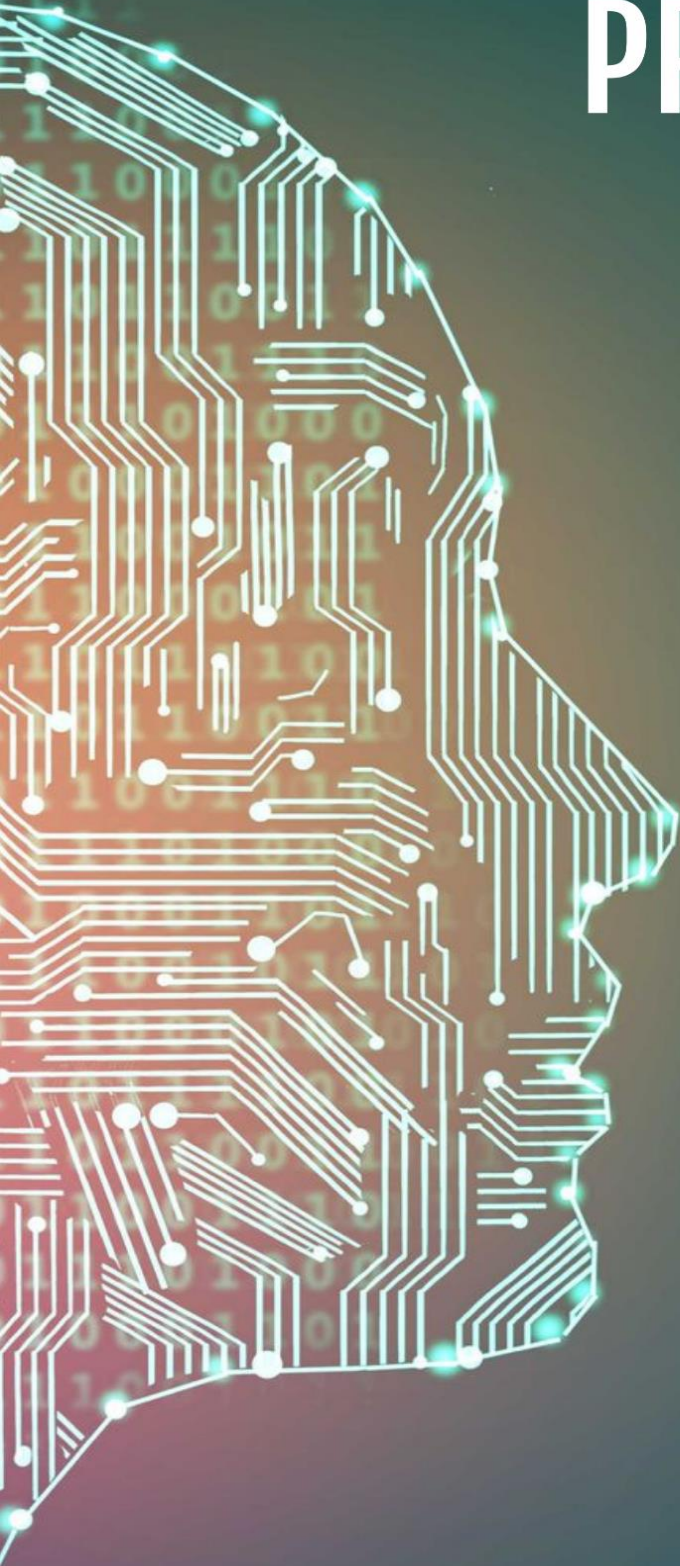


# 4TH INTERNATIONAL HEALTH SCIENCES AND INNOVATION CONGRES

# PROCEEDINGS BOOK



EDITOR

Prof. Dr. İRADE HÜSEYNOVA

4TH INTERNATIONAL HEALTH SCIENCES  
AND INNOVATION CONGRESS

JULY 5-6, 2021, BAKU/AZERBAIJAN

PROCEEDINGS BOOK

EDITOR

PROF. DR. İRADE HÜSEYNOVA

ISBN: 978-1-955094-10-8

PUBLISHED BY LIBERTY PUBLICATIONS -2021©

LIBERTY ACADEMIC IS A PART OF LIBERTY PUBLISHER OF BOOKS

HEAD OFFICE NEW YORK, USA

+1 (314) 597-037280

MAIDEN LANE, 21ST FLOOR /SWATER STREET CORRIDOR

NEW YORK, NY 10038

**CONGRESS ID**

**TITLE**

**4TH INTERNATIONAL HEALTH SCIENCES AND INNOVATION CONGRESS**

**PARTICIPATION**

**Keynote & Invited**

**DATE – PLACE**

**July 5-6, 2021, Baku/Azerbaijan**

**LANGUAGES**

**Turkish, English, Russian**

**PARTICIPANTS COUNTRIES**

**Azerbaijan, Turkey, Spain, Pakistan, Algeria, Bulgaria, India, Iranian, Iraq, Indonesia, Israel,  
Malaysia, Russia, Sweden, USA, Lithuania, Nigeria, Morocco, Holland, Latvia**

**NUMBER of ACCEPTED PAPERS**

**211**

**NUMBER of REJECTED PAPERS**

**103**

**TOTAL NUMBER OF INTERNATIONAL PAPERS**

**TURKEY 98**

**OTHER COUNTRIES 113**

**PRESENTATION**

**Oral presentation**

**ORGANIZATION BOARD**

**ORGANISED BY**



**HONORARY PRESIDENT OF CONGRESS**

**Akademik. Ramiz MEHDİYEV**

**President of the Azerbaijan National Academy of Sciences**

**ORGANIZATION BOARD MEMBERS**

**Akademik, Prof. Dr. İRADE HÜSEYNOVA**

**President of AMEA Institute of Molecular Biology and Biotechnology**

**PRESIDENT OF CONGRESS**

**Prof. Dr. Ahliman AMİRASLANOV**

**Azerbaijan Medical University Oncology Clinic Director**

**Prof. Dr. Jamil ALİYEV**

**General Manager of the National Oncology Center**

**Prof. Dr. Leyla AÇIK**

**Gazi University**

**AMEA'nın ilgili üyesi, Prof. Dr. Nuru BAYRAMOV**

**Azerbaijan Medical University**

**Prof. Dr. Terlan MEMMEDOV**

**AMEA Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Akdeniz University (Turkey)**



**Prof. Dr. Ulduz HEŞİMOVA**

**Institute of Physiology on behalf of Akademik Abdulla Garayev**

**Doç. Dr. NİLGÜN ULUTAŞDEMİR**

**Gümüşhane University**

**Dr. Nurmemmed MUSTAFAYEV**

**AMEA Institute of Molecular Biology and Biotechnology**

**Dr. Orhan İSAYEV**

**AMEA Institute of Genetic Resources, Azerbaijan Medical University**

**Dr. Afik MEMMEDOV**

**AMEA Presidency Committee**

**Aytan AĞAYEVA**

**AMEA Institute of Molecular Biology and Biotechnology**

**Bayram BAYRAMOV**

**AMEA Institute of Genetic Resources**

**Elvan CAFEROV**

**ADPU**

**SCIENTIFIC BOARD MEMBERS**

**Academic, Prof. Dr. İRADE HÜSEYNOVA**

**AMEA's vitse-president**

**President of AMEA Institute of Molecular Biology and Biotechnology**

**Full Member of AMEA Prof. Dr. Ahliman AMIRASLANOV**

**Azerbaijan Medical University Oncology Clinic Director**

**Full Member of AMEA Prof. Dr. Jamil Aliyev**

**General Manager of the National Oncology Center**

**Related member of AMEA, Prof. Dr. Nuru BAYRAMOV**

**Azerbaijan Medical University**

**Related member of AMEA, Prof. Dr. Terlan MEMMEDOV**

**AMEA Molecular Biology and Biotechnology Institute, Akdeniz University (Turkey)**

**prof. Dr. Ulduz HESHIMOVA**

**Institute of Physiology on behalf of Akademik Abdulla Garayev**

**prof. Dr. Hülya FLOWER**

**Gaziantep University**

**Assoc. Dr. Fatih HAZAR**

**Aydin Adnan Menderes University**

**Assoc. Dr. Betul APAYDIN YILDIRIM**

**Ataturk University**

**Dr. Instructor Member Hale UYAR HAZAR**

**Aydin Adnan Menderes University**

**Dr. Instructor Member Esin KAVURAN**

**Ataturk University**

**Dr. Ali YILMAZ**  
**Ankara University**

**Dr. Sevil TOROGLU**  
**Cukurova University**

**Dr. Aziz AKSOY**  
**Bitlis Eren University**

**Dr. Elvira NURLANOVA**  
**Tver Medical Academy**

**Dr. Fatih SONMEZ**  
**Sakarya University of Applied Sciences**

**Dr. Murat BİLGE**  
**Kirikkale University**

**Dr. Nadiya SENCİLO**  
**National Aviation University, Ukraine**

**Dr. Senay GORCU YILMAZ**  
**Gaziantep University**

**Dr. Seyda Ferah ARSLAN**  
**Canakkale Onsekiz Mart University**

**Dr. Shahadat MAVLYANOVA**  
**Turkmenistan Kerki Hospital**

**Dr. Gülfer (İNCEOĞLU) BEKTAŞ**  
**Acibadem University**

**Dr. Dania ALCHATIB**  
**Al-Quds University**

**Dr. Seyma AYDEMIR**  
**Hitit University**

**Dr. Perihan GURBUZ**  
**İnönü University**

**Dr. Cengiz MORDENIZ**  
**Tekirdag Namik Kemal University**

**Dr. Daikh Badis**  
**BATNA University**

**Dr. Sveta TOKBERGENOVA**  
**Ahmet Yesevi University**

**Dr. Alexey Strizhkov**  
**Sechenov University**

**Dr. Mahmut YARAN**  
**Ondokuz Mayıs University**

**Dr. Eren ÖĞÜT**  
**Bahcesehir University**

**Dr. Hikmet TURKAY**  
**Gazi University**

**Dr. Ángel A. CARBONELL-BARRACHINA**

**Miguel Hernandez University**

**Dr. Derya Biriken**  
**Ankara University**

**Dr. Aysel Guven**  
**Baskent University**

**Dr. Suleyman AYDIN**  
**Firat University**

**Dr. Ferhat UNAL**  
**Duzce University**

**Dr. Senay CETINKAYA**  
**Cukurova University**

**OUR CONGRESS IN THE PRESS**

[https://azertag.az/xeber/Saglamliq\\_elmleri\\_ve\\_innovasiyalar\\_movzusunda\\_IV\\_beynelxalq\\_kongres\\_kecirilir-1823901](https://azertag.az/xeber/Saglamliq_elmleri_ve_innovasiyalar_movzusunda_IV_beynelxalq_kongres_kecirilir-1823901)

[https://azertag.az/xeber/Akademik\\_Irade\\_Huseynova\\_Ahalinin\\_saglamligi\\_ve\\_biotehlukesizlik\\_meseleleri\\_Azərbaycanda\\_dovlet\\_siyasetinin\\_muhum\\_prioritetlerinden\\_biridir-1823873](https://azertag.az/xeber/Akademik_Irade_Huseynova_Ahalinin_saglamligi_ve_biotehlukesizlik_meseleleri_Azərbaycanda_dovlet_siyasetinin_muhum_prioritetlerinden_biridir-1823873)

[https://azertag.az/xeber/Akademik\\_Ahliman\\_Amiraslanov\\_Tibde\\_innovativ\\_tehnologiyaların\\_tetbiqi\\_ile\\_boyuk\\_ugurlara\\_imza\\_atilir-1823953](https://azertag.az/xeber/Akademik_Ahliman_Amiraslanov_Tibde_innovativ_tehnologiyaların_tetbiqi_ile_boyuk_ugurlara_imza_atilir-1823953)

<https://aztibb.az/az/news/10573-saglamliq-elmleri-ve-innovasiyalar-movzusunda-iv-beynelxalq-kongres-kecirilir->

<https://aztibb.az/az/news/10574-akademik-irade-huseynovaahalinin-saglamligi-ve-biotehlukesizlik-meseleleri-azerbaycanda-dovlet-siyasetinin-muhum-prioritetlerinden-biridir->

<https://525.az/news/171336-tibbde-innovativ-tehnologiyaların-tetbiqi-ile-boyuk-ugurlara-imza-atilir>

<https://azadmedia.az/sosial/38050-saglamliq-elmleri-v-innovasiyalar-movzusunda-iv-beynelxalq-kongres-kecirilir.html>

<https://xeber.media/news/16814577/saglamliq-elmleri-ve-innovasiyalar-movzusunda-iv-beynelxalq-kongres-kecirilir>

<https://xeber.media/news/16814704/akademik-ehliman-emiraslanov-tibde-innovativ-tehnologiyaların-tetbiqi-ile-boyuk-ugurlara-imza-atilir>







## IMPORTANT, PLEASE READ CAREFULLY

- To be able to make a meeting online, login via <https://zoom.us/join> site, enter ID instead of “Meeting ID or Personal Link Name” and solidify the session.
- The presentation will have **15 minutes** (including questions and answers).
- The Zoom application is free and no need to create an account.
- The Zoom application can be used without registration.
- The application works on tablets, phones and PCs.
- Speakers must be connected to the session **10 minutes before** the presentation time.
- All congress participants can connect live and listen to all sessions.
- During the session, your camera should be turned on at least %70 of session period
- Moderator is responsible for the presentation and scientific discussion (question-answer) section of the session.

## TECHNICAL INFORMATION

- Make sure your computer has a microphone and is working.
- You should be able to use screen sharing feature in Zoom.
- Attendance certificates will be sent to you as pdf at the end of the congress.
- Moderator is responsible for the presentation and scientific discussion (question-answer) section of the session.

**Before you login to Zoom please indicate your name surname and hall number,  
exp. Hall-1, Işıl ÖTEYAKA**

## ÖNEMLİ, DİKKATLE OKUYUNUZ LÜTFEN

- Kongremizde Yazım Kurallarına uygun gönderilmiş ve bilim kurulundan geçen bildiriler için online (video konferans sistemi üzerinden) sunum imkanı sağlanmıştır.
- Sunumlar için **15 dakika** (soru ve cevaplar dahil) süre ayrılmıştır.
- Online sunum yapabilmek için <https://zoom.us/join> sitesi üzerinden giriş yaparak “Meeting ID or Personal Link Name” yerine ID numarasını girerek oturuma katılabilirsiniz.
- Zoom uygulaması ücretsizdir ve hesap oluşturmaya gerek yoktur.
- Zoom uygulaması kaydolmadan kullanılabilir.
- Uygulama tablet, telefon ve PC’lerde çalışıyor.
- Her oturumdaki sunucular, sunum saatinden **10 dk öncesinde** oturuma bağlanmış olmaları gerekmektedir.
- Tüm kongre katılımcıları canlı bağlanarak tüm oturumları dinleyebilir.
- Moderatör – oturumdaki sunum ve bilimsel tartışma (soru-cevap) kısmından sorumludur.

## TEKNİK BİLGİLER

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

**Zoom'a giriş yaparken önce lütfen adınızı, soyadınızı ve SALON numaranızı yazınız  
Örnek: Salon-1, Işıl ÖTEYAKA**



# **-Opening Ceremony-**

**05.07.2021**

**Baku Local Time: 10:<sup>30</sup>–11:<sup>00</sup>**

**Ankara Local Time: 09:<sup>30</sup>–10:<sup>00</sup>**

**Academician, Prof. Dr. İrada HUSEYNOVA**

*Vice-president of ANAS,*

*Director of the Institute of Molecular Biology and Biotechnologies of ANAS*

**CHAIRMAN OF THE CONGRESS**

\*\*\*\*\*

**Akademician, Prof. Dr. Ahliman AMİRASLANOV**

*Chairman of the Health Commission of the Milli Majlis of the Republic of Azerbaijan*

*Director of Azerbaijan Medical University Oncology Clinic*

\*\*\*\*\*

**Prof. Dr. Ulduz HEŞİMOVA**

*Director of the Akademik Abdulla Garayev Institute of Physiology of ANAS*

\*\*\*\*\*

**Dr. Mustafa Latif EMEK**

*Chairman of IKSAD*

## **PARTICIPANTS COUNTRIES**

**Azerbaijan, Turkey, Spain, Pakistan, Algeria, Bulgaria, India, Iranian, Iraq, Indonesia, Israel, Malaysia, Russia, Sweden, USA, Lithuania, Nigeria, Morocco, Holland, Latvia**

**05.07.2021 | SESSION-1 | HALL-1****Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>****Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>****Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794****HEAD OF SESSION: Gulnar SULTANOVA**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Assist. Prof. Dr. Mikail UYAN	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi	HİDROFİLİK ANATOMİK MESH İLE LAPAROSKOPIK TOTAL EKSTRAPERİTONEAL (TEP) FITİK ONARIMI
Assist. Prof. Merih ŞİMŞEK Assist. Prof. Özgür EROĞUL	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi	THE LAST SITUATION IN THE RELATIONSHIP BETWEEN DEMODEX AND BLEPHARITE
Assoc. Prof. Dr. Bülent KOCA Dr. Salih YILMAZ	Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi	İNKARSERE İNGUİNAL HERNİ ONARIMINDA YAMA KULLANMAK CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONU RISKİNİ ARTTIRIR MI?
Dr. Yusuf OLĞAR	Ankara Üniversitesi	INVESTIGATION THE BIMODAL EFFECTS OF P2Y12 ANTAGONISM ON INSULIN RESISTANT HEART PREPARATIONS
Maimoona Malik Fakhar-ud-Din	Quaid-e-Azam University Islamabad	PREPARATION, PHARMACOKINETICS, AND ANTITUMOR POTENTIAL OF MILTEFOSINE-LOADED NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS
Baghirova A.A. Mammadova Kh.R.	Azerbaijan National Academy of Sciences Azerbaijan Medical University	OPPORTUNISTIC MYCOSES CAUSED BY CANDIDA AND ASPERGILLUS FUNGI IN HIV-INFECTED PATIENTS. MODERN APPROACH TO TREATMENT WITH THE HELP OF LIPID FORMS OF AMPHOTERICIN B.
Sibgha Batool Fakhar ud Din Gul Majid Khan	Quaid-i-Azam University	MILTEFOSINE-LOADED TRANSFERSOMAL GEL FOR MACROPHAGE TARGETING TO TREAT CUTANEOUS LEISHMANIASIS
Gulnar SULTANOVA	National Academy of Sciences of Azerbaijan	ON THE MECHANISMS OF INTERACTION OF MACROLACTONE COMPOUNDS WITH RED BLOOD CELLS
Manuel Thomas Nisha P.	Cochin University MES College	CLIMATE CHANGE AND EMERGING INFECTIOUS DISEASES: THE INDIAN SCENARIO

**05.07.2021 | SESSION-1 | HALL-2****Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>****Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>****Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794****HEAD OF SESSION: Assist. Prof. Dr. Hülya YILMAZ AK**

AUTHOR	AFFILIATION	ABSTRACT TITLE
Assist. Prof. Dr. Mustafa ÇAPAR	Avrasya Üniversitesi	BREAST AUGMENTATION SURGERY
Assist. Prof. Dr. Mustafa ÇAPAR	Avrasya Üniversitesi	CURRENT TRENDS IN RHINOPLASTY
Dr. Barış SEVER	İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	FETAL CARDIAC INTERVENTIONS (DILATATION OF FETAL CARDIAC STENOSIS)
Assist. Prof. Dr. Hülya YILMAZ AK Dr. Mehmet Ali YEŞİLTAŞ	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi	ANESTHETIC APPROACH IN SUBXIPHOID DRAINAGE OF PERICARDIAL EFFUSIONS
Asst. Prof. Ayşe KÖSE VURUŞKAN Nur ELAĞÜL Asst. Prof. Tansel SAPMAZ Sude TOPKARAOĞLU	University of Health Sciences	EFFECTS OF MELATONIN AND CURCUMIN TREATMENTS ON THE OVARIUM IN KIDNEY ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY: A HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATION
Saba Sohail Fakhar ud Din	Quaid-i-Azam University	DEVELOPMENT, IN-VITRO AND IN-VIVO EVALUATION OF EZETIMIBE- LOADED SOLID LIPID NANOPARTICLES AND THEIR COMPARISON WITH MARKETED PRODUCT
Fatima Zahid Fakhar-Ud-Din Gul Majid Khan	Quaid-i-Azam University	ANTILEISHMANIAL POTENTIAL OF NANO LIPID CARRIERS INCORPORATED WITH MILTEFOSINE
Zakir Ali Fakhar ud Din	Quaid-i-Azam University	REPARATION, PHARMACOKINETICS AND ANTITUMOR POTENTIAL OF MILTEFOSINE- LOADED NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS
Basim A. Almayahi	University of Kufa	MICROBIAL FUEL CELL
Mustafa Man Mohd Kamir Yusof Wan Aezwani Wan Abu Bakar	Universiti Malaysia Terengganu Universiti Sultan Zainal Abidin	IMOS: INTELLIGENT MOSQUITOES SPRAY DISPENSER MOBILE APPS
Dr. Eugene Sviyazheninov	Russian Academy of Sciences	ARTIFICIAL LUNG VENTILATION APPARATUS



05.07.2021 | SESSION-1 | HALL-3

Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>

Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794

HEAD OF SESSION: **Assist. Prof. Dr. Gupse TURAN**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Dr. Özcan GAYRETLİ	İstanbul Üniversitesi	THE LOCATIONS AND NUMBERS OF NUTRIENT FORAMINA IN THE FEMORAL QUADRANTS OF THE BODY OF FEMUR: AN ANATOMICAL STUDY
Dr. Salih CELEPLİ	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi	APPLICATION OF HYDRODISSECTION TECHNIQUE IN RECURRENT LARYNGEAL NERVE DISSECTION
Assist. Prof. Dr. Gupse TURAN	Kocaeli Üniversitesi	PEDIATRIC LIVER TUMORS; SINGLE CENTER EXPERIENCE WITH 31 CASES
Dr. Pınar CELEPLİ	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	MENINGIOMA: A CLINICOPATHOLOGICAL EVALUATION
Assist. Prof. Dr. Gupse TURAN	Kocaeli Üniversitesi	OVARIAN TUMORS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE; HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF 134 CASES
Prof. Dr. Sacide PEHLIVAN Assoc. Prof. Dr. Ayşe Feyda NURSAL Yasemin OYACI Prof. Dr. Mustafa PEHLIVAN Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU	Hitit Üniversitesi İstanbul Üniversitesi Gaziantep Üniversitesi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi	EVALUATION OF METHYLATION STATUS OF MB-COMT, APC2, NR3C1 AND DRD2 GENES IN TURKISH PATIENTS WITH MICROtia
Prof. Dr. Tufan TÜKEK Prof. Dr. Sacide PEHLIVAN Yasemin OYACI Prof. Dr. Ümmühan İŞOĞLU-ALKAÇ	İstanbul Üniversitesi	MANNOSE-BINDING LECTIN 2 (MBL 2) GENE POLYMORPHISM DURING PANDEMIC: COVID-19 FAMILY
Rashad RASULOV		THE EFFECTS OF STEM CELLS IN NEURAL REGENERATION
Cynthia Paola Pascual Cáceres Dr. José Vicente Berná Martínez Dr. Francisco Maciá Pérez Dr. Iren Lorenzo Fonseca	University of Alicante	GENERATING SECURE MEDICAL ENVIRONMENTS BASED ON BLOCKCHAIN TECHNOLOGY
Valery V. Belakhov Tamara B. Chistyakova Igor A. Smirnov	Israel Institute of Technology Saint Petersburg State Technological Institute	ORGANOFLUORINE DERIVATIVES OF LUCENSOMYCIN: DESIGN, SYNTHESIS, PHARMACOLOGICAL PROPERTIES, ANTIFUNGAL ACTIVITY, AND DEVELOPMENT OF INTELLECTUAL AUTOMATED INFORMATION SYSTEM
Lukman Hakim Hidayat Hafsah Nurul Ummah Viranda Sutanti Nenny Prasetyaningrum İrem BİGAT Dr. Pınar CELEPLİ Dr. Salih CELEPLİ	Brawijaya University TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi	THE ANTIFUNGAL EFFECTIVITY TEST OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF GLYCINE SOJA (SOYBEAN) AGAINST CANDIDA ALBICANS: AN IN VITRO STUDY PATHOLOGY OF MALE BREAST LESIONS: CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW

