patient rights

Hasan Hüseyin Mutlu¹, Hacer Hicran Mutlu², Handan Ankaralı³

- ¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı
- ² İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı
- ³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 31.03.2019

Kabul/Accepted: 15.08.2019

DOI: 10.21673/adoluklin.547289

Yazışma yazarı/Corresponding author

Hacer Hicran Mutlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merdivenköy Poliklinikleri, Kadıköy, İstanbul, Türkiye
E-posta: hicranbeyca@hotmail.com

ORCID

Hasan Hüseyin Mutlu: 0000-0001-8947-711X

Hacer Hicran Mutlu: 0000-0003-3712-0068

Handan Ankaralı: 0000-0002-3613-0523

GİRİŞ

Defansif tıp (DT), hekimlerin idari ve hukuksal yükümlülüklerden korunmak amacıyla tanı, tedavi ve izlem süreçlerinde gerçekleştirdikleri, tıbbi gereklilikle örtüşmeyen uygulamalardır (1–3). Bu uygulamaları pozitif defansif tıp (PDT) ve negatif defansif tıp (NDT) olarak ikiye ayırmak mümkündür. PDT uygulamaları için tedavi/bakım sürecinde gereğinden fazla işleme başvurulması, gereksiz ilaç reçeteleme, daha fazla kayıt tutma, gerekli olmayan görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri isteme, kontrollerin lüzumundan fazla sıklaştırılması gibi örnekler verilebilir. NDT ise, hekimin yapması gereken tıbbi işlemlerden geri durması, komplikasyon riski yüksek hastaların tedavisinden kaçınması veya hastayı malzeme/ekipman yetersizliğini bahane ederek başka bir merkeze sevk etmesi gibi davranışları içerir (4,5). DT uygulamalarının dünya genelinde yaygın olduğu, Avrupa ülkelerinde %80 oranıyla İtalya'nın, dünyada ise %98 oranıyla Japonya'nın başı çektiği bildirilmiştir (6). Ülkemizde bu oran %78,38 olarak saptanmıştır (2).

Hasta hakları, bireyin insan haklarının bir parçası olarak tanımlanmaktadır. Hasta haklarıyla ilgili yazılı düzenlemelerin tarihi Mısır'daki Hammurabi Kanunları'na kadar uzansa da modern tıpta kaydedilen ilk yasal düzenleme 1972'de ABD'de yürürlüğe giren Hasta Hakları Beyannamesi'dir (7). Ülkemizde hasta haklarıyla ilgili ilk yönetmelik 1998 yılında yürürlüğe girmiştir. 2003'te Sağlıkta Dönüşüm Reformu ile birlikte sağlık hizmetlerine ulaşabilirlik artmış, 2003'te 3,4 olan kişi başı hekime başvuru sayısı, 2016 yılına gelindiğinde 8,6'ya çıkmış ve hekimlerin iş yükü kümülatif olarak yaklaşık üç katına çıkmıştır (8–10). 2006'da hayata geçirilen aile hekimliği sistemi ile aile hekimlerinin kendilerine düşen hasta popülasyonuna hem koruyucu sağlık hizmeti hem de poliklinik hizmeti vermesi hedeflenmiştir. Sistemin işleyişini denetleyebilmek ve hasta memnuniyetini artırmak amacıyla hasta hakları kavramı öne çıkarılmış, bununla ilgili birimler (Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezi—SABİM, İl Sağlık Müdürlükleri, İlçe Sağlık Müdürlükleri ve hastanelerde bulunan Hasta İletişim Birimleri) faaliyete geçmiştir. SABİM 2003–2004 döneminde kurulmuş olup kuruluşunun ilk yılında yapılan başvuru sayısı 9.559 iken, bu sayı 2013 yılına gelindiğinde 1.5 milyonunu geçmiştir (11). Bu başvuruların tamamı şikayet

mahiyetinde olmamakla birlikte, bir yılda İstanbul Güney Kamu Hastaneler Birliği'ne bağlı 12 hastaneye yapılan SABİM başvuruları incelendiğinde, şikayet oranının %64,04 olduğu ve bu şikayetlerin de ancak %7,1'nin gerçek bir tıbbi uygulama hatasından ileri geldiği saptanmıştır (12).

Hasta başvurusu sonrasında hasta iletişim birimi tarafından hekimden konuyla ilgili yazılı bilgi istenmektedir. Hekim cevabının ardından hasta veya hasta yakını şikayetinden vazgeçmezse şikayet dosyası İlçe Sağlık Müdürlüğü Hasta Hakları Kurulu'na iletilmekte ve yapılan değerlendirmede hak ihlali olduğuna karar verilirse hekim hakkında idari soruşturma açılabilir. Sağlık hizmetlerinde hastanın yaşadığı mağduriyet birincil mağduriyet, haksız şikayetler nedeniyle sağlık çalışanlarının yaşadığı mağduriyet ikincil mağduriyet ve bu sürecin hizmetin sunulduğu kuruma verdiği zarar ise üçüncül mağduriyet olarak tanımlanmaktadır (13,14).

Çalışmamızda hasta şikayetleri sonrasında ikincil mağduriyet yaşayan hekimler ile diğer hekimlerin defansif tıp davranış ve tutumları arasında bir farklılık oluşup oluşmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, kesitsel, tanımlayıcı bir anket uygulaması olarak 2016 yılı Eylül ve Ekim aylarında İstanbul'un Kadıköy ilçesinde görev yapmakta olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 209 aile hekimi ile, yüz yüze anket yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öncesinde İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan izin (26.07.2016-0163) alınmıştır. Kullanılan anketle hekimlerin sosyodemografik özellikleri, zorunlu mali sigorta yaptırıp yaptırmadıkları, ne kadar süredir hekimlik yaptıkları, dava edilme durumları ve edilmişlerse dava sonucunda tazminat ödemeyip ödemedikleri sorgulanmıştır. PDT ve NDT tutumlarını ölçmek için Defansif Tıp Tutum Ölçeği kullanılmıştır. Anket sorularının düzenlenmesinde Likert tipi durum ölçer şıklar kullanılmıştır. Defansif Tıp Tutum Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2014 yılında Başer ve ark. tarafından yapılmıştır (15). Yanıtlardan gelen puanlardan ("Tamamen katılıyorum" [5 puan], "Çok katılıyorum" [4 puan], "Orta derece katılıyorum" [3 puan], "Az katı-

Tablo 1. Katılımcı özellikleri

		n=209	%
Akademik unvanı	Pratisyen	127	60,8
	Uzman	63	30,1
	Akademisyen	19	9,1
Cinsiyeti	Erkek	135	64,6
	Kadın	74	35,4
Haftalık çalışma süresi (saat)	0-40	75	35,9
	41-50	92	44,0
	51-60	22	10,5
	>60	20	9,6
Dava edilmiş mi?	Evet	11	5,3
	Hayır	198	94,7
Tazminat ödemiş mi?	Evet	1	0,5
	Hayır	208	99,5
Defansif tıp hakkında bilgisi var mı?	Evet	163	78,0
	Hayır	46	22,0
Şikayetler performansını olumsuz etkiliyor mu?	Evet	190	90,9
	Hayır	19	9,1
Bir günde baktığı hasta sayısı	0-20	3	1,4
	21-40	20	9,6
	41-60	49	23,4
	61-80	114	54,5
	>81	23	11,0
Hekimlik sigortası yaptırmıyor mu?	Yaptırıyor	22	10,5
	Yaptırıyor	187	89,5

lıyorum” [2 puan], “Hiç katılmıyorum” [1 puan]) elde edilen toplam puanlar, “Çok iyi” (60–80 puan), “İyi” (47–56 puan), “Orta” (35–44 puan) ve “Zayıf” (23–32 puan) şeklinde sınıflandırılarak katılımcıların DT tutumları derecelendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (v. 25) kullanılarak yüzdelik dağılımlar hesaplanmıştır. Ki-kare testinde $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sayısal değerler için ANOVA gerçekleştirilmiş ve anlamlı olanlarda Somer d değeri hesaplanmıştır. DT ölçeğinde yer alan toplam 14 soru için Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0,855 olarak tespit edilmiştir (PDT tutum soruları için 0,738; NDT tutum soruları için 0,850). Bu sonuçlar ölçeğin iç tutarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir.

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 220 aile hekimine ulaşılmış, ancak 209 aile hekimi anketi tamamlamıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $36,97 \pm 9,19$ yıl olup %64,6’sı ($n=135$) erkek, %35,4’ü ($n=74$) kadındı. Hekimlerin akademik

unvanları incelendiğinde %60,8’inin ($n=127$) pratisyen hekim, %30,1’inin ($n=63$) uzman hekim, %9,1’inin ($n=19$) ise akademisyen olduğu görüldü. Hekimlerin %36,8’i ($n=77$) son bir yıl içinde hastalarca şikayet edildiğini beyan etti (Tablo 1).

Katılımcıların %64,1’nin ($n=134$) haftada 40 saatten fazla, %35,9’nun ($n=75$) ise 40 saatten az çalıştığı belirlenmiştir. On bir (%5,3) hekimin meslek yaşamı boyunca en az bir defa dava edildiği ve 1 hekimin de (%0,5) bu süreç sonunda tazminat ödemediği anlaşılmıştır. Katılımcıların %78’i ($n=163$) DT hakkında bilgi sahibi olduğunu, %90,9’u ($n=190$) hasta şikayetlerinin günlük performansını olumsuz etkilediğini belirtmiştir. Katılımcıların %89,5’inin ($n=187$) zorunlu hekimlik sigortası yaptırmış olduğu anlaşılmıştır (Tablo 1).

Son bir yıl içinde hasta iletişim birimi tarafından kendisinden bilgi istenen aile hekimlerinin oranı Tablo 2’de verilmiştir. Son bir yıl içinde hasta iletişim birimine pratisyen hekimler hakkında gelen şikayet sayısının uzman hekimler hakkındakilerden daha fazla olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,001$). Akademisyen hekimler incelendiğinde hasta iletişim birimine şikayet edilen ve

Tablo 2. Hasta şikayetlerinin katılımcı özellikleriyle ilişkisi

	Hasta şikayeti				p	
	Evet		Hayır			
	%	%	%	%		
Unvan	Pratisyen	63	81,8	64	48,5*	0,001
	Uzman	10	13,0	53	40,2*	
	Akademisyen	7	5,2	15	11,4	
	Toplam	77	36,8	132	63,16	
Haftalık çalışma saati	0-40	26	33,8	49	37,1	0,603
	41-50	33	42,9	59	44,7	
	51-60	11	14,3	11	8,3	
	>60	7	9,1	13	9,8	
Dava edilme	Evet	2	2,6	9	6,8	0,187
	Hayır	75	97,4	123	93,2	
Tazminat ödeme	Evet	1	1,3	0	0,0	0,633
	Hayır	76	98,7	132	100,0	
Defansif tıp hakkında bilgi	Evet	68	88,3	121	91,7	0,426
	Hayır	9	11,7	11	8,3	
Performansa olumsuz etki	Evet	75	97,4	115	87,1	0,013
	Hayır	2	2,6	17	12,9	
Hekimlik sigortası	Yaptırmıyor	3	3,9	18	13,6	0,035
	Yaptırıyor	74	94,8	114	86,4	
Günlük hasta sayısı	0-20	2	2,6	1	0,8	0,019
	21-40	1	1,3	19	14,4*	
	41-60	17	22,1	32	24,2	
	61-79	49	63,6	65	49,2*	
Cinsiyet	Erkek	57	74,0	78	59,1	0,029
	Kadın	20	26,0	54	40,9	

* Son bir yıl içinde şikayet edilen hekimlerin diğer hekimlerden farkı anlamlıdır.

edilmeyen hekimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Ankete verilen cevaplara göre, son bir yıl içinde şikayet edilen ve bu konuda kendilerinden bilgi istenen hekimlerin performanslarının diğer hekimlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede olumsuz etkilendiği belirlenmiştir (p=0,013) (Tablo 2).

Zorunlu mali hekimlik sigortası yaptıran oranının, son bir yıl içinde haklarındaki şikayetlere cevap yazan aile hekimlerinde anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir (p=0,019). Hekimlerin günlük muayene sayısı arttıkça, haklarındaki şikayet sayısının da anlamlı şekilde arttığı görülmüştür (p=0,035). Erkek aile hekimlerinin kadın aile hekimlerinden daha fazla şikayet edildiği saptanmıştır (p=0,029) (Tablo 2).

Hasta iletişim birimine şikayet edilen aile hekimlerinin yaş ortalamasının 34,92±9,36 olduğu ve bunun haklarında şikayet olmayan hekimlerin yaş ortalamasından (38,17±8,92) anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (p=0,014). Şikayet edilen aile hekimlerinin

hekimlik sürelerinin anlamlı şekilde daha kısa olduğu gözlenmiştir (p=0,016). Bu ilk gruptaki hekimlerin hem PDT hem de NDT puanlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (PDT, p=0,001; NDT, p=0,001) (Tablo 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Defansif tıbbın temel nedeni hekimlerin malpraktisten korunma çabası olsa da, farklı çalışmalarda hastaların şikayet etme olasılığının da bu türden uygulamalara eğilimi artırdığı gösterilmiştir (16,17). Hasta şikayetleri hastaların beklentileri, yaşadıkları ve ihtiyaçları hakkında kurumsal yönetime bilgi sağlamakta, sistemin hatalı noktalarının tespitinde ve düzeltilmesinde önemli rol oynamaktadır. Hasta şikayetlerinin hekimin çalıştığı kurumun yönetimine iletilmesinin ve çözüme kavuşturulmasının hem hekimlerde ikincil mağduriyeti hem de gelecekte aynı konudaki şikayetleri azaltacağı kanısındayız.

Tablo 3. Hasta şikayetlerinin defansif tıpla ilişkisi

	Hasta şikayeti				P
	Evet		Hayır		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş	34,92	9,36	38,17	8,92	0,014
Hekimlik süresi (yıl)	9,36	9,04	12,50	8,94	0,016
PDT	3,44	0,64	3,06	0,59	0,001
NDT	3,65	0,93	3,05	0,87	0,001

SS: standart sapma

Aile Hekimliği Kanunu'na göre, her aile hekimliği birimine en fazla 4.000 kişi kayıt yaptırabilmektedir. Hekimin bu popülasyona hem koruyucu sağlık hizmeti hem de poliklinik hizmeti vermesi beklenmektedir. Çeşitli çalışmalarda aile hekimlerinin günde ortalama 60-73,5 hastaya poliklinik hizmeti verdiği bildirilmiştir (18,19). Bizim çalışmamızda da aile hekimlerinin hasta muayenesine ortalama 6-8 dakika ayırabildiği gözlemlenmiştir. Hekimlerin hasta sayısındaki artışla beraber daha fazla hasta şikayetiyle karşılaştığını ve DT skorlarında artış olduğunu saptadık. Aile hekimliği birimlerine kayıtlı hasta sayısının azaltılması, hasta muayene süresini artırarak hasta şikayetlerinin azalmasını sağlayabilir (20).