**05.07.2021 | SESSION-1 | HALL-4**

**Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: Dr. Ulduz Həşimova**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Dr. Mehmet Özgür KUZDAN	İstanbul Başakşehir Şehir Hastanesi	DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT IN CHILDREN: THE IMPORTANCE OF LAPAROSCOPY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT
Dr. Bora KALAYCIOĞLU Prof. Dr. L.Oktay ERDEM Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ Dr. Cem Utku ÖZKAN	Seka Devlet Hastanesi Bülent Ecevit Üniversitesi Turkish Aeronautical Association Gökçen Aviation	RELATIONSHIP BETWEEN CLINIC - LABORATORY FINDINGS AND DYNANMIC BT FINDINGS IN CIRRHOSIS CASES
Res. Assist. Ayşegül DURAK	Ankara Üniversitesi	EFFECT OF GLP-1 AGONIST LIRAGLUTIDE ON CARDIAC DYSFUNCTION CAUSED BY METABOLIC SYNDROME
Feray AYDIN Fatih AĞALAR Recep ÇETİN Koray OKUR Mehmet BULBUL	Ankara Şehir Hastanesi Ataşehir Medicana Hospital University of Isparta General Surgery Isparta Şehir Hastanesi	EARLY RESULTS OF TENSION FREE REPAIR TECHNIQUE IN INGUINAL HERNIAS AND FACTORS AFFECTING MORBIDITY
Иманова С.С. Зейналов Б.М.	№1 Азербайджанского Медицинского Университета	ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВЫПАДЕНИИ ПРЯМОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
Asist. Prof. Jyoti Ratan Ghosh	West Bengal	SOCIOECONOMIC INEQUALITY IN BLOOD PRESSURE
İbrahimova A.Ə.	Azərbaycan Tibb Universite	PIYLƏNMƏSİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ TƏCİLİ VƏ PLANLI CƏRRAHİ ƏMƏLIYYATLARDAN SONRAKI DÖVRDƏ QARACIYƏRİN FUNKSIONAL VƏZIYYƏTİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ
У.Ф. Гашимова Х.Ф. Бабаев П.А.Шукюрова Ф.Е.Рустамов	НАН Азербайджана	PROSPECTS OF APPLICATION OF PLANT COMPOUNDS IN THE PREVENTION OF AGE-ASSOCIATED DISEASES
Professor Aliyeva Q. Rena Ast. Professor Zeynalova K. Gulshan	Azerbaijan State Medical University	ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ЕВРОПЕЙСКИХ ИНДИКАТОРОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г.БАКУ
A.A. Geybullayeva S.F. Rafiev	Azerbaijan Medical University	DYNAMICS OF INDICATORS OF FREE-RADICAL ACTIVITY AND LIPOPEROXIDATION AT THE STAGES OF SURGICAL TREATMENT CHEST ESOPHAGAL CANCER

**05.07.2021 | SESSION-1 | HALL-5**

**Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: Prof. Ali Ragim ALLAKHVERDIEV**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Dr. Ceylan Verda BITIRIM	Ankara Üniversitesi	TICAGRELOR PROVIDES CARDIOPROTECTION IN HYPERGLYCEMIA VIA EXOSOMAL MODULATION
Dr. Serdar GÜNDOĞDU	Dokuz Eylül Üniversitesi	EARLY DETECTION OF CERVICAL CANCER BASED ON BEHAVIOR DETERMINANT DATASET USING A VARIABLE SELECTION PROCEDURE AND CLASSIFICATION ALGORITHMS
Assist. Prof. Dr. Hakan SOYLU	Düzce Üniversitesi	ABIRATERONE ACETATE AND DOCETAXEL SUPPRESS THE EXPRESSION OF ANTIOXIDANT PRDX6 IN METASTATIC PROSTATE CANCER CELL LINES
Assoc. Prof. Dr. Özlem TERZI Prof. Dr. Cihad DÜNDAR Assist. Prof. Dr. Hatice Nilden ARSLAN	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY PREVALENCE WITH SOME EATING HABITS AND DAILY ACTIVITIES IN CHILDREN
Serhan Elbayiyev Musa Gürel KUKUL Prof. Dr. Mehmet CEYHAN	Hacettepe Üniversitesi	EFFECT OF CONJUGATE PNEUMOCOCCAL MASS VACCINATION ON BURDEN OF DISEASES OF A TERTIARY CHILDREN'S HOSPITAL
A.A. Geybulla	Azerbaijan Medical University	COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS PALLIATIVE METHODS IN PATIENTS WITH ADVANCED ESOPHAGEAL CANCER
BİLAL MİRZALİ ASADOV NESİMİ ELMAN VAHABOV	Azerbaijan Medical University	KLİNİKAL-PSYCHOPATOLOJİK KARAKTERİSTİK OF MENTAL DISORDERS, FOR THE FIRSTLY INSPECTED AT CARRYING OUT OF FORENSIC-PSYCHIATRIC EXAMINATION
Professor Ali Ragim ALLAKHVERDIEV Professor Ulduz Faizi HASHIMOVA Assoc. Prof. Aysel Ali ALLAKHVERDIEVA	A.I. Karaev of National Academy of Science of Azerbaijan	EFFECT OF HELIOGEOMAGNETIC DISTURBANCES ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE BRAIN OF OLDER WOMEN DURING MENTAL STRESS
Gasimova K.F. Jafarova G.A.	Azerbaijan Medical University	DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF MALABSORPTION SYNDROME IN SURGICAL DISEASES OF THE HEPATOBILIARY ZONE
Christiana Madjova Simeon Chokanov Mario Milkov	Medical University – Varna	DENTAL INFECTIONS AND METABOLIC DISEASES

**05.07.2021 | SESSION-2 | HALL-1****Baku Local Time: 14<sup>00</sup>-16<sup>30</sup>****Ankara Local Time: 13<sup>00</sup>-15<sup>30</sup>****Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794****HEAD OF SESSION: Prof. Dr. Baki GÖKSAN**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Dr. Ayfer BAKIR Dr. Sema ALAÇAM	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	EVALUATION OF VARICELLA ZOSTER VIRUS IMMUNOGLOBULIN G SEROPREVALENCE IN CHILDREN
Assist. Prof. Dr. Nesrin ERGIN Prof. Dr. Baki GÖKSAN	Pamukkale Üniversitesi İstanbul Üniversitesi	ANTITHROMBIN III, PROTEIN C, PROTEIN S AND ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY LEVELS IN ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASES OF YOUNG AGE GROUP
Res. Assist. Mert İLHAN Prof. Dr. Fatih ERBAHÇECİ Prof. Dr. Nilgün BEK Dr. Ahmet Güray BATMAZ	Üsküdar Üniversitesi Hacettepe Üniversitesi Lokman Hekim Üniversitesi Memorial Ataşehir Hastanesi	INVESTIGATION OF BALANCE AND FUNCTION IN INDIVIDUALS WITH ACUTE ANKLE INJURY
Arya Lal ERKİLİNÇOĞLU Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN Dr. Ezgi Avşar ABDİK	Yeditepe University	SYNERGISTIC ANTI-CANCER EFFECTS OF CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER AND ERUFOSINE IN BREAST CANCER CELL LINE
Hanife ALTINIŞIK	Gazi University	BLEACHING DISCOLOURED NONVITAL TEETH USING WALKING BLEACHING TECHNIQUE: CASE REPORT
Paria Parsia Yasaman Parsia	Independent researcher, Kerman, Iran independent researcher, Gothenburg, Sweden	EFFECT OF CINNAMON AND ROSEMARY METHANOLIC EXTRACTS ON ACINETOBACTER BAUMANNII
Yasaman Parsia	independent researcher, Gothenburg, Sweden	ENVIRONMENTAL POLLUTION EFFECTS ON INFECTION TRANSMISSION
Yasaman Parsia	independent researcher, Gothenburg, Sweden	PREVENTION OF HEALTH CRISIS FOR COUNTRIES WITH LIMITATIONS
Shahryar Sorooshian	University of Gothenburg	PUBLIC HEALTH IN PUBLIC AND SCIENTIFIC AWARENESS
Shahryar Sorooshian	University of Gothenburg	FAILURE PREVENTION IN MASS-VACCINATION PROGRAMS

**05.07.2021 | SESSION-2 | HALL-2****Baku Local Time: 14<sup>00</sup>-16<sup>30</sup>****Ankara Local Time: 13<sup>00</sup>-15<sup>30</sup>****Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794****HEAD OF SESSION: Assist. Prof. Dr. Kemal Uğur TÜFEKÇİ**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Assist. Prof. Dr. Kemal Uğur TÜFEKÇİ Prof. Dr. Şermin GENÇ	İzmir Demokrasi Üniversitesi Dokuz Eylül Üniversitesi	PAR-2 AND PAR-4 RECEPTORS MEDIATE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF ACTIVATED PROTEIN C IN MICROGLIAL CELLS
Cuma UZ	Kırıkkale High Specialized Hospital	BELL'S PALSY AFTER FIRST DOSE OF mRNA SARS-COV-2 VACCINATION: A CASE REPORT
Eyüp Serhat ÇALIK Bilgehan ERKUT	Ataturk University	ENDOVASCULAR AORTIC REPAIR WITH CARDIATIS MULTILAYER FLOW MODULATOR IN A PATIENT UNDERWENT ASCENDING AORTIC REPLACEMENT FOR TYPE I AORTIC DISSECTION
Cuma UZ	Kırıkkale High Specialized Hospital	REHABILITATION APPROACH IN PATIENTS WITH STROKE
Ferhat BORULU Eyüp Serhat ÇALIK	Ataturk University	LONG TERM OUTCOMES AFTER EXTRA-ANATOMICAL BYPASS SURGERY FOR AORTOILIAC OCCLUSIVE DISEASE
Karimov R.B Bayramov B.I Nasirli M.V Abuzarov R.M Isazadeh G.F	Scientific Research Institute of Lung Diseases of the Ministry of Health of Azerbaijan	MINI THORACOTOMY IN RECURRENT SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX
Mehran Yazdi Mohadeseh Shafiei Kafraj	Shiraz University Amirkabir University of Technology	AN OVERVIEW OF COMMON COVID-19 DIAGNOSTIC METHODS
Nargiz Sh. Mahmudova Aynur Q. Qaflanova Gunay Sh. Hadjiyeva	Azerbaijan National Academy of Sciences	CHANGE OF BODY WEIGHT OF 3 MONTHLY RATS DEVELOPED UNDER CONDITIONS OF MOTHER HYPOKINESIA
Elmira PƏNAHOVA Ulduz HƏŞİMOVA Kəmalə CAVADOVA Arzu ALLAHVERDIYEVA Xuraman MIRYUSIFOVA	AMEA-nın Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu	DISTURBANCE AND REHABILITATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE
Arzu ALLAHVERDIYEVA Ulduz HƏŞİMOVA Elmira PƏNAHOVA Xuraman MIRYUSIFOVA Nigar HÜSEYNOVA	Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası	STUDY OF ICTAL AND INTERICTAL DISCHARGES IN THE VISUAL CORTEX AND RETINA IN THE AMYGDALAR EPILEPSY EXPERIMENTAL MODEL

**05.07.2021 | SESSION-2 | HALL-3****Baku Local Time: 14<sup>00</sup>-16<sup>30</sup>****Ankara Local Time: 13<sup>00</sup>-15<sup>30</sup>****Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794****HEAD OF SESSION: Dr. Afig G. Gaziyeu**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Ebru ATAYETER Prof. Dr. Bahadır FEYZIOĞLU	Necmettin Erbakan Üniversitesi	INVESTIGATION OF ANTI-PARIETAL CELL ANTIBODY (APCA) FREQUENCY IN VARIOUS CLINICALLY PREDIAGNOSED PATIENTS IN THE LAST FIVE YEARS
Assist. Prof. Dr. Berkhan TOPAKTAŞ Prof. Dr. Meryem ÇETİN	Amasya Üniversitesi	EVALUATION OF THE SOCIAL MEDIA ADDICTION LEVELS AND NUTRITIONAL HABITS OF THE FACULTY OF HEALTH SCIENCES STUDENTS
Assoc. Prof. Dr. Abdülhadi Cihangir UĞUZ Assist. Prof. Dr. Serkan ŞAHİN	Yozgat Bozok University	CANNABINOIDS ADMINISTRATION AND RELATION BETWEEN STROKE
Ebru ATAYETER Prof. Dr. Mahmut BAYKAN	Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi	INVESTIGATION OF AMINOGLICOCIDE RESISTANCE GENES IN PROVIDENCIA ISOLATE
Assist. Prof. Dr. Serkan ŞAHİN Assoc. Prof. Dr. Abdülhadi Cihangir UĞUZ	Yozgat Bozok University	CANNABINOIDS AND THEIR POTENTIAL EFFECTS ON LIVER
Dr. Afig G. Gaziyeu Vagif M.Farzaliyeu Khanaga F.Babayev Pervin Sh. Mammadova	Azerbaijan National Academy of Sciences	THE EFFECTS OF AMYLBENZOYL DISULFIDE ON THE CONTENT OF THIOLES IN THE BRAIN CORTICAL STRUCTURES OF THE RAT DURING HYPOXIA
Tatyana Simeonova Krasimira Stefanova Pavlina Yordanova-Laleva	Medical University-Pleven	COMPARATIVE EVALUATION OF BONE FORMATION MARKER OSTEOCALCIN AND VITAMIN D SERUM LEVELS IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AND HEALTHY WOMEN IN MENOPAUSE
K.Sh. Babazade A.B. İsayev	Azerbaycan Tıp Üniversitesi	ANATOMICAL AND INDIVIDUAL-TYOPOLOGICAL FEATURES OF THE INCISIVE CANAL
Əliyeva P. İ.	Azerbaycan Tibb Universiteti	DƏMİR DEFİSİTLİ ANEMİYALİ ÇOX DOĞAN QADINLARDA DƏMİR MÜBADİLƏSİNİN XÜSUSİYYƏTLƏRİ
Mina Pencheva Sylvia Genova Marina Tomova	Medical University Plovdiv	THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID 19



**05.07.2021 | SESSION-2 | HALL-4**

**Baku Local Time: 14<sup>00</sup>-16<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 13<sup>00</sup>-15<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: Исмайлова Х.Ю**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Hatice SOLAK Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ	Necmettin Erbakan University	COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF METHODS USED IN EXPERIMENTAL DEPRESSION MODELS
Raviye OZEN KOCA Z. Işık SOLAK GORMUS	Necmettin Erbakan University	INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S MODEL ESTABLISHED WITH AMYLOID BETA PEPTIDE
Murat BÜYÜKAKSU Aslınur SIRCAN-KÜÇÜKSAYAN Murat UÇAR	Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi	ASSESSMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION ETIOLOGY WITH PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC WAVEFORM
Assist. Prof. Dr. Mehmet Fatih EKİCİ	Kutahya Health Sciences University	EVALUATION OF APPENDECTOMY RESULTS IN THE GERIATRIC PATIENT GROUP
Murat ÇELİK Burcu ÖZDEMİR Levent ÖZDEMİR	Dörtüyl Devlet Hastanesi İskenderun Devlet Hastanesi	CASES OF LUNG CARCINOMA WITH HYPERCALCEMIA
Leila AIT ABDERRAHİM Khaled TAİBİ Mohamed BOUSSAİD	Ibn Khaldoun University	MELATONIN AND N-ACETYL CYSTEINE AGAINST OXIDATIVE DAMAGES INDUCED BY AN ACUTE DOSE OF MICROCYSTIN LR ON MICE LIVER
Khaled TAİBİ Leila AIT ABDERRAHİM Mohamed BOUSSAİD Sabah DAHMANE	Ibn Khaldoun University	SEARCH FOR PHYTOCOMPOUND INHIBITORS OF THE BETA-LACTAMASE (BLAC) ENZYME CAUSING ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, THE AGENT RESPONSIBLE FOR TUBERCULOSIS: COMPUTATIONAL APPROACH
Исмайлова Х.Ю. Рустамов Ф.Э.	академика Абдуллы Караева НАН Азербайджана	СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛОГО МЕТАЛЛА И АНТИОКСИДАНТА У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ФЕНОТИПОМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РАЗНЫМ УРОВНЕМ БИОГЕННЫХ АМИНОВ
Dr. Muhammad Nadeem Dr. Rahman Ullah Dr. Muhammad Imran	University of Veterinary and Animal Sciences Lahore Gomal University Government College University Faisalabad	MILK ADULTERATION: A SERIOUS HEALTH ISSUE OF SOUTH ASIAN COUNTRIES
Rabia Shabir Ahmad	GCUF	CORIANDER: VALUABLE HERB FOR HUMAN HEALTH

**05.07.2021 | SESSION-2 | HALL-5****Baku Local Time: 14<sup>00</sup>-16<sup>30</sup>****Ankara Local Time: 13<sup>00</sup>-15<sup>30</sup>****Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794****HEAD OF SESSION: Assist. Prof. Dr. Abuzər GAZIYEV**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Prof. Dr. Gülfem ERGÜN Res. Assist. Dt. Bahar TEKLİ	Gazi Üniversitesi	DENTAL CAD/CAM SYSTEMS AND MATERIALS USED
Mehmet Kutluhan UÇUK	Istanbul Bezmialem Vakif University	REFLECTIONS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE ON DENTISTRY
Res. Assist. Enes Mustafa AŞAR Assoc. Prof. Dr. Murat Selim BOTSALI	Selçuk University	A RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE TREATMENT RESULTS OF YOUNG PERMANENT TEETH WHICH HAVE BEEN REGENERATIVE ENDODONTIC TREATMENT
Res. Assist. Büşra MUSLU DINÇ Prof. Dr. Gül TOSUN	Selçuk University	EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ORAL AND DENTAL HEALTH AND FUNCTIONAL MOVEMENT QUALITY IN CHILD ATHLETES
Semanur ÖZÜDOĞRU Dilara NURSAL Fikret Özgür COŞKUN	Kafkas University	EVALUATION OF PARENTS' KNOWLEDGE AND ATTITUDES REGARDING ANTIBIOTIC USE
Assist. Prof. Dr. Tuğba AYDIN	Atatürk Üniversitesi	DETERMINATION OF DEPRESSION, ANXIETY, STRESS LEVELS OF TURKISH DENTISTS IN THE COVID-19 PANDEMIC
Assist. Prof. Dr. Didem ÖZKAL EMİNOĞLU	Atatürk Üniversitesi	ORAL HEALTH İMPACT PROFILE AND PERCEİVED STRESS OF İNDİVİDUALS DURING THE COVID-19 PANDEMİC
Assist. Prof. Dr. Akbar İBRAHİMOV Assist. Prof. Dr. Abuzər GAZIYEV Res. Assist. Dr. Aygun HASANOVA	Azərbaycan Tıp Universitesi	PORT-SİTE METASTASİS
Assist. Prof. Dr. Akbar İBRAHİMOV Assist. Prof. Dr. Abuzər GAZIYEV Res. Assist. Dr. Aygun HASANOVA	Azərbaycan Tıp Universitesi	GOSSIPIBOMA, WHICH MANIFESTS AS ADNEXAL MASS
Dr. Muhammad Imran Muhammad Abdul Rahim Dr. Muhammad Nadeem	Government College University University of Veterinary and Animal Sciences	HEALTH BENEFITS AND POTENTIAL PROTECTIVE PROPERTIES OF CLOVE (SYZYGIUM AROMATICUM)

**05.07.2021 | SESSION-3 | HALL-1**

**Baku Local Time: 17<sup>00</sup>-19<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 16<sup>00</sup>-18<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: Arif A. Mekhtiev**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Assoc. Prof. Dr. Çağla YİĞİTBAŞ Assoc. Prof. Dr. Aliye BULUT	Giresun University Gaziantep İslami Bilim ve Teknoloji University	MESLEKİ EĞİTİMİN VE SOSYOKÜLTÜREL ÖZELLİKLERİN DEĞER VE TOPLUMSAL CİNSİYET ALGISI İLE ŞİDDET EĞİLİMİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI
Assoc. Prof. Dr. Çağla YİĞİTBAŞ Assoc. Prof. Dr. Aliye BULUT Assist. Prof. Dr. Aziz BULUT	Giresun University Gaziantep İslami Bilim ve Teknoloji University Gaziantep University	COVID-19 SÜRECİNDE DOKTORLARIN YILMAZLIK / YILGINLIK DÜZEYİNİ ETKİLEYEN KOŞULLAR
Ayça BALMUMCU Şenay ÜNSAL ATAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Ege Üniversitesi	SMOKING CESSATION METHODS IN PREGNANCY
Sadegül Hasanova	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	EATING HABITS IN FOREIGN UNIVERSITY STUDENTS: CULTURAL SIMILARITY AND DIFFERENCES
Assist. Prof. Dr. Hatice Nilden ARSLAN Prof. Dr. Cihad DÜNDAR Assoc. Prof. Dr. Özlem TERZİ	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	THE RURAL-URBAN DIFFERENCE IN OBESITY PREVALENCE OF PRIMARY SCHOOL STUDENTS IN SAMSUN
Assist. Prof. Dr. Afag M. Rashidova	Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology	EFFECT of ACUTE PRENATAL HYPOXIA on the ACTIVITY of BRAIN GLYCOLYSIS ENZYMES of HYPOXIC PRECONDITIONING WHITE RAT
Prof. Dr. Felix SADYRBAEV Mg. Math. Valentin SENGILEYEV BSc. Math. Albert SILVANS	University of Latvia Daugavpils University University of Groningen	ATTRACTORS IN A THREE-DIMENSIONAL GENETIC NETWORK
Рашад Ибрагимов	Национальной Академии Наук Азербайджана	ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
Xuraman MIRYUSIFOVA Ulduz HƏŞİMOVA Elmira PƏNAHOVA Arzu ALLAHVERDIYEVA Nigar HÜSEYNOVA	Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası	COMPARATIVE ANALYSIS MONOAMINOERGIC EFFECTS REGULATORY INFLUENCE OF THE HYPOTHALAMUS ON THE FUNCTION OF VISUAL ANALYZER STRUCTURES IN RETINAL DYSTROPHY
A.A.Mekhtiev Sh.M.Asadova Sh.B.Huseynov	NAS of Azerbaijan	POSSIBILITY OF SUPPRESSION OF PSYCHIC COMPONENT OF DRUG ADDICTION THROUGH FORMATION OF NEGATIVE MEMORY ON RATS

**05.07.2021 | SESSION-3 | HALL-2****Baku Local Time: 17<sup>00</sup>-19<sup>30</sup>****Ankara Local Time: 16<sup>00</sup>-18<sup>30</sup>****Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794****HEAD OF SESSION: Khuraman M. Miryusifova**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Assoc. Prof. Dr. Meltem KÜRTÜNCÜ Lect. Aylin KURT Nilüfer TATOĞLU	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bartın Üniversitesi	THE IMPACT OF THE CORONAVIRUS PANDEMIC ON THE EATING BEHAVIORS OF ADOLESCENTS WITH SPECIAL NEEDS
Prof. Dr. Fatma ÇELİK KAYAPINAR Kaan COMBUL	İzmir Demokrasi Üniversitesi	DEVELOPMENT OF SOCCER ATTITUDE SCALE (FUTO): VALIDITY AND RELIABILITY STUDY
Lect. Seçil DURAN Assist. Prof. Dr. Havva KARADENİZ	Gümüşhane Üniversitesi Karadeniz Teknik Üniversitesi	THE EFFECTS OF THE COVID-19 PANDEMIC ON PHYSICAL ACTIVITY, SEDENTARY LIFE, NUTRITION, MENTAL HEALTH AND SLEEPING HABITS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS
Assoc. Prof. Dr. Meltem KÜRTÜNCÜ Lect. Aylin KURT Nilüfer TATOĞLU	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bartın Üniversitesi	THE EXPERIENCES OF COVID-19 PATIENTS IN INTENSIVE CARE UNITS: A QUALITATIVE STUDY
Prof. Dr. Fatma ÇELİK KAYAPINAR Ergün MUTLU	İzmir Demokrasi Üniversitesi Meb	DART ATTITUDE SCALE (DAS) : VALIDITY AND RELIABILITY STUDY
Guliyeva Sh.M. Mekhtiev A.A.	Nakhchivan University NAS of Azerbaijan	DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN THE SALIVA AND ITS NATURAL AUTOANTIBODIES IN THE SERUM OF HUMANS AS A MARKERS OF ANXIETY
Sh.N.Amrakhova Kh.M.Miryusifova A.A.Mekhtiev	NAS of Azerbaijan	ENGAGEMENT OF SEROTONIN-REGULATED DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN EPILEPTIC SEIZURES IN ANIMAL MODELS AND HUMANS
Ələkbərova Qönçə	Bakı Dövlət Universiteti	GEN MÜHƏNDİSLİYİ VƏ CRISPR-CAS9 SİSTEMİ
Erika Mazurkiewicz Amal Abdel-Raouf	Southern Connecticut State University	COVID GUIDE: ALLOCATING HEALTH SERVICES IN REAL TIME
Borislav Abrashev Marin Pandev Daniela Levi	Bulgarian Academy of Sciences	HYDROGEN TECHNOLOGIES USING INOVATIVE ENERGY SOLUTION FOR SUSTAINABLE AND CLEAN ENVIRONMENT

**05.07.2021 | SESSION-3 | HALL-3**

**Baku Local Time: 17<sup>00</sup>-19<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 16<sup>00</sup>-18<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: Aziz Eftekhri**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Belal ALBREJAWI ALHUMSI Assist. Prof. Dr. Hayriye ALTURAL	Kastamonu Üniversitesi	REMOTE MEDICAL OPERATION WITH ROBOTIC HAND
Res. Assist. Didem ACAR Assoc. Prof. Dr. H. Özlem SERTEL BERK	Bursa Uludağ Üniversitesi İstanbul Üniversitesi	EVALUATION OF PSYCHOMETRIC CHARACTERISTICS OF METACOGNITIONS ABOUT SYMPTOMS CONTROL SCALE IN TURKISH SAMPLE
Assist. Prof. Dr. Elife BARMAK Dr. Mariam KAVAKCI	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	THE EFFECTS OF THE CORONAVIRUS (COVID-19) PANDEMIC ON CHILDREN WITH SPEECH AND LANGUAGE DISORDERS AND THEIR FAMILIES
Res. Assist. Didem ACAR Assoc. Prof. Dr. H. Özlem SERTEL BERK	Bursa Uludağ Üniversitesi İstanbul Üniversitesi	TURKISH ADAPTATION OF FENNEL PHASE INVENTORY FOR CHRONIC HEALTH CONDITIONS
Durdane DELİCE Prof. Dr. Ayşegül BAYIR	Selçuk Üniversitesi	INVESTIGATION OF KNOWLEDGE LEVELS OF PARAMEDICS WORKING IN PRE-HOSPITAL EMERGENCY HEALTH SERVICES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BRADYCARDIA
Aziz Eftekhri Irada Huseynova Mutlu AYTEMİR Soodabeh Davaran Aygün Nasibova Rovshan Khalilov	Azerbaijan National Academy of Sciences Izmir Katip Celebi University Tabriz University of Medical Science Baku State University	NATURAL COMPOUNDS BASED NANO-ANTIOXIDANTS AGAINST PESTICIDES-INDUCED LIVER TOXICITY
Mohammadreza Ardalan Elham Ahmadian Irada Huseynova Aziz Eftekhari Rovshan Khalilov	Tabriz University of Medical Sciences Azerbaijan National Academy of Sciences Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center of Nanobiotechnology Baku State University	NR3C1 GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS AND MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS
Žemyna KURNICKAITĖ Erika JAURAITĖ Ali ALDUJELI	Lithuanian University of Health Sciences	CORRELATION BETWEEN PLASMA LIPIDS AND SYNTAX SCORE IN PATIENTS WITH STEMI BEFORE PCI
FABOYEDE, O. SAMUEL FABOYEDE, O. ADEKEMI OGUNNIYI, OLAJUMOKE	KOLADAISI UNIVERSITY CRAWFORD UNIVERSITY	NEXUS BETWEEN MENTAL HEALTH AND OPTIMAL PERFORMANCE OF SECURITY OPERATIVES IN NIGERIA: IMPORTANCE, CHALLENGES, AND PROSPECTS
Assist. Prof. Dr. Miroslav Stoykov Stoykov Assoc. Prof. Dr. Mario Petrov Milkov	Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov"	IMPACT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA ON POSTURE AND BALANCE OF THE HUMAN BODY – A LITERATURE REVIEW

**05.07.2021 | SESSION-3 | HALL-4****Baku Local Time: 17<sup>00</sup>-19<sup>30</sup>****Ankara Local Time: 16<sup>00</sup>-18<sup>30</sup>****Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794****HEAD OF SESSION: Sholan R.F.**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Fatma SÖZEN ÖZMEN Assoc. Prof. Dr. Hasan KARA	Selçuk Üniversitesi	EVALUATING THE KNOWLEDGE AND ATTITUDES OF HEALTHCARE PROFESSIONALS WORKING IN PRE-HOSPITAL EMERGENCY HEALTH SERVICES ABOUT THE COVID-19 (SARS-CoV-2) INFECTION ALGORITHM AND THE USE OF PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT DURING THE PANDEMIC PROCESS
Assist. Prof. Dr. Sibel ŞENSU Prof. Dr. Yeşim GÜRBÜZ Assist. Prof. Dr. Lora ATEŞ Prof. Dr. Nusret ERDOĞAN	İstinye Üniversitesi	CASE BASED LEARNING WITH TELEPATHOLOGY IN UNDERGRADUATE MEDICAL EDUCATION
Assist. Prof. Dr. Hanife DOĞAN Assist. Prof. Dr. Hanife ABAKAY	Yozgat Bozok Üniversitesi	COMPARISON OF PELVIC FLOOR SYMPTOMS, CONSUMPTION OF CIGARETTES, ALCOHOL, CAFFEINE IN MENOPAUSAL WOMEN WITH AND WITH OUT DYSpareunia
Prof.Dr. Nezihe BULUT UĞURLU Assist. Prof. Dr. Fatma BİRGİLİ	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	UMUT-UMUTSUZLUK
Prof.Dr. Nezihe BULUT UĞURLU Assist. Prof. Dr. Fatma BİRGİLİ	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	COVID-19'UN TOPLUMSAK ETKİLERİ
Rugıyya SAMADZADE Masma SHAHBAZOVA Salih MAÇİN Uğur ARSLAN Duygu FİNDİK	Selçuk Üniversitesi	EVALUATION OF MENINGITIS AGENTS AND COINFECTION BEFORE AND DURING THE COVID-19 PANDEMIC
Sholan R.F. Gaisina A.A. Almazkhanlı A.A. Bahsheliyeva N.L. Safikhanova Kh.M.	Azerbaijan National Academy of Sciences	IMMUNOPHYSIOLOGICAL APPROACH TO DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL CYSTITIS/PAINFUL BLADDER SYNDROME
Saltanat Aghayeva Aytan Mammadbayli Ayaz Mammadov	Genetic Resources Institute of ANAS Azerbaijan Medical University Western Caspian University	THE IMPORTANCE of GENETIC DIAGNOSIS for DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY
Dr. C. PARAMASIVAN	Periyar E.V.R. College	AN ASSESSMENT STUDY ON RELIGION AND CASTE OF PRISONERS IN INDIA
Tojo Jose	Bharathiar University	TRIBAL FOLK MEDICINE IN DEVELOPMENT OF ANTIVIRAL DRUGS



**05.07.2021 | SESSION-3 | HALL-5**

**Baku Local Time: 17<sup>00</sup>-19<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 16<sup>00</sup>-18<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: доцент, Севиль ДАДАШЕВА**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Prof. Dr. Faruk YORULMAZ Res. Assist. Dr. Berna Büşra ERGİN Res. Assist. Dr. Yusuf ERGİN Res. Assist. Dr. Elif Sultan BOLAÇ Res. Assist. Dr. Fulya Özder TAŞ	Trakya Üniversitesi	WATER USAGE BEHAVİOR İN THE 14-18 AGE GROUP İN KIRKLARELİ
Lect. Nurşen KULAKAÇ Res. Assist. Sevda UZUN Assoc. Prof. Dr. Nilgün ULUTAŞDEMİR	Gümüşhane Üniversitesi	PODCASTİNG İN NURSİNG EDUCATION
Lect. Dr. Yasemin ÖZYER	Sinop University	DEVELOPING HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS AND STRENGTHENING IMMUNITY DURING COVID-19 PANDEMIC PROCESS
Lect. Talha KILIÇ Res. Assist. Onur AYDOĞDU Prof. Dr. S. Ufuk YURDALAN	Marmara Üniversitesi	EVALUATION OF THE INSTANT EFFECTS OF SPECIALLY DESIGNED FOR PES PLANUS DEFORMITY ON PAIN AND PEDOBAROGRAPHIC MEASUREMENTS
Lect. Dr. Yasemin ÖZYER	Sinop University	THE IMPORTANCE OF SPIRITUALITY İN PATIENTS WITH BREAST CANCER DURING COVID-19 PANDEMIC
Ivona Dimitrova Milena Bozhilova-Sakova Svetoslava Okyasheva	University of Forestry	STUDY ON GENETIC DIVERSITY OF GENES FABP3 AND GDF9 İN COOPER-RED SHUMEN AND SYNTHETIC POPULATION BULGARIAN MILK SHEEP BREED
Dr. Peter John Arooma Janat Attya Bhatti	National University of Sciences & Technology (NUST) Islamabad	THERAPEUTIC POTENTIAL OF THYMUS SERPYLLUM İN COLLAGEN INDUCED ARTHRITIC MICE
Рена ГАНИЕВА Севиль ДАДАШЕВА Ральфрид ГАСАНОВ	Академии Наук Азербайджана	РОЛЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНОГО БЕЛКА ФОТОСИСТЕМЫ II В РЕКОНСТРУКЦИИ ЭТЦ ТИЛАКОИДА ПОСЛЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
Bouchentouf Salim Addou Hadjer Ghomri Amina	University of Saida University of Tlemcen	IDENTIFICATION OF MOLECULES FROM NORTH AFRICAN CULINARY TRADITIONS WITH INHIBITORY EFFECT ON ANDROGEN RECEPTORS TO PREVENT AND TREAT PROSTATE CANCER
Tamara QULİYEVA	Azərbaycan Tibb Universite	BREAST CONSERVİNG SURGERY FOR BREAST CANCER

**06.07.2021 | SESSION-1 | HALL-1****Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>****Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>****Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794****HEAD OF SESSION: Nuru Bayramov**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Assist. Prof. Dr. Tuba CAN AKMAN Lect. Gürkan DEMİRTAŞ	Pamukkale Üniversitesi Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi	THE RELATIONSHIP BETWEEN FUNCTIONAL CAPACITY AND RESPIRATORY FUNCTIONS IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS
Halime Ezgi TÜRKSAN Sevgi Sevi YEŞİLYAPRAK Mehmet ERDURAN	Dokuz Eylül University	CORRELATION BETWEEN CHANGES IN POSTERIOR SHOULDER MOBILITY, PAIN, STRENGTH, AND ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS AND FUNCTION AFTER POSTERIOR SHOULDER STRETCHING EXERCISES IN SUBACROMIAL PAIN SYNDROME
Assist. Prof. Dr. Tuba CAN AKMAN Lect. Gürkan DEMİRTAŞ	Pamukkale Üniversitesi Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi	PHYSICAL ACTIVITY LEVELS, FATIGUE AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS DURING THE COVID-19 PANDEMIC: CONTROLLED STUDY
Assist. Prof. Dr. Uğur DOĞAN	Kilis 7 Aralık Üniversitesi	DETERMINATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HEALTH LITERACY AND THE ATTITUDES TOWARDS THE COVID-19 VACCINE IN ADULT INDIVIDUALS
Dr. Müjdat KARABULUT	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	IMAGING RETINAL AND CHOROIDAL MICROVASCULAR CHANGES WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY AFTER INFERIOR OBLIQUE MUSCLE TENOTOMY SURGERY
P.H.Najafguliyeva	AMU	THE MANAGEMENT OF ACUTE GASTRODUODENAL HEMORRHAGE
Bayram Bayramov Nuru Bayramov Şelale Abdulrahimli Hazi Aslanov	Azerbaycan Tıp Üniversitesi AMEA Genetik Kaynaklar Enstitüsü Topçubaşov adına Bilimsel Cerrahi Merkezi	INVESTIGATION OF ASSOCIATION BETWEEN MIR-149 T>C AND MIR-196A2 C>T POLYMORPHISMS AND COLORECTAL CANCER RISK
A.N. Mammadzada	Azerbaijan National Academy of Sciences	ELECTRORETINOGRAPHY OF RATS OF THE CAMPBELL GENUS
Dr. Huseynova Elnara Jabrail kyzy	Ganja State University	THE IMPACT OF LIFESTYLE ON THE AGING PROCESS
Zulfi KADIMOVA	Azerbaijan Medical University	THE PROBLEM OF EARLY DETECTION OF ACTIVATION OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

**06.07.2021 | SESSION-1 | HALL-2**

**Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: Абузаров Рафик**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Res. Assist. Safa GÜMÜŞOK Res. Assist. Dr. Muhammed Mesud HÜRKUL	Ankara Üniversitesi	TOTAL PHENOLIC CONTENTS AND DPPH FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITY OF TWIGS, LEAVES AND FLOWERS EXTRACTS OF PUNICA GRANATUM (THE POMEGRANATE)
Prof. Dr. Nazan DEMİR Prof. Dr. Yaşar DEMİR Lect. Meryem UÇKAYA Sıla DAŞDEMİR	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi	KANSER İLAÇLARINDAKİ KİMYASALLA İLGİLİ TOKSİKOLOJİK TAHMİN ALGORİTMASI
Derya TETİK Assist. Prof. Burcu BABA Attila İŞGÖREN Assoc. Prof. Aysun HACIŞEVKİ	Gazi University Yüksek İhtisas University Ankara University	CURCUMIN AND VITAMIN D: EFFECTS ON OXIDATIVE DAMAGE
Res. Assist. Safa GÜMÜŞOK Res. Assist. Dr. Muhammed Mesud HÜRKUL	Ankara Üniversitesi	FREE RADICAL SCAVENGING CAPACITY OF CRATAEGUS MONOGYNA SSP. MONOGYNA TWIG, LEAF AND FRUIT METHANOL EXTRACTS
Res. Assist. Dr. Derya OSMANİYE Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI	Anadolu Üniversitesi	SYNTHESIS OF NEW COMPOUNDS CONTAINING METHYLSULPHONYL PHARMACOPHORUS AND INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SELECTIVE COX-2 INHIBITORS
Bayramova L.Q. Mehdiyeva Sh.N.	Azerbaijan Medical University	CLASSIFICATION OF EPILEPSY PATIENTS STUDIED IN GANJA IN 2005-2009 YEARS ACCORDING TO THEIR ETIOLOGICAL FEATURES
Гадирова Агигат Исазаде Гюнай Сейфаддинова Мехрибан Абузаров Рафик	Исследовательского Института Легочных Заболеваний	Молекулярно-генетический анализ гена rpoB в штаммах Mycobacterium tuberculosis
U. Badalova L. Bayramova S. Badalova A. Mammadbeyli S. Ismayilova	Azerbaijan Medical University	MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY
Dadashova A.R. Azizova G.I.	Azerbaijan Medical University	CONCENTRATION OF FOLIC ACID AND VITAMIN B12 IN β0-THALASSEMIA PATIENTS
Ilham AANOZ Assia BELHASSAN Khalil EL KHATABI Tahar LAKHLIFI Mohammed BOUACHRINE	Moulay Ismail University of Meknes Sultan Moulay Sliman University	MOROCCAN MEDICINAL PLANTS AS INHIBITORS AGAINST SARS-COV-2 MAIN PROTEASE: COMPUTATIONAL INVESTIGATIONS

**06.07.2021 | SESSION-1 | HALL-3**

**Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: İradə M. Axundova**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Tuba MERT GONENC Soodabeh DAVARAN Rovshan KHALILOV Aziz EFTEKHARI Canan SEVIMLI-GUR Mutlu DİLSİZ AYTEMİR	Baku State University Tabriz University of Medical Science İzmir Katip Celebi University Hacettepe University	HERBAL TREATMENTS IN THE COVID-19 PANDEMIC PROCESS
Canan SEVIMLI-GUR Gülşah KARAKAYA Mutlu DİLSİZ AYTEMİR	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Hacettepe University	INVESTIGATION OF THE ANTI-CANCER EFFECT OF "KOJYLMETHYL DICHLOOROBENZYL PIPERAZINE" ON HUMAN CERVIX ADENOCARCINOMA
Rabia DURUŞMA Assoc. Prof. Dr. Erdoğan KOCAMAZ	Manisa Celal Bayar Üniversitesi	EFFECT OF STROMAL VASCULAR FRACTION SUPPLEMENTED WITH MESENCHYMAL STEM CELLS, CONDITIONED MEDIUM AND PLATELET RICH PLASMA ON DAMAGED SPERM BY INVITRO EXPERIMENTAL DIABETIC MODEL WITH HIGH GLUCOSE MEDIUM
Mücahit SEÇME Muhammed Fatih DOĞAN	Pamukkale University	USNIC ACID EXHIBITS CYTOTOXIC ACTIVITY AND REGULATES PIRNA-651 AND PIRNA-823 EXPRESSIONS IN U373 GLIOBLASTOMA MULTIFORME CELLS
Elif YÜKSEL Assoc. Prof. Dr. Tülin ARASOĞLU Assoc. Prof. Dr. Beytullah KARADAYI	Yıldız Teknik Üniversitesi İstanbul Üniversitesi	A COMPARATIVE STUDY ON THE COLLECTION AND ANALYSIS OF DNA EVIDENCE OBTAINED FROM UNDER THE NAIL MATERIAL
Аднаев С.А. Мамедов Э.А. Ахундова И.М.	MediClub LLC The National Scientific - Practice Institute for Sport Medicine and Rehabilitation	РОЛЬ ГАЛОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ COVID-19
Ulker Mammadlı Lutfalı	The National Scientific - Practice Institute for Sport Medicine and Rehabilitation	MAXİMAL OXYGEN UPTAKE (VO2MAX) OF AZERBAİJAN SENIOR NATIONAL KARATE TEAM
S.A. Adnaye E.A. Məmədov İ.M.Axundova R.İ.Qabulova	«MediClub» Klinikası Milli İdman Tibb və Reabilitasiya Elmi-Praktik institutu	ÜRƏK-DAMAR XƏSTƏLİKLƏRİ VƏ COVID-19 : KOMORBID PATOLOGİYANIN PROQNOZA TƏSİRİ
Dr. Mammadova Esmira Tarverdi	Azərbaycan Tibb Universiteti	ASSESSMENT OF THE ROLE OF ENDOGENE ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN THE PATHOGENESIS OF GENERALIZED PURULENT PERITONITIS
Busari M. B. Yusuf R. S. Hamzah R. U.	Federal University of Technology Minna Bauchi State University	EFFECTS OF METHANOL EXTRACT OF T. CATAPPA ROOT ON HAEMATOLOGICAL PARAMETERS IN AFLATOXIN B-1 INDUCED OXIDATIVE STRESS IN WISTER RATS

**06.07.2021 | SESSION-1 | HALL-4**



**Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>**



**Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>**



**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**

**HEAD OF SESSION: Bayram Bayramov**

<b>AUTHORS</b>	<b>UNIVERSITY/INSTITUTION</b>	<b>TOPIC TITLE</b>
Res. Assist. Dr. Safiye YANMIŞ Assist. Prof. Dr. Gülcan BAHÇEÇİOĞLU TURAN Res. Assist. Dr. Fatma GÜNDÜZ ORUÇ	Erzincan Binali Yıldırım University Fırat University Giresun University	FATIGUE AND FACTORS AFFECTING FATIGUE IN PATIENTS RECEIVING HEMODIALYSIS TREATMENT
Betül BAŞAR		SHOULD REHABILITATION PROGRAM OR HOME PROGRAM BE PREFERRED IN YOUNG AND ELDERLY PATIENTS WITH EXTRA-ARTICULAR DISTAL RADIUS FRACTURES UNDERGOING SURGICAL TREATMENT?
Dr. Oguz YETKIN Willam KITCHEN Scott RENKES Brian TERRY Mehmet Onur SAVAS Baris AKMESE Assoc. Prof. Pelin PİSTAV AKMESE	Ege University Dallas Makerspace University of Texas at Arlington Dallas Makerspace Sanko University Gaziantep Karsiyaka Cihat Kora High School	AN ARDUINO BASED MULTI-CHANNEL ELECTROMYOGRAPHY (EMG) BOARD FOR USE IN HOME REHABILITATION
Dr. Oguz YETKIN Mehmet Onur SAVAS Baris AKMESE Asli TEKGUL Assoc. Prof. Pelin PİSTAV AKMESE	Ege University Sanko University Karsiyaka Cihat Kora High School OCAD University	A MECHANIZED SYSTEM FOR HAND REHABILITATION
Prof. Dr. Mehmet IRIADAM Lect. Dr. Melahat TOKER	Harran Üniversitesi Başkent Üniversitesi	ECHOCARDIOGRAPHY OF LEFT VENTRIC DYSKINESIS IN OLDER DOGS
Zeynəb Məmmədova Şəlalə Abdurəhimli	AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	AN OVERVIEW OF THE MOLECULAR PATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS
Gülər İsmayılova Bayram Bayramov Nuru Bayramov Şəlalə Abdurəhimli Hazi Aslanov	AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutu Azərbaycan Tibb Universiteti M. Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzi	STUDY OF C609T POLYMORPHISM OF NQO1 GENE IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES
Nargiz Sh. Mahmudova Aynur Q. Qaflanova Gunay Sh. Hadjiyeva	Azerbaijan National Academy of Sciences	CHANGE OF BODY WEIGHT OF 3 MONTHLY RATS DEVELOPED UNDER CONDITIONS OF MOTHER HYPOKINESIA
Лала А. Ахундова Заринтадж Р. Рустамова Гульмира Р. Алибайова Нурмаммад Ш. Мустафаев Ирада М. Гусейнова	Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar Institutu	АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS7903146 ГЕНА TCF7L2 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

**06.07.2021 | SESSION-1 | HALL-5**

**Baku Local Time: 11<sup>00</sup>-13<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 10<sup>00</sup>-12<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: N.Ş. Mustafayev**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
G.R. Əlibəyova N.Ş. Mustafayev İ.M. Hüseynova	Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar İnstitutu	ANGIOTENZİN ÇEVİRƏN FERMENT (ACE) VƏ ANGIOTENZİN ÇEVİRƏN FERMENT-2 (ACE2) GEN POLİMORFİZMLƏRİNİN COVID 19-UN ETIOLOGİYASINDA ROLU VƏ ARTERIAL HIPERTENZİYA İLƏ ASSOSİASİYASININ TƏDQIQI
Səltənət Ağayeva	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	THE IMPORTANCE OF GENETIC DIAGNOSIS FOR DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY
Mircavid Müslümov	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	RARE CASE OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE III B - SANFILIPPO SYNDROME B
Ziba Nəsibova Lala Hüseynova Kamilə Əliyeva	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	ERKƏN EPILEPTİK ENSEFALOPATIYA SINDROMLU AZƏRBAYCANLI XƏSTƏLƏRDƏ SPTAN1 GENİNİN MOLEKULYAR-GENETİK TƏDQIQI
Lalə Hüseynova	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE REGULATOR GENE MUTATIONS IN AZERBAIJANIAN PATIENTS
Jalə Aliyeva	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	MTHFR MUTATION AND RECURRENT PREGNANCY LOSS
Jalə Nəsibova	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	QEYRI-ALKOQOL MƏNŞƏLİ YAĞLI QARACIYƏR XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ GEN POLİMORFİZMİNİN DIAQNOSTİKADA ƏHƏMIYYƏTI
Bayram Bayramov	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	MİR-149 T>C VE MİR-196A2 C>T POLİMORFİZMLERİ İLE KOLOREKTAL KANSER RISKI ARASINDAKI İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI
Gülər İsmaylova	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	İLTIHABI BAĞIRSAQ XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ NQO1 GENİNİN C609T POLİMORFİZMİNİN TƏDQIQI
Zeynəb Məmmədova	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	AUTİZM SPEKTR POZUNTUSUNUN MOLEKULYAR PATOGENEZİNƏ BAXIŞ



**06.07.2021 | SESSION-2 | HALL-1**



**Baku Local Time: 14<sup>00</sup>-16<sup>30</sup>**



**Ankara Local Time: 13<sup>00</sup>-15<sup>30</sup>**



**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**

**HEAD OF SESSION: Khatira SAFIKHANOVA**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Ulduz HASHIMOVA Alihasan RASULOV Khatira SAFIKHANOVA Aliya GAISINA Larisa BOYTSOV	Fiziologiya İnstitutu	HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN COVID-19 PATIENTS WITH MENTAL DISORDERS: RETROSPECTIVE ANALYSIS FROM HEALTH RECORDS
Ali Ragim ALLAKHVERDIEV Ulduz Faizi HASHIMOVA Aysel Ali ALLAKHVERDIEVA	Fiziologiya İnstitutu	EFFECT OF HELIOGEOMAGNETIC DISTURBANCES ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE BRAIN OF OLDER WOMEN DURING MENTAL STRESS
Рашад ИБРАГИМОВ	Fiziologiya İnstitutu	ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
Исмайлова Х.Ю. Рустамов Ф.Э	Fiziologiya İnstitutu	СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛОГО МЕТАЛЛА И АНТИОКСИДАНТА У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ФЕНОТИПОМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РАЗНЫМ УРОВНЕМ БИОГЕННЫХ АМИНОВ
Sholan R.F. et al.	Fiziologiya İnstitutu	IMMUNOPHYSIOLOGICAL APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL CYSTITIS/PAINFUL BLADDER SYNDROME
A.M.Рашидова	Fiziologiya İnstitutu	ЭФФЕКТ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ГЛИКОЛИЗА МОЗГА ГИПОКСИЧЕСКИ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАННЫХ КРЫС
Elmira PƏNAHOVA Ulduz HƏŞİMOVA Kəmalə CAVADOVA Arzu ALLAHVERDIYEVA Xuraman MIRYUSIFOVA	Fiziologiya İnstitutu	ALZHEYMER XƏSTƏLİYİNİN EKSPERİMENTAL MODELİNDƏ İDRAK FUNKSİYALARININ POZULMASI VƏ BƏRPASI. DISTURBANCE AND REHABILITATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE
A.A. Mekhtiev Sh.M.Asadova Sh.B.Huseynov	Fiziologiya İnstitutu	POSSIBILITY OF SUPPRESSION OF PSYCHIC COMPONENT OF DRUG ADDICTION THROUGH FORMATION OF NEGATIVE MEMORY ON RATS
Sh.M. Guliyeva A.A. Mekhtiev	Fiziologiya İnstitutu	DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN THE SALIVA AND ITS NATURAL AUTOANTIBODIES IN THE SERUM OF HUMANS AS A MARKERS OF ANXIETY
Sh.N.Amrakhova Kh.M.Miryusifova A.A.Mekhtiev	Fiziologiya İnstitutu	ENGAGEMENT OF SEROTONIN-REGULATED DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN EPILEPTIC SEIZURES IN ANIMAL MODELS AND HUMANS