Literatürde haksız hasta şikayetleri sonrası birinci basamakta çalışan hekimlerde utanç, kızgınlık gibi duygularda artış olduğu, bu şikayetler sonrasında ceza alan hekimlerin hem PDT hem NDT uyguladıkları belirtilmektedir (14,21). Literatürle uyumlu olarak, biz de şikayet edilen aile hekimlerinin hem PDT hem de NDT puanlarının diğer hekimlerinkine kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemledik. En yaygın DT uygulamasının "ayrıntılı kayıt tutma" olduğunu tespit ettik. Halihazırda hastaya ayrılabilir poliklinik süresi zaten kısıtlı iken, bu sürenin amacı dışında kullanılması hasta memnuniyetinin azalmasına ve şikayetlerin daha da artmasına neden olacaktır. Bu nedenle hasta şikayetlerinin bir filtrelemeden geçirilmesi, farklı birimlere yapılan mükerrer şikayetlerin ve hekimle ilgili olmayan şikayetlerin hekime ulaşmadan önce elimine edilmesi gerekmektedir.

DT kadın hastalıkları, genel cerrahi ve beyin cerrahisi gibi riskli branşlarda daha yaygınsa da, aile hekimliğinde de söz konusudur (22,23). Hasta şikayetlerinin kadın hekimlerden çok erkek hekimlerle ilgili olduğu

gösterilmiştir (24). Biz de erkek aile hekimlerinin hastalarca daha fazla şikayet edildiklerini ve bunun sonucu olarak DT skorlarının da kadın meslektaşlarına göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bu durum kadın hekimlerin hastalarına daha fazla zaman ayırması ve erkek meslektaşlarına göre iyi iletişim kurmaları ile açıklanabilir (25).

Hekimlik mesleğinin ilk on yılında olan ve birinci basamakta çalışan hekimlerin daha fazla şikayeti edildiği bilinmektedir (24). Mesleğe yeni başlayan bu hekimlerde hem PDT hem de NDT tutum puanlarının deneyimli hekimlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (26,27). Katılımcıların yaşlarını incelenen çalışmada, şikayet edilen hekimlerin yaş ortalamasının diğer hekimlere kıyasla daha düşük olduğunu ve yaş ilerledikçe hekimlerin DT ölçek puanlarında azalma olduğunu gözlemledik. Bunun deneyimsiz hekimlerin mesleki bilgi, beceri ve iletişim eksikliklerinden ileri geldiğini düşünmekteyiz. Hekimlerin mesleki ve akademik ilerlemeleri ile beraber iletişim becerilerini de zaman içinde geliştirdikleri saptanmıştır (28,29). Özellikle asistan hekimlerin uzmanlık eğitimleri boyunca tecrübeli hekimlerle çalışmasının mesleki ve iletişim becerilerinin gelişimine olumlu etki edeceğini düşünmekteyiz.

Uzayan çalışma saatleri hekimlerin sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bu etkiler bazı psikosomatik bozukluklar ile depersonalizasyon, duygusal tükenmişlik ve depresyon olarak sıralanabilir (30). Yanı sıra, haksız hasta şikayetleri sonrasında hekimlerde bazı psikosomatik hastalıkların, depresyon, kalp hastalıkları ve intihar düşüncelerinin arttığı gösterilmiştir (31). Çalışmamızda haftada 40 saatin üstünde ve altında çalışma arasında şikayet edilme açısından anlamlı bir fark saptamadık; ancak bu hekimlere ait DT ölçek puanlarının diğer hekimlerinkine daha yüksek olduğunu gördük. Fazla çalışma ve uzun nöbetler hekimlerin sağlığını hem direkt hem de indirekt olarak etkilemektedir. Kurumsal organizasyon ve koordinasyon eksikliklerinden kaynaklanan hasta şikayetlerinin yönetimce değerlendirilmesi ve çözülmesi hekim sağlığının korunmasına katkıda bulunacaktır (20).

Ülkemizde cerrahi ve dahili branş hekimlerinin dava edilme oranının %10,5-12,3 olduğu gösterilmiştir (2,26). İsrail'de yapılan bir çalışmada aile hekimlerinin %18'inin meslek hayatları boyunca en az bir defa

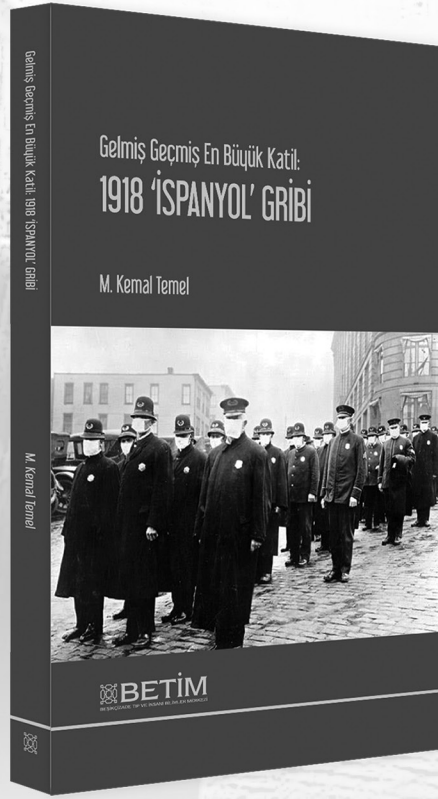
malpraktis nedeniyle dava edildikleri bildirilmektedir (32). Diğer bir çalışmada ise aile hekimlerinin yaklaşık %5'inin, cerrahi branş hekimlerinin %20'sinin ve diğer uzmanlık alanlarındaki hekimlerin de %7'sinin her yıl bir malpraktis davası ile karşılaştıkları saptanmıştır (22). Katılımcılarımızın dava edilme oranlarının dünya ortalamalarından daha düşük olduğunu gözlemledik. Bunun ülkemizde dava süreçlerinin uzun sürmesinden ve hasta ve yakınlarının hukuki süreçler hakkında yeterince bilgi sahibi olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, Türkiye'de ve tüm dünyada genel olarak hekimlerin DT eğilimi yıllar içinde giderek güçlenmiştir. Çözüm için buna neden olan faktörlerin bilinmesi ve önlemler alınması çok önemlidir. Çalışmamızda aile hekimlerinde erkek cinsiyet, meslek yaşamının ilk yıllarında olma, bir günde bakılan hasta sayısının ≥ 60 olması ile hastalardan gelen şikayet sayısı arasında bir paralellik olduğu ve bu hekimlere ait DT tutum puanlarının diğer hekimlerinkinden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Mesleğe yeni başlayan hekimlere hasta şikayetlerini yönetme konusunda mentor hekimlerce iletişim eğitimi verilmesinin faydalı olacağı kanısındayız. Ayrıca sistemde mükerrer şikayetlerin önlenmesi ve şikayetlerin önce kurum yöneticileri değerlendirilmesi hekimlerde ikincil mağduriyet oluşumunu engelleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz K, Polat O, Kocamaz B. Defansif tıp uygulamalarının hukuksal açıdan incelenmesi. *Türkiye Adalet Akademisi Derg.* 2014;5(16):19.
2. Aynacı Y. Hekimlerde Defansif (Çekinik) Tıp Uygulamalarının Araştırılması [tıpta uzmanlık tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
3. Başer A, Kolcu G, Çiğirgil Y, Kadıncız B, Öngel K. İzmir Karşıyaka ilçesinde görev yapan aile hekimlerinin defansif tıp uygulamaları ile ilgili görüşlerinin değerlendirilmesi. *Smyrna Tıp Derg.* 2014;3:16–24.
4. Studdert DM, Mello MM, Sage WM, DesRoches CM, Peugh J, Zapert K, ve ark. Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. *JAMA.* 2005;293(21):2609–17.
5. Kessler D, McClellan M. Do doctors practice defensive medicine? *Q J Econ.* 1996;111(2):353–90.
6. Yeşiltaş A, Erdem R. Defansif tıp uygulamalarına yönelik bir derleme. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Derg.* 2018;10(23):137–50.
7. Önal G. Hasta haklarının anatomisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg.* 2012;3(1):7–14.
8. Erol H, Özdemir A. Türkiye'de sağlık reformları ve sağlık harcamalarının değerlendirilmesi. *Sosyal Güvenlik Derg.* 2014;4(1):9–34.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı, 2003. Erişim: www.saglik.gov.tr/TR,11593/temel-saglik-hizmetleri-genel-mudurlugu-calisma-yilligi-2003.html (erişildi: 1.6.2018).
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2016 2016. Erişim: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/13183,sy2016turkcepdf.pdf?0> (erişildi: 1.6.2018).
11. TBMM. Prof. Dr. Özcan Yeniçeri'nin SABİM yapılan başvurularla ilgili Türkiye Büyük Millet Meclisi'ndeki 7/54903 sayılı soru önergesi. Erişim: <http://www.tbmm.gov.tr/d24/7/7-54903sgc.pdf> (erişildi: 1.6.2018).
12. Akgül N, Palteki T, Şimşek E, Bayram M, Erkan I, Ulutin. Bir grup kamu hastanesine ait Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezi Şikayet başvurularının incelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Health Sci.* 2016;1(1):1–7.
13. Scott SD, Hirschinger LE, Cox KR, McCoig M, Brandt J, Hall LW. The natural history of recovery for the health-care provider "second victim" after adverse patient events. *BMJ Quality & Safety.* 2009;18(5):325–30.
14. Laarman BS, Bouwman RJ, de Veer AJ, Hendriks M, Frieler RD. How do doctors in the Netherlands perceive the impact of disciplinary procedures and disclosure of disciplinary measures on their professional practice, health and career opportunities? A questionnaire among medical doctors who received a disciplinary measure. *BMJ Open.* 2019;9(3):e023576.
15. Başer A, Kolcu B, İnci M, Kolcu G, Gök Balcı U. Defansif Tıp Uygulamaları Tutum Ölçeği'nin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği: ön çalışma. *İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Derg.* 2014;24(2):99–102.
16. Summerton N. Trends in negative defensive medicine within general practice. *Br J Gen Pract.* 2000;50(456):565–6.
17. Summerton N. Positive and negative factors in defensive medicine: a questionnaire study of general practitioners. *BMJ.* 1995;310(6971):27–9.
18. Tuncal AN, Köroğlu G, Atasoylu G, Sertel M, Tay Z. Manisa ilinde aile hekimlerinin 2011 yılındaki iş yükü ve insan gücünün değerlendirilmesi. *Türkiye Aile Hekimliği Derg.* 2014;18(1):5–15.
19. Türk YZ, Çetin M, Fedai T. Genç hekimlerde çalışma

- yaşam kalitesinin belirleyicileri. Sağlık Bilimleri Derg. 2012;21(3):172–81.
20. Akman M. Türkiye’de birinci basamağın gücü. Türkiye Aile Hekimliği Derg. 2014;18(2):70–8.
 21. Cunningham W, Dovey S. The effect on medical practice of disciplinary complaints: potentially negative for patient care. N Z Med J. 2000;113(1121):464–7.
 22. Jena AB, Seabury S, Lakdawalla D, Chandra A. Malpractice risk according to physician specialty. N Engl J Med. 2011;365(7):629–36.
 23. Frakes M. Defensive medicine and obstetric practices. J Empirical Legal Stud. 2012;9(3):457–81.
 24. Kristiansen IS, Forde OH, Aasland O, Hotvedt R, Johnsen R, Forde R. Threats from patients and their effects on medical decision making: a cross-sectional, randomised trial. Lancet. 2001;357(9264):1258–61.
 25. Roter DL, Hall JA, Aoki Y. Physician gender effects in medical communication: a meta-analytic review. JAMA. 2002;288(6):756–64.
 26. Göçen Ö, Yılmaz A, Aslanhan H, Celepkolu T, Tuncay S, Dirican E. Assistant physicians knowledge and attitudes about defensive medical practices, work-related stress and burnout levels. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2018;12(2):77–87.
 27. Catino M. Why do doctors practice defensive medicine? The side-effects of medical litigation. Safety Sci Monit. 2011;15(1):1–12.
 28. Levinson W, Roter DL, Mullooly JP, Dull VT, Frankel RM. Physician–patient communication: the relationship with malpractice claims among primary care physicians and surgeons. JAMA. 1997;277(7):553–9.
 29. Karadağ M, Oğuz I, Cankul İH, Abuhanoğlu H. Hekim ve hemşirelerin iletişim becerilerinin değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Derg. 2015;17(1):160–79.
 30. Erol A, Saricicek A, Gülseren Ş. Asistan hekimlerde tükenmişlik: iş doyumunu ve depresyonla ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Derg. 2007;8(4):241–7.
 31. Bourne T, Wynants L, Peters M, Van Audenhove C, Timmerman D, Van Calster B, ve ark. The impact of complaints procedures on the welfare, health and clinical practise of 7926 doctors in the UK: a cross-sectional survey. BMJ open. 2015;5(1):e006687.
 32. Asher E, Greenberg-Dotan S, Halevy J, Glick S, Reuve-ni H. Defensive medicine in Israel—a nationwide survey. PLoS ONE. 2012;7(8):e42613.



Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 'İSPANYOL' GRIBİ

M. Kemal Temel

“...İnsanlar gripten pek korkmuyordu; daha çok yaşlıları öldürdüğü düşünülen grip, toplum düzenini bozmadan sürüp giden mutat bir dert olarak görülüyordu. Ne var ki 1889 pandemisi gribin artık ne denli hızlı yayılabileceğinin bir işaretiydi; pandemi daha tehlikeli bir tür virüsten kaynaklanmış olsaydı, sonuçlar çok daha ciddi olabilirdi. Ve 1918’de bu daha tehlikeli tür geldi.”

BETİM Tez Serisi, BETİM’in akademik faaliyet alanlarına uygun, nitelikli lisansüstü tezlerin basımının hedeflendiği özel bir yayın serisidir. Bu serinin ilk kitabı olarak 2015’te, İstanbul Tıp Fakültesi’nden Dr. M. Kemal Temel’in yüksek lisans tezinden yola çıkarak yazmış olduğu Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 “İspanyol” Gribi adlı eseri yayımlamış bulunmaktayız.

BETİM KİTAPLIĞI

Transient Hematuria in an Adolescent Male Treated with Increased Doses of Methylphenidate

Artan Dozda Metilfenidat ile Tedavi Edilen Bir Erkek Ergende Oluşan Geçici Hematüri

Abstract

In this report we presented the case of an adolescent male who noticed bloody spots on his underwear after the dose increase during his osmotic-controlled release oral delivery system-methylphenidate (MPH) treatment. This symptom disappeared when the MPH treatment was discontinued, was not reported with atomoxetine monotherapy, but reoccurred with combination treatment using atomoxetine and increased doses of immediate-release MPH. We discussed the clinical picture and the possible pathophysiological mechanisms for this adverse effect.