**06.07.2021 | SESSION-2 | HALL-2**

**Baku Local Time: 14<sup>00</sup>-16<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 13<sup>00</sup>-15<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: SAYYARA J. IBADULLAYEVA**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Afig G. Gaziye Vagif M.Farzaliyev Khanaga F.Babayev Pervin Sh. Mammadova	Fiziologiya İnstitutu	THE EFFECTS OF AMYLBENZOYL DISULFIDE ON THE CONTENT OF THIOLES IN THE BRAIN CORTICAL STRUCTURES OF THE RAT DURING HYPOXIA
Nargiz Sh. Mahmudova Aynur Q.Qaflanova Gunay Sh. Hadjiyeva	Fiziologiya İnstitutu	CHANGE OF BODY WEIGHT OF 3 MONTHLY RATS DEVELOPED UNDER CONDITIONS OF MOTHER HYPOKINESIA
Müşgünaz Abbasova Aynur Quliyeva	Fiziologiya İnstitutu	DESİMETR DİAPAZONLU ELEKTROMAQNİT DALĞALARININ PRENATAL VƏ POSTNATAL ONTOGENEZZDƏ SIÇOVULLARIN QANINDA ÜMUMİ ANTIOKSIDANT FƏALLİĞİNA TƏSİRİ
A.N.Mammadzada	Fiziologiya İnstitutu	ELECTRORETINOGRAPHY OF RATS OF THE CAMPBELL GENUS
Xuraman MIRYUSİFOVA Ulduz HƏŞİMOVA Elmira PƏNAHOVA Arzu ALLAHVERDİYEVA Nigar HÜSEYNOVA	Fiziologiya İnstitutu	COMPARATIVE ANALYSIS MONOAMİNERGİK EFFECTS REGULATORYİNFLUENCE OF THE HYPOTHALAMUS ON THE FUNCTION OF VISUAL ANALYZER STRUCTURES IN RETINAL DYSTROPHY
Arzu ALLAHVERDİYEVA Ulduz HƏŞİMOVA Elmira PƏNAHOVA Xuraman MIRYUSİFOVA Nigar HÜSEYNOVA	Fiziologiya İnstitutu	STUDY OF ICTAL AND INTERICTAL DISCHARGES IN THE VISUAL CORTEX AND RETINA IN THE AMYGDALAR EPILEPSY EXPERIMENTAL MODEL
Rübabə Quliyeva Ulduz Həşimova Elmira Pənahova	Fiziologiya İnstitutu	ALZHEYMER XƏSTƏLİYİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ RETİNA QANQLİON QATININ XARAKTERİK XÜSUSİYYƏTLƏRİ
SAYYARA J. IBADULLAYEVA	Botanika İnstitutu	ETHNOBOTANY OF LOCAL USED OF MEDICINAL PLANTS IN AZERBAIJAN
Bədəlova Vüsələ Nəriman qızı Əliyeva Güllü Nizami qızı Məmmədova Vaqidə Vaqif qızı	Dendrologiya İnstitutu	SEDATİV TƏSİRLİ PASSİFLORA İNCARNATA NÖVÜN STRESİN ARADAN QALDIRILMASINDA VƏ İMMUN SİSTEMİN MÖHKƏMLƏNDİRİLMƏSİNDƏ ROLU
Əlizadə S.A.	Genetik Ehtiyatlar İnstitutu	AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASININ ƏHALİSİNDƏ MUKOPOLİSAXARİDOZ İRSİ XƏSTƏLİYİNİN GENETİK HETEROGENLİYİ, GEN XƏRİTƏSİ VƏ PROFİLAKTİKASI



**06.07.2021 | SESSION-2 | HALL-3**

**Baku Local Time: 14<sup>00</sup>-16<sup>30</sup>**

**Ankara Local Time: 13<sup>00</sup>-15<sup>30</sup>**

**Meeting ID: 871 1238 9474 | Passcode: 265794**
**HEAD OF SESSION: Assoc. Prof. Samiran Bisai**

AUTHORS	UNIVERSITY/INSTITUTION	TOPIC TITLE
Dr Divya VC. Dr B Saravanakarhikeyan	SRM Kattankulathur Dental College & Hospitals	SALIVAOMICS IN COVID-19
Dr. Moisés Armides Franco Molina Paola Leonor Garcia Coronado		PAST, PRESENT AND FUTURE OF BOVINE PAPILLOMATOSIS IN MEXICO
Ashmita Dey Ujjwal Maulik	Jadavpur University	CELL TYPE-SPECIFIC PATHWAYS ASSOCIATED WITH DIFFUSE LARGE B- CELL LYMPHOMA METASTASIS RELATED TO NEURO-DISEASES
Assoc. Prof. Samiran Bisai Sarnali Dutta	Sidho-Kanho-Birsha University	FOOD CONSUMPTION AND NUTRITIONAL STATUS OF BIRHOR TRIBE OF WEST BENGAL
Sukanta Chandra Swain	KIIT Deemed to be University	INCIDENCE AND DEPTH OF DEPRIVATION IN TERMS OF HEALTH
Prof. Dr. Neriman ARAL Assist. Prof. Dr. Burçin AYSU Assist. Prof. Dr. Fatih AYDOĞDU Prof. Dr. Figen GÜRSOY	Ankara University Erzincan Binali Yıldırım University	EXAMINATION OF HEALTH LITERACY LEVELS OF MOTHERS: AN INTERDISCIPLINARY STUDY WITH A CHILD DEVELOPMENTAL PERSPECTIVE
Assist. Prof. Dr. Berrak DÜMLÜPINAR	İstanbul Gelişim University	DETERMINATION OF LEUKOCYTE ACTIVITY AGAINST STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE AFTER BRIEF EXPOSURE TO CIPROFLOXACIN+ESSENTIAL OIL COMBINATION
Assist. Prof. Dr. Sinan KÖSE Res. Assist.. Tuğba ÖZCAN Res. Assist. Demet KARAIŞMAİLOĞLU	Tarsus University Karadeniz Teknik University	A NEW MECHANICAL STRETCHER DESIGN THAT CAN BE USED FOR THE TRANSFER BETWEEN BED AND STRETCHER OF IMMOBILE PATIENTS
Assist. Prof. Dr. Elem KOCAÇAL Assist. Prof. Dr. Gül BÜLBÜL MARAŞ	İzmir Demokrasi Üniversitesi	ENVIRONMENT WITH ITS CONCEPTUAL ASPECTS
Assist. Prof. Dr. Elem KOCAÇAL Assist. Prof. Dr. Gül BÜLBÜL MARAŞ	İzmir Demokrasi Üniversitesi	THE COVID-19 PANDEMIC AND NURSING EDUCATION IN TURKEY
Masma Shahbazova Nurullah CİFTÇİ Hatice TURK DAGI Ugur ARSLAN	Selçuk Üniversitesi	INVESTIGATION of VIRULENCE GENES in CAMPYLOBACTER SPECIES ISOLATED from ACUTE DIARRHEA

## CONTENTS

AUTHOR'S	TITLE	PAGE
BUSARI M. B. YUSUF R. S. HAMZAH R. U.	EFFECTS OF METHANOL EXTRACT OF T. CATAPPA ROOT ON HAEMATOLOGICAL PARAMETERS IN AFLATOXIN B-1 INDUCED OXIDATIVE STRESS IN WISTER RATS	1
MASMA SHAHBAZOVA NURULLAH CİFTÇİ HATICE TURK DAGI UGUR ARSLAN	INVESTIGATION OF VIRULENCE GENES IN CAMPYLOBACTER SPECIES ISOLATED FROM ACUTE DIARRHEA	2
ABDÜLHADI CİHANGİR UĞUZ SERKAN ŞAHİN	CANNABINOIDS ADMINISTRATION AND RELATION BETWEEN STROKE	4
SERKAN ŞAHİN ABDÜLHADI CİHANGİR UĞUZ	CANNABINOIDS AND THEIR POTENTIAL EFFECTS ON LIVER	12
MUHAMMAD IMRAN MUHAMMAD ABDUL RAHİM MUHAMMAD NADEEM	HEALTH BENEFITS AND POTENTIAL PROTECTIVE PROPERTIES OF CLOVE (SYZYGIUM AROMATICUM)	21
A.A. GEYBULLA	COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS PALLIATIVE METHODS IN PATIENTSWITH ADVANCED ESOPHAGEAL CANCER	22
ŽEMYNA KURNICKAITĖ ERİKA JAURAITĖ ALI ALDUJELI	CORRELATION BETWEEN PLASMA LIPIDS AND SYNTAX SCORE IN PATIENTS WITH STEMI BEFORE PCI	24
S.A. ADNAYEV E.A. MƏMƏDOV İ.M.AXUNDOVA R.İ.QABULOVA	ÜRƏK-DAMAR XƏSTƏLİKLƏRİ VƏ COVID-19 : KOMORBİD PATOLOGIYANIN PROQNOZA TƏSİRİ	26
ELİFE BARMAK MARIAM KAVAKCI	KORONAVİRÜS (COVID-19) SALGINININ DİL VE KONUŞMA BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARA VE AİLELERİNE ETKİLERİ	27
YASEMİN ÖZYER	COVID-19 SALGINI SIRASINDA MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA MANEVİYATIN ÖNEMİ	29
NEZİHE BULUT UĞURLU FATMA BİRGİLİ	COVID-19'UN TOPLUMSAL ETKİLERİ	36

BÜŞRA MUSLU DİNÇ GÜL TOSUN	ÇOCUK SPORCULARDA AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI İLE FONKSİYONEL HAREKET KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	48
GUPSE TURAN	ÇOCUK VE ADOLESAN OVER TÜMÖRLERİ; 134 OLGUDA HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER	50
MEHMET ÖZGÜR KUZDAN	ÇOCUKLARDA CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU: TANI VE TEDAVİDE LAPAROSKOPİNİN ÖNEMİ	52
FATMA ÇELİK KAYAPINAR ERGÜN MUTLU	DART TUTUM ÖLÇEĞİ (DTÖ): GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI	54
CHRISTIANA MADJOVA SIMEON CHOKANOV MARIO MILKOV	DENTAL INFECTIONS AND METABOLIC DISEASES	60
DERYA TETİK BURCU BABA ATTILA İŞGÖREN AYSUN HACIŞEVKİ	CURCUMIN AND VİTAMİN D: EFFECTS ON OXIDATIVE DAMAGE	68
IVONA DIMITROVA MILENA BOZHİLOVA- SAKOVA SVETOSLAVA OKYASHEVA	STUDY ON GENETIC DIVERSITY OF GENES FABP3 AND GDF9 IN COOPER-RED SHUMEN AND SYNTHETIC POPULATION BULGARIAN MILK SHEEP BREEDS	70
K.SH. BABAZADE A.B. İSAYEV	KESİCİ KANALIN ANATOMİK VE BİREYSEL-TİPOLOJİK ÖZELLİKLERİ	80
HATİCE SOLAK Z. İŞİK SOLAK GÖRMÜŞ	DENEYSEL DEPRESYON MODELLERİNDE KULLANILAN YÖNTEMLERİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	82
RAVIYE ÖZEN KOCA Z. İŞİK SOLAK GÖRMÜŞ	AMİLOİD BETA PEPTİD İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL ALZHEİMER MODELİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI	84
RUGIYYA SAMADZADE MASMA SHAHBAZOVA SALİH MAÇİN UĞUR ARSLAN DUYGU FİNDİK	COVID-19 PANDEMİ ÖNCESİ VE SIRASINDA MENENJİT ETKENLERİNİN VE KOENFEKSİYON VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ	86
DURDANE DELİCE AYŞEGÜL BAYIR	HASTANE ÖNCESİ ACİL SAĞLIK HİZMETLERİNDE ÇALIŞAN PARAMEDİKLERİN BRADİKARDİ TANI VE TEDAVİSİNE İLİŞKİN BİLGİ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ	94

<b>FERHAT BORULU EYÜP SERHAT ÇALIK</b>	<b>LONG TERM OUTCOMES AFTER EXTRA- ANATOMICAL BYPASS SURGERY FOR AORTOILIAC OCCLUSIVE DISEASE</b>	<b>96</b>
<b>FERAY AYDIN FATİH AĞALAR RECEP ÇETİN KORAY OKUR MEHMET BULBUL</b>	<b>EARLY RESULTS OF TENSION FREE REPAIR TECHNIQUE IN INGUINAL HERNIAS AND FACTORS AFFECTING MORBIDITY</b>	<b>103</b>
<b>PARIA PARSIA YASAMAN PARSIA</b>	<b>EFFECT OF CINNAMON AND ROSEMARY METHANOLIC EXTRACTS ON ACINETOBACTER BAUMANNII</b>	<b>111</b>
<b>A.N. MAMMAZADA</b>	<b>ELECTRORETINOGRAPHY OF RATS OF THE CAMPBELL GENUS</b>	<b>112</b>
<b>ƏLƏKBƏROVA QÖNÇƏ</b>	<b>GEN MÜHƏNDİSLİYİ VƏ CRİSPR- CAS9 SİSTEMİ</b>	<b>113</b>
<b>ELEM KOCAÇAL GÜL BÜLBÜL MARAŞ</b>	<b>COVID-19 PANDEMİSİ VE TÜRKİYE'DE HEMŞİRELİK EĞİTİMİ</b>	<b>162</b>
<b>ELEM KOCAÇAL GÜL BÜLBÜL MARAŞ</b>	<b>ENVIRONMENT WITH ITS CONCEPTUAL ASPECTS</b>	<b>168</b>
<b>YASAMAN PARSIA</b>	<b>ENVIRONMENTAL POLLUTION EFFECTS ON INFECTION TRANSMISSION</b>	<b>175</b>
<b>NESRİN ERGİN BAKİ GÖKSAN</b>	<b>GENÇ YAŞ GRUBUNUN İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARINDA ANTİTROMBİN III, PROTEİN C, PROTEİN S VE ANTİKARDİOLİPİN ANTİKOR DÜZEYLERİ</b>	<b>176</b>
<b>MEHMET FATİH EKİCİ</b>	<b>EVALUATION OF APPENDECTOMY RESULTS IN THE GERIATRIC PATIENT GROUP</b>	<b>184</b>
<b>ARYA LAL ERKİLİNÇOĞLU FİKRETTİN ŞAHİN EZGİ AVŞAR ABDİK</b>	<b>MEME KANSERİ HÜCRE HATTINDA KAFFEİK ASİT FENETİL ESTER VE ERUFOSİNİN SİNERJİSTİK ANTI- KANSER ETKİLERİ</b>	<b>187</b>
<b>SHAHRYAR SOROOSHIAN</b>	<b>FAILURE PREVENTION IN MASS- VACCINATION PROGRAMS</b>	<b>189</b>
<b>SAFİYE YANMIŞ GÜLCAN BAHÇECİOĞLU TURAN FATMA GÜNDÜZ ORUÇ</b>	<b>HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA YORGUNLUK VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER</b>	<b>190</b>
<b>FATMA SÖZEN ÖZMEN HASAN KARA</b>	<b>HASTANE ÖNCESİ ACİL SAĞLIK HİZMETLERİNDE ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELİNİN PANDEMİ SÜRECİNDE COVID-19 (SARS-COV-2) ENFEKSİYON ALGORİTMASI VE</b>	<b>199</b>

	<b>KİŞİSEL KORUYUCU EKİPMAN KULLANIMI HAKKINDA BİLGİ VE TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ</b>	
<b>DIDEM ACAR ÖZLEM SERTEL BERK</b>	<b>FENNEL EVRE ENVANTERİ'NİN KRONİK SAĞLIK KOŞULLARI İÇİN TÜRKÇE UYARLAMASI</b>	<b>201</b>
<b>BARIŞ SEVER</b>	<b>FETAL KARDİYAK MÜDAHELELER (FETAL KARDİYAK STENOZ DİLATASYONU)</b>	<b>203</b>
<b>BÜLENT KOCA SALİH YILMAZ</b>	<b>İNKARSERE İNGUİNAL HERNİ ONARIMINDA YAMA KULLANMAK CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONU RİSKİNİ ARTTIRIR MI?</b>	<b>205</b>
<b>A.A. GEYBULLA S.F. RAFIEV</b>	<b>DYNAMICS OF VALUES OF FREE-RADICAL ACTIVITY AND LIPOPEROXIDATION AT THE STAGES OF SURGICAL TREATMENT ESOPHAGAL CANCER</b>	<b>207</b>
<b>NURSEN KULAKAC SEVDA UZUN NILGUN ULUTASDEMİR</b>	<b>PODCASTING IN NURSING EDUCATION HEMŞİRELİK EĞİTİMİNDE PODCAST KULLANIMI</b>	<b>209</b>
<b>OGUZ YETKİN WILLAM KITCHEN SCOTT RENKES BRIAN TERRY MEHMET ONUR SAVAS BARIS AKMESE PELİN PİSTAV AKMESE</b>	<b>AN ARDUINO BASED MULTI-CHANNEL ELECTROMYOGRAPHY (EMG) BOARD FOR USE IN HOME REHABILITATION</b>	<b>217</b>
<b>OGUZ YETKİN MEHMET ONUR SAVAS BARIS AKMESE ASLI TEKGUL PELİN PİSTAV AKMESE</b>	<b>A MECHANIZED SYSTEM FOR HAND REHABILITATION</b>	<b>226</b>
<b>FATMA ÇELİK KAYAPINAR KAAN COMBUL</b>	<b>FUTBOL TUTUM ÖLÇEĞİ GELİŞTİRİLMESİ (FUTÖ): GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI</b>	<b>232</b>
<b>ƏLİZADƏ S.A.</b>	<b>AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASININ ƏHALİSİNDƏ MUKOPOLİSAXARİDOZ İRSİ XƏSTƏLİYİNİN GENETİK HETEROGENLİYİ, GEN XƏRİTƏSİ VƏ PROFİLAKTİKASI</b>	<b>240</b>
<b>GÜLFEM ERGÜN BAHAR TEKLİ</b>	<b>DENTAL CAD/CAM SİSTEMLERİ VE KULLANILAN MATERYALLER</b>	<b>241</b>

<b>ADHAEB C.A. MAMEDOV Ə.A AXUNDOVA İ.M.</b>	<b>ROLÜ GALOTERAPİİ V REABİLİTASİİ BÖLİNİ COVID-19</b>	<b>262</b>
<b>QASİMOVA K.F. CƏFƏROVA G.Ə.</b>	<b>HƏPATOBİLİAR ZONANIN CƏRRAHİ XƏSTƏLİKLƏRİNİ MÜŞAYİT EDƏN MALABSORBSİYA SİNDROMUNUN DİAQNOSTİKASİ VƏ MÜALİCƏSİ</b>	<b>264</b>
<b>SUKANTA CHANDRA SWAIN</b>	<b>INCIDENCE AND DEPTH OF DEPRIVATION IN TERMS OF HEALTH</b>	<b>266</b>
<b>HÜLYA YILMAZ AK MEHMET ALI YEŞİLTAŞ</b>	<b>SUBKSİFOİDAL PERİKARDİYAL EFÜZYON BOŞALTILMASINDA ANESTEZİ YAKLAŞIMI</b>	<b>267</b>
<b>ULDUZ HASHİMOVA ALİHASAN RASULOV KHATİRA SAFİKHANOVA ALİYA GAYSİNA LARİSA BOYTSOVA</b>	<b>HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN COVID-19 PATIENTSWITH MENTAL DISORDERS: RETROSPECTIVE ANALYSIS FROM HEALTH RECORDS</b>	<b>269</b>
<b>ERİKA MAZURKIEWICZ AMAL ABDEL-RAOUF</b>	<b>COVID GUIDE: ALLOCATING HEALTH SERVICES IN REAL TIME</b>	<b>270</b>
<b>ZAKİR ALİ FAKHAR UD DİN</b>	<b>PREPARATION, PHARMACOKINETICS AND ANTITUMOR POTENTIAL OF MILTEFOSİNE-LOADED NANOSTRUCTURED LİPİD CARRIERS</b>	<b>271</b>
<b>MURAT ÇELİK BURCU ÖZDEMİR LEVENT ÖZDEMİR</b>	<b>HİPERKALSEMİ İLE SEYREDEN AKCİĞER KARSİNOMLU OLGULAR</b>	<b>272</b>
<b>HUSEYNOVA ELNARA JABRAİL KYZY</b>	<b>THE IMPACT OF LIFESTYLE ON THE AGING PROCESS</b>	<b>274</b>
<b>SİNAN KÖSE TUĞBA ÖZCAN DEMET KARASMAİLOĞLU</b>	<b>İMMOBİL HASTALARIN YATAKLA SEDYE ARASINDAKİ TRANSFERLERİNDE KULLANILABİLEN YENİ BİR MEKANİK SEDYE TASARIMI</b>	<b>275</b>
<b>MUSTAFA MAN MOHD KAMİR YUSOF WAN AEZWANI WAN ABU BAKAR</b>	<b>IMOS: INTELLİGENT MOSQUITOES SPRAY DISPENSER MOBILE APPS</b>	<b>277</b>
<b>MİROSLAV STOYKOV MARIO PETROV MILKOV</b>	<b>IMPACT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA ON POSTURE AND BALANCE OF THE HUMAN BODY – A LITERATURE REVIEW</b>	<b>278</b>
<b>KHALED TAİBİ LEİLA AİT ABDERRAHİM MOHAMED BOUSSAİD SABAİ DAİMANE</b>	<b>SEARCH FOR PHYTOCOMPOUND INHIBITORS OF THE BETA- LACTAMASE (BLAC) ENZYME</b>	<b>296</b>

**CAUSING ANTIBIOTIC RESISTANCE  
IN MYCOBACTERIUM  
TUBERCULOSIS, THE AGENT  
RESPONSIBLE FOR  
TUBERCULOSIS: COMPUTATIONAL  
APPROACH**

<b>OZLEM TERZİ CİHAD DÜNDAR HATİCE NILDEN ARSLAN</b>	<b>EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY PREVALENCE WITH SOME EATING HABITS AND DAILY ACTIVITIES IN CHILDREN</b>	<b>298</b>
<b>ГАДИРОВА АГИГАТ ИСАЗАДЕ ГЮНАЙ СЕЙФАДДИНОВА МЕХРИБАН АБУЗАРОВ РАФИК</b>	<b>МОЛЕУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕНА <i>RPOB</i> В ШТАММАХ <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i></b>	<b>306</b>
<b>TUBA CAN AKMAN GÜRKAN DEMİRTAŞ</b>	<b>RELAPSİNG-REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ'LU HASTALARDA FONKSİYONEL KAPASİTE VE SOLUNUM FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ</b>	<b>311</b>
<b>TUBA CAN AKMAN GÜRKAN DEMİRTAŞ</b>	<b>COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYLERİ, YORGUNLUK VE YAŞAM KALİTESİ: KONTROLLÜ ÇALIŞMA</b>	<b>313</b>
<b>YUSUF OLGAR</b>	<b>İNSÜLİN DİRENCİ GELİŞMİŞ HAYVAN MODELLERİNDE P2Y12 ANTOGONİST ETKİLERİNİN İNCELENMESİ</b>	<b>315</b>
<b>TUĞBA AYDIN</b>	<b>COVID-19 PANDEMİSİNDE TÜRK DIŞ HEKİMLERİNİN DEPRESYON, ANKSİYETE, STRES DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ</b>	<b>317</b>
<b>BERRAK DUMLUPINAR</b>	<b>SİPROFLOKSASIN + UÇUCU YAĞ KOMBİNASYONUN STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE'YE KARŞI LÖKOSİT AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ</b>	<b>319</b>
<b>CEYLAN VERDA BITİRİM</b>	<b>TIKAGRELOR EKSOZOMAL MODULASYON YOLU İLE HİPERGLİSEMİDE KARDİYOPROTEKSİYON SAĞLAR</b>	<b>321</b>
<b>SAYYARA J. IBADULLAYEVA</b>	<b>ETHNOBOTANY OF LOCAL USED OF MEDICINAL PLANTS IN AZERBAIJAN</b>	<b>323</b>
<b>HANİFE DOĞAN HANİFE ABAKAY</b>	<b>DİSPARONİSİ OLAN VE OLMAYAN MENOPOZLU KADINLARIN PELVİK TABAN SEMPTOMLARININ,</b>	<b>324</b>