Keywords: hematuria; methylphenidate; adverse effect

Öz

Bu yazıda, ozmotik kontrollü salınım oral uygulama sistemi-metilfenidat (MF) tedavisindeki doz artırımının ardından iç çamaşırında kanlı lekeler fark eden bir erkek ergen sunulmuştur. Bu belirti, MF tedavisinin kesilmesiyle kaybolmuş, atomoksetin monoterapisi ile ortaya çıkmamış, ancak atomoksetin ve artırılmış dozdaki hızlı salınımlı MF kombinasyonu ile yeniden ortaya çıkmıştır. Bu klinik tablo ve olumsuz etkinin olası patofizyolojik mekanizmaları tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: hematüri; metilfenidat; yan etki

Zeynep Nur Gulle, Murat Coskun

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine

Received/Geliş : 27.03.2019
Accepted/Kabul: 24.06.2019

DOI: 10.21673/anadoluklin.545744

Corresponding author/Yazışma yazarı

Zeynep Nur Gulle

Tahtakale Mahallesi, Süleymaniye
Takvimhane Cad. 19, 34116 Fatih, Istanbul,
Turkey
E-mail: zeynepnur.gulle@gmail.com

ORCID

Zeynep Nur Gulle: 0000-0001-8497-9778
Murat Coskun: 0000-0002-4808-5870

INTRODUCTION

Methylphenidate has been the first line psychopharmacological treatment in children as well as in adolescents with ADHD, and results in significant improvement in 70 to 80% of the affected children. Nausea, decreased appetite, weight loss, and sleep disturbances are among the most frequently reported adverse effects during treatment with MPH (1). Besides these common adverse effects, MPH has also been reported to cause some unusual adverse effects, such as hallucinations, hypersexuality and inappropriate sexual behaviors, priapism, skin eruptions, excessive menstrual bleeding, obsessive-compulsive symptoms, gynecomastia, hyperhidrosis, painful muscle cramps, and cholelithiasis (2–8). However, as far as we know there is no reported case of hematuria associated with MPH in children and adolescents with ADHD. Therefore, our case seems to be a first case in the literature on MPH treatment-related hematuria.

CASE

An 18-year-old male had been diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) inattentive presentation and special learning disorder and followed up since the age of eight. He had been under osmotic-controlled release oral delivery system (OROS) MPH (18–54 mg/day) treatment for almost 10 years, with considerable improvement in his ADHD symptoms. Although he generally tolerated OROS-MPH well, he reported some level of decreased appetite and emotionality. He had been taking OROS-MPH (54 mg/day) for the last two years, although he did not receive medication during summer holidays. His weight and height were 58 kg and 171 cm when his OROS-MPH treatment was initiated. He started to report occasional bloody spots (approximately 4x4 cm in size) on the front side of his underwear after the OROS-MPH dose was increased to 54 mg/day. He reported no blood while or just after urinating, but seeing bloody spots the next time he went to the toilet. He also reported occasional difficulty and burning sensation during urination in the first month of the OROS-MPH treatment. However, while the burning sensation and difficulty disappeared in time, he continued to report bloody spots. During ten months of OROS-

MPH (54 mg/day) treatment, he reported bloody spots almost 20 times. At two different times he underwent detailed medical examinations, including urinary system ultrasonography, X-rays, complete urine and blood analyses, and bleeding tests, which revealed no clear reason for the spots. The symptoms of difficulty and burning sensation during urination were absent at the time of the first medical evaluation, during which no significant problem was recorded, and depending on his medical history it was thought that the patient might have developed urinary tract infection. Despite the lack of clinical or laboratory evidence, antibiotic treatment was recommended, but the patient's parents did not comply after consulting another doctor. The parents confirmed the bloody spots on the patient's underwear and several photos of them seen by clinicians. Interestingly, the patient did not report any spot during the two-month medication-free period in his summer holiday. During the school term he received OROS-MPH treatment (27 mg/day) again. He did not report any bloody spot during the two months when he took OROS-MPH at 27 mg/day. However, he restarted to report bloody spots when the dose was increased to 54 mg/day. He continued to be treated with OROS-MPH (54 mg/day) for 6 months, with bloody spots appearing once or twice a month. He was then referred to another urologist, who could reveal no significant underlying pathology. Despite the fact that his ADHD symptoms showed substantial improvement with MPH, the patient was recommended to switch to atomoxetine. His treatment with atomoxetine was initiated at a dose of 25 mg/day, which was titrated up to 80 mg/day five months later. He was advised to continue his medication during the summer holiday as well. He generally tolerated atomoxetine well, with no report of bloody spots during eight months of treatment with atomoxetine (25–80 mg/day). However, he reported some attention problems during schooltime, particularly during the exams. He was then advised to take immediate-release (IR) MPH (10 mg) once or twice a day in combination with atomoxetine (80 mg/day). He reported no bloody spots during the one month when he was on atomoxetine (80 mg) and IR MPH (20 mg) combination treatment. However, he reported, three times in ten days, bloody spots on his underwear when he took IR MPH at 40 mg/day during his exam period.

He was advised to decrease the dose to a maximum of 20 mg/day. During the three-month follow-up period he reported no spot with atomoxetine (80 mg) and IR MPH (10–20 mg) combination treatment. Previously he did not have any significant medical problem and did not use any drug or herbal medicine. His blood pressure and pulse were within normal limits in different measurements performed while he was on and off medication. There was no history of genital trauma that might cause such symptoms. The patient and his parents gave verbal assent and consent for the publication of this paper.

DISCUSSION

MPH is generally well tolerated with several frequent side effects that are generally transient and do not require discontinuation of the treatment (1). However, as mentioned previously, a number of adverse effects have also been reported with MPH in children and adolescents with ADHD. As far as we know, there is no report of MPH-related hematuria in the literature. In this report we presented the case of an adolescent male who developed hematuria while under treatment with MPH. It is important to note that hematuria in this case occurred after the MPH dose was increased to 54 mg/day and that the symptoms improved during the medication-free periods. Given the fact that hematuria reoccurred after the dose was re-increased to 54 mg/day and did not occur during eight months of ATX monotherapy and then reoccurred with ATX and MPH combination treatment, we can suggest that the hematuria in this case was linked with the MPH treatment as the medical investigations could not reveal another reason. Causality assessment using the Naranjo Adverse Drug Reaction Scale revealed a score of 7, showing probable causality (9).

Bleeding problems have been reported as a common cause of macroscopic hematuria (10). MPH has been reported as a possible cause of thrombocytopenia that may cause any type of bleeding (11). One possible mechanism is that OROS-MPH might have caused or triggered hematuria in this case by causing a kind of bleeding diathesis such as thrombocytopenia (11). However, the patient had no history of abnormal bleeding and his hemogram and bleeding tests during

the OROS-MPH treatment were normal. For this reason, we believe that the hematuria in our case was not related to a bleeding abnormality. Another possible reason is hypertension as OROS-MPH has been associated with increased blood pressure through central dopaminergic and peripheral noradrenergic actions (12,13). However, the patient's blood pressure was seen to be within normal limits in different measurements performed while he was on or off medication, which indicates that this is not the mechanism of the MPH-related hematuria developed in this case. Penile trauma is another possibility in such cases, but we excluded this cause as there was no history of genital trauma (10). A review of the literature on drug-induced hematuria showed that macroscopic hematuria might be the result of dryness in or injury to the urinary tract mucosa (14,15). There are several case reports of hematuria following isotretinoin and carboplatin use, possibly due to such dryness or injury, respectively. Hematuria in these cases was considered to be drug-related as other possible causes were excluded in the light of detailed medical history and laboratory workup (14,15). It is possible that MPH caused hematuria in our case via these mechanisms as various possible factors and causes were investigated and excluded at several different occasions. However, despite the strong causal link between OROS-MPH and hematuria in our case, it is unclear through which pathophysiological mechanisms OROS-MPH might have caused this adverse effect. Whatever the underlying pathophysiological mechanism, such unusual adverse effects can pose significant distress to the patients and their parents, complicating treatment compliance. Clinicians treating children with ADHD should be familiar with rare MPH treatment-related side effects.

REFERENCES

1. Green WH. Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology, 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Coskun M, Zoroglu S. Tactile and visual hallucinations in a child with methylphenidate and fluoxetine combination. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(6):723–5.
3. Coskun M, Zoroglu S. A report of two cases of sexual side effects with OROS methylphenidate. *J Child Ado-*

- lesc Psychopharmacol. 2009;19(4):477–9.
4. Coskun M, Adak I. Excessive and frequent menstrual bleeding with methylphenidate in an adolescent girl with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(5):637–9.
 5. Coskun M. Methylphenidate induced obsessive-compulsive symptoms treated with sertraline. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2011;21(3):274.
 6. Coskun M, Adak I, Akaltun I. Bilateral gynecomastia in a preadolescent boy while under treatment with methylphenidate and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(4):537–8.
 7. Coskun M, Kaya I. Painful muscle cramps possibly associated with withdrawal from methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(7):658–9.
 8. Adak I, Coskun M. Symptomatic cholelithiasis associated with combined use of methylphenidate and fluoxetine in an otherwise healthy adolescent girl. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2017;27(1):101.
 9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45.
 10. Avellino GJ, Bose S, Wang DS. Diagnosis and management of hematuria. *Surg Clin North Am.* 2016;96(3):503–51.
 11. Kuperman AA, Yaniv I, Stahl B, Tamary H. Methylphenidate as a possible cause of thrombocytopenia. *Ann Pharmacother.* 2003;37(7–8):1146.
 12. Prabhuswamy M, Srinath S, Girimaji S, Seshadri S. Methylphenidate and hypertension. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(6):805–6.
 13. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, et al. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology.* 2003;166(3):264–70.
 14. Yesilkaya B, Alli N, Artuz RF, Ulu E, Kartal D, Cinar SL. The frequency of hematuria in acne vulgaris patients during isotretinoin treatment. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(1):74–6.
 15. Taj A, Vijendra D, Shafiq Q, Mohamed I. Carboplatin-induced hematuria in a patient of breast carcinoma. A case report. *Am J Ther.* 2011;18(6):e269–e270.

Hayvan Deneylerinde Verimliliği Artıracak Deneysel Tasarımları ve Denek Sayısı

Experimental Designs and Sample Sizes for Increased Efficiency in Animal Experimentation

Öz

Hayvanlar üzerinde yürütülen deneysel araştırmalar bilimin en temel aşamasıdır. İnsanlar ve hayvanlar (özellikle memeliler) arasındaki anatomik ve fizyolojik benzerlikler araştırmacıları yeni tedavileri önce hayvan modelleri üzerinde değerlendirmeye sevk ettiği için, bu tip deneyler insan sağlığı ile ilgili bilimsel araştırmalarda da hayati önem arz etmektedir. Buna karşın hayvanların yanlış uygulama veya eksik planlama gibi nedenlerle gereksiz yere telef edilmesi şiddetle karşı çıkılan bir durumdur. Deneysel araştırmalardan etkin bir şekilde yararlanabilmek ve etik ihlallerin önüne geçebilmek için planlama aşamasında dikkat edilmesi gereken birçok husus mevcuttur. Bu çalışmada, bu gibi hususlar ana hatlarıyla ortaya konmuş ve uygun denek sayısını belirlemede araştırmacılara yardımcı olabilecek çeşitli metodolojilerden bahsedilmiştir. Ayrıca yaygınca kullanılmayan, ancak hayvan deneylerinde denek sayısını ve maliyeti en aza indirebilecek ve iç ve dış geçerliliği artıracak deneysel tasarımlarına değinilmiştir. Son olarak, hayvan deneylerinin aynı materyal ile tekrarlanmasının ve metaanalizlerle değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: deney tasarımları; hayvan deneyleri; hayvan modelleri; örneklem genişliği; randomizasyon

Abstract

Animal experimentation is the most fundamental stage of science. Such trials are also crucial in the scientific research for human health as the anatomical and physiological similarities between humans and animals (particularly mammals) lead researchers to try new treatments first on animal models. However, wasteful use of animals due to reasons like malpractice and poor planning has led to heavy criticism. There are many issues that should be taken into consideration during the planning phase in order to make effective use of experimental research and prevent ethical violations. This study outlines such issues and discusses various methodologies that can help researchers in determining the appropriate sample size. It also touches on uncommon experimental designs that are capable of minimizing costs and sample sizes and increasing internal and external validity in animal experimentation. Finally, importance of repeating animal tests with the same materials and their evaluation by meta-analysis is highlighted.

Keywords: animal experimentation; animal models; experimental design; randomization; sample size

Handan Ankaralı¹, Seyit Ankaralı²

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Geliş/Received : 22.04.2019
Kabul/Accepted: 22.05.2019

DOI: 10.21673/anoloklin.556640

Yazışma yazarı/Corresponding author

Handan Ankaralı
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
E-posta: handanankarali@gmail.com

ORCID

Handan Ankaralı: 0000-0002-3613-0523,
Seyit Ankaralı: 0000-0003-3752-0846

GİRİŞ

Deney (laboratuvar) hayvanlarının kullanımı bilimin gelişiminde hayati bir rol oynamaktadır. Bu hayvanlar, çeşitli biyolojik ve genetik araştırmalarda, tıbbi müdahale araştırmalarında, ilaç araştırmalarında, davranış modellerinde ve eğitim alanlarında sonuçları insanlara genellemek amacıyla kullanılmaktadır. Geçmişten günümüze bu araştırmalar, yeni ilaç ve tıbbi araçların geliştirilmesi için kilit çalışmalar olarak önemini korumaktadır (1). Böylece insana özgü sorunların çözümünde, ortaya çıkabilecek risk minimize edilmektedir. Ancak insan sağlığını iyileştirirken ve hayat kalitesini artırırken hayvan haklarını gözetmeye ve verilecek zararın en az olmasına azami ölçüde dikkat etmek gerekir. Bu nedenle hayvan deneylerinin planlama aşamasında standartlar geliştirilmeli, tekrarlanabilirliği sağlayacak şeffaflıkta denemeler düzenlenmeli ve bilim dünyasında yaygın olarak kullanılan kılavuzlar takip edilmelidir (*ARRIVE—Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments* ve *GSPC—Gold Standard Publication Checklist*).

DENEYSSEL ARAŞTIRMALARDA PLANLAMA

Bilimsel araştırmalarda planlama, en önemli aşamadır. Planlama sürecinin titizlikte ele alınması ve çalışmayı yapıyor muşcasına detaylı olarak düşünülmesi ve gerektiğinde B, C planlarının oluşturulması büyük önem taşır. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmaların standardize edilebilmesi için daha planlama aşamasında, çalışmanın amacına göre seçilecek biyolojik hayvan modeline, kullanılacak hayvan türüne, yöntemlere, denek sayısına ve en az denekle en etkili sonuca ulaşmayı sağlayacak deney tasarımına karar verilmelidir. Ayrıca uyulması gereken etik ilkeler ile (istenmeyen etkilere göre standardizasyonu sağlamak için) körleme veya randomizasyon prensipleri de bu aşamada belirlenmelidir (2–4).

1. Hayvan deneylerinde uyulması gereken kurallar

Hayvan deneyleri planlanırken yaygın olarak 3R kuralına uyulması tavsiye edilir. Ancak son zamanlarda farklı farklı çalışmalarda adı geçen kurallar bir araya getirildiğinde toplam 7 adet alt kuraldan oluşan 7R kuralı önerilmektedir (5,6). Deney planlamasında dikkate alınan bu kurallar kısaca aşağıdaki gibi tanımlanır.