**SİGARA, ALKOL VE KAFEİN  
TÜKETİMİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

<b>ALI RAGIM ALLAKHVERDIEV ULDUZ FAIZI HASHIMOVA AYSEL ALI ALLAKHVERDIEVA</b>	<b>EFFECT OF HELIOGEOMAGNETIC DISTURBANCES ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE BRAIN OF OLDER WOMEN DURING MENTAL STRESS</b>	<b>326</b>
<b>AZİZ EFTEKHİRİ İRADA HUSEYNOVA MUTLU AYTEMİR SOODABEH DAVARAN AYGUN NASİBOVA ROVŞAN KHALİLOV</b>	<b>PESTİSİTLERİN NEDEN OLDUĞU KARACİĞER TOKSİSİTESİNE KARŞI DOĞAL BİLEŞİKLER BAZLI NANO- ANTIÖKSİDANLARIN UYGULANMASI</b>	<b>331</b>
<b>XURAMAN MİRYSİFOVA ULDUZ HƏŞİMOVA ELMİRA PƏNAHOVA ARZU ALLAHVERDİYEVA NİGAR HÜSEYNOVA</b>	<b>TORLU QIŞANIN DİSTROFİYASI FONUNDA GÖRMƏ ANALİOZATORUNUN STRUKTURLARININ FUNKSİYASINA HİPOTALAMUSUN TƏNZİMLƏYİCİ TƏSİRİNİN MONOAMİNOERGİK EFFETLƏRİNİN MÜQAYİSƏLİ ANALİZİ</b>	<b>333</b>
<b>MÜJDAT KARABULUT</b>	<b>ALT OBLİK KAS TENOTOMİ CERRAHİSİ SONRASI RETİNAL VE KOROİDAL MİKROVASKÜLER DEĞİŞİMİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE GÖRÜNTÜLENMESİ</b>	<b>335</b>
<b>ASHMITA DEY AND UJJWAL MAULIK</b>	<b>CELL TYPE-SPECIFIC PATHWAYS ASSOCIATED WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA METASTASIS RELATED TO NEURO- DISEASES</b>	<b>339</b>
<b>DIVYA VC. B SARAVANAKARTHIKEYAN</b>	<b>SALIVAOMICS IN COVID-19</b>	<b>341</b>
<b>C. PARAMASIVAN</b>	<b>AN ASSESSMENT STUDY ON RELIGION AND CASTE OF PRISONERS IN INDIA</b>	<b>342</b>
<b>BAYRAMOVA L.Q. MEHDIYEVA SH.N.</b>	<b>CLASSIFICATION OF EPILEPSY PATIENTS STUDIED IN GANJA IN 2005-2009 YEARS ACCORDING TO THEIR ETIOLOGICAL FEATURES</b>	<b>343</b>
<b>TOJO JOSE</b>	<b>TRIBAL FOLK MEDICINE IN DEVELOPMENT OF ANTIVIRAL DRUGS</b>	<b>345</b>
<b>SABA SOHAIL FAKHAR UD DIN</b>	<b>DEVELOPMENT, IN-VITRO AND IN- VIVO EVALUATION OF EZETİMİBE-</b>	<b>346</b>

**LOADED SOLID LIPID  
NANOPARTICLES AND THEIR  
COMPARISON WITH MARKETED  
PRODUCT**

<b>RABIA SHABIR AHMAD</b>	<b>CORIANDER: VALUABLE HERB FOR HUMAN HEALTH</b>	<b>347</b>
<b>A.A.MEKHTIEV SH.M.ASADOVA SH.B.HUSEYNOV</b>	<b>POSSIBILITY OF SUPPRESSION OF PSYCHIC COMPONENT OF DRUG ADDICTION THROUGH FORMATION OF NEGATIVE MEMORY ON RATS</b>	<b>348</b>
<b>JYOTI RATAN GHOSH</b>	<b>SOCIOECONOMIC INEQUALITY IN BLOOD PRESSURE</b>	<b>350</b>
<b>MUSTAFA ÇAPAR</b>	<b>MEME BÜYÜTME CERRAHİSİ</b>	<b>352</b>
<b>BASIM A. ALMAYANI</b>	<b>MICROBIAL FUEL CELL</b>	<b>354</b>
<b>CINTHIA PAOLA PASCUAL CÁCERES JOSÉ VICENTE BERNÁ MARTÍNEZ FRANCISCO MACIÁ PÉREZ IREN LORENZO FONSECA</b>	<b>GENERATING SECURE MEDICAL ENVIRONMENTS BASED ON BLOCKCHAIN TECHNOLOGY</b>	<b>355</b>
<b>MUSTAFA ÇAPAR</b>	<b>BURUN ESTETİĞİ İLE İLGİLİ GÜNCEL TRENDLER</b>	<b>356</b>
<b>PETER JOHN</b>	<b>THERAPEUTIC POTENTIAL OF THYMUS SERPYLLUM IN COLLAGEN INDUCED ARTHRITIC MICE</b>	<b>358</b>
<b>AKBAR İBRAHİMOV ABUZƏR GAZIYEV AYGUN HASANOVA</b>	<b>PORT YERİ METASTAZI</b>	<b>360</b>
<b>AKBAR İBRAHİMOV ABUZƏR GAZIYEV AYGUN HASANOVA</b>	<b>ADNEKSİYAL KİTLE ŞEKLİNDE PREZENTE OLAN GOSSIPİBOMA VAKALARI</b>	<b>361</b>
<b>ЛАЛА А. АХУНДОВА ЗАРИНТАДЖ Р. РУСТАМОВА ГУЛЬМИРА Р. АЛИБАЙОВА НУРМАММАД Ш. МУСТАФАЕВ ИРАДА М. ГУСЕЙНОВА</b>	<b>АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS7903146 ГЕНА TCF7L2 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ</b>	<b>366</b>
<b>G.R. ƏLİBƏYOVA N.Ş. MUSTAFAYEV İ.M. HÜSEYNOVA</b>	<b>ANGİOTENZİN ÇEVİRƏN FERMENT (ACE) VƏ ANGİOTENZİN ÇEVİRƏN FERMENT-2 (ACE2) GEN POLİMORFİZMLƏRİNİN COVID 19-UN ETİOLOGİYASINDA ROLU VƏ ARTERİAL HİPERTENZİYA İLƏ ASSOSİASİYASININ TƏDQIQI</b>	<b>367</b>

<b>İBRAHİMOVA A.Ə.</b>	<b>PİYLƏNMƏSİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ TƏCİLİ VƏ PLANLI CƏRRAHİ ƏMƏLİYYATLARDAN</b>	<b>368</b>
<b>AFİG G. GAZİYEV VAGİF M.FARZALİYEV KHANAGA F.BABAYEV PERVIN SH. MAMMADOVA</b>	<b>THE EFFECTS OF AMYLBENZOYL DISULFIDE ON THE CONTENT OF THIOLES IN THE BRAIN CORTICAL STRUCTURES OF THE RAT DURING HYPOXIA</b>	<b>371</b>
<b>FELIX SADYRBAEV VALENTIN SENGİLEYEV ALBERT SILVANS</b>	<b>ATTRACTORS IN A THREE-DIMENSIONAL GENETIC NETWORK</b>	<b>379</b>
<b>MUHAMMAD NADEEM RAHMAN ULLAH MUHAMMAD IMRAN</b>	<b>MILK ADULTERATION: A SERIOUS HEALTH ISSUE OF SOUTH ASIAN COUNTRIES</b>	<b>386</b>
<b>FARUK YORULMAZ BERNA BÜŞRA ERGİN YUSUF ERGİN ELİF SULTAN BOLAÇ FULYA ÖZDER TAŞ</b>	<b>KIRKLARELİ'NDE 14-18 YAŞ ARASI GRUPTA SU KULLANIM DAVRANIŞI</b>	<b>387</b>
<b>NAZAN DEMİR YAŞAR DEMİR MERYEM UÇKAYA SILA DAŞDEMİR</b>	<b>KANSER İLAÇLARINDAKİ KİMYASALLA İLGİLİ TOKSİKOLOJİK TAHMİN ALGORİTMASI</b>	<b>389</b>
<b>TUBA MERT GONENC SOODABEH DAVARAN ROVSHAN KHALILOV AZİZ EFTEKHARI CANAN SEVİMLİ-GUR MUTLU DİLSİZ AYTEMİR</b>	<b>COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE BİTKİSEL TEDAVİLER</b>	<b>392</b>
<b>VALERY V. BELAKHOV TAMARA B. CHISTYAKOVA IGOR A. SMIRNOV</b>	<b>ORGANOFLUORINE DERIVATIVES OF LUCENSOMYCIN: DESIGN, SYNTHESIS, PHARMOCOLOGICAL PROPERTIES, ANTIFUNGAL ACTIVITY, AND DEVELOPMENT OF INTELLECTUAL AUTOMATED INFORMATION SYSTEM</b>	<b>395</b>
<b>CUMA UZ</b>	<b>BELL'S PALSY AFTER FIRST DOSE OF MRNA SARS-COV-2 VACCINATION: A CASE REPORT</b>	<b>397</b>
<b>YASEMİN ÖZYER</b>	<b>COVID-19 SALGIN DÖNEMİNDE SAĞLIKLI YAŞAM BİÇİMİ DAVRANIŞLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE BAĞIŞIKLIĞIN GÜÇLENDİRİLMESİ</b>	<b>399</b>
<b>TALHA KILIÇ ONUR AYDOĞDU S. UFUK YURDALAN</b>	<b>PES PLANUS DEFORMİTESİNE ÖZEL TASARLANAN ÇALIŞMA ÇORABININ AĞRI VE PEDOBAROGRAFİK ÖLÇÜMLERE ANLIK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ</b>	<b>401</b>

<b>HAKAN SOYLU</b>	<b>ABİRATERON ASETAT VE DOSETAKSEL METASTATİK PROSTAT KANSERİ HÜCRE HATLARINDA ANTİOKİDANT PRDX6 EKSPRESYONUNU BASKILAR</b>	<b>403</b>
<b>MELTEM KÜRTÜNCÜ AYLIN KURT NURTEN ARSLAN</b>	<b>COVID-19 HASTALARININ YOĞUN BAKIM VE SONRASINDAKİ DENEYİMLERİ: KALİTATİF BİR ÇALIŞMA</b>	<b>405</b>
<b>MELTEM KÜRTÜNCÜ AYLIN KURT NILÜFER TATOĞLU</b>	<b>COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNİN ÖZEL GEREKSİNİMLİ ADÖLESANLARIN BESLENME DURUMU ÜZERİNE ETKİSİ</b>	<b>407</b>
<b>SAMIRAN BISAI SARNALI DUTTA</b>	<b>FOOD CONSUMPTION AND NUTRITIONAL STATUS OF BIRHOR TRIBE OF WEST BENGAL</b>	<b>409</b>
<b>MERİH ŞİMŞEK ÖZGÜR EROĞUL</b>	<b>DEMODEX VE BLEFARİT ARASINDAKİ İLİŞKİDE SON DURUM</b>	<b>424</b>
<b>BOUCHENTOUF SALIM ADDOU HADJER GHOMRI AMINA</b>	<b>IDENTIFICATION OF MOLECULES FROM NORTH AFRICAN CULINARY TRADITIONS WITH INHIBITORY EFFECT ON ANDROGEN RECEPTORS TO PREVENT AND TREAT PROSTATE CANCER</b>	<b>428</b>
<b>MUSHGUNAZ ABBASOVA AYNUR QULIYEVA</b>	<b>EFFECT OF DESIMETRIC RANGE ELECTROMAGNETIC WAVES ON TOTAL OXİDANT AND ANTIOXİDANT ACTIVITIES IN THE BLOOD OF RATS IN PRENATAL AND POSTNATAL ONTOGENESIS</b>	<b>429</b>
<b>BORISLAV ABRASHEV MARIN PANDEV DANIELA LEVI</b>	<b>HYDROGEN TECHNOLOGIES USING İNOVATIVE ENERGY SOLUTION FOR SUSTAINABLE AND CLEAN ENVIRONMENT</b>	<b>435</b>
<b>BETÜL BAŞAR</b>	<b>CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN EKSTRA-ARTİKÜLER DİSTAL RADIUS KIRIKLI GENÇ VE YAŞLI HASTALARDA REHABİLİTASYON PROGRAMI MI, EV PROGRAMI MI TERCİH EDİLMELİ?</b>	<b>436</b>
<b>MOHAMMADREZA ARDALAN ELHAM AHMADIAN IRADA HUSEYNOVA AZİZ EFTEKHARI ROVSHAN KHALILOV</b>	<b>NR3C1 GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS AND MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRİTİS</b>	<b>440</b>

<b>DADASHOVA A.R. AZIZOVA G.I.</b>	<b>CONCENTRATION OF FOLIC ACID AND VITAMIN B12 IN B0- THALASSEMIA PATIENTS</b>	<b>441</b>
<b>ILHAM AANOZ ASSIA BELHASSAN KHALIL EL KHATABI TAHAR LAKHLIFI MOHAMMED BOUACHRINE</b>	<b>MOROCCAN MEDICINAL PLANTS AS INHIBITORS AGAINST SARS- COV-2 MAIN PROTEASE: COMPUTATIONAL INVESTIGATIONS</b>	<b>443</b>
<b>U. BADALOVA L. BAYRAMOVA S. BADALOVA A. MAMMADBEYLI S. ISMAYILOVA</b>	<b>MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY</b>	<b>444</b>
<b>TATYANA SIMEONOVA KRASIMIRA STEFANOVA PAVLINA YORDANOVA- LALEVA</b>	<b>COMPARATIVE EVALUATION OF BONE FORMATION MARKER OSTEOCALCIN AND VITAMIN D SERUM LEVELS IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AND HEALTHY WOMEN IN MENOPAUSE</b>	<b>446</b>
<b>SH.N.AMRAKHOVA KH.M.MIRYUSIFOVA A.A.MEKHTIEV</b>	<b>ENGAGEMENT OF SEROTONIN- REGULATED DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN EPILEPTIC SEIZURES IN ANIMAL MODELS AND HUMANS</b>	<b>447</b>
<b>GULIYEVA SH.M. MEKHTIEV A.A.</b>	<b>DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN THE SALIVA AND ITS NATURAL AUTOANTIBODIES IN THE SERUM OF HUMANS AS A MARKERS OF ANXIETY</b>	<b>449</b>
<b>GULIYEVA SH.M. MEKHTIEV A.A</b>	<b>DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN THE SALIVA AND ITS NATURAL AUTOANTIBODIES IN THE SERUM OF HUMANS AS A MARKERS OF ANXIETY</b>	<b>451</b>
<b>РЕНА ГАНИЕВА СЕВИЛЬ ДАДАШЕВА РАЛЬФРИД ГАСАНОВ</b>	<b>РОЛЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНОГО БЕЛКА ФОТОСИСТЕМЫ II В РЕКОНСТРУКЦИИ ЭТЦ ТИЛАКОИДА ПОСЛЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА</b>	<b>452</b>
<b>AKBAR İBRANİMOV ABUZƏR GAZIYEV AYGUN HASANOVA</b>	<b>PORT YERİ METASTAZI</b>	<b>454</b>
<b>ЗЕЙНАЛОВА ЕС Г.К., АЛИЕВА СООТВЕТСТВУЕТ Р.К.</b>	<b>ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ЕВРОПЕЙСКИХ ИНДИКАТОРОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г.БАКУ</b>	<b>457</b>

<b>MEHRAN YAZDI MOHADESEH SHAFIEI KAFRAJ</b>	<b>AN OVERVIEW OF COMMON COVID-19 DIAGNOSTIC METHODS</b>	<b>459</b>
<b>NERIMAN ARAL BURÇIN AYSU FATİH AYDOĞDU FIGEN GÜRSOY</b>	<b>ANNELERİN SAĞLIK OKURYAZARLIK DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ: ÇOCUK GELİŞİMCİ PERSPEKTİFİ İLE DİSİPLİNLERARASI BİR ÇALIŞMA</b>	<b>468</b>
<b>ZULFI KADIMOVA</b>	<b>THE PROBLEM OF EARLY DETECTION OF ACTIVATION OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION</b>	<b>471</b>
<b>SEÇİL DURAN HAVVA KARADENİZ</b>	<b>COVID-19 PANDEMİSİNİN ÇOCUK VE ERGENLERİN FİZİKSEL AKTİVİTE, SEDANter YAŞAM, BESLENME, RUH SAĞLIĞI VE UYKU ALİŞKANLIĞINA ETKİLERİ</b>	<b>477</b>
<b>CANAN SEVİMLİ-GUR GÜLŞAH KARAKAYA MUTLU DİLSİZ AYTEMİR</b>	<b>“KOJYLMETHYL DICHLOOROBENZYL PIPERAZINE”İN İNSAN SERVİKS ADENOKARSİNOM ÜZERİNE ANTI-KANSER ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI</b>	<b>488</b>
<b>BƏDƏLOVA VÜSALƏ NƏRİMAN QIZI</b>	<b>SEDATİV TƏSİRLİ P.İNCARNATA NÖVÜNÜN STRESİN ARADAN QALDIRILMASINDA ROLU</b>	<b>490</b>
<b>BAGHIROVA A.A. MAMMADOVA KH.R.</b>	<b>OPPORTUNISTIC MYCOSES CAUSED BY CANDIDA AND ASPERGILLUS FUNGI IN HIV- INFECTED PATIENTS. MODERN APPROACH TO TREATMENT WITH THE HELP OF LIPID FORMS OF AMPHOTERICIN B.</b>	<b>491</b>
<b>SEMANUR ÖZÜDOĞRU DİLARA NURSAL FİKRET ÖZGÜR COŞKUN</b>	<b>EVALUATION OF PARENTS' KNOWLEDGE AND ATTITUDES REGARDING ANTIBIOTIC USE</b>	<b>492</b>
<b>MANUEL THOMAS NISHA P.</b>	<b>CLIMATE CHANGE AND EMERGING INFECTIOUS DISEASES: THE INDIAN SCENARIO</b>	<b>501</b>
<b>CAGLA YIGITBAS ALIYE BULUT</b>	<b>COMPARISON OF PROFESSIONAL EDUCATION, SOCIOCULTURAL CHARACTERISTICS IN TERMS OF VALUE, GENDER PERCEPTION, TENDENCY TO VIOLENCE</b>	<b>502</b>
<b>CAGLA YIGITBAS ALIYE BULUT AZİZ BULUT</b>	<b>CONDITIONS AFFECTING PHYSICIANS' RESILIENCE / BURNOUT DURING COVID-19</b>	<b>509</b>
<b>DIDEM ACAR H. ÖZLEM SERTEL BERK</b>	<b>SEMPTOM KONTROLÜ HAKKINDAKİ ÜST BİLİŞLER</b>	<b>518</b>

	<b>ÖLÇEĞİ-KISA FORMUNUN (SKHÜBÖ-KF) PSİKOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN TÜRK ÖRNEKLEMİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ</b>	
<b>PINAR CELEPLİ</b>	<b>MENİNGİOMA: KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME</b>	<b>520</b>
<b>ULKER MAMMADLI LUTFALI</b>	<b>MAXIMAL OXYGEN UPTAKE (VO<sub>2</sub>MAX) OF AZERBAIJAN SENIOR NATIONAL KARATE TEAM</b>	<b>522</b>
<b>TAMARA QULİYEVA</b>	<b>SÜD VƏZİSİ XƏRÇƏNGİ ZAMANI ORQANQORUYUCU ƏMƏLİYYATLAR</b>	<b>527</b>
<b>EYÜP SERHAT ÇALIK BILGEHAN ERKUT</b>	<b>ENDOVASCULAR AORTIC REPAIR WITH CARDIATIS MULTILAYER FLOW MODULATOR IN A PATIENT UNDERWENT ASCENDING AORTIC REPLACEMENT FOR TYPE I AORTIC DISSECTION</b>	<b>532</b>
<b>LEILA AIT ABDERRAHIM KHALED TAIBI MOHAMED BOUSSAID</b>	<b>MELATONIN AND N-ACETYL CYSTEINE AGAINST OXIDATIVE DAMAGES INDUCED BY AN ACUTE DOSE OF MICROCYSTIN LR ON MICE LIVER</b>	<b>539</b>
<b>FATIMA ZAHİD FAKHAR-UD-DİN GUL MAJİD KHAN</b>	<b>ANTILEISHMANIAL POTENTIAL OF NANO LIPID CARRIERS INCORPORATED WITH MILTEFOSINE</b>	<b>541</b>
<b>MAIMOONA MALİK FAKHAR-UD-DİN</b>	<b>PREPARATION, PHARMACOKINETICS, AND ANTITUMOR POTENTIAL OF MILTEFOSINE-LOADED NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS</b>	<b>542</b>
<b>MURAT BUYUKAKSU ASLINUR SIRCAN- KUCUKSAYAN MURAT UCAR</b>	<b>EREKTİL DİSFONKSİYON ETİYOLOJİSİNİN FOTOPLETİSMOGRAFİK DALGA FORMU İLE DEĞERLENDİRİLMESİ</b>	<b>543</b>
<b>MÜCAHİT SEÇME MUHAMMED FATİH DOĞAN</b>	<b>USNIC ACID EXHIBITS CYTOTOXIC ACTIVITY AND REGULATES PIRNA- 651 AND PIRNA-823 EXPRESSIONS IN U373 GLIOBLASTOMA MULTIFORME CELLS</b>	<b>550</b>
<b>NARGİZ SH. MAHMUDOVA AYNUR Q. QAFLANOVA GUNAY SH. HADJIYEVA</b>	<b>CHANGE OF BODY WEIGHT OF 3 MONTHLY RATS DEVELOPED UNDER CONDITIONS OF MOTHER HYPOKINESIA</b>	<b>551</b>



FABOYEDE, O. SAMUEL FABOYEDE, O. ADEKEMI OGUNNIYI, OLAJUMOKE	NEXUS BETWEEN MENTAL HEALTH AND OPTIMAL PERFORMANCE OF SECURITY OPERATIVES IN NIGERIA: IMPORTANCE, CHALLENGES, AND PROSPECTS	552
AYŞE KÖSE VURUŞKAN NUR ELAĞÜL TANSEL SAPMAZ SUDE TOPKARAOĞLU	EFFECTS OF MELATONIN AND CURCUMIN TREATMENTS ON THE OVARİUM IN KIDNEY ISCHEMIA- REPERFUSION INJURY: A HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATION	553
LBREJAWI ALHUMSI BELAL HAYRIYE ALTURAL	ROBOTİK EL YARDIMI İLE UZAKTAN TIBBİ OPERASYON	563
BAYRAM BAYRAMOV NURU BAYRAMOV ŞELELE ABDULRAHİMLİ HAZI ASLANOV	MİR-149 T>C VE MİR-196A2 C>T POLİMORFİZMLERİ İLE KOLOREKTAL KANSER RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI	565
GÜLƏR İSMAYİLOVA BAYRAM BAYRAMOV NURU BAYRAMOV ŞƏLALƏ ABDULRƏHİMLİ HAZI ASLANOV	İLTİHABİ BAĞIRSAQ XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ NQO1 GENİNİN C609T POLİMORFİZMİNİN TƏDQIQI	567
MERT İLHAN FATİH ERBAHÇECİ NILGÜN BEK AHMET GÜRAY BATMAZ	AKUT AYAK BİLEĞİ YARALANMALI BİREYLERDE DENGE VE FONKSİYONUN İNCELENMESİ	569
DIDEM ÖZKAL EMİNOĞLU	COVID-19 PANDEMİSİNDE BİREYLERİN AĞIZ SAĞLIĞI ETKİ PROFİLİ İLE ALGILANAN STRESS DEĞERLERİ	572
UĞUR DOĞAN	YETİŞKİN BİREYLERİN SAĞLIK OKURYAZARLIĞI VE COVID-19 AŞISINA YÖNELİK TUTUMLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ	574
ZEYNƏB MƏMMƏDOVA ŞƏLALƏ ABDULRƏHİMLİ	AUTİZM SPEKTR POZUNTUSUNUN MOLEKULAR PATOGENEZİNƏ BAXIŞ	576
İREM BİGAT PINAR CELEPLİ SALİH CELEPLİ	ERKEK MEME LEZYONLARININ PATOLOJİSİ: VAKA SERİSİ VE LİTERATÜR TARAMA	579
P.H.NAJAFGULIYEVA	THE MANAGEMENT OF ACUTE GASTRODUODENAL HEMORRHAGE	581

<b>GUPSE TURAN</b>	<b>PEDİATRİK KARACİĞER TÜMÖRLERİ; 31 OLGULUK TEK MERKEZ DENEYİMİ</b>	<b>582</b>
<b>PƏRVANƏ İSMAYIL QIZI ƏLİYEVƏ</b>	<b>DƏMİR DEFİSİTLİ ANEMİYASI OLAN ÇOX DOĞAN QADINLARDA DƏMİR MÜBADİLƏSİNİN XÜSUSİYYƏTLƏRİ</b>	<b>584</b>
<b>YASAMAN PARSIA</b>	<b>PREVENTION OF HEALTH CRISIS FOR COUNTRIES WITH LIMITATIONS</b>	<b>592</b>
<b>SHAHRYAR SOROOSHIAN</b>	<b>PUBLIC HEALTH IN PUBLIC AND SCIENTIFIC AWARENESS</b>	<b>593</b>
<b>RABIA DURUŞMA ERDOĞAN KOCAMAZ</b>	<b>YÜKSEK GLİKOZLU BESİYERİ İLE INVITRO DENEYSSEL DİYABETİK MODELDE HASARA UĞRAMIŞ SPERMLERE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE, KOŞULLU BESİYERİ VE TROMBOSİT ZENGİN PLAZMA İLE DESTEKLENMİŞ STROMAL VASKÜLER FRAKSİYON ETKİSİ</b>	<b>594</b>
<b>A.M.РАШИДОВА</b>	<b>ЭФФЕКТ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ГЛИКОЛИЗА МОЗГА ГИПОКСИЧЕСКИ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАННЫХ КРЫС</b>	<b>597</b>
<b>MEHMET KUTLUHAN UÇUK</b>	<b>REFLECTIONS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE ON DENTISTRY</b>	<b>599</b>
<b>CUMA UZ</b>	<b>REHABILITATION APPROACH IN PATIENTS WITH STROKE</b>	<b>600</b>
<b>ENES MUSTAFA AŞAR MURAT SELİM BOTSALI</b>	<b>REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİ GÖRMÜŞ GENÇ DAİMİ DIŞLERİN TEDAVİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ</b>	<b>602</b>
<b>HANİFE ALTINIŞIK</b>	<b>RENKLENMİŞ DEVİTAL DIŞLERİN WALKİNG BLEACHİNG TEKNİĞİ İLE BEYAZLATILMASI: OLGU SUNUMU</b>	<b>604</b>
<b>MEHMET İRİADAM MELAHAT TOKER</b>	<b>YAŞLI KÖPEKLERDE SOL VENTRİKÜL DİSKİNEZİ'SİNİN EKOKARDİYOĞRAFİ İLE BELİRLENMESİ</b>	<b>606</b>
<b>SADEGÜL HASANOVA GÜLBU TANRIVERDİ</b>	<b>YABANCI UYRUKLU ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNDE YEME ALİŞKANLIKLARI: KÜLTÜREL BENZERLİKLER VE FARKLILIKLAR</b>	<b>611</b>

<b>SAFA GÜMÜŞOK MUHAMMED MESUD HÜRKUL</b>	<b>CRATAEGUS MONOGYNA SSP. MONOGYNA DAL, YAPRAK VE MEYVE METANOL EKSTRELERİNİN SERBEST RADİKAL SÜPRÜCÜ KAPASİTESİ</b>	<b>613</b>
<b>SAFA GÜMÜŞOK MUHAMMED MESUD HÜRKUL</b>	<b>PUNICA GRANATUM (NAR) DAL, YAPRAK VE ÇİÇEK EKSTRELERİNİN TOPLAM FENOLİK İÇERİKLERİ VE DPPH SERBEST RADİKAL TEMİZLEME AKTİVİTESİ</b>	<b>621</b>
<b>SHOLAN R.F GAISINA A.A. ALMAZKHANLI A.A. BAHSELIYEVAN.L. SAFIKHANOVA KH.M.</b>	<b>IMMUNOPHYSIOLOGICAL APPROACH TO DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL CYSTITIS/PAINFUL BLADDER SYNDROME</b>	<b>628</b>
<b>BERKHAN TOPAKTAŞ MERYEM ÇETİN</b>	<b>SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN SOSYAL MEDYA BAĞIMLILIK DÜZEYLERİ VE BESLENME ALIŞKANLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ</b>	<b>630</b>
<b>ÖZCAN GAYRETLİ</b>	<b>FEMUR CİSMİNDEKİ FORAMEN NUTRICIUM'LARIN FEMUR KADRANLARINDAKİ YERLERİ VE SAYILARI: ANATOMİK BİR ÇALIŞMA</b>	<b>633</b>
<b>SALİH CELEPLİ</b>	<b>REKKÜRENT LARİNGEAL SİNİR DİSSEKSİYONUNDA HİDRODİSSEKSİYON TEKNİĞİNİN KULLANIMI</b>	<b>635</b>
<b>KARIMOV R.B BAYRAMOV B.I NASIRLI M.V ABUZAROV R.M ISAZADEH G.F</b>	<b>MINI THORACOTOMY IN RECURRENT SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX</b>	<b>637</b>
<b>SERDAR GÜNDOĞDU</b>	<b>DEĞİŞKEN SEÇİM PROSEDÜRÜ VE SINIFLANDIRMA ALGORİTMALARI KULLANILARAK DAVRANIŞ BELİRLEYİCİ VERİ SETİNE DAYALI RAHİM AĞZI KANSERİNİN ERKEN TESPİTİ</b>	<b>638</b>
<b>SARKHAN ELBAYİYEV MEHMET CEYHAN</b>	<b>KİTLESEL KONJUGE PNÖMOKOK AŞILAMASININ BİR TERSİYER ÇOCUK HASTANESİNİN HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİ</b>	<b>645</b>
<b>SIBGHA BATOOL FAKHAR UD DIN GUL MAJID KHAN</b>	<b>MILTEFOSINE-LOADED TRANSFERSOMAL GEL FOR MACROPHAGE TARGETING TO TREAT CUTANEOUS LEISHMANIASIS</b>	<b>648</b>

<b>MIKAIL UYAN</b>	<b>HİDROFİLİK ANATOMİK MESH İLE LAPAROSKOPIK TOTAL EKSTRAPERİTONEAL (TEP) FITİK ONARIMI</b>	<b>649</b>
<b>NƏSİBOVA ZİBA ƏLİYEVƏ KAMILƏ</b>	<b>ERKƏN EPİLEPTİK ENSEFOPATİYA SİNDROMLU AZƏRBAYCANLI XƏSTƏLƏRDƏ SPTAN1 GENİNİN MOLEKULYAR-GENETİK TƏDQIQI</b>	<b>652</b>
<b>GULNAR SULTANOVA</b>	<b>ON THE MECHANISMS OF INTERACTION OF MACROLACTONE COMPOUNDS WITH RED BLOOD CELLS</b>	<b>654</b>
<b>AYŞEGÜL DURAK</b>	<b>METABOLİK SENDROMUN NEDEN OLDUĞU KALP FONKSİYON BOZUKLUĞUNA LİRAGLUTİDE'NİN ETKİSİ</b>	<b>655</b>
<b>EUGENE SVİYAZHENINOV</b>	<b>ARTIFICIAL LUNG VENTILATION APPARATUS</b>	<b>658</b>
<b>EBRU ATAYETER BAHADIR FEYZİOĞLU</b>	<b>SON BEŞ YILDA ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖN TANILI HASTALARDA ANTI- PARYETAL HÜCRE ANTİKORU (APCA) SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI</b>	<b>659</b>
<b>EBRU ATAYETER BAHADIR FEYZİOĞLU</b>	<b>PROVIDENCIA İZOLATLARINDA AMİNOGLİKOZİD DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI</b>	<b>661</b>
<b>AYÇA BALMUMCU ŞENAY ÜNSAL ATAN</b>	<b>GEBELİK DÖNEMİNDE SİGARA BIRAKMA YÖNTEMLERİ</b>	<b>663</b>
<b>ELİF YÜKSEL TÜLİN ARASOĞLU BEYTULLAH KARADAYI</b>	<b>TIRNAK ALTI MATERYALİNDEN ELDE EDİLEN DNA DELİLLERİNİN TOPLANMASI VE ANALİZİ ÜZERİNE BİR KARŞILAŞTIRMA ÇALIŞMASI</b>	<b>672</b>
<b>SALTANAT AGHAYEVA AYTEN MAMMADBAYLI AYAZ MAMMADOV</b>	<b>THE IMPORTANCE OF GENETIC DIAGNOSIS FOR DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY</b>	<b>681</b>
<b>DERYA OSMANIYEA,B ZAFER ASIM KAPLANCIKLI</b>	<b>SYNTHESIS OF NEW COMPOUNDS CONTAINING METHYLSULPHONYL PHARMACOPHORUS AND INVESTIGATION OF THE SELECTIVE COX-2 INHIBITION EFFECTS</b>	<b>686</b>
<b>SACIDE PEHLİVAN AYSE FEYDA NURSAL YASEMİN OYACI MUSTAFA PEHLİVAN MEHMET BEKERECİOĞLU</b>	<b>MİKROTİALİ TÜRK HASTALARDA MB-COMT, APC2, NR3C1 VE DRD2 GENLERİNİN METİLASYON DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ</b>	<b>694</b>

<b>TUFAN TÜKEK SACIDE PEHLİVAN YASEMİN OYACI ÜMMÜHAN İŞOĞLU- ALKAÇ</b>	<b>PANDEMİDE MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN 2 (MBL 2) GEN POLİMORFİZMİ: COVID-19 AİLESİ</b>	<b>704</b>
<b>HATICE NILDEN ARSLAN CIHAD DÜNDAR ÖZLEM TERZİ</b>	<b>SAMSUN İLİ İLKOKUL ÖĞRENCİLERİNDE OBEZİTE SIKLIĞINDA KIR-KENT FARKLILIĞI</b>	<b>713</b>
<b>KEMAL UĞUR TÜFEKÇİ ŞERMIN GENÇ</b>	<b>PAR-2 AND PAR-4 RECEPTORS MEDIATE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF ACTIVATED PROTEIN C IN MICROGLIAL CELLS</b>	<b>726</b>
<b>BORA KALAYCIOĞLU L.OKTAY ERDEM YÜCEL ÜSTÜNDAĞ CEM UTKU ÖZKAN</b>	<b>RELATIONSHIP BETWEEN CLINIC - LABORATORY FINDINGS AND DYNANMIC BT FINDINGS IN CIRRHOSIS CASES</b>	<b>735</b>
<b>RASHAD RASULOV</b>	<b>THE EFFECTS OF STEM CELLS IN NEURAL REGENERATION</b>	<b>736</b>
<b>MINA PENCHEVA SYLVIA GENOVA MARINA TOMOVA</b>	<b>THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID 19</b>	<b>737</b>
<b>SİBEL ŞENSU YEŞİM GÜRBÜZ LORA ATEŞ NUSRET ERDOĞAN</b>	<b>TIP EĞİTİMİNDE TELEPATOLOJİ EŞLİĞİNDE OLGU BAZLI ÖĞRENME DENEYİMİ</b>	<b>738</b>
<b>ELMIRA PƏNAHOVA LDUZ HƏŞİMOVA KƏMALƏ CAVADOVA ARZU ALLAHVERDİYEVA XURAMAN MIRYUSİFOVA</b>	<b>ALZHEIMER XƏSTƏLIYININ EKSPERİMENTAL MODELİNDƏ İDRAK FUNKSIYALARININ POZULMASI VƏ BƏRPASI</b>	<b>740</b>
<b>ARZU ALLAHVERDİYEVA ULDUZ HƏŞİMOVA ELMIRA PƏNAHOVA XURAMAN MIRYUSİFOVA NIGAR HÜSEYNOVA</b>	<b>AMİQDALYAR EPILEPSIYA MODELİNDƏ TÖRLÜ QIŞA VƏ GÖRMƏ QABIĞINDA İKTAL VƏ İNERİKTAL SPAYKLARIN REGİSTRASIYASI</b>	<b>742</b>
<b>NEZİHE BULUT UĞURLU FATMA BİRGİLİ</b>	<b>UMUT-UMUTSUZLUK</b>	<b>744</b>
<b>AYFER BAKIR SEMA ALAÇAM</b>	<b>ÇOCUKLARDA VARİCELLA ZOSTER VİRUS İMMUNGLOBULİN G SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ</b>	<b>751</b>
<b>MAMMADOVA ESMİRA TARVERDİ</b>	<b>YAYILMIŞ İRİNLİ PERİTONİTİN PATOGENEZİNDƏ ENDOGEN ANTİMİKROB PEPTİDLƏRİN ROLUNUN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ</b>	<b>753</b>
<b>AFIG G. GAZIYEV VAGİF M.FARZALIYEV KHANAGA F.BABAYEV</b>	<b>THE EFFECTS OF AMYLBENZOYL DISULFIDE ON THE CONTENT OF THIOLES IN THE BRAIN CORTICAL</b>	<b>755</b>

<b>PERVIN SH. MAMMADOVA</b>	<b>STRUCTURES OF THE RAT DURING HYPOXIA</b>	
<b>ИМАНОВА С.С. ЗЕЙНАЛОВ Б.М.</b>	<b>ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВЫПАДЕНИИ ПРЯМОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ</b>	<b>757</b>
<b>РАШАД ИБРАГИМОВ</b>	<b>ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ</b>	<b>758</b>
<b>BİLAL MİRZALİ ASADOV NESİMİ ELMAN VANABOV</b>	<b>KLINICAL-PSYCHOPATHOLOJİK CHARACTERISTIC OF MENTAL DISORDERS, FOR THE FIRSTLY INSPECTED AT CARRYING OUT OF FORENSIC- PSYCHIATRIC EXAMINATION</b>	<b>764</b>
<b>РАШАД ИБРАГИМОВ</b>	<b>ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ</b>	<b>770</b>
<b>У.Ф. ГАШИМОВА Х.Ф. БАБАЕВ П.А.ШУКЮРОВА Ф.Е.РУСТАМОВ</b>	<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВОЗРАСТ- АССОЦИИРУЕМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b>	<b>771</b>
<b>ИСМАЙЛОВА Х.Ю. РУСТАМОВ Ф.Э.</b>	<b>СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛОГО МЕТАЛЛА И АНТИОКСИДАНТА У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ФЕНОТИПОМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РАЗНЫМ УРОВНЕМ БИОГЕННЫХ АМИНОВ</b>	<b>773</b>
<b>LUKMAN HAKIM HIDAYAT HAFAH NURUL UMMAH VIRANDA SUTANTI NENNY PRASETYANINGRUM</b>	<b>THE ANTIFUNGAL EFFECTIVITY TEST OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF GLYCINE SOJA (SOYBEAN) AGAINST CANDIDA ALBICANS: AN IN VITRO STUDY</b>	<b>774</b>

<b>HALIME EZGI TÜRKSAN SEVGI SEVI YEŞİLYAPRAK MEHMET ERDURAN</b>	<b>CORRELATION BETWEEN CHANGES IN POSTERIOR SHOULDER MOBILITY, PAIN, STRENGTH, AND ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS AND FUNCTION AFTER POSTERIOR SHOULDER STRETCHING EXERCISES IN SUBACROMIAL PAIN SYNDROME</b>	<b>775</b>
<b>Əliyeva Güllü Nizami qızı</b>	<b>PALIDLARIN ƏNƏNƏVİ VƏ ETNOBOTANİKİ İSTİFADƏSİ</b>	<b>777</b>
<b>Vaqidə Məmmədova</b>	<b>DƏRMAN ROZMARİNİ (ROSMARINUS OFFICINALIS L.) BİOLOJİ FƏAL BİRLƏŞMƏLƏR MƏNBƏYİDİR</b>	<b>779</b>
<b>Sarkhan ELBAYİEV Musa Gürel KUKUL Mehmet CEYHAN</b>	<b>KİTLESEL KONJUGE PNÖMOKOK AŞILAMASININ BİR TERSİYER ÇOCUK HASTANESİNİN İNVAZİF HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİ</b>	<b>780</b>



**EFFECTS OF METHANOL EXTRACT OF *T. CATAPPA* ROOT ON HAEMATOLOGICAL PARAMETERS IN AFLATOXIN B-1 INDUCED OXIDATIVE STRESS IN WISTER RATS**

**Busari M. B.<sup>1</sup>  
Yusuf R. S.<sup>2</sup>  
Hamzah R. U.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Biochemistry, Federal University of Technology Minna, PMB 65 Minna, Niger State, Nigeria*

<sup>2</sup>*Department of Biochemistry, Bauchi State University, Gadau, Bauchi State, Nigeria*

**ABSTRACT**

Aflatoxin b-1 is a metabolite of fungi; a toxicant secreted mainly by *Aspergillus niger* and *Aspergillus flavus*. The production of epoxide radicals during the metabolism of Aflatoxin b-1 in the liver result to oxidative imbalance that could lead to haematopoietic damage. As such, the attenuative effects of methanol extract of *T. catappa* root was assessed in Aflatoxin b-1 induced oxidative stress in Wister rats after its qualitative phytochemical analysis and acute toxicity study. Six groups of Wistar rats comprising of 4 rats each were used for the study. After 72 hours of intraperitoneal administration of 500 µg/kg bw. of Aflatoxin b-1 to the 5 of the groups. Dosages of 100, 200 and 400 mg/kg body weight (bw.) of the extracts were administered orally to three of the groups. The remaining two aflatoxin b-1 treated groups were administered 100 mg/kg bw. of silymarin and 2 mL/kg bw. of dimethyl sulphoxide (Untreated) for 21 days along with the normal control. The extract revealed the presence of total phenols, flavonoids, tannins, saponins, alkaloids, reducing sugars, phlobatannins, anthraquinones, glycosides and steroids. The LD<sub>50</sub> of the extract is greater than 2000 mg/kg bw. as no mortality was recorded. Significant depression of PCV, RBC, MCHC, HB, MCH, MEB, neutrophils and lymphocytes counts were observed in untreated group when compared with treated and normal groups. Oppositely, WBC, and PLC were elevated without significant change in RDWC and MCV in all the groups. The administration of the methanol extracts of the TCR at 200 and 300 mg/kg bw. were able to revert the haematological changes in lead acetate induced toxicity rats. Therefore, methanol extract of TCR can be exploited further for drug development for the management of aflatoxin b-1 induced haematological toxicity as a result of oxidative stress.

**Keywords:** Aflatoxin b-1, haematological toxicity, *T. catappa* root, phytochemical.

**INVESTIGATION of VIRULENCE GENES in *CAMPYLOBACTER* SPECIES  
ISOLATED from ACUTE DIARRHEA**  
AKUT İSHALLİ OLGULARDAN İZOLE EDİLEN *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNDE  
VİRÜLANS GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Masma Shahbazova**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ORCID: 0000-0002-3414-725X

(Sorumlu Yazar)

**Nurullah CİFTÇİ**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ORCID: 0000-0002-89340575

**Hatice TURK DAGI**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ORCID: 0000-0002-0291-4987

**Ugur ARSLAN**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ORCID: 0000-0002-0342-0364

**ÖZET**

Akut gastroenteritler tüm dünyada en çok ölüme neden olan hastalıklardan biridir. Gelişmemiş ülkelerde çocuk ölümlerine ve büyük miktarlarda ekonomik kayıplara neden olmaktadır. *Campylobacter* spp. de yetişkin ve pediatrik hastalarda gastroenterit etkenleri arasında en yaygın türlerden biri olarak bilinmektedir. Genellikle hayatı tehdit etmeyen bir ishal şeklinde başlayıp kendini sınırlasa da, bazen ciddi morbiditelere neden olabilen ve mortaliteye doğru giden bir tablo ile karşımıza çıkabilir.

Çalışmada, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi poliklinik ve servislerinden, akut gastroenterit ön tanısıyla Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen dışkı örneklerinden *Campylobacter* türlerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla 850 hasta örneği taranmıştır. Makroskopik olarak incelenen dışkı örneklerinde sulu, mukuslu olanları seçici besiyeri olan mCCDA (Modifiye Charcoal Cephoperazone Deoxycholate Agar) ekilmiş ve 42°C'de mikroaerofilik atmosferde 48-72 saat inkübe edilmiş türler konvansiyonel yöntemlerle *Campylobacter* spp. olarak tanımlanmıştır. Tür tespiti ve virülans gen bölgeleri de Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile belirlenmiştir.

İncelenen 850 dışkı örneğinin 122'inde (%14,4) *Campylobacter* spp. üremesi saptanmıştır. Bunların 105'i *Campylobacter jejuni*, 11'i *Campylobacter coli* ve 6'sı diğer *Campylobacter* spp. olarak tanımlanmıştır. 122 *Campylobacter* izolatının 103'de (84,4%) *ciaB* geni bulunurken, 93 izolatta (% 76,2) *dnaj* geni tespit edilmiştir. Diğer yandan; 122 izolatın 113'de

(% 92,6) cdtC geni bulunurken, 116'da (% 95) cdtA genine rastlanmıştır. cdtB, pldA ve cadF genlerine ise sırasıyla 118 (%96,7), 93 (%76,2) ve 115 (%94,3) oranında saptanmıştır.

Bu çalışmada elde edilen verilerin; hastanemize gastroenterit şikayeti ile başvuran hastalarda *Campylobacter* izolasyon sıklığının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, klinisyenlerin gastroenterit şikayeti ile başvuran hastalara yaklaşımında *Campylobacter* enfeksiyonunu düşünmeleri ve gerekli laboratuvar analizleri yapıldıktan sonra uygun tedavi politikaları geliştirmeleri gerekmektedir. Elde ettiğimiz sonuçların, *Campylobacter* spp. ile gelişen enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve patogeneze yönelik çalışmalara katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Ayrıca daha fazla laboratuvar merkezi ve sonuçlarının dahil edildiği, daha fazla virülans ve direnç genlerinin değerlendirildiği kapsamlı çalışmaların yapılması önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** *Campylobacter*, Gastroenterit, Virülans genler

## ABSTRACT

Acute gastroenteritis is one of the most fatal diseases all over the world. This disease cause child death and economic loss in developed countries. *Campylobacter spp.* is the most common factor of gastroenteritis among adults and pediatric patients. Although, the disease initiates and limits itself within common diarrhea, but in some cases it can develop to severe morbidities and cause mortality.

In order to determine the prevalence of *Campylobacter* species, 850 stool samples were taken from clinics of Selcuk University Medical Faculty, with prediagnosed gastroenteritis included in this study. Samples were firstly examined macroscopically, then watery and mucus contented samples inoculated on cultural media directly. For the isolation of *Campylobacter*, the stool samples were inoculated on mCCDA (Modified Charcoal Cefoperazone Deoxycholate Agar) agar and incubated at 42°C for 48-72 hours in microaerophilic atmosphere. The species were identified with conventional methods. Further identification and virulence gene regions were spotted with Polymerase Chain Reaction (PCR).

In 122 (14,4%) of 850 stool culture, *Campylobacter spp.* growth was determined. 105 of the samples were identified as *Campylobacter jejuni*, 11 samples as a *Campylobacter coli* and 6 as a *Campylobacter spp.* In 122 of the *Campylobacter* isolates 103 (84,4%) contained ciaB gene, 93 isolates (76,2%) dnaJ gene, 113 of isolates (92,6%) cdtC gene, 116 (95%) contained cdtA gene. The cdtB, pldA and cadF genes were detected respectively as follows: 118 (96,7%), 93 (76,2%) and 115 (94,3%).

The data obtained in this study; showed that the frequency of *Campylobacter* is high in patients with acute gastroenteritis. As a result of this study, It is thought that it will help to clinicians to approach *Campylobacter* infections and to guide clinicians in choosing the right antimicrobial agent in our hospital. It is also recommended to carry out comprehensive studies in which more laboratory centers and their results are included and more virulence and resistance genes are evaluated.

**Keywords:** *Campylobacter*, Gastroenteritis, Virulence genes

## CANNABINOIDS ADMINISTRATION AND RELATION BETWEEN STROKE

Abdülhadi Cihangir UĞUZ<sup>1</sup>, Assoc. Prof. Dr.

Corresponding Author

<sup>1</sup>Department of Biophysics, School of Medicine, Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey

ORCID: 0000-0002-5778-581X

Serkan Şahin<sup>2</sup>, Assist. Prof. Dr.

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, School of Medicine, Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey

ORCID: 0000-0001-7000-6342

### Abstract

Stroke is one of leading mortality reason worldwide. Drug discovery significantly decrease this rate. It has been previously mentioned that cannabinoids administration and endocannabinoid system has a vital role in the stroke pathophysiology. Recent studies highlight the neuroprotective role CBD on different neurological disorders. CBDs classified as a group of lipophilic chemical compounds which includes two basic molecules  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), main psychoactive component of marijuana, and CBD. While CBD may have some neuroprotective effect on the neurological diseases, there are plenty of controversies in literature which claims that CBD may trigger neuronal dysfunction depending on the dosage management. CBD action depends on the receptor type of the target tissue. CB1 receptor expression in astrocytes may have the protective role against neuronal cell death of a stroke model in rats. This action may depend on the regulatory of CBD on intracellular calcium  $[Ca^{2+}]$  signaling. It can easily be to increase the samples of this example which mention the impacts of the receptor target during CBD administration. The main idea of the neuroprotective effects of the CBD relies on CB2 agonism pathway which reduce brain damage associated with ischemia (hypoxia). Hence we will focus on the effects of endocannabinoid system on the molecular signaling cascades.

The timepoint of the activation of the vasodilatation differs the main effects of CBD administration. The addiction to those molecules is key point in the drug discovery too.