Birinci R (Replace—yerine geçirme): Mümkünse deney planlanırken hayvan modeli yerine kullanılabilen *in vitro* bir model veya aynı hedefe ulaştıracaksa filogenetik skalada daha yüksekte yer alan hayvan yerine daha aşağıda bulunan bir hayvan kullanılmalıdır.

İkinci R (Reduce—azaltma): Deneyin en az sayıda hayvan ile yapılması gerektiğini ifade eder. Bunun için istatistiksel yöntemlerle denek sayısına karar verilmeli ve deney süresince hayvan sayısında azalma sağlanabilecek tüm olası çevresel unsurlar gözden geçirilmelidir.

Üçüncü R (Refine—arındırma): Hayvanların doğumlarından deneylerde kullanımlarının sonlandırılmasına kadar geçen süreçte rahatlarını (*animal welfare*) ve mümkün olduğu kadar az acı duymalarını sağlamak için gerekli önlemlerin alınmasını ifade eder.

Dördüncü R (Responsibility—sorumluluk): Araştırmacının sorumluluklarının farkında olmasını ifade eder.

Beşinci R (Rehabilitate—iyileştirme): Deney sonunda eğer mümkün ise hayvanın yeniden sağlığına kavuşturulmasıdır.

Altıncı R (Reproducibility—tekrar üretilebilirlik): Farklı laboratuvarlarda benzer deney maddeleriyle aynı metot uygulanarak aynı deney sonuçlarının elde edilebilmesidir.

Yedinci R (Rigor—titizlik): Sağlam ve tarafsız deneysel tasarım, yöntem seçimi ve raporlamada titizlik, deney ve sonuçlarında tam şeffaflık gibi bilimsel konulara azami dikkat edilmesidir.

Yedinci R olan *rigor* kavramı kapsamında, *uygun deney tasarımının seçimi* diğer konular arasında kaldığı için yeterince vurgulanmamaktadır. Uygun deney tasarımının belirlenmesi ve bu tasarıma göre veri analizinin yapılması, hem denek sayısını belirleme aşamasında hem de mevcut varyasyon kaynaklarını doğru analiz etmek açısından deneyin en önemli iki bileşenidir. Bu nedenle bu yazıda, *rigor* ile genel bilimsel titizlik vurgulanmış, doğru tasarım ve veri analizi için yeni bir R (*right analysis—doğru istatistiksel analiz*) tanımlanarak literatüre bir R kuralı daha eklenmiştir.

Sekizinci R (Right analysis—doğru istatistiksel analiz): Bir deneyin planlama aşamasından veri analizine kadar olan süreçte aynı istatistik grubu veya danışmanı ile çalışılmalıdır. Uygun deney tasarımının seçiminde

veya başka bir deyişle doğru istatistik modelinin belirlenmesinde mutlaka istatistik danışmanının bilgisine başvurulmalıdır. Deney koşullarında mevcut olan varyasyonların nasıl analiz edileceğine dair tanımlanmış çok sayıda deney tasarımı mevcuttur. Ayrıca istatistiksel analiz yapacak danışmana, ölçülebilecek ve ölçülemeyecek varyasyon kaynakları açıklanarak deney tasarımının doğru seçiminde yardımcı olmak gerekir.

Deney tasarımının seçimi ve buna bağlı olarak yapılacak veri analizi, sonuçlarla doğrudan ilişkili olduğu için özel bir önem verilmesi gerekir. Günümüzde yapılmış ve yayımlanmış birçok deneysel araştırmada “tesadüf parselleri deney tasarımı” (*randomized plot design*) veya “eşleştirilmiş gruplar düzeni” (*paired or matched design*) kullanılmıştır. Bu deney tasarımlarından elde edilen veriler, *independent samples t-test*, *Mann-Whitney U test*, *one-way ANOVA*, *Kruskal-Wallis test*, *paired samples t-test* veya *Wilcoxon signed-rank test* ile analiz edilmektedir. Ancak konuyla ilgili literatür taramalarında deney tasarımının hatalı seçildiği çok sayıda yayımlanmış araştırma olduğu ve verilerin basit yöntemlerle analiz edildiği görülmüştür. Bu ise tekrar üretilebilirliği olumsuz etkileyen ve hatta yanıltıcı sonuçlara neden olabilen ciddi durumların başında gelir.

Bu koşullar dikkate alındığında, istatistiksel metodoloji ve planlamanın iyi bir istatistik uzmanı tarafından ele alınmasının büyük bir önem arz ettiği söylenebilir.

2. Biyolojik hayvan modelleri

Literatürde tanımlanmış çeşitli deneysel hayvan modelleri bulunmaktadır. Bu modeller biyolojik hayvan modelleri olarak da adlandırılabilir. Uygun model seçiminde, deneyin primer amacı rol oynar. Ayrıca seçilen hayvan modelinde hangi hayvan türü ile çalışılacağı da önemlidir. Bu seçim, elde edilecek sonucun insanlarda kliniğe en iyi şekilde uyarlanabilmesi için büyük önem taşır. Ayrıca tür seçiminde maliyet, nesiller arası süre ve daha alt sınıf hayvan kullanılmasına dikkat edilmelidir.

Genel olarak literatürde aşağıda açıklanan dört tip biyolojik hayvan modeli ile karşılaşılır:

İndüklenmiş veya transgenik modeller: Çeşitli müdahale veya maddelerle hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan hastalıkların hedef organizmada görülen-

lere benzemesine dayanır. Tür seçimi gerekir.

Spontan modeller: Genetik olarak kendiliğinden gelişen ve insanlardaki hastalığa benzer patoloji ve semptomlar gösteren hayvanlarda geliştirilen modellerdir. Burada söz konusu hayvanlar deney materyali olarak kullanılır.

Negatif modeller: Spontan modellerin tersi olup bazı hastalıkların hiç görülmediği türler içeren modellerdir.

Olası (*orphan*) modeller: Bazı hastalıklar önce hayvanlarda gelişebilir. Bu hastalıkların insanda gelişmesi durumunda kurulacak modellerdir.

Ayrıca insan sağlığını koruma ve iyileştirme ile dolaylı ilişki içinde bulunan ve kendisinden çeşitli ürünler elde edilen hayvanlar üzerinde yapılan “seleksiyon çalışmaları” da ayrı bir model olarak düşünülebilir.

3. Kontrol grubu

Bilimsel deneylerde, deneysel hataları ve önyargıları ortadan kaldırmak için kontrol grubu kullanılmalıdır. Böylece yabancı değişkenlerin etkisini en aza indirmek veya istenmeyen değişkenlerin etkisini gözlemlemek mümkün olacaktır. Çalışmalarda genellikle bir veya birkaç çeşit kontrol grubuna ihtiyaç duyulur. Amaca göre, aşağıda tanımlanan kontrol gruplarından biri veya birkaçı seçilebilir (7).

Pozitif kontrol: Tedavinin beklenen etkisini gösterir. Deney grubunda etkisi araştırılan muamele (*treatment*—işlem, metot, ilaç vd.) sonuçlarda düzelmeye neden olurken, kontrol grubunda da aynı yönde bir değişiklik olması durumudur. Örneğin, klasik tedavi verilen grup.

Negatif kontrol: Deneyin istenen sonucunu vermeyecek şekilde tasarlanmış grubudur. Örneğin, saf su veya serum fizyolojik verilen grup.

Sahte (*sham*) kontrol: Bir prosedür veya test maddesinin, sahtesi ile taklit edildiği gruptur. Plasebo kullanımını farmasötik çalışmalarda sağlanan sahte kontrole bir örnektir.

Araç: Test edilecek madde serum fizyolojik dışında bir çözücüde çözülüyor ise bu çözücünün tek başına etkisini incelemek amacıyla yeni bir grup oluşturulmalıdır. Örneğin bazı maddeler sadece alkol ya da DMSO gibi kimyasallarda çözülürler.

Kontrol grupları iç (*internal*) veya dış (*external*) grup olarak temin edilebildiği gibi eş zamanlı (*concurrent*) ya da eski çalışmalardan temin edilen (*historical*) gruplar da olabilir. Hangi kontrol grubunun kullanılması gerektiği sorusuna “araştırma için tanımlanan hipotezler” cevap verir.

Yapılacak deney için kontrol gruplarının gerekliliği ve çeşidi planlama aşamasında netleştirilmelidir. Kontrol gruplarının dış kaynaklı olması veya eski çalışmalardan temin edilmesi mümkün ise, denek israfının ve gereksiz hayvan kullanımının önüne geçilmiş olacağı için, bu seçenek etik açıdan daha uygun olacaktır.

4. Pilot çalışma

Hayvan deneyleri genel olarak, (i) pilot ve açıklayıcı deneyler ve (ii) bir hipotezi test etmek için kurulan deneyler olmak üzere, iki ana başlık altında toplanabilir (8).

Deneye başlamadan önce, bir ya da bir dizi pilot çalışma yapılmalıdır. Bu çalışma, ana deneyin nasıl sonuçlanacağını öngörmek, ölçülecek olan değişkenlerin ölçümünün kesinliğini bilmek ve önerilen deneylerin lojistiğini kontrol etmek için yapılır. Ayrıca pilot çalışmalar, araştırmacıların el becerisi ve bilgi düzeyini artırabilir ve de standart sapma ve etki büyüklüğü gibi örneklem büyüklüğünün hesaplanması için gerekli bilgileri sağlayabilir (9). Yanı sıra, yeni hipotezler üretmek için keşif yapma imkanı sunar. Pilot çalışmalarda örneklem büyüklüğü, araştırmacının önceki deneyimlerine ya da (önceden veri mevcut olmadığında) çalışma tahminine dayanır. Hipotez testi yapılmaz. Geçerli ve güvenilir olmaları halinde pilot çalışmalardan elde edilen veriler ana çalışmaya dahil edilebilir (10).

5. Örneklem büyüklüğü

Örneklem büyüklüğü; deney tasarımına, hayvan modeline, hayvan türüne, çalışılan sonuç değişkenlerine, grup sayısına, primer hipoteze (veya en önemli hipotezlere) göre değişkenlik gösterebilir. Ayrıca deney hayvanları ile ilgili çalışmalarda etik hususlar da dikkate alınarak gereksiz hayvan kullanımından kaçınılmalıdır. Her araştırma tasarımı (veya istatistik modeli) için ayrı bir *power* (güç) analizi yapılmakta, hatta aynı tasarımda amaç ve ölçüm skalası değiştiğinde gereken örneklem genişliği de değişebilmektedir. Örneklem genişliği ge-

reğinden az alındığında sonuçların gücü düşmekte ve var olan farklılıkları anlamlı bulmak zorlaşmaktadır. Buna karşın büyük örneklemle çalışıldığında ise etik sorunlarla karşılaşmaktadır. Ayrıca klinik çalışmalar için örneklem genişliği hesabı aydınlatılmış bir konu iken, hayvan denekler üzerindeki çalışmalar için bu konuda aynı netlik sağlanamamıştır. Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalar incelendiğinde, ağırlıklı olarak örneklem genişliği hesabında iki farklı yöntem kullanıldığı görülmüştür. Birinci yöntem, *power* analizi olup daha bilimsel ve daha çok tercih edilen bir yöntemdir (9). Bu nedenle etik kurullar, dergi editör ve hakemleri hayvan deneylerinde denek sayısının nasıl belirlendiğini ve *power* analizi yapıp yapılmadığını sorgulamaktadır. *Power* analizi neticesinde elde edilen denek sayısı bilimsel açıdan gerekli olan minimum sayıdır. Bu sayı, bir dizi bilimsel bilgi yardımıyla hesaplandığı için, deneyden elde edilecek sonuçların genellebilirlik özelliğini doğrudan etkiler.

5.1. Güç (*power*) analizi

Etki büyüklüğü ve sinyal: gürültü (*effect size & signal: noise*): Çalışmalarda etki büyüklüğü, “klinik olarak önemli veya bilimsel açıdan ilginç olan fark veya değişim” olarak tanımlanır. Burada tanımlanan etki büyüklüğü, öznel bir tahmin değeridir ve klinik veya biyolojik olarak önem taşıyan değişimi ifade eder (9,10). Bu nedenle çalışma hipotezini ortaya koyan araştırmacı(lar) tarafından bu değer ne olması ve ne kadar büyüklükte olması gerektiği belirlenmelidir.

Gürültü ise primer hipotezde yer alan sonuç (*outcome*) veya sonlanım değişkenindeki (*end-point variable*) varyasyonu ifade eder ve genellikle standart sapma ile ölçülür.

Etki büyüklüğü, sinyal ve gürültü kavramları aşağıdaki gibi formüle edilir:

$$\text{standart dize edilmiş etki büyüklüğü} = \frac{\text{grup ortalamaları (veya diğer istatistikler) arası fark}}{\text{standart sapma}} = \frac{\text{sinyal (etki)}}{\text{gürültü (varyasyon)}}$$

Bu oran $\geq 1,5$ olduğunda gruplardaki denek sayısının ≤ 10 olması yeterli görülmektedir. Mesela bu oran 2’ye çıktığında her grupta 6 denek olması yeterli bulunmuştur. Bu sayılar güç eğrileri yardımıyla elde edilmektedir (10).

Uygun grup örneklem genişlikleri *nQuery Advisor*, *G*Power* veya *Minitab* programları ile hesaplanabilir. Ayrıca www.biomath.info gibi, çok sayıda hesaplama sitesi mevcuttur. Ancak bunların büyük bir bölümü veri analizinde basit istatistiksel yöntemler kullanılacağı zaman örneklem genişliği için kullanılabilir. Eşitlikteki standart sapma, üzerinde çalışılan değişkenin (özellik) örneklem içindeki varyasyonu gösterir.

Sonuç değişkenleri (outcomes): Deneylede üç tip sonuç değişkeni tanımlanır:

- Dikotomus (kategorik veya nominal değişken)
 - yaşıyor/öldü, kan grupları gibi
- Sürekli değişken (*ratio, interval, ordinal*)
 - ağırlık, hacim = ratio
 - sıcaklık = interval
 - herhangi bir ölçek (*ordinal*)
- Zamana bağlı bir olayın görülme durumu
 - 6 ay sonra ölüm oranı, 1 yıl sonra tekrarlamaya sıklığı gibi

Dikotomus değişkenler hız veya oran olarak ifade edilir. Bu tip ölçümlerdeki amaç grupların oranları arasındaki değişimleri incelemektir. Sonuç değişkeni dikotomus olduğu zaman örneklem genişliğini hesaplamak için aşağıdaki bilgilere ihtiyaç duyulur.

- Çalışmanın gücü (1-β) (β, ikinci tip hata yapma olasılığı)

Genellikle prior güç >%80 kabul edilir

- Anlamlılık düzeyi (α) (α, birinci tip hata yapma olasılığı)

Genellikle %5 kabul edilir, yani p<0,05

- Araştırmacının ortaya koymak istediği biyolojik/klinik olarak önem taşıyan gruplar arası fark

Bu fark pilot çalışmalardan, önceki çalışmalardan veya araştırmacının tecrübe ve bilgilerinden elde edilebilir.