**Keywords:** cannabidiols, neuroprotection,  $Ca^{2+}$  signaling

## INTRODUCTION

Ischemic stroke is one of the most leading reasons (the fifth one) of some disabilities and mortality due to variety of causes including feeding behavior, genetic factors and especially nCovid-19, in these days. Ischemic stroke is triggered by the inhibition of arterial flow caused by complete or acute or prolonged interruption, which can effect motor functions and caused disabilities. The current treatment target for the ischemic stroke includes thrombolysis and mechanic thrombectomy. After ischemic stroke, homeostatic cellular functions including ion transport, membrane stability, redox balance, calcium-influx, mitochondrial and endoplasmic reticulum function became dysfunctional (1). Consequently, there are no effective neuroprotective treatment options determined in the literature to improve neurological outcome after ischemic stroke. In recent years, the endocannabinoid system (ECS) has gained the great interest of researchers because of its distribution in neuronal tissues as a neuropharmacologic target (2). The ECS is composed of endocannabinoids, endogenous neurotransmitters, and cannabinoid receptors (CB1 and CB2). ECS holds the potential therapeutic actions on the plenty of pathological conditions including neurological disorders such as brain tissue injury. There are some strong evidences that ECS are significantly altered during ischemic stroke in animals and human beings, which indicates that the ECS components contribute to the ischemic stroke results. Cannabis (*cannabis sativa*), has been used for as a recreational and medicinal purposes for centuries. Cannabinoids are identified as phytocannabinoids, synthetic cannabinoids, and endogenous cannabinoids. The most important cannabinoids are the  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). CBD and  $\Delta^9$ -THC studies pave the way of two different endogenous cannabinoid receptors (3,4). Cannabinoids are classified as a group of hydrophobic agents which are capable of activating their receptors named CB1 and CB2. Cannabinoids have been used for a long time due to their variety of effects mainly focused on psychoactive properties. They are considered as a key regulator in inflammatory diseases. They have vital roles against atherosclerosis. In recent years, the use of cannabinoids, as a therapeutic agent, significantly increased. Different formulas of the cannabinoids can be applied to the individuals. Liquid forms of cannabinoids oil or creams are ready to use in different countries. In recent years especially medical marijuana has gained intense attention of the drug companies due to cannabinoids anxiolytic, analgesic, anti-inflammatory effects.

## ECS RECEPTORS

Cannabinoids acts its main effect via its two receptors. Moreover, these two receptors can be activated by endogenous lipid metabolites which mainly called as endocannabinoids, Anandamide and 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG) are a higher level of categorized compounds. These two compounds can be produced as result of some unique biochemical reactions. Thus, their synthesis is independently synchronized (5). Anandamide and 2-AG have different pharmacological approaches at the CB1 and CB2 receptor levels. While 2-AG acts as a complete agonist, anandamide acts as a partial agonist (6). In addition, the catabolism of these two agents also differs. While anandamide is generally catabolized by aminohydrolase, a fatty acid enzyme and 2-AG is catabolyzed by monoacylglycerol lipase (MAGL). Cannabinoid receptor activation cause vasodilatation and reduce the blood

pressure. Animal studies have demonstrated cannabinoid receptor activation in ischemic stroke models as summarized in a meta-analysis before (7).

## **SIGNALING PATHWAYS**

However, there are some controversies in the literature which determined the adverse effect of 2-AG administration in the early stage of experimental stroke model in rats (8). This study demonstrated that endocannabinoids may have some detrimental effects of cerebral ischemia via triggering platelet aggregation. Preischemic administration of 2-AG and inhibition of MAGL has the potential to increase the ischemic volume in cerebellum in rats. Moreover, MAGL has the potential to increase endogenous 2-AG levels. The authors conducted their results with the impaired blood perfusion in the early stage of the stroke model. Similar effects were also have been observed such as hemodynamic parameters including heart rate, blood pressure, significant increase in the total number of thrombi. The molecular mechanisms between endocannabinoid triggered platelet aggregation pathway still remains unclear. According to a theory; 2-AG activates platelets aggregation via cyclooxygenase (COX) dependent signaling cascade. But the CBD receptor dependent activation mechanism is still undetermined although CB1 and CB2 receptors are expressed in platelets. But, the most important issue is that; the CBD receptors of the platelets are localized in the intracellular organelles (9). This highlights the importance of the inefficiency of the extracellular endocannabinoids or they may have some limited effects. The another scenario is that the 2-AG activating signaling cascades in platelet activation is independent from CBD receptors. How this happens? One of the option is the alteration in intracellular  $Ca^{2+}$  ( $[Ca^{2+}]_i$ ) levels.  $Ca^{2+}$  influx through  $Ca^{2+}$ -selective ion channels are localized in the platelets membrane. Orai-1 and transient receptor potential canonical-6 (TRPC6) channels are present in the membrane of platelets (10,11). CBD has the potential to activate the different types of TRP channels, mainly vanilloid subfamily (TRPV1) (12). However, TRPV1 and TRPV4 expression has not been confirmed in rodent platelets studies. Recently Prof. Tominaga research group from Okazaki, Japan have determined the effects of cannabinoids on TRPC channels in *Drosophila* (13). The third option is the 2-AG triggered alteration in the arachidonic acid production levels (14). The findings of the current study is in agreement with the findings of Shearer et al., mentioned above, COX inhibition prevents platelet aggregation in the presence of 2-AG. Alternatively, as a postischemic treatment target, cannabinoids administration may arise its modulator role by acting on microglial cells, circulating inflammatory cells, and cerebral blood vessels. THC has the psychoactive effects, including paranoia, euphoria, and anxiety through CB1 receptor. However, THC has might have some impairment effects on psychomotor and cognition (15,16). Although controversies were reported in the literature recent systemic review and meta-analysis about preclinical studies mentioned the neuroprotective effects of cannabinoids and ECS from a wide range of administration. The main advantages of the cannabinoids usage arise from a broad-spectrum activity on the molecular and cellular levels which involve also the immune system players. Cannabinoids can limit the consequences of the neuroinflammation, oxidative stress, and excitotoxicity of neurons by binding to their specific receptors related signaling cascades. Some recent studies have demonstrated the  $\Delta^9$ -THC's promoting effects on the neurogenesis in hippocampal tissue, and cognitive functions as well as memory in older animals (17,18).



Despite of its beneficial effects, some psychoactive effects limits the medical purpose usage of cannabis. The effects of cannabinoids depend on the dosage manner. At a low dosage, you can easily observe improvements. But if the dosage alters and the time interval of administration gets shorter, then the unwanted effects start to be observed. CBD has a very low affinity at low dosages. It has been previously determined that the micromolar dosage of CBD has low affinity to its receptors and has an anticonvulsant effect in animal model of epilepsy (19). There are 2 cannabis derived drugs in the market for treating severe forms of epilepsy (20). Cesamet, Marinol, Epidiolex, and Syndros are cannabis derived drugs used in US and approved by the Food and Drug administration (FDA). There are accumulating numbers of preclinical studies suggesting the significant therapeutic effects of cannabinoids in stroke. Cannabis derived and also all subclasses of cannabinoids, specific CB1 and 2 agonists, significantly reduced the infarct area ischemia (7). CBD has the impact on ischemia to reduce infarct area with delayed administration after stroke onset ( $\leq 6$ ) (7). Repeated treatment with CBD from day 1-3 to 14, significantly improved the functional outcome and decrease mortality rate. These findings supports the neuroprotective effects of the CBD not only on the onset of the stroke but also in the late time manner (21). CBD has interactions with the cerebral hemodynamics and improves the cardiac functions. In a systemic review and meta-analysis with 25 different studies, CBD was found to be associated with hemodynamics changes *in vivo* (22). They determined that acute and chronic administration of CBD did not change heart rate and blood pressure in normal conditions but reduced them in stress conditions (23). In addition to these knowledge, CBD reduced the blood-brain barrier permeability and brain edema in ischemic conditions (24). The neuroprotective effects of  $\Delta 9$ -THC arise from its relation with CB1 receptor and this cause a significant inhibition in the voltage gated calcium channel activity. This inhibition significantly reduces  $Ca^{2+}$  triggered glutamate release, hypothermia and increase cerebral blood flow (25,26). In another study, it was determined that  $\Delta 9$ -THC decreased the stroke impact via acting on CB2 receptor. THC:CBD combination of an oral spray improved the spasticity after stroke period (27). A single intravenous administration of a synthetic and nonpsychoactive cannabinoids derivative, dexanabiol (HU-211), was found to be safety and has efficacy on the severe traumatic brain injury (28).

## **NEW DESTINATIONS BY TARGETING WITH SOME SPECIFIC INHIBITORS**

In the past decades, different research departments have focused on pathophysiology, biochemistry of endogenous cannabinoids 2-AG which is a full agonist of cannabinoids receptors and it is synthesized on demand. However, MAGL quickly degrades 2-AG, this shortens its activity. Plenty of pathophysiological processes were reported, including 2-AG. Ischemic stroke also includes 2-AG, like many neurological diseases. Increased 2-AG levels were determined and associated with ischemic stroke (29). 2-AG contributes to neuroprotection by reducing the excitotoxicity and inhibits proinflammatory cytokine production as well as reactive oxygen species and cerebral vasoconstriction (30). Inactivation period of MAGL results in the significant increase of the 2-AG levels which enhance the



ECS. MAGL hydrolyze 2-AG into arachidonic acid through ECS (31). Arachidonic acid is the precursor of the eicosanoid family which includes proinflammatory prostaglandins and leukotriens. The pharmacological inhibition of MAGL might be one of the new therapeutic approaches by enhancing the neuroprotection and anti-inflammatory roles of 2-AG in the ECS through cannabinoid receptors depending pathway. JZL184 is an irreversible inhibitor of MAGL. As we mentioned above, MAGL is the primary enzyme which is responsible to degrading 2-AG. MAGL inhibition with JZL184 reduced 2-AG hydrolysis ~86% and elevated 2-AG levels in the mouse brain. It was reported that a single dose of JZL184 was able to inhibit MAGL ~24 hours (32). The most interesting issue of the MAGL inhibition with JZL184 is to observe the therapeutic outcomes of the neurological diseases. After JZL184 administration to blockage MAGL, decreased infarct volumes and improved functional outcomes were observed on the onset of the stroke (31). A newly discovered molecule CPD-4645, which is an inhibitor of MAGL, has been modified the brain vasculature and restored functional homeostasis of an ischemic stroke of photothrombotic model (33). One of the other inhibitor is called as KML29, an analog of JZL184, one of the most selective for MAGL. MGL110 is the other selective inhibitor of MAGL (34). During last decades many scientific research groups and pharmaceutical companies have planned to discover new antagonists of MAGL for targeting neurodegenerative disorders, cancer, epilepsy, anxiety, inflammation, and pain. A potent MAGL inhibitor; ABX-1431 has been completed its phase I studies, which can also be administered to human beings (35).

## **CONCLUSIONS AND FUTURE PERSPECTIVES**

Different neurovascular complications such as ischemic strokes, intracranial hemorrhages and their relation between cannabinoids are an issue which attracted the attention of scientists and is of importance. The administration of some countries also now allows the use of cannabinoids in a way that can be controlled. However there are still many questions to be answered. Whether the use of cannabinoids is friend or foe should be fully clarified. Epidemiological studies must provide more details about which cannabinoids, the dose management and time manner must be some of the question marks regarding to the usage of cannabinoids. Despite to the controversies of cannabis use, Epidiolex approved by FDA as therapeutic agent for some types of epilepsy. This opened new insights to the use of cannabis with medical purpose. Carefully designed drug discovery management must be needed.

## **REFERENCES**

1. Rink C, Khanna S. Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke. Vol. 14, Antioxidants and Redox Signaling. Antioxid Redox Signal; 2011. p. 1889–903.
2. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. Vol. 58, Pharmacological Reviews. Pharmacol Rev; 2006. p. 389–462.
3. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a

- cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561–4.
4. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61–5.
  5. Di Marzo V. Endocannabinoid signaling in the brain: Biosynthetic mechanisms in the limelight. *Nat Neurosci*. 2011;14(1):9–15.
  6. Sugiura T, Kondo S, Kishimoto S, Miyashita T, Nakane S, Kodaka T, et al. Evidence That 2-Arachidonoylglycerol but Not N-Palmitoylethanolamine or Anandamide Is the Physiological Ligand for the Cannabinoid CB2 Receptor. *J Biol Chem*. 2000;275(1):605–12.
  7. England TJ, Hind WH, Rasid NA, O’Sullivan SE. Cannabinoids in experimental stroke: A systematic review and meta-analysis. Vol. 35, *Journal of Perinatology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 348–58.
  8. Shearer JA, Coker SJ, Carswell HVO. Detrimental effects of 2-arachidonoylglycerol on whole blood platelet aggregation and on cerebral blood flow after a focal ischemic insult in rats. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018 May;314(5):H967–77.
  9. V. Catani M, Gasperi V, Catanzaro G, Baldassarri S, Bertoni A, Sinigaglia F, et al. Human Platelets Express Authentic CB1 and CB2 Receptors. *Curr Neurovasc Res*. 2012;7(4):311–8.
  10. Hassock SR, Zhu MX, Trost C, Flockerzi V, Authi KS. Expression and role of TRPC proteins in human platelets: Evidence that TRPC6 forms the store-independent calcium entry channel. *Blood*. 2002;100(8):2801–11.
  11. Berna-Erro A, Jardín I, Smani T, Rosado JA. Regulation of platelet function by Orai, STIM and TRP. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2016. p. 157–81.
  12. Storozhuk M V., Zholos A V. TRP Channels as Novel Targets for Endogenous Ligands: Focus on Endocannabinoids and Nociceptive Signalling. *Curr Neuropharmacol*. 2017;16(2):137–50.
  13. Sokabe T, Bradshaw HB, Tominaga M, Leishman E, Montell C. Light-induction of endocannabinoids and 2 activation of Drosophila TRPC channels Character count (including spaces): 63,181. *bioRxiv*. 2021;2021.06.17.448894.
  14. Brantl SA, Khandoga AL, Siess W. Mechanism of platelet activation induced by endocannabinoids in blood and plasma. *Platelets*. 2014;25(3):151–61.
  15. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *J Am Med Assoc*. 2002;287(9):1123–31.
  16. Fletcher JM, Page JB, Francis DJ, Copeland K, Naus MJ, Davis CM, et al. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(11):1051–7.
  17. Bilkei-Gorzo A, Albayram O, Draffehn A, Michel K, Piyanova A, Oppenheimer H, et al. A chronic low dose of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nat Med*. 2017;23(6):782–7.

18. Suliman NA, Taib CNM, Moklas MAM, Basir R. Delta-9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) Induce Neurogenesis and Improve Cognitive Performances of Male Sprague Dawley Rats. *Neurotox Res.* 2018;33(2):402–11.
19. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz MB, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Jan;391(10125):1085–96.
20. Rubin R. The path to the first FDA-approved cannabis-derived treatment and what comes next. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018 Sep;320(12):1227–9.
21. Hayakawa K, Irie K, Sano K, Watanabe T, Higuchi S, Enoki M, et al. Therapeutic time window of cannabidiol treatment on delayed ischemic damage via high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Biol Pharm Bull.* 2009;32(9):1538–44.
22. Sultan SR, Millar SA, England TJ, O’Sullivan SE. A systematic review and meta-analysis of the haemodynamic effects of cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017 Feb;8(FEB).
23. Jadoon KA, Tan GD, O’Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI insight.* 2017;2(12).
24. Hind WH, England TJ, O’Sullivan SE. Cannabidiol protects an in vitro model of the blood-brain barrier from oxygen-glucose deprivation via PPAR $\gamma$  and 5-HT $1A$  receptors. *Br J Pharmacol.* 2016;173(5):815–25.
25. Parmentier-Batteur S, Jin K, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Increased severity of stroke in CB1 cannabinoid receptor knock-out mice. *J Neurosci.* 2002;22(22):9771–5.
26. Hayakawa K, Mishima K, Nozako M, Hazekawa M, Ogata A, Fujioka M, et al.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) prevents cerebral infarction via hypothalamic-independent hypothermia. *Life Sci.* 2007;80(16):1466–71.
27. Marinelli L, Balestrino M, Mori L, Puce L, Rosa GM, Giorello L, et al. A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC:CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity. *BMJ Open.* 2017;7(9).
28. Maas AIR, Murray G, Henney H, Kassem N, Legrand V, Mangelus M, et al. Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: Results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):38–45.
29. Naccarato M, Pizzuti D, Petrosino S, Simonetto M, Ferigo L, Grandi FC, et al. Possible Anandamide and Palmitoylethanolamide involvement in human stroke. 2010.
30. Panikashvili D, Shein NA, Mechoulam R, Trembovler V, Kohen R, Alexandrovich A, et al. The endocannabinoid 2-AG protects the blood-brain barrier after closed head injury and inhibits mRNA expression of proinflammatory cytokines. *Neurobiol Dis.* 2006;22(2):257–64.
31. Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, Long JZ, Kinsey SG, Marcondes MCG, et al. Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science (80- ).* 2011;334(6057):809–13.
32. Long JZ, Li W, Booker L, Burston JJ, Kinsey SG, Schlosburg JE, et al. Selective

blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nat Chem Biol.* 2009;5(1):37–44.

33. Piro JR, Suidan GL, Quan J, Pi YQ, O’Neill SM, Ilardi M, et al. Inhibition of 2-AG hydrolysis differentially regulates blood brain barrier permeability after injury. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):1–15.
34. Niphakis MJ, Cognetta AB, Chang JW, Buczynski MW, Parsons LH, Byrne F, et al. Evaluation of NHS carbamates as a potent and selective class of endocannabinoid hydrolase inhibitors. *ACS Chem Neurosci.* 2013;4(9):1322–32.
35. Cisar JS, Weber OD, Clapper JR, Blankman JL, Henry CL, Simon GM, et al. Identification of ABX-1431, a Selective Inhibitor of Monoacylglycerol Lipase and Clinical Candidate for Treatment of Neurological Disorders. *J Med Chem.* 2018;61(20):9062–84.

## CANNABINOIDS AND THEIR POTENTIAL EFFECTS ON LIVER

Serkan ŞAHİN

Assist. Prof. Dr., Department of Pharmacology, School of Medicine, Yozgat Bozok University,  
(Corresponding Author)

Abdülhadi Cihangir UĞUZ

Assoc. Prof. Dr., Department of Biophysics, School of Medicine, Yozgat Bozok University,

### ABSTRACT

Cannabinoids and derivatives related products have been consumed widely for different purposes, including recreational and medicinal purposes all around the world. In the last decades, cannabinoids usage for recreational purpose became legal in different countries and the cannabinoid research gained scientist attraction on the treatment of variety of diseases including eczema, developing cognition, and parkinsonian symptoms. The endocannabinoid system has been a target for widely research for new therapeutic approaches in variety of diseases including cancer or neurological disorders. The dosage and the time period of administration depend on individual reasons. But these two parameters are important for their effects on different tissues. However, health care staffs are not seriously aware of the benefits or harms of the cannabinoids and their derivatives. Pharmacokinetic studies on the molecular pathways of cannabinoid unveiled its effects. For this reason cannabinoid has started to be recommended in against different complaints.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) is one of the main components of cannabinoid against psychotropic aim. The expression of the cannabinoid receptors regulates their effectiveness. The up-regulation of these two receptors were determined in progressive disease of liver. Vaporized or oral forms can be administered to the subjects. Its oral administration is related with the decreased absorption rate from gastrointestinal tract which caused decreased bioavailability and delayed time period of peak levels. THC is metabolized by CYP2C9 and CYP3A4. THC has an inhibitory effect on these two molecules. Hence, we will summarize the metabolizing pathways of cannabinoids and effects of Cannabinoid on liver tissue.

**Keywords:** Cannabidiol, Liver, Protective effect

### 1. INTRODUCTION

Cannabinoids have been used as sedative, hypnotic, analgesic, anticonvulsant and anxiolytic for nearly five thousand years in traditional oriental medicine for both fiber source and medicinal purposes since ancient times (1,2). Cannabinoids have recently been investigated for their effectiveness in the treatment of inflammation, nausea, epilepsy, anxiety and cancer-related

pain (1). Endocannabinoids are involved in the regulation of various physiological and pathological events such as balancing of food intake, analgesia, inflammation, cancer, immunomodulation, epilepsy, addictive behavior (3). The World Health Organization (WHO) reports that 147 million people in the world use cannabis (marijuana) due to its medical use as well as its potential for addiction. The fact that so many people abuse cannabis makes it one of the most abused substances in the world (2).

Cannabis is a plant species belonging to the Cannabaceae family. Cannabis sativa and Cannabis indica are the main species and contain more psychoactive cannabinoids. Cannabis ruderalis has less psychogenic properties (2). The cannabis plant contains more than 500 chemical compounds, including cannabinoids, terpenoids, flavonoids, and alkaloids. Phytocannabinoids constitute at least 104 of these chemical compounds (2,4). Tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are produced by the plant at a higher rate than any other substance (2). THC was the first cannabinoid discovered and is responsible for most of the psychoactive effects of the plant. CBD produces less psychoactive effects, but is responsible for the plant's antiemetic, analgesic effect (2).

Our country is very rich in plant species diversity due to its different geographical and climatic structure and its location at the intersection of three phytogeographic regions. Aromatic plants constitute 1/3 of this flora, which is also the gene center of many plants, and the number of aromatic and medicinal plant species in Turkey is around 500 (5). Only a very small part of the medicinal and aromatic genetic resources, which have a wide range of use and economic potential, are cultivated. A large part of the rest is in danger of extinction in our country, as it is in the whole world, due to the uncontrolled collection from nature. With the use of medicinal and aromatic plants in many different fields and in different forms, primarily in traditional and modern medicine, primarily as nutritional support or as a food supplement, in accordance with the principle of prevention rather than treatment of diseases, supporting healthy life and increasing the quality of life, active and healthy aging, these plants are on the world agenda. place and demand is increasing day by day (5).

Disorders reported to be relieved by cannabis include obesity, anorexia and vomiting (6,7), diabetes (8,9), eating disorders, sclerosis-related pain (10), inflammation (11), parkinson (12), alzheimer (13), Huntington's disease (14), neurodegenerative disorders such as epilepsy (15) and pain in cancer patients (16).

Tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are produced by the plant at a higher rate than any other substance (17). THC is an addictive psychoactive substance used as a drug. (18). CBD produces less psychoactive effects. However, it is responsible for the antiemetic, analgesic, anti-inflammatory, antioxidant effect of the plant (17,19). The fact that CBD has almost no psychoactive properties increases the potential of this substance to be used as a drug.

The liver has a central role in the homeostasis and detoxification of xenobiotics, as it is an important element of the metabolic system. However, excessive production of intermediate toxic radicals can disrupt the antioxidant protection mechanism in the liver and lead to various pathological disorders such as acute and chronic hepatitis. In addition, excessive levels of free radicals can lead to depletion of thiols and ultimately to lipid peroxidation. Lipid peroxidation causes cell membrane damage and liver damage. The inflammatory response develops as a secondary response to tissue destruction. However, this is another mechanism that triggers tissue destruction. (20).

## **2. METABOLISM of CANNABIDIOL**

CBD, the main metabolite 7-hydroxy-CBD (7-OH-CBD) and other metabolites 6 $\beta$ -OH-, 6 $\alpha$ -OH-, 1''-OH-, 2''-OH-, 3''-OH in rat liver - is oxidized to 4''-OH- and 5''-OH-CBD. Studies have shown that the metabolic profiles of CBD are quite different between animal species. An in vivo metabolism study in mice identified 22 metabolites, containing CBD-7-oic acids and glucuronide conjugates, in the liver chasing i.p. administration of CBD (21). Besides, thirty three metabolites were determined in the urine of a dystonic case chronically cured with CBD (22). From these findings, it can be said that the primary metabolic pathway of CBD in humans is oxidation of the C-atom at the 7-position chased by further hydroxylation at the pentyl side chain and terpene moiety. The formation of these hydroxylated metabolites of CBD is catalyzed by cytochrome P450 (CYP). CYP2C19 and CYP3A4 are cytochrome P450 enzymes responsible for the metabolism of CBD in the liver. It has been shown that ketoconazole, a CYP3A4 inhibitor, increases the plasma concentration of CBD approximately 2-fold, while rifampin, an inducer of cytochrome enzymes, reduces it by 50-60%. (23).

## **3. PROTECTIVE ROLE of CANNABIDIOL**

CBD has strong antioxidant and anti-inflammatory activities. However, the exact mechanisms of action of cannabidiol remain unclear. Unlike different cannabinoids, cannabidiol is familiar to have a very low affinity for the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. The antioxidant and anti-inflammatory effects of cannabidiol may be due to its direct action or mediated by a novel cannabinoid non-CB1 and non-CB2 receptor. Cannabidiol may also perform its useful effects by inhibiting adenosine uptake and activating the transient receptor potential vanilloid-1. It has been shown that cannabidiol may have therapeutic benefits in disorders due to oxidative stress and inflammation, including rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and neurodegenerative disorders. The preservative effect of cannabidiol has also been displayed in animal models of cerebral and myocardial ischemia/reperfusion by decreasing oxidative stress and inflammatory response. It has also been demonstrated that CBD significantly protects against liver ischemia/reperfusion in mouse and rats and improves liver function in a model of hepatic encephalopathy caused by a fulminant liver failure in mouse. (24).



#### **4. EFFECT MECHANISM of CANNABIDIOL**

There are two types of cannabinoid receptors in the human body. These; cannabinoid receptor 1 (CNR1, also called CB1) and cannabinoid receptor 2 (CNR2, also called CB2) (2,25). CB1 receptors are commonly found epithelial cells in the enteric nervous system, in the brain and central nervous system, myenteric and submucosal plexuses. CB1 receptors play a role in the formation of psychoactive and antiemetic effects. CB2 receptors are distributed to the immune system cells, including the spleen and white blood cells, and to the peripheral nervous system. CB2 receptors are involved in the modulation of pain and inflammation (2,26,27).