Bir araştırmada birden çok sonuç değişkeni varsa, son maddede gerekli olan bilgi en önemli sonuç değişkeni için elde edilir. Birden fazla sonuç değişkeninin hepsi araştırmacı için aynı önemi taşıyor ise, hepsi için ayrı ayrı örneklem genişliği hesaplanır ve çıkan en büyük sayı deneyde kullanılır. Bu tip çalışmalarda bir gruptaki örneklem genişliği aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$n=C \frac{p_c q_c + p_e q_e}{d^2} + \frac{2}{d} + 2$$

p_c : kontrol grubunda olayın görülme sıklığı,
 q_c : kontrol grubunda olayın görülmemeye sıklığı,
 p_e : deney grubunda olayın görülme sıklığı,
 q_e : deney grubunda olayın görülmemeye sıklığı,
 d : iki grup arasında araştırmacının incelemek istediği fark.

C, sabit terim olup aşağıdaki tablodan hesaplanır.

α→ 1-β↘	0,05	0,01
0,8	7,85	11,68
0,9	10,51	14,88

Sonuç değişkeni sürekli ve gruplar bağımsız iken (iki grupta farklı denekler yer aldığı zaman) örneklem genişliğinin hesabında aşağıdaki adımlar izlenir. Standart sapma (*standard deviation—SD*) ve standardize edilmemiş etki büyüklüğü, iki grup arasında araştırmacının incelemek istediği fark pilot veya önceki çalışmalardan elde edilir. *Prior* güç ve birinci tip hata kararlaştırılır. Bu tip çalışmalarda bir gruptaki örneklem genişliği aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$n=1 + 2xC \left(\frac{SD}{d} \right)^2$$

Sonuç değişkeni sürekli ve gruplar bağımlı iken (tek gruptan iki farklı zamanda veya iki ayrı muamele altında ölçüm alındığı durumlar) örneklem genişliğinin hesabında aşağıdaki formül kullanılır.

$$n=2 + C \left(\frac{SD}{d} \right)^2$$

İki sürekli değişken arasındaki korelasyon çalışmalarda örneklem genişliği formülü, izleyen eşitlikte tanımlanmıştır.

$$n=2 + \frac{4C}{\left[\ln \left(\frac{1+r}{1-r} \times \frac{1-r_0}{1+r_0} \right) \right]^2}$$

r : başlangıçta öngörülen veya test edilmek istenen ilişki miktarı

r_0 : belirlenen korelasyon katsayısı

Eğer deneydeki amaç bir olayın bir hayvan kolonisinde veya grubunda görülme sıklığının anlamlı olup olmadığını incelemek ise örneklem genişliği aşağıdaki eşitlikle hesaplanır.

$$n = \frac{\log a}{\log p}$$

Burada p etkilenmeme veya görülmeme sıklığıdır ve genellikle %5 alınır.

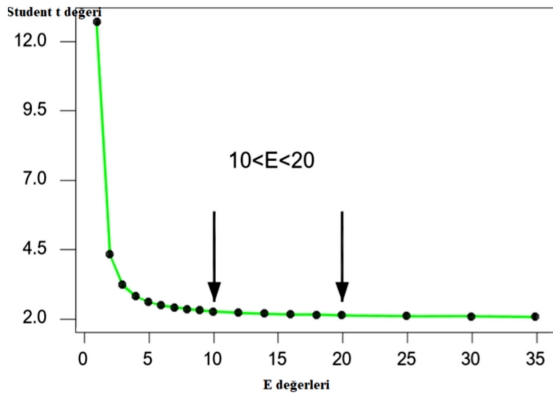
5.2. Örneklem büyüklüğünü belirlemenin bir başka yöntemi: kaynak denklemi (resource equation)

Kaynak denklemi az sayıda denek kullanmak zorunluluğu olduğu durumlarda, uygun örneklem genişliğini belirlemek için tercih edilen bir yaklaşımdır (9). Hesaplaması kolay ancak $power$ analizine göre daha kaba bir yöntemdir. Etki büyüklüğü veya standart sapma hakkında bir öngörü veya bilgi yoksa çok sayıda sonuç değişkeni üzerinde çalışılacaksa veya karmaşık deney tasarımları kullanılacaksa bu yöntem tercih edilmelidir. Kaynak denklemi:

Hata serbestlik derecesi = $E = (\text{Toplam hayvan sayısı}) - (\text{Grup sayısı})$

$10 < E < 20$ (Görsel 1)

E değerinin 10 ile 20 arasında olması yeterli görül-



Görsel 1. Kaynak denklemi

mektedir. Eğer $E < 10$ çıkarsa deneye hayvan eklemek daha önemli sonuç alma olasılığını artıracaktır. Belirlenen E değerine karşılık gelen toplam denek sayısı araştırmada kullanılır. Denekler ucuz veya nesiller arası süre kısa ise E değeri daha büyük alınabilir.

6. Geçerlilik

Denemelerin iç geçerliliği (internal validity): Denek sayısına bilimsel yöntemlerle karar verildikten sonra, yanlış kaynaklarını elemine etmek için randomizasyon ve körleme prensiplerine başvurulduğunda ve materyalin homojen olmadığı durumlarda homojen hale

getirecek istatistiksel araçlardan (bloklama, tabakalama, kovaryans analizi gibi) yararlandığında deneyin iç geçerliliği artacaktır. Ayrıca deneyin yanlışlıklardan uzak olması iç geçerliliğinin yüksek olduğu yönünde bir güvencedir.

Denemelerin dış geçerliliği (external validity): Deneylerin tekrarlanabilirlik özelliğini destekleyen her türlü girişim denemelerin dış geçerliliğini artırır. Örneğin, faktöriyel dizayn, bloklama gibi analizlerle diğer faktörler üzerinde (cinsiyet, tür, yaş, kafes, zaman, yer etkileri gibi) tekrarlanabilirlik sağlanarak deney sonuçlarının genellenebilirliği genişletilmiş olur.

7. Randomizasyon

Seçim yanlışlığını gidermeye yönelik randomizasyon ilkesi, deneklere uygulanacak işlemlerin rastgele dağıtılmasını ya da bir işlemin uygulanması için deneklerin popülasyondan rastgele seçilmesini gerektirir. Böylece zaman içinde veya muamele sırasında meydana gelebilecek değişiklikler kontrol altına alındığı gibi denekler arası farklılığa neden olan ancak etkisi tam olarak bilinmeyen veya ölçülmeyen/ölçülemeyen özelliklerin etkisi de gruplara rastgele dağıtılmış olur. Randomizasyon, kartlar üzerine denek numaraları yazıldıktan sonra rastgele numaralar arasından seçim yaparak, rastgele sayılar tablosu kullanılarak veya *Excel*, *Minitab* gibi programların random fonksiyonu kullanılarak gerçekleştirilebilir. Randomizasyon ve körleme kullanılmayan hayvan çalışmalarında gruplar arası farkların anlamlı bulunma olasılığı bu yöntemlerin kullanıldığı çalışmalara kıyasla daha yüksektir (8). Randomizasyon deneklerin popülasyondan rastgele seçiminde uygulanacaksa, söz konusu popülasyon, üzerinde durulan özellikler bakımından benzer bireylerden oluşmalı ve varyasyonun kaynağı genetik farklar veya ölçülemeyen biyolojik farklar olmalıdır. Burada tanımlanan popülasyon, çalışılacak konu ile ilgili bütün bireyleri içeren veya başka bir deyişle araştırma bulgularının genelleneceği hedef kitleyi tanımlamaktadır. Buna karşın, deneklere uygulanacak işlemlerin rastgele dağıtılması daha sık uygulanan bir ilkedir.

Veri analizi aşamasında, uygun istatistiksel modele karar vermek için deneklerin seçim şekli büyük önem taşır. Deneklerin popülasyondan tamamen rastgele yöntemlerle seçilerek muamele gruplarına atanması

durumunda deney tasarımı, “tamamen rastgele deney tasarımı” olarak adlandırılır. Ancak popülasyonda homojenliği bozan etkenler söz konusu olduğunda ise bu etkenlere göre bloklayarak yapılarak muamele etkileri “blok deney tasarımları”na göre analiz edilir.

8. Performans ve saptama yanlılığı ve körleme (blinding/masking)

Hayvan deneylerinde performans ve saptama yanlılığı, deneyi yürüten araştırmacıların ve/veya veri analizi yapan istatistik uzmanının bilerek ya da bilmeyerek çalışma sonucunu etkilemesi olarak tanımlanabilir. Ortak bir ifadeyle “tespit yanlılığı” (*ascertainment bias*) olarak da adlandırılabilir (12). Bu tür yanlılıkların önlenmesinde körleme tekniği kullanılır ve yanlılığa sebep olabilecek araştırmacıların, çalışma gruplarından hangisinin deney hangisinin kontrol grubu olduğunu bilmemesi sağlanır. Böylece deneyin iç geçerliliğinin artması sağlanmış olur.

9. Deney tasarımları (experimental designs)

Eksik veya hatalı tasarlanmış deneyler, gereksiz hayvan kullanımı nedeniyle etik ihlallere, zaman kaybına ve ekonomik kayba yol açar. Hatta hipotezlerle ilgili yanlış sonuçlar ortaya çıkmasına neden olabilir. Yayımlanan birçok hayvan deneyinde planlama ve veri analizi aşamalarında ciddi eksiklikler veya hatalar mevcuttur (13). Çeşitli varyasyon kaynaklarını modele alarak analiz eden, etkisi incelenen muamele hakkında daha güçlü sonuçlar veren ve denek sayısını daha verimli kullanmayı sağlayan deney tasarımlarının genel özellikleri aşağıda açıklanmıştır. Bu tasarımların tarım ve endüstri alanında yaygınca, günümüze kadarki hayvan deneylerinde ise nadiren kullanıldığı gözlenmiştir. Hem etik hem de ekonomik açıdan birçok kısıtlılık altında planlanan deney hayvanı içerikli araştırmaların başta insan sağlığına hizmet amaçlı yürütüldüğü göz önüne alındığında, söz konusu sorunları minimize edecek bu tasarımların kullanılması tavsiye edilmektedir (14).

9.1. Tamamen rastgele deney tasarımları (tesadüf parselleri deney tasarımı—completely randomized designs)

Planlaması ve sonuçların analizi kolay olduğu için literatürde en sık kullanılan deney tasarımıdır. Denekler

muamele gruplarına tamamen rastgele atanır. Gruplardaki denek sayısı iki kata kadar farklı olabilir ve bu koşulda sonuçlar olumsuz etkilenmez. Denekler veya çevre koşulları heterojen yapıdaysa sonuçların gücü düşük çıkar. İyi planlandığında iç geçerliliği yüksek olur, ancak dış geçerliliği düşüktür. İki veya daha çok grubun karşılaştırılmasında *one-way ANOVA* modeli veya Kruskal–Wallis testi kullanılmaktadır (iki grup olduğunda *independent samples t-test* veya Mann–Whitney U testi özel bir durum olarak geliştirilmiştir) (15).

9.2. Blok deney tasarımları (block designs)

Blok kavramı, etkisi araştırılan muamele dışında, etkisi olduğundan şüphelenilen veya etkisi bilinen karıştırıcı (*confounding*) faktörleri ifade eder. Bu kavramı barındıran çok sayıda deney tasarımı mevcuttur. Bu tasarımlar tarımsal ve endüstriyel alanda yaygınca kullanılmasına karşın etik hususların büyük önem taşıdığı laboratuvar hayvan deneylerinde maalesef asgari düzeyde kullanılmıştır (16).

9.2.1. Tek blok içeren denemeler

Blok içindeki denek sayısının etkisi incelenen muamele sayısına eşit olma durumu, farklı olma durumu ve blok ile muamele etkileşiminin önem taşıdığı durumlara göre farklı isimler altında adlandırılır. Tasarımın en basit şeklinde, blok faktörünün her seviyesinde muamele sayısı kadar denek bulunur. Ayrıca materyalin homojenliğini bozan faktör sayısı (blok) bir tanedir. Mesela çalışılan özellik bakımından farklı batında doğan yavrular arasında anlamlı fark olması bekleniyorsa batın, blok faktörü olarak adlandırılır ve birinci batın, blok faktörünün birinci seviyesini, ikinci batın ikinci seviyesini, ..., gösterir. Çalışmada bir negatif kontrol grubuna ilaveten iki ilaç dozu daha denenecek ise etkisi araştırılan faktörün adı “ilaç” olur ve bu faktörün kontrol, birinci doz, ikinci doz gibi 3 ayrı seviyesi vardır. Ayrıca her bir batında 3'er adet doğan deney hayvanına 3 muamele rastgele atanır ve birinci batında doğanlar (birinci blok) üzerinde 3 muamele etkisi denenmiş olunur. Benzer şekilde diğer batınlar (blok seviyeleri) için de benzeri şekilde işlem yapılır. Tasarımın planlaması bu şekilde olup her muamele her blok seviyesinde sadece bir deneye uygulanır. Bu deney tasarımı tamamen rastgele deney tasarımı olarak düşünüldüğü zaman, batın etkisi incelenemez veya göz ardı

edilmiş olur. Bu ise deneyin dış geçerliliğini düşürür ve tekrarlanmasını engelleyebilir. Blok denemelerinde az sayıda denek kullanılarak çok sayıda etkenin etkisi daha doğru değerlendirilmiş olur.

Bazı durumlarda her blok seviyesinde muamele sayısından daha fazla denek yer alabilir. Bu durumda blok ile muamele etkileşimi merak ediliyor ise veri analizine dahil edilir, merak edilmiyor veya anlamlı bulunmuyor ise etkileşimsiz model kullanılır. Örneğin bir hiperlipidemi ilacının iki farklı dozunun tavşanlarda kolesterol üzerindeki etkisi incelenecek olsun. Kolesterol bakımından cinsiyetler arasında fark olması beklenen bir durum olduğu için cinsiyet blok faktörü, ilaç ise etkisi araştırılan faktör (muamele) olarak adlandırılır. Bu deneyde araştırmacı, ilaç dozları arasındaki kolesterol farkının cinsiyete göre değişmeyeceğini öngörüyor veya değişip değişmeyeceğini merak etmiyor veya değişmediğini test ederek görüyor ise, blok ile muamele etkileşimi modele dahil edilmez, sadece blok faktörünün etkisi ortadan kaldırılır. Ancak eğer etkileşimi merak ediyor veya modele aldığı anda etkisini anlamlı buluyorsa, “ilaç dozları arasındaki kolesterol farkının cinsiyete göre değiştiğini” göstermiş olur.

Bazı durumlarda aynı ebeveynlerden birden fazla bütünde doğan veya farklı ebeveynlerden doğan denekler aynı deneme içinde yer alabilir. Bazen de aynı deneklerin sağ ve sol taraflarına, ya da çift organlarına farklı muameleler uygulanmak durumunda kalınabilir. Birinci durumda ebeveynler, ikinci durumda ise sağ ve sol ölçümler bağımlı olup “blok” olarak modele alınır (17).

Bu açıklamalardan görüleceği üzere, sonuç üzerine etkisi araştırılan faktör dışında etkisi bilinen, incelenmek istenen veya ölçülmediği için değerlendirilemeyen faktörlerin planlama ve analiz aşamalarında çok iyi düşünülmesi gerekir.

9.2.2. En az iki blok içeren denemeler (Latin square designs)

Latin kare tasarımlarında, deney materyalinin homojenliğini bozan iki etken vardır ve bunlar 1. blok ve 2. blok olarak adlandırılır. Bu blokların düzeyleri aynı sayıda veya farklı olabilir. Klasik Latin kare tasarımında iki blok faktörüne ait seviye sayısı ile muamele faktörünün seviye sayısı aynı olmalıdır. Denemedeki amaç, etkisi merak edilmeyen veya bilinen bu iki bloktan kaynaklanan varyasyonu elemine etmektir. Böylece

etkisi incelenecek olan muamele hakkında daha güçlü sonuçlar elde edilir. Veri analizi açısından bir bloklu tasarımlara benzer. Muamelelerin sadece iki düzeyi karşılaştırılmak isteniyorsa veya sekizden fazla düzeyi var ise deney Latin kare düzeninde planlanamaz.

Etkisi aynı anda incelenecek muamele sayısı ve blok sayısı iki ise veya üç blok faktörüne ilaveten bir muamele var ise Latin kare düzeni, Greko-Latin kare ve dikkörtgen yapıdaki düzen Youden kare düzeni olarak adlandırılır (16). Mesela depresyon tedavisinde bir antidepresan ilacın 4 farklı dozunun etkisi 4 farklı hayvan üzerinde denemek istensin. Bu denemede hayvanlar blok olarak kabul edilir. Belirli aralıklarla ilk 3 doz uygulandıktan sonra en az bir hayvanda yorgunluk veya başka yan etki ortaya çıkarsa deney sonlandırılır. Bu durumda her hayvana 3 doz verilmiş olur. Dört hayvan, 3 periyot ve 3 doz olduğu için tasarım dikkörtgen yapıda olup Youden kare deney tasarımına ait model ile analiz edilir.

9.2.3. Eksik blok tasarımları (incomplete block designs)

Faktör sayısı arttıkça deneylerde yeterince homojen yapıda muamele kombinasyonları bulmak zorlaşır. Bu durumda homojen yapıda olan muamele kombinasyonlarından sadece bir kısmı incelenebilir. Buna “eksik bloklar” adı verilir. Bu deneyde, etkisi incelenecek muamele düzeylerinden bir kısmı bir blokta, diğer kısmı başka bir blokta denir (14).

9.2.4. Dört-köşe deney tasarımları (lattice designs)

Faktör sayısının ve doğal olarak faktör (muamele) kombinasyonlarının çok olduğu ve her faktör (veya kombinasyonları) için aynı derecede bilgi edinmek istendiği durumlarda eksik bloklar düzeninden olan dört-köşe tasarımlar kullanılmalıdır. Yukarıda anlatılan eksik bloklarda veya bölünmüş parseller deney tasarımlarında bazı faktörler (veya kombinasyonlar) hakkında elde edilen bilgiler daha az güvenilir olmaktadır. Dengeli veya dengesiz yapıda olabilen dört-köşe tasarımlar mevcuttur. Yeterince homojen materyal bulunmadığı takdirde dengesiz dört-köşe deney tasarımlarından yararlanılır (14). Örneğin, depresyon modeli çalışmasında sabah, öğle ve akşam (bloklar) üç farklı antidepresan ilacın üç farklı sıcaklık ortamında verilmesi amaçlanmış olsun. Denemede (3 ilaç x 3 sıcaklık =) 9 muamele kombinasyonu bulunmaktadır. Bu kom-

binasyonlar en az bir defa denenecek şekilde ratlara sabah, öğle ve akşam uygulanır.

9.2.5. Change-over denemeleri

Change-over denemeleri, Latin kare denemelerinin tekrarlı ölçüm içeren formudur. Bu denemelerde her deneye birden fazla muamele çeşidi belli bir sırayla ileriye dönük olarak uygulanır. Deneyde bireyler arası farklar (biyolojik/genetik) blok etkisi olarak alınır ve bu farkların etkisi giderilir. Change-over deney tasarımları içinde yaygın kullanım alanı bulan 2x2 cross-over denemesidir. Ayrıca bu denemeler tekrarlı ölçümlerde Latin kare tasarımları, switch-over denemeleri veya time-series denemeleri olarak da adlandırılmaktadır. En önemli avantajları; ölçülmeyen veya diğer denemelerde hata varyansı olarak kabul edilen denekler arası farklılığın etkisinin giderilmesi, az sayıda denekle yürütülebilmesi ve maliyeti düşürmesidir. Bu denemelerde, etkisi incelenecek muamelenin çeşitleri her birey üzerinde denenir ve muamele çeşitlerinin dağıtımı Latin kare düzeninde yapılır. Muamele çeşitlerinin verilmiş sırasının etkisi de dikkate alınarak giderilir. En yaygın kullanıldığı alanlar, tarımsal araştırmalar, psikolojik deneyler, biyoşeydeğerlik deneyleri, diyet uygulamaları ve kronik hastalıklarla ilgili klinik araştırmalardır. Ayrıca muamelelerin birbiri ile etkileşime geçmemesi için bekleme süresinin (washout period) iyi belirlenmesi gerekir ve kısa olması istenir (15).

9.3. Faktöriyel deney tasarımları

Faktöriyel deney tasarımlarında, etkisi merak edilen en az iki muamelenin (işlem, tedavi, ilaç gibi) sonucu üzerine direkt etkileri ve etkileşim (interaksiyon) etkileri birlikte araştırılır. Bu amaçla bir muamelenin her bir seviyesi, diğer muamele ya da muamelelerin tüm seviyelerinde tekrar edilerek muamele kombinasyonları oluşturulur. Bu kombinasyonlarda en az iki denek yer almalıdır. Etkisi incelenecek muameleler dışında modelde kovaryant ve/veya blok faktörleri de yer alabilir. Bu deney tasarımları ise “tesadüf parsellerinde faktöriyel denemeler,” “tesadüf bloklarında faktöriyel denemeler,” “faktöriyel kovaryans analizi” gibi isimlerle anılır. Ayrıca faktöriyel denemeler Latin kare düzeninde de planlanabilir. Faktöriyel denemelerin en basit formu iki faktörlü varyans analizi modelleridir. Bu tasarımlarda daha az sayıda denekle daha fazla bilgi elde edilir. Faktöriyel tasarımlarla elde edilmiş sonuçlarda

iç geçerlilik düşerken dış geçerlilik artar. Bu modeller, çevre ve muamele, genetik ve çevre gibi önemli etkileşimleri de analiz etmeye olanak sağlar (16).

9.4. Bölünmüş parseller deney tasarımları (split-plot designs)

En az iki faktörün etkisinin incelendiği ve görünüş itibarıyla faktöriyel deney tasarımına benzeyen bölünmüş parseller deney tasarımında, faktörlerden biri ve faktör etkileşimleri hakkında daha hassas ve güçlü bilgiler elde etmek amaçlanır. Etkisi daha az merak edilen faktörün her bir seviyesine, etkisi daha çok merak edilen ikinci faktörün seviyeleri atanır. Üst seviyede yer alan faktöre ana parsel, alt seviyede yer alan faktöre ise alt parsel adı verilir. Ayrıca faktörlerin uygulama kolaylığı açısından bir farklılık varsa da bu düzen tercih edilebilmektedir. Uygulaması zor olan faktör ana parsel, kolay olan ise alt parsel atanır. Buradaki parsel kavramı deney materyali anlamında kullanılır. Bölünmüş parseller düzeni de blok düzeninde veya Latin kare düzeninde tertiplenebilir veya kovaryant değişkeni içerebilir (14,16). Mesela ortam sıcaklığı ile üç farklı besin çeşidinin kilo artışı üzerindeki etkisi incelenmek istendiğinde, ana parsellere farklı sıcaklık düzeyleri, alt parsellere ise her bir sıcaklık için üç ayrı besin çeşidi atanır. Bu işlem, tersi durumu gerçekleştirmekten daha kolaydır. Bu deney sonucunda sıcaklıklar arası fark, besin çeşitleri arası fark ve besin çeşitleri arasındaki farkın sıcaklığa göre değişme durumu (veya tersi) incelenmiş olur.

9.5. Tekrarlanan deney tasarımları

Bir veya daha fazla faktör hakkında daha fazla genellenen bilgi edinmek amacıyla deneyin farklı yerlerde, zamanlarda, materyallerle veya laboratuvarlarda tekrarlanması durumudur. Bu düzen deneylerin tekrarlanabilirlik özelliğini incelemek amacıyla yapıldığı için, etkileşim teriminin anlamlı bulunmaması incelenen muamelenin farklı koşullarda aynı sonucu vereceğini (tekrarlanabilirlik özelliğinin var olduğunu) gösterir (16). Bu deney tasarımı daha çok yeni bir madde/metot/ilâç deneneceği zaman tercih edilmelidir. Tekrarlanan deneyler daha çok bölünmüş parseller düzenine uyarlar. Tesadüf parselleri, blok düzenleri veya Latin kare düzeninde gerçekleştirilebilirler. Mesela, dört farklı antiepileptik ilacın etkisi üç ayrı laboratuvarda denenmiş olsun. Burada ilk adım her bir laboratuvarı

kendi içinde değerlendirmektir. Daha sonra laboratuvarlar arası fark ve ilaçlar arası fark ile laboratuvar etkileşimi hesaplanır. Deney tasarımında, laboratuvarlar ana parsel, ilaçlar alt parsel konumundadır. Bu deneyde en önemli konu, ilaçlar arası farkın laboratuvarlara göre değişip değişmediğini incelemek olduğu için laboratuvarların rastgele seçilmesi gerekir.

9.6. İç-içe deney tasarımları (nested designs)

İç-içe deney tasarımında, faktöriyel tasarımlardaki gibi etkisi incelenen en az iki faktör vardır. Ancak faktöriyel düzende bir faktörün seviyeleri diğer faktörün tüm seviyelerinde kullanılırken, iç-içe tasarımlarda, içe yerleştirilen faktörün seviyeleri dışa yerleştirilen faktör seviyelerinde tekrarlanmaz (14,16). Mesela bir deneyde, üç farklı erkek rat ile çiftleşen dört dişi rattan doğan yavruların doğum ağırlıkları arasında farklılık olup olmadığı merak edilmiş olsun. Burada her erkek rata ait yavruların ağırlıkları arasında erkek farklılığının etkisi yoktur. Bu deneyde de aslında bir tekrarlanma vardır. Tekrarlama erkek ratlar arasındadır. Ancak bölünmüş parsellerde farklı laboratuvarlarda aynı ilaçlar denenirken (*crossed factor*), iç-içe tasarımlarda farklı erkek ratlarla çiftleşen dişi ratlar farklıdır (*nested factor*). Bu deney tasarımındaki temel amaç denek sayısını artırmak amacıyla işe karışan dış faktörlerin (burada erkek ratlar) etkilerini elemine etmek ve böylece iç faktörün (dişi rat faktörü) etkisini daha güvenli olarak test edebilmektir.

9.7. Ardışık deney tasarımları (sequential designs)

Örneklem genişliğinin kaç olması gerektiği konusunda bir ön bilgi veya hesaplama olanağı olmadığı durumlarda tercih edilen bir deney tasarımıdır. Ardışık olarak örneklem genişliği değişebilir ve her değerlendirme aşamasında bir analiz yapılarak öngörülen hipotezler test edilir. Önceden belirlenen sonlandırma kriterine ulaşıldığı an deneme sonlandırılır. Bu kriter maksimum örneklem genişliğine erişilmeden primer hipotezin reddedilmesi şeklinde tanımlanabilir. Maksimum örneklem genişliğine ulaşılsa dahi hipotez reddedilmemiş ise çalışma sonlandırılır ve muamelenin etkisi olmadığı sonucuna varılır.

10. Kovaryans analizi

Kovaryans analizi faktöriyel deney tasarımları, blok denemeleri gibi genel bir tanımlamadır. Kovaryant,

etkisi olduğundan şüphe edilen veya etkisi bilinen sürekli tipteki değişkene verilen isimdir. Sağlık araştırmalarında genellikle yaş, vücut kitle indeksi gibi özellikler birçok biyolojik ölçümü etkiler. Bu nedenle bu tip değişkenler kovaryant olarak alınır. Blok denemelerinde "blok" faktörü de kovaryant gibidir. Ancak blok, kategorik yapıda bir değişken veya faktöre verilen bir isimdir. Kovaryant içeren modellerin adlandırılmasında mutlaka "kovaryans" kavramı yer alır. Bu denemelerdeki amaç, blok denemelerinde olduğu gibi kovaryant değişkeninin etkisini incelemek değil, kovaryantın etki karıştırıcı bir rolü olduğu için bu etkiyi gidermektir. Kurulan istatistiksel modellerde kovaryant/bloklara göre düzeltme yapılarak asıl etkisi incelenecek muamelenin düzeltilmiş etkileri elde edilir. Modellerde kovaryant sayısı birden fazla olabilir.

11. a ve p değerleri

Hipotez testine başlamadan önce belirlenen "a değeri" ve hipotez testi sonucunda hesaplanan "p değeri" birinci tip hata veya yanlış olma olasılığı olarak tanımlanır. Ancak a nominal, yani önceden kabul edilen yanlış olma olasılığı, p ise hesaplanan yanlış olma olasılığı olarak adlandırılır. p değeri testler sonucunda elde edildikten sonra başlangıçta kabul edilen yanlış olma olasılığı (a) ile karşılaştırılır. $p < a$ ise araştırılan ilişki veya fark istatistiksel olarak anlamlıdır; bu durumda bu karara varılırken %5'ten az yanlış söz konusudur. $p > a$ ise araştırılan ilişkinin anlamlı olmadığı sonucuna varılır. Bütün hipotez testlerinde p değerine bakılarak sonucun yorumlanışında bu adımlar izlenir (18).

12. İstatistiksel anlamlılık ve biyolojik anlamlılık

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar her zaman biyolojik anlam taşımayabilir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir sonuç da biyolojik olarak anlamlı olabilir. Örneklem genişliği arttıkça farkları anlamlı bulma ihtimali artacağı için, büyük örneklerde sonuçların istatistiksel olarak anlamlı bulunma ihtimali artar. Ancak istatistiksel olarak anlamlı her sonucun biyolojik bir önemi olmayabilir. Biyolojik önemi olmadığı araştırmacılar tarafından ifade edilen farkların/ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı çıkması, kullanılacak bir bilgi değildir. Öte yandan araştırmacının önemseydiği ancak istatistiksel değerlendirme sonucunda anlamlı çıkmayan farklar veya ilişkiler söz

konusu olduğunda ise, test sonuçlarında hesaplanan anlamlılık düzeyi (p değeri) gözden geçirilmeli ve bu değer 0,05 ile 0,20 arasında olması durumunda ya deney yeniden planlanmalı ya da deneyin eksiklikleri "tartışma ve öneriler" bölümünde vurgulanarak elde edilen sonuçlar kısıtlı bir duruma genellenmelidir.

Biyolojik anlamlılığın olduğu ancak istatistiksel anlamlılığın olmadığı durumlarda, şu hususlar tekrar gözden geçirilmeli ya da deney tekrarlanmalıdır: Deney tasarımının uygunluğu, örneklem genişliğinin doğru tespit edilip edilmediği, örnekleme yönteminin uygunluğu, doğru istatistiksel testin kullanılıp kullanılmadığı.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bilim için yapılan deneylerde kullanılan hayvanların telef olmasını önlemek ve elde edilecek sonuçların güvenilir olmasını sağlamak amacıyla daha planlama aşamasında uygun denek sayısına ve deney tasarımına bilimsel yöntemlerle karar verilmesi gerekmektedir. Deney tasarımını yanlış seçmek gereken denek sayısının da yanlış belirlenmesine neden olacağı için, önce tasarıma karar vermek, sonra da uygun örneklem genişliğini hesaplamak gerekir.

Bu yazıda değinilen deney tasarımları kendi içinde de oldukça geniş varyasyonlara sahiptir. Her deneyde tasarım planlama ve veri analizi aşamalarında istatistiksel danışmanlık alınması şarttır. Deney tasarımlarına dair ayrıntıların ve hesaplama adımlarının verilmemiş nedeni, söz konusu tasarımlar hakkında sadece farkındalık uyandırmaktır. Deney tasarımları hakkında ayrıntılı bilgi için Hinkelmann ve Kempthorne'un eseri (15) gibi kaynakların iyice incelenmesi önerilir. Yukarıda değinilen deney tasarımlarından elde edilen verilerin analizinde SAS, Minitab, Stata, NCSS gibi paket programlar kullanılmakta ve SPSS programında da birçok tasarım modeli Syntax editörüne yazılarak analiz edilebilmektedir.

Örneklem genişliği *power* analizi ile belirlendiğinde, birçok hayvan deneyi için denek sayısı genellikle etik açıdan kabul edilemeyecek kadar büyük çıkar. Bu durumda araştırmacılar, örneklem genişliğini kaynak denklemi veya ardışık deney tasarımları ile belirleyebilir. Ayrıca etkisi incelenecek muamele sayısı azaltılabilir, 10 farklı doz yerine 5 farklı doz incelemek

gibi. Küçük örneklemle çalışıldığında, karşılaştırılan gruplar arası farkların istatistiksel olarak anlamlı çıkma olasılığı düşeceği için, grup farklarının biyolojik/klinik anlamlılığının da dikkate alınması gerekir. Özellikle p değeri 0,05 ile 0,20 arasında ise farkın biyolojik olarak önem taşıyıp taşımadığı tartışılmalıdır. Bu öneriler dışında, hayvan deneylerinde veya az denekle çalışmak zorunda kalınan diğer denemelerde, aynı hipotezin farklı zamanlarda veya farklı araştırmacılar tarafından tekrarlanması ve araştırma sayısının 4'ün üzerine çıkması durumunda metaanaliz ile sonuçlar yeniden değerlendirilebilir. İlaç araştırmaları gibi bir muamelenin çok sayıda çeşidi (mesela aynı ilacın farklı dozları veya aynı amaçla kullanılan farklı ilaçlar gibi) mevcut olduğunda, birbirinden farklı çeşitleri karşılaştırmış araştırmalar bir araya getirilerek *network* metaanalizi ile mevcut olmayan karşılaştırmalar yapılabilir. Yanı sıra metaanalizler yardımıyla birçok ölçüme dair tanımlayıcı istatistikler çıkarılabilir ve bu değerler yeni araştırmaların örneklem genişliği hesabında veya karşılaştırmalarında kullanılabilir.

Örneklem büyüklüğü, deney tasarımları ile direkt ilişkilidir ve kullanılacak deney tasarımına göre değişiklik gösterir. Ayrıca grup sayısı, çalışılan değişkenlerin tipi ve primer hipotezler örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde etkili faktörlerdir. Bu nedenle konu ile ilgili tek bir formül veya yaklaşım bulunmamaktadır. Araştırmacılar örneklem büyüklüğünü belirleme aşamasında mutlaka uzman desteği almalıdır. Ancak araştırmacıların bu konuda bilmeleri veya sunmaları gereken en önemli bilgi, etki büyüklüğüdür. Bu değer, araştırmacının önemseddiği biyolojik/klinik fark veya ilişkidir. Bu bilgi istatistik uzmanı tarafından bilinemez.

Ayrıca yayımlanmış araştırmalardaki deneysel koşulların ayrıntılı olarak tanımlandığı ve ham verilerin aktarıldığı çeşitli veri tabanları geliştirilerek bunlar diğer araştırmacıların kullanımına sunulabilir. Böylece pozitif, negatif ve *sham* kontrol gruplarına dair veriler rahatlıkla temin edilebilir.

Etik gerekçeler nedeniyle az denekle çalışma zorunluluğu olan hayvan deneylerinden elde edilecek bulguların genellenmesi konusunda da titizlik gösterilmelidir. Bu amaçla, başlangıçta hedef popülasyon sınırları net olarak çizilmeli, deneyin tüm adım ve koşulları çeşitli kılavuzlar eşliğinde ayrıntılı olarak rapor edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. de Aguilar-Nascimento JE. Fundamental steps in experimental design for animal studies. *Acta Cir Bras.* 2005;20(1):2-7.
2. Naycı S. Hayvan çalışmalarında planlama ve uygun model ve denek seçimi nasıl yapılmalı? *Türk Toraks Derg.* 2013;14(Ek 2):10-4.
3. Kumar AHS. Effectively communicating the 5R's (replace, reduce, refine, reuse, and rehabilitate) of research ethics, biomedical waste, personalized medicines and the rest. *J Nat Sci Biol Med.* 2012;3(1):1-2.
4. Demirkılıç U. Deneysel modelleme, araştırmanın planlanması, değerlendirme ve yayın etiği. *Türkiye Klin Kalp Damar Cerrahisi—Özel Konular.* 2013;5(3):14-7.
5. Aske KC, Waugh CA. Expanding the 3R principles: more rigour and transparency in research using animals. *EMBO Rep.* 2017;18(9):1490-2.
6. Tüfek H, Özkan Ö. 4R rule in laboratory animal science. *Commagene J Biol.* 2018;21(1):55-60.
7. Johnson PD, Besselsen DG. Practical aspects of experimental design in animal research. *ILAR J.* 2002;43(4):202-6.
8. Bebar V, Luyten D, Heard K. Emergency medicine animal research: does use of randomization and blinding affect the results? *Acad Emerg Med.* 2003;10(6):684-7.
9. Jaykaran C, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(4):303-6.
10. Bek Y, Güneren E, Hökelek M. Etkili örnek büyüklüğünün belirlenmesi ve uygun istatistik yöntemin seçimi. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg.* 2002;10:98-105.
11. In J. Introduction of a pilot study. *Korean J Anesthesiol.* 2017;70(6):601-5.
12. Akın B, Koçoğlu D. Randomize kontrollü deneyler. *HU-HEMFAD.* 2017;4(1):73-92.
13. Festing, MFW. Reduction of animal use: experimental design and quality of experiments. *Lab Anim.* 1994;28:212-21.
14. Düzgüneş O, Kesici T, Kavuncu O, Gürbüz F. Araştırma ve Deneme Metotları (İstatistik Metotları II). Ankara: Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, 1021; 1987.
15. Hinkelmann K, Kempthorne O. Design and Analysis of Experiments: Advanced Experimental Design. New Jersey: John Wiley & Sons; 2005.
16. Neter J, Wasserman W, Kutner MH. Applied Linear Statistical Models: Regression, Analysis of Variance, and Experimental Designs, 3. ed. Boston: Irwin; 1990.
17. Festing, MFW. Randomized block experimental designs can increase the power and reproducibility of laboratory animal experiments. *ILAR J.* 2014;55(3):472-6.
18. Ankaralı H, Cangür Ş, Sungur MA. Formülsüz Biyoistatistik. İstanbul: BETİM; 2015.

1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkelere belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
 - Yayınlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya başka bir yere yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
 - Eğer makalede daha önce yayımlanmışsa; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.
 - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
 - Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun güncel ve bilimsel sözlüklerinde geçen yazımlar esas alınmalıdır. İngilizce yazılar Amerikan İngilizcesi ile yazılmalıdır.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

- “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygunluk ilkesi aranır. Bu tip çalışmalarda yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “bilgilendirilmiş onam” (*informed consent*) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Çalışmada “hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Vaka sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan “bilgilendirilmiş onam” (*informed consent*) alınmalıdır.
- Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisi olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) editöre sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede “etik kurul onayı” alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını “Gereç ve Yöntemler” bölümünde “.....etik kurulundantarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır” şeklinde beyan etmelidir. “Sözlü etik onay alınmıştır” ifadesi kullanılmamalıdır.

4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/ telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.
- Her tür bilimsel yazı için, Word dosyası halinde ayrı ayrı “Editöre Sunum Sayfası” ve “Kapak Sayfası” hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Bu sayfanın altında Türkçe ve İngilizce olarak “Editöre Sunum Sayfası” ve “Kapak Sayfası”na ait örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Her makale için yazarlar “TELİF HAKKI DEVİR FORMU”nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Türkçe ve İngilizce form İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Bilimsel yazı kabul edildikten sonra baskı öncesi kopyanın her sayfasının ve tüm yazarlar tarafından ıslak imza ile imzalanmış telif hakkı devir formunun BETİM Hasekisultan Mah., Topçu Emin Bey Çıkmazı, no. 4, 34096 İstanbul adresine posta yoluyla gönderilmesi gerekmektedir (tel. 0212 632 0369; faks. 0212 632 0328). İlk başvuruda elektronik olarak yüklenmesi yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve “Times New Roman” karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör hakemlik ilkesine uymak amacıyla “Editöre Sunum Sayfası” ve “Kapak Sayfası” sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgilerinden oluşur. Sayfa altında yer alan örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlara ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfasında çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır.

- Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce “ÖZ” (çalışmanın yazım dili İngilizce ise “ABSTRACT”) bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimedenden oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar sözcüklerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce ABSTRACT yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce ABSTRACT, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya ABSTRACT yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (ABSTRACT) bölümünde
 - “Amaç (Aim),”
 - “Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods),”
 - “Bulgular (Results),”
 - “Tartışma ve Sonuç (Discussion and Conclusion)”
 olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZ’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.
- ÖZ bölümünün altına yazılacak anahtar sözcük sayısı en az iki en fazla altı olmalı, Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer almalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır. Örneğin; “Anahtar Sözcükler: sözcük 1; sözcük 2; sözcük 3...” İngilizce anahtar sözcükler “*Medical Subject Headings* (MESH)” ile uygun olarak verilmelidir. Anahtar sözcük seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya ait uygun sözcük girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri’ne (TBT) uygun olarak verilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).
- ÖZ ve ABSTRACT bölümünden sonra yeni bir sayfa GİRİŞ bölümü ile başlamalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almamalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve **bold** olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
- GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
- Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; (1). veya (1,2). veya (3-5).
- Ana metinde paragraflar Word programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içerden başlamalıdır.
- Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalı ve *italik* yazılmalıdır.
- GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Görsel/Grafik yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve **bold** yazılmalıdır. Örneğin **Tablo 1., Görsel 1.** Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, görsel yazıları ise ilgili görselin altında yer almalıdır.
- Dergiyeye gönderilecek yazılarda yer alacak tablo stilleri aşağıda örneklenmiştir. Ayrıca sayfanın altında yer alan “Yazı Şablonu” içinde de gösterilmiştir.
- Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde **Tablo 1.** veya **Görsel 1.** gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve görseller baş-

- lıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Görsel ve tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise tablo/görsel altında 8 punto ile yazılarak açıklanmalıdır.
- Görsel ve fotoğraf metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Görsel ve fotoğraf alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (**Görsel 1.** Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
- Daha önce basılmış görsel, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak görsel, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
- Çalışmada veri analizi yapılmış ise GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak “İstatistiksel Analiz” başlığı tanımlanmalı ve bu bölüme hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
- BULGULAR bölümünde yöntem adları verilmemelidir.
- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları derleme türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabılır.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

5.3. VAKA SUNUMU / VAKA SERİLERİ VE DİĞER TÜRDE YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları vaka sunumu veya vaka serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Vaka sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
- Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.

Bu üç ana yazı türünden başka;

- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
- Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde,
 - Başlık ve özet bölümleri yoktur.

ANADOLU KLİNİĞİ TIP BİLİMLERİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

- Kaynak sayısı beş ile sınırlıdır.
- Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye atf yapıldığı belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) 1 tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stili kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ayrıştırmanın sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için kaynakların Vancouver kaynak yazım stiline göre yazılması büyük önem arz etmektedir. Vancouver stiline ait kaynak yazım kuralları, kaynak yazımın türüne göre aşağıda tanımlanmıştır.

Dergi Makaleleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı yazarın adının baş harfleri. Makalenin adı yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük şekilde. Derginin adı italik ve her kelimenin ilk harfi büyük şekilde. Yıl:cilt(sayı):sayfa numara aralığı.

ÖRNEK FORMAT

1. Abaraoglu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As acupressure decreases pain, acupuncture may improve some aspects of quality of life for women with primary dysmenorrhea: a systematic review with meta-analysis. J Acupunct Meridian Stud. 2015;8(5):220-8.

Kitaplar İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, ilk adının (bazen ilk iki adının) baş harfleri, (parantez içinde) yayının yılı, yapıtın adı, yayın bilgileri, noktalarla ayrılarak yazılır. Kitap adlarında tüm ana sözcüklerin ilk harfleri büyük yazılır.

ÖRNEK FORMAT

1. Murray, PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. (2002), Medical Microbiology, 4. ed. St. Louis: Mosby.

İnternet Kaynakları İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harfleri. (Yazının yayım tarihi). Yazı başlığında yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük şekilde. Erişim tarihi: gün ay yıl, yazımın linki.

Yayımlanmamış Yüksek Lisans/Doktora Tezleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harfleri. (Yıl). Tezin adı kitap adı gibi yazılmış şekilde. [yayımlanmamış yüksek lisans/doktora tezi]. Kurumun adı, kurumun yeri.

6. GENEL AÇIKLAMALAR

Medical Subject Headings (MeSH) nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan

ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?

Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Anahtar Sözcükler Neden MeSH ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- MeSH ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

KISALTMALAR

Kısaltılacak sözcüğün ya da sözcük öbeğinin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (*Scientific Style and Format: the CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers*) kaynağına başvurulabilir.

7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, "TELİF HAKKI DEVİR FORMU"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere potansiyel iki hakemin ismini ve güncel iletişim bilgilerini (e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Bununla birlikte editörlerin hakemleri bizzat seçme hakkı mahfuzdur.
- Yazılar, TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark Akademik sitesinde (<http://dergipark.gov.tr/anadoluklin>) dergi sistemine yüklenerek yapılmalıdır.
- Dergi sistemine başvururken, Editöre Sunum sayfası, kapak sayfası, yazının ana metni, Telif Hakkı Devir Formu ve varsa görseller ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.
- Yazarlar İnternet sitemizdeki hakem değerlendirme formlarını inceleyerek hakemlerin incelediği konulara özellikle dikkat ederlerse yazımdaki eksikliklerini hakem sürecinden dönmeden gidermiş olurlar. Yine de hakemler her türlü eleştiriyi yapma hakkına sahiptir.

Zonguldak hastahanesi cerrahi servisi mesaisinden:
Şef; Dr. Oper. Şerif Korkut

BÖBREK TÜBERKÜLOZUNUN ERKEN TANINMASINA AİT KISA BİR BAKIŞ.

Dr. Şerif Korkut.

Ahvali ummıyeyi yüksek derecede müteessir eyleyen uzun zamandanberi tahliyei bevilde ağır teşevvüşat (Poliüri, pollakiüri, bulanık idrar, idrarda kan, ve saire gibi) ve idrarda mikroskopla tesbit edilebilen bir çok lökositler ve bir kaç eritrositle hamizi bir reaksiyon gösteren ve mesane muayenesinde her iki taraf halip fevhelerinde bir kalınlaşma arzeden böbrek afatında büyük bir ihtimal ile tüberküloz teşhisi vaz'ı güçlük arzетmez.

Bu gibi vak'alarda hemem hemen her daim basil dö Koch'un müsbet oluşu vak'a hakkındaki hekimin düşünüşüne tevafuk etmektedir. Bu kısa yazımda ben böyle ilerlemiş vekayiden bahsetmek istemiyorum. Yalnız, böbrek tüberkülozunun ilk teşekkülünde ve hemen hemen hiç bir karakteristik mahalli tezahürat meydana çıkmadan neticenin parlak ve daha müemmen olması için afeti tanimanın hususiyetlerini arzetmek istiyorum. Çünkü böyle bir erken tanıma böbrek tüberkülozunun ameli ve muvaffakiyetli bir tedavisine imkân verir. Malum olan hakikatır ki cihazı bevlinin tüberkülozu her zaman bir böbrekten başlar ve bu böbrekten halip, mesane ve en son olarak diğer böbrege intan intikal eder. Eğer tüberküloz mesane ve diğer böbrege de sirayet etti ise o zaman evvelâ afete düçar olmuş olan ilk böbreğin radikal şifası katı surette temin edilemez. Radikal bir şifa elde etmek için ancak afetin yalnız bir böbrekte mevcut olması lâzımdır. Bu güne kadar cerrahi mesaf göstermiş tirk bir taraflı böbrek tüberkülozunda nefrektomi vasati olarak yüzde altmışa yakın mütamadı bir şifa temin etmektedir.

Erken tanınmış vak'alarda yüzde seksenden yüzde doksana kadar bu muvaffakiyet yükselebilir. Nefrektomide ameliyat yüzde üçten yüzde yediye kadar ve hatta erken tanınmış ve teşhis edilmiş vekayide çok az olduğu düşünülürse böbrek tüberkülozunu vaktiyle tanimanın ve teşhis etmenin ne kadar mühim olduğunu anlamak kabildir.

Böbrek tüberkülozunun erken tanınmasında mühim vazife pratisyen hekim tarafına düşer. Böbrek tüberkülozunun ilk işareti umumiyetle böbrek tarafında bir iztirapla başlamaz, bilakis aşağı sidik yollarında mevcut bir taharrüş ile başlar. Tahliyei bevilde bir teşevvüş husule gelir. Bu teşevvüş ya tebevül hissiniin çoğalmasıyledir, veyahut bilhassa gecelerde hafif bir selisübevidir. Tahliyei bevlın bu gibi hafif teşevvüşleri tecrübedide hekimı da-

ima dekik bir idrar muayenesine sevk etmelidir. Bilhassa hekim her daim tüberkülozu düşünmeli ve bu düşüncesinde tüberkülozu bertaraf edinceye kadar sebat eylemelidir. Böyle hastalarda bir müddet sonra tahliyei bevil de sancılı olur. Bazen sancılar ya sidik boşalmasının bidayetindedir, veyahut daha ziyade sonunda olur. Bazen hastalar tahliyei bevlın itmamından sonra uzun müddet devam eden bir tebevül hissinden muztarip olduklarını söylerler. Daha mütakâmil vekayide böbrekte sancılar husul bulur. Bu sancılar kilye taşlarından mütevellit hakiki kilye kolikleri şeklinde tezahür eder ki kilye taşları koliklerinden tefrikte mümkün değildir. Tüberkülozda bu şekil sancının sureti tekevünü şöyledir: Kanama, ve binnetice pıhtılarla halip, tıkanır bu veçhile huveyzada idrar rüküdeti tekevün eder, ve evca nahiyeyi kataniyeden teşa'u ederek halip, mesane ve cihazı tenasülîi hariciyeye kadar yayılır. Bu evca hecmeleri vazih olmayan muayenelerle yalnız kilye taşlarıyla ve halip taşlarıyla ve diğer azayı batniye vetirei maraziyeleri ile de iltibas eder, ve tekerrür eden evca ile bazı defa haksız ve lüzumsuz olarak apandisektomi yapıldığı vakidir. Böyle kuluncu kilyevi geçiren bir hastanın idrarını muayenede basit vesaitle kilyevi T. B. teşhisini koymak mümkündür. İdrarın manzarai hariciyesinde mühim tagayyurat görülmez. Hemen berrak gibidir. Uzun müddet terkedilirse alt tabakada bulutlu mevceler olur, renk açıktır.

Bir hastada idrar tahliyesinin mevzuubahs arzuları ve böbrek kolikleri husule gelirse ozaman pratikte idrarı derhal dekik bir muayeneden geçirmelidir. Her pratisyen hekim ufak bir tefekkür ile biraz oğraşarak böbrek tüberkülozu teşhisini hiç bir mütehassıs hekimin yardımına ihtiyaç görmeden koyabilir. Ve bilhassa mütehassıs doktorun yardımına lüzum görmeden hastalığın cinsini tefrikden dolayı memnun olunur gurur duyulur. İdrar, harici muayenesinde bir çok defalar büyük bir tebeddülât göstermediği arz olunmuştu. Renk hemen hemen gayet açıktır. Uzun müddet durduktan sonra bulutlu teressüp meydana gelir, rengi umumiyetle göze çarpacak derecede açık olmakla beraber donuk kurşuni sarı bir renk karakteristiki olarak telekki edilir. İdrarın miktarı umumiyetle çoktur ve hemen hemen günde iki üç litreye kadar çoğalabilir.

Böbrek tüberkülozunda idrarın reaksiyonu hamızdır. Hastalığın seyri muahharında kih itrahi çoğalsa dahi bu hamızı reaksiyon berdevamdır. Ancak pek ender vekayide bir intanı muhtelit ile idrar ecsamının bakteriler vasıtasıyla teczizisi neticesi hamızıyyet kalmaz. Kimyevi muayene ile her daim muayyen bir albumini ihtiva eder. Albumin idrardaki kih mevcudiyetinden mütevellittir. Halbuki mikroskopik muayenede albuminin yanında her daim kih bulunur. Fakat bir de pretüberküloz Albüminüri diye anılan bir şey mevcuttur. Fakat esaslı bir böbrek tüberkülozu ancak mikroskopik şekilde kih bulunduğu takdirde telakki edilmelidir. Şayet idrarın ekşi reaksiyonu ve göze görünen kih ile karışık oluşu böbrek tüberkülozu şüphesini uyandırırsa ozaman Wildboiz' a nazaran daha iki basit muayene yapılmalıdır ki teşhis katılmış olsun. Bu da idrarın bakteriyolojik muayenesi ve telvini iledir. İdrar rusubu alev üstüne tutarak metiler mavisıyla boyanır, badehu mikroskop altında muayenede adı avamili kihiyelerin bulunuşu böbrek T. B. sinin mevcut olmadığını, bu avamili kihiyenin de namevcudiyeti muhakkak surette böbrek T. B. sinin mevcudiyetini isbat eder. Bundan mada bir adım daha ileri atılmalı. Sediment da T. B. basillerinin mevcudiyeti araştırılmalıdır. T. B. basillerinin müsbet oluşu muhakkak surette teşhisi katılmış demektir. Şayet pratikte pratisyen hekim bu muayeneyi kendi kendine yapabilmek için kâfi derecede tecrübe ve emniyet görmiyorsa o zaman idrarı berayı muayene bir mütahassısı yollayabilir. En mühim mesele bu muayenenin yapılabilmesidir.

Bu gün adi şekilde yapılan telvinatla mikroskop vasıtasile yüzde seksen ila 90 T. B. basillerinin mevcudiyeti isbat edilebilir. Şayet telvin usulü maksada kâfi gelmez ve yine böbrekte T. B. mevcudiyeti şüphelenilirse o zaman hayvan tecrübesi yaptırılabilir. Halihazırda müelliflerin birçoklarının bu usulü pek takdir etmedikleri görülmektedir. Hayvan tecrübesinden daha ehemmiyetli mesanenin ve halibanın sistoskopi ile mahalli muayenesidir. Aynı zamanda böbrek vezainin de ölçülmesi lazımdır. Tabiatile bu muayene ancak mütahassısı tarafından yapılabilir, Tabii hiç bir zaman bu son muayeneyi pratisyen bir hekimden talep edemeyiz. Fakat dışarıda serbest icrayı tababet eden bir hekim böbrek T. B. sini ne zaman düşünmesini bilmelidir.

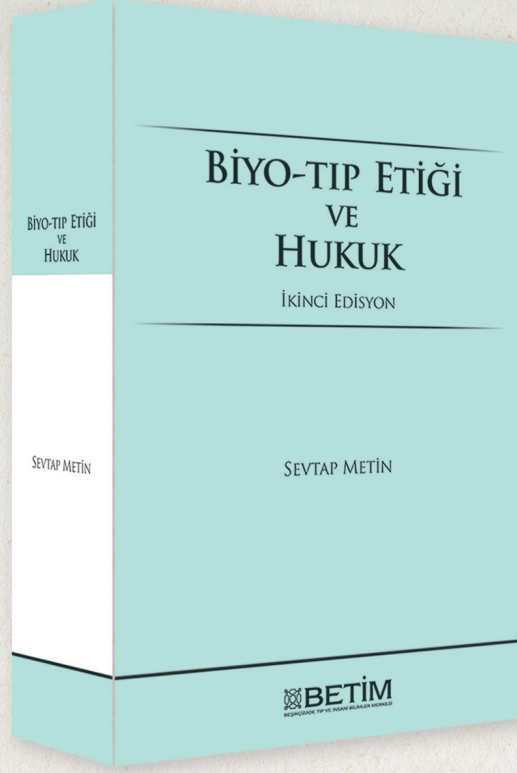
Kendi tarafından yapılan muayene bir netice vermezse o zaman mütahassısın yardımını talep edebileceği tabiidir. Böbrek tüberkülozunun sistoskopik muayenesinden burada uzun uzadıya bahse-

decek değilim. Kromosistoskopi ilk vekayide de şayet bir mesane tagayyürü husule gelmedise dahi mükemmel neticeler verir. Şayet bir endigokarmen enjeksiyonundan sonra bir tarafta ifrazat sekiz dakika sonra dahi zuhur etmezse ve diğer taraftan göze görünecek derecede mevcutsa ozaman yüksek bir katiyetle az boya maddesi çıkararak böbrek tarafında T. B. mevcudiyeti izah edilir. Böbrekte vetirei dereniyeinin ilerlemesi mevaddı mülevveninin ifrazını yavaş yavaş azaltır.

Haliban fevhalarındaki tebeddülât, böbrek tüberkülozunda umumiyetle gayet çabuk baş gösterirler, (Kızanık, dıfka gayri müsait bulunuş, elastikiyettin ziyaı, devamlı kapanamama, hafatın kaytanvari oluşu, v. s.) tezahüratlardan bir dânesi bulunursa ozaman büyük bir ihtimal ile mezkûr taraf böbreğinin hastalandığı nazarı itibare alınmalıdır. Fevhei halibin civarında ülserasyonların husule gelmesi teşhisi takviye eder. Erken teşhis için sistoskopik muayene çok faidelidir.

Hulâsaten :

Erken teşhis mümkün olduğu takdirde böbrek tüberkülozu büyük bir ihtimal ile ve tehlikesiz bir şekilde nefrektomi vasıtasile tamamen şifayap olabilir, Böbrek tüberkülozunun ilk işaretleri tahliyei bevildeki arızalar (adedi tebevülün tezayüdü ve veeanak tebevül) böbrek kolikleri (böbrek taşında olduğu gibi) her zaman böbrek tüberkülozunun ilk işareti değildir. Böbrek tüberkülozunun başlangıcında idrar karakteristik tebeddülât gösterir ve bunlar ile böbrek tüberkülozunun teşhisi muhakkak surette yapılabilir. İdrarın rengi umumiyetle açık ve kurşuni sarıdır, miktar çoğalı. Kilye tüberkülozunda idrar umumiyetle durdukça bulutlu bir sediment bırakır. Bu sediment de her daim kih hücreleri ve umumiyetle küreyvati hamra bulunur. Albümin itrahi böbrek tüberkülozunun ilk objektif işareti olabilir. Şayet idrar ozaman kihten serbest ise T. B. mevzuubahis değildir. Böbrek tüberkülozunda idrarın rüsubunda telvin ile T. B. basili yüzde seksen ila doksan müsbettir. Bakteriyolojik muayenenin menfi netice verdiği vekayide hayvan tecrübesi bir yardım teşkil etmez. Doğru bir teşhis koymak için mesanenin andoskopisi elzemdir. Kromato sistoskopi ve bir fevhei halipte T. B. mührakatının görülüşü muhakkak susette bir taraflı bir böbrek tüberkülozunu isbat eder, Mesanesi her zaman selim olan bir hastada son husul gelen mesane arızaları, hamızı ve hafif kih ihtiva eden idrar mevcudiyeti prarikte her hekimi böbrek T. B sinin ihtimali düşüncesine sevktemelidir.



BİYO-TIP ETİĞİ VE HUKUK

Biyotıp etiği, muhtaç olanlara gerektiği şekilde yardım etme biçimindeki genel ahlaki yükümlüğün, doktorun faaliyetinde somutlaştırılması olarak görülür. Bu durumda yardıma gereksinim duyanlar hastalardır ve onlara yapılması gereken yardım esas olarak tıbbidir. Yine de hekimlik etkinliği sadece teknik gerekleri yerine getirmekle yetinemez; öyle ki eğer ahlak boyutu eksikse hekim tıbbi uygulayan bir teknisyen olmaktan öteye geçemeyecektir. Ancak bunun da ötesinde, içinde yaşadığımız 21. yüzyıla dair nitelendirmelerden biri de biyoteknoloji yüzyılı olacağı öngörüsüdür. Bir kısmı şu an için pratiğe geçirilemeyeceği de tasavvur ötesi olmayan birçok biyoteknolojik atılım ve bunun insan hayatı ve sağlığına etkisi, görmezden gelinemeyecek aşamaya gelmiştir. İşte bu dönemde tıbbi işlemlerin sadece ahlaki tarafına vakıf olmanın da ötesine geçilerek felsefi bir tartışma ve yaklaşıma her zamankinden daha fazla ihtiyaç vardır.

Türkiye'nin ilk ve tek tıp ve insani bilimler merkezi Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM tarafından yayımlanan bu önemli eser tıbbin felsefi yönü ile de ilgilenen okurlar için vazgeçilemez bir başvuru kaynağı olacaktır.

BETİM KİTAPLIĞI