#### **5. MEDICAL USES of CANNABIDIOL and ITS DERIVATIVES**

Studies have shown that cannabinoids cause lower esophageal sphincter relaxation on CB1 receptors. In addition, rimonabant, a CB1 antagonist, increases postprandial lower esophageal sphincter pressure (25). THC and dronabinol (synthetic cannabinoid agonist) administration delays gastric emptying. Dronabinol has been shown in studies to reduce colon contractility (25). Cannabinoid agonists compress the emetic reflex. A meta-analysis study found that the use of cannabinoids such as nabilone, dronabinol, levonantradol, nabiximols, and THC was upper to placebo and some routine antiemetics (metoclopramide, hydroxyzine, alizapride and ondansetron). Recent oncology guidelines recommend dronabinol for the cure of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) (25). Dronabinol rises body mass index (BMI) rates in cases with cancer-related cachexia or advanced AIDS. Rimonabant, taranabant CB1 antagonists have been found to increase weight loss in obese individuals, but they have produced quite a few side effects in this indication (25). Tetrahydrocannabivarin (THCV) has been shown to reduce fasting plasma glucose and improve pancreatic  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes who are not treated with insulin (25). It has been shown that administration of THC to mice triggers marked apoptosis in T cells and dendritic cells and develops consequent immunosuppression. Cannabinoids cause downregulation of cytokine and chemokine production. Regulatory T cells (Treg) cause upregulation and thus suppress inflammatory responses (28). The endocannabinoid system also plays a role in immunoregulation. Manipulation of endocannabinoids and/or in vivo use of exogenous cannabinoids can be a potent treatment for inflammatory disorders such as multiple sclerosis, colitis, liver damage, rheumatoid arthritis (28). Cannabinoids compress behavioral reactions to harmful stimulation through activation of CB1 and CB2 receptor subtypes (3). Oral THC has been shown to reduce pain in spinal cord injury and MS patients (29). Sublingual application of THC/CBD spray produced analgesic activity in cases experiencing pain in many neuropathic types (such as brachial plexus injury, spinal cord injury, rheumatoid arthritis, limb amputation, herpetic neuralgia and complex regional pain syndrome) (29). In a study of those who want to quit smoking, CBD, a non-psychoactive component of the cannabis plant, was found to reduce the number of smokers by about 40% (30). In another study, a single dose of orally administered cannabidiol decreased the attractiveness and pleasure of smoking after overnight abstinence in smokers compared to placebo (31). It has possible efficacy as an analgesic and

antiemetic for the protection of cancer-concerned pain and treatment-induced nausea and vomiting (4). In vitro and in vivo animal models have shown that cannabinoids have selective anticancer activity in a large kind of cancer cell lines including cervical, breast, colon, brain, prostate and leukemia/lymphoma (32–37). Cannabinoids block the growth and proliferation of cancerous cells through modulation of cannabinoid receptors (CB1 and CB2) (4). CBD has been shown to be successful in reducing or blocking convulsions in experimental animal studies. It has also been shown to potentiate the effect of diphenylhydantoin and phenobarbital, which are used as anticonvulsants (38). Cannabinoids such as tetrahydrocannabidiol, cannabidiol, tetrahydrocannabivarin, cannabidivarin, tetrahydrocannabinolic acid have been demonstrated to have antiepileptic effects in animal models (39). Different non-interventional studies have indicated that cannabis may have a helpful effect to control seizures in combination with anti-epileptic drugs (29). Oral application of CBD-enriched cannabis extracts as complementary therapy in childhood epilepsy was found to decrease seizure frequency in 84% of cases and seizure decreasing was greater than 80% in 42% of responding cases (29). Marijuana has been found to reduce the frequency of seizures by 88.9% in Lennox-Gastaut Syndrome (29). CBD has been shown to have anxiolytic and sedative effects in experimental animals. In these studies, CBD has also been shown to reduce stress-induced ulceration in mice (38). In a clinical study, medical cannabis was shown to be effective in the treatment of anxiety in humans (40). Cannabinoids have also been shown to be effective in patients with social anxiety disorder (41). Cannabinoid agonists have been shown to improve symptoms of Alzheimer's in animal models (29). In one study, it was shown that THC administered at a dose of 7.5 mg provided a significant improvement in MS-related spasticity (29). In addition, it has been shown to improve the limitation of movement and pain seen in MS in the group treated with cannabinoids (29). Another study demonstrated the effects of cannabinoids in the treatment of MS-related urinary incontinence (29).

## **6. USE IN LIVER DISEASES**

Cannabinoids modulate lipid and glucose metabolism as well as inflammatory processes. Therefore, study on the use of cannabinoid-based drugs in metabolic diseases has increased. Atypical cannabinoids are ligands that do not target the conventional cannabinoid receptors CB1 and CB2. The prototype of such molecules is non-psychoactive CBD. Most atypical cannabinoids synthesized as drug target molecules are generated from CBD and contain abnormal CBD (Abn-CBD), O-1602, O-1918, and O-1821. CBD and some synthetic atypical cannabinoids may display anti-inflammatory and anti-oxidant effects that may contribute to their anti-diabetic effect. However, in clinical trials, CBD miscarried to improve glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes (42–45). In one study, CBD was observed to reduce inflammation, hepatic fibrosis and macrophage infiltration into the liver in dietical-induced obese mice. In the same study, it was shown that it positively affects the equilibrium between apoptosis and hepatocyte proliferation (46). Normally undetectable in the liver, CB2 receptors are prominently expressed in human liver with cirrhosis and can also be detected in

non-parenchymal liver cells in fibrotic mouse liver. Tetrahydrocannabinol (THC), the psychoactive substance found in cannabis, suppresses proliferation and induces apoptosis of human liver myofibroblasts and stellate cells (47). A study in mice found that CBD improved cognitive and motor function as well as neuroinflammation in hepatic encephalopathy. Cerebral inflammatory response due to bile duct ligation of mice was reduced by CBD treatment. The indirect activation of hippocampal A2A adenosine receptors plays a role in the formation of this effect of CBD. This study has shown that a combined treatment with a CB2 agonist and CBD may provide additional therapeutic benefits to patients with hepatic encephalopathy (48). CBD has a protective effect against liver damage caused by excessive alcohol administration to mice via CB2 receptors (48).

## **7. CONCLUSION and FUTURE GOALS**

The fact that CBD has an oxidative stress and anti-inflammatory effect causes it to be among the target molecules that can be used against liver damage that may occur in various ways. as follows; Due to the increasing industrialization and environmental pollution, the possibility of people's exposure to toxic metals has increased. CBD is a substance that can be used as a protective substance against other organ damage, especially the liver, that may develop due to oxidative stress and inflammation after this exposure. With further studies, clarifying this feature of CBD and proving its usability as a preservative will be encouraged to use CBD-containing food additives, especially for workers in industrial establishments who are exposed or likely to be exposed to toxic metals.

## **8. REFERENCES**

1. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: A review. Vol. 28, Revista Brasileira de Psiquiatria. 2006. p. 153–7.
2. Jarjou'i A, Izbicki G. Medical Cannabis in Asthmatic Patients. *Isr Med Assoc J.* 2020 Apr 1;22(4):232–5.
3. Guindon J, Hohmann A. The Endocannabinoid System and Pain. *CNS Neurol Disord - Drug Targets.* 2009;8(6):403–21.
4. Afrin F, Chi M, Eamens AL, Duchatel RJ, Douglas AM, Schneider J, et al. Can hemp help? Low-THC cannabis and non-THC cannabinoids for the treatment of cancer. Vol. 12, *Cancers.* MDPI AG; 2020. p. 1033.
5. TEMEL M, Tinmaz AB, Öztürk M, GÜNDÜZ O. Dünyada ve Türkiye’de Tıbbi -Aromatik Bitkilerin Üretimi ve Ticareti. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Derg.* 2018 Dec 31;21:198–214.
6. Patel PN, Pathak R. Rimonabant: A novel selective cannabinoid-1 receptor antagonist for of treatment obesity. Vol. 64, *American Journal of Health-System Pharmacy.* American Society of Health-Systems Pharmacy; 2007. p. 481–9.
7. Gelfand E V., Cannon CP. Rimonabant: A selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006 Mar;15(3):307–15.
8. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *Am J Med.* 2013;126(7):583–9.
9. Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, et al. Cannabidiol lowers

- incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*. 2006 Mar;39(2):143–51.
10. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jan;23(1):17–24.
  11. Croci T, Zarini E. Effect of the cannabinoid CB 1 receptor antagonist rimonabant on nociceptive responses and adjuvant-induced arthritis in obese and lean rats. *Br J Pharmacol*. 2007 Mar;150(5):559–66.
  12. Alsasua del Valle A. Implication of cannabinoids in neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(4–6):579–91.
  13. Campbell VA, Gowran A. Alzheimer’s disease; taking the edge off with cannabinoids? Vol. 152, *British Journal of Pharmacology*. Wiley-Blackwell; 2007. p. 655–62.
  14. Sagredo O, Ruth Pazos M, Valdeolivas S, Fernández-Ruiz J. Cannabinoids: Novel medicines for the treatment of Huntington’s disease. Vol. 7, *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. Recent Pat CNS Drug Discov; 2012. p. 41–8.
  15. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011–20.
  16. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol*. 2005 Jan;6(1):35–42.
  17. Jarjou’i A, Izbicki G. Medical cannabis in asthmatic patients. *Isr Med Assoc J*. 2020 Apr 1;22(4):232–5.
  18. Etienne de M. Fibre hemp cultivars: a survey of origin, ancestry, availability and brief agronomic characteristics. *J Int Hemp Assoc*. 1995;2:67–73.
  19. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. Vol. 51, *Free Radical Biology and Medicine*. Pergamon; 2011. p. 1054–61.
  20. Al Kury LT, Dayyan F, Ali Shah F, Malik Z, Khalil AAK, Alattar A, et al. Ginkgo biloba Extract Protects against Methotrexate-Induced Hepatotoxicity: A Computational and Pharmacological Approach. *Molecules*. 2020;25(11):2540.
  21. Martin BR, Harvey DJ, Paton WD. Biotransformation of cannabidiol in mice. Identification of new acid metabolites. *Drug Metab Dispos*. 1977;5(3):259–67.
  22. Harvey DJ, Mechoulam R. Metabolites of cannabidiol identified in human urine. *Xenobiotica*. 1990;20(3):303–20.
  23. Zhu J, Peltekian KM. Cannabis and the liver: Things you wanted to know but were afraid to ask. *Can Liver J*. 2019 Aug 22;2(3):51–7.
  24. Gündüz Çınar Ö, Çınar R. Kannabinoid Tip 1 Reseptör (CB 1 ) ve Terapötik Yaklaşımlara Genel Bakış-II. *J Marmara Univ Inst Heal Sci*. 2012;2(1):1–8.
  25. Gotfried J, Naftali T, Schey R. Role of Cannabis and Its Derivatives in Gastrointestinal and Hepatic Disease. *Gastroenterology*. 2020 Apr 22;
  26. Aviello G, Romano B, Izzo AA. Cannabinoids and gastrointestinal motility: Animal and human studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008 Aug;12(SUPPL. 1):81–93.
  27. Wright KL, Duncan M, Sharkey KA. Cannabinoid CB 2 receptors in the gastrointestinal tract: A regulatory system in states of inflammation. Vol. 153, *British Journal of Pharmacology*. Wiley-Blackwell; 2008. p. 263–70.
  28. Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. Vol. 1, *Future Medicinal Chemistry*. NIH Public Access; 2009. p. 1333–49.
  29. Fraguas-Sánchez AI, Ana , Torres-Suárez I. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*. 2018;78:1665–703.
  30. Morgan CJA, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette

- consumption in tobacco smokers: Preliminary findings. *Addict Behav.* 2013 Sep 1;38(9):2433–6.
31. Hindocha C, Freeman TP, Grabski M, Stroud JB, Crudgington H, Davies AC, et al. Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal. *Addiction.* 2018 Sep 1;113(9):1696–705.
  32. McKallip RJ, Lombard C, Fisher M, Martin BR, Ryu S, Grant S, et al. Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood.* 2002 Jul 15;100(2):627–34.
  33. Cianchi F, Papucci L, Schiavone N, Lulli M, Magnelli L, Vinci MC, et al. Cannabinoid receptor activation induces apoptosis through tumor necrosis factor  $\alpha$ -mediated ceramide de novo synthesis in colon cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2008 Dec 1;14(23):7691–700.
  34. Marcu JP, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Horowitz MP, Lee J, et al. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol Cancer Ther.* 2010 Jan;9(1):180–9.
  35. Lukhele ST, Motadi LR. Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complement Altern Med.* 2016 Sep 1;16(1).
  36. Sarfaraz S, Afaq F, Adhami VM, Malik A, Mukhtar H. Cannabinoid receptor agonist-induced apoptosis of human prostate cancer cells LNCaP proceeds through sustained activation of ERK1/2 leading to G 1 cell cycle arrest. *J Biol Chem.* 2006 Dec 22;281(51):39480–91.
  37. Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;318(3):1375–87.
  38. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: An Overview of Some Pharmacological Aspects. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(S1):11S-19S.
  39. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. Vol. 70, *Epilepsy and Behavior.* Academic Press Inc.; 2017. p. 313–8.
  40. Kamal BS, Kamal F, Lantela DE. Cannabis and the Anxiety of Fragmentation—A Systems Approach for Finding an Anxiolytic Cannabis Chemotype. *Front Neurosci.* 2018 Oct 22;12.
  41. Crippa JAS, Nogueira Derenusson G, Borduqui Ferrari T, Wichert-Ana L, Duran FLS, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report. *J Psychopharmacol.* 2011 Jan;25(1):121–30.
  42. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD, et al. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabivarin on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes Care.* 2016;39(10):1777–86.
  43. Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity.* 2006;39(2):143–51.
  44. McKillop AM, Moran BM, Abdel-Wahab YHA, Gormley NM, Flatt PR. Metabolic effects of orally administered small-molecule agonists of GPR55 and GPR119 in multiple low-dose streptozotocin-induced diabetic and incretin-receptor-knockout mice. *Diabetologia.* 2016;59(12):2674–85.
  45. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. Vol. 51, *Free Radical Biology and Medicine.* Pergamon; 2011. p. 1054–61.
  46. Romero-Zerbo SY, García-Fernández M, Espinosa-Jiménez V, Pozo-Morales M, Escamilla-Sánchez A, Sánchez-Salido L, et al. The Atypical Cannabinoid Abn-CBD

- Reduces Inflammation and Protects Liver, Pancreas, and Adipose Tissue in a Mouse Model of Prediabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 6;11:103.
47. Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, Van Nhieu JT, Li L, Karsak M, et al. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology*. 2005 Mar 1;128(3):742–55.
  48. Magen I, Avraham Y, Ackerman Z, Vorobiev L, Mechoulam R, Berry EM. Cannabidiol ameliorates cognitive and motor impairments in mice with bile duct ligation. *J Hepatol*. 2009;51(3):528–34.



**HEALTH BENEFITS AND POTENTIAL PROTECTIVE PROPERTIES OF CLOVE  
(*SYZYGIUM AROMATICUM*)**

**Dr. Muhammad Imran**

Department of Food Science, Faculty of Life Sciences, Government College University,  
Faisalabad

**Mr. Muhammad Abdul Rahim**

Department of Food Science, Faculty of Life Sciences, Government College University,  
Faisalabad, Pakistan

**Dr. Muhammad Nadeem**

Department of Dairy Technology, University of Veterinary and Animal Sciences, Lahore,  
Pakistan

**ABSTRACT**

Clove (*Syzygium aromaticum*) parts recognized as aromatic flower buds, leaves, and stems from the evergreen tree have been used for centuries as, spice, preservative, medicinal and for many therapeutically purposes. Its tree is usually grown in the Central Asia, East Asia, South Asia, Southeast Asia, Southern and Northern Hemisphere. Noteworthy, it is used as a traditional medicine for many ailments. It is a great source of phytochemicals including flavonoids, eugenol acetate, phenolic acids and eugenol. It is abundant source of eugenol and its glycosides. It exhibits a wide range of pharmacological activities like that antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antiseptic, anti-allergic, anti-fungal, antiviral and antibiotic functions. It has various health benefits in pharmaceutical, cosmetic, food and agricultural applications. It is commonly used for sweetness, spice, flavoring for foods, pain control during dental work, treat colds and nausea, ease cough up phlegm, tooth decay and halitosis, bone health, reduce blood impurities, a mild anaesthetic, good for skin, indigestion and stress headache. Therefore, the use of clove for healthy life should be recommended.

**Keywords**

Clove, Phenolic Compounds, Biological Activities, Health Benefits



**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS  
PALLIATIVE METHODS IN PATIENTS WITH ADVANCED ESOPHAGEAL  
CANCER**

**A.A. Geybulla**

Department of Surgical Diseases-I, Azerbaijan Medical University

Advanced esophageal carcinoma is one of the most formidable and rather reducing the quality of life of patients within malignant formations of the digestive system with dismal prognosis. Dysphagia, odynophagia, progressive cachexia, the presence of deep ulceration in the zone of the suprastenotic expansion of the wall, as well as the formation of an esophageal fistula in the tumor area are a grueling test for patients.

Main task for improving the quality of life is restoration of esophageal patency - lumen (restoration of alimentary nutrition) and relief of pain in inoperable cases, as well as in patients with a low functional status (Glasgow Prognostic Score = 2), is now facing medicine as the main task for improving the quality of life.

The aims of the study were to analyze of results of efficacy of chemotherapy and primary and repeated endoscopic interventions in the patients with advanced esophageal cancer.

Among the various known methods of restoring the patency of the esophagus (endoscopic recanalization, endoscopic stenting, shunting operations without the formation of intestinal fistulas, etc., polychemotherapy leading to tumor apoptosis with subsequent recanalization), we considered the results of the analysis of 64 patients (43 men, 21 women), who used the method of endoscopic stenting and polychemotherapy. According to the histological structure, the patients were with squamous cell carcinoma (39 patients with cancer of the thoracic and cervical esophagus) and with adenocarcinoma (cardioesophageal cancer).

Given the rapid return to dysphagia after the use of various methods of endoscopic dilation (using balloon dilators, Maloney and Girard-Sovary dilators), we did not consider their effectiveness.

Endoscopic stenting was used in 31 patients with progressive esophageal cancer (4 of them were patients with esophageal-tracheal and 3 esophageal-bronchial fistulas). The use of endoscopic methods in medicine finds wide evolutionary application every year. The main requirement for stents is safety, self-alignment with the presence of a memory shape, obstruction of lumen reocclusion and the ability to fix (no migration). There is still no ideal stent that fully meets these standards.

Due to the presence of high complication rates and low efficiency (perforation of the esophageal wall, bleeding, migration of the stent from the site of narrowing), rigid plastic stents (Algorn type) were used only in patients with esophageal fistulas in order to cover the wall defect zone in the tumor lesion zone. In all other patients with dysphagia, elastic, self-expanding flexible metal stents with shape memory were used. True, the installation of elastic metal mesh stents is simpler in comparison with their rigid counterparts, but it is not possible to correct their position after installation. In addition, since elastic metal stents have a mesh structure from tumor growth through their holes, they cause a high frequency of reocclusion in the near future after their installation.

Chemotherapy with the aim of recanalizing the lumen of the esophagus and reducing dysphagia was performed in 33 patients with progressive (unresectable and disseminated) esophageal cancer. We used drugs 5-fluorouracil and dosataxel both in mono and in combination therapy, depending on the condition of the patients.

The analyzes of randomized studies have shown that chemotherapy in combination increases the efficiency of recanalization in comparison with monotherapy by 1.5 times. The methods used (endoscopic stenting and chemotherapy) do not significantly affect the survival rates of patients. However, the method of expanding metal stents with shape memory greatly improves the quality of life of patients and is the standard in palliative endoscopic treatment of advanced inoperable esophageal cancer.

**CORRELATION BETWEEN PLASMA LIPIDS AND SYNTAX SCORE IN  
PATIENTS WITH STEMI BEFORE PCI**

**Žemyna KURNICKAITĖ**

Student, Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

**Erika JAURAITĖ**

Student, Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

**Ali ALDUJELI**

MD, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Department of  
Cardiology, Kaunas, Lithuania

**Objectives:**

To investigate correlation between SYNTAX score in patients with STEMI who were treated with PCI and cholesterol (total, high and low density) and triglycerides levels in blood serum.

**Methods:**

Retrospective review of patients presenting with STEMI, admitted from January 2014 to December 2016, before they underwent primary PCI was conducted. Study took place in Kaunas Clinics, Lithuania. Before PCI each patient cholesterol levels were measured: total cholesterol (TC), tryglicerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). SYNTAX score was calculated during angiography. Pearson correlation was utilized to determine the correlation, logistic regression was used to determine predictors of SYNTAX score. Statistical significance level was determined as  $p < 0.05$ .

**Results:**

There were 788 patients who was included in this study. 522 (66.2%) men and 266 (33.8%) women. Patients mean age was  $66.2 \pm 12.2$ . There was a positive correlation found between SYNTAX score and patient TC levels ( $r=0.537$ ;  $n=787$ ;  $p=0.0001$ ). Stronger positive correlation was found between the SYNTAX score and LDL-C ( $r=0.763$ ;  $n=788$ ;  $p=0.0001$ ). However, weak correlations between SYNTAX score and HDL-C ( $r=-0.067$ ;  $n=788$ ;  $p=0.061$ ) or TG ( $r=-0.023$ ;  $n=788$ ;  $p=0.514$ ) were found or it was insignificant. Patients were also categorized into 3 groups according to SYNTAX scores: low ( $\leq 22$ ), intermediate (23-32) and high ( $> 33$ ) to evaluate logistic regression. It was shown that LDL-C and TC has strong relations

with SYNTAX score ( $R=0.689$ ,  $R^2=0.472$ ,  $p<0.05$ ) and are strong predictors of higher SYNTAX score.

**Conclusion:**

In patients with STEMI who undergo primary PCI, SYNTAX score before the procedure correlates with TC and LDL-C levels, has strong relations with SYNTAX score and are predictors of higher SYNTAX scores which predicts worse outcomes and prognosis to the patients. Meanwhile, correlations between the SYNTAX score and HDL-C and TG were weak or insignificant.

**Key words:** SYNTAX score, cholesterol, PCI

## ÜRƏK-DAMAR XƏSTƏLİKLƏRİ VƏ COVID-19 : KOMORBİD PATOLOGİYANIN PROQNOZA TƏSİRİ

S.A. Adnəyev,<sup>1</sup>

E.A. Məmədov<sup>2</sup>

İ.M.Axundova<sup>2</sup>

R.İ.Qəbulova<sup>2</sup>

«MediClub» Klinikası, Bakı, Azərbaycan;  
Milli İdman Tibb və Reabilitasiya Elmi-Praktik institutu  
Bakı, Azərbaycan.

Ədəbiyyatda olan məlumatlara əsasən, COVID-19 koronavirus xəstəliyi yeni koronavirus (SARS-CoV-2) tərəfindən törədilən, 3-7% hallarda ölümlə nəticələnən virus infeksiyasıdır. Xarici mənbələrə istinadən, komorbid patologiyalar, o cümlədən ürək-damar xəstəlikləri (ÜDX) COVID-19-un daha ağır gedişinə və proqnozuna səbəb olduğu üçün bu qəbildən olan pasiyentlər xüsusi diqqət tələb edir.

**Tədqiqatın məqsədi:** Tədqiqatın məqsədi yeni koronavirus COVID-19 diaqnozu müəyyənləşdirilmiş pasiyentlərdə ÜDX-nin xəstəliyin gedişinə və müalicənin nəticəsinə olan təsirini öyrənməkdir.

**Tədqiqat materialları və metodları:** 15.06.2020-15.06.2021 tarixlərində «MediClub» xəstəxanasında stasionar müalicə alan, SARS-CoV-2 infeksiyası təsdiqlənmiş 55 pasiyentin xəstəlik tarixlərinin təhlili aparılmışdır.

### **Əldə edilmiş nəticələr:**

Tədqiqata daxil olan COVID-19 diaqnozlu 55 xəstədən 37 (67%) kişi və 18 qadın (33%), onlardan 48 nəfəri (87%) 55-80 yaş diapazonuna aid olmuşlar. Ağır klinik gedişi olan xəstələr, tədqiqata daxil olan pasiyentlərin ümumi sayının 68%-ni (38 nəfər) təşkil etmişdir, bunlardan 18 (32%) nəfərdə ağciyər zədələnməsi («buzlu şüşə» mənzərəsi) 50%, 20 (33%) nəfərdə - 50% -dən artıq olmuşdur.

Ağır klinik gedişi olan 38 pasiyentdən 28-də (ümumi sayın 50%-də) Ürəyin işemik xəstəliyi (ÜİX), əvvəllər keçirilmiş koronar angioplastika əməliyyatı, yanaşı gedən arterial hipertenziya və şəkərli diabet qeyd olunmuşdur. 18 pasiyentdə (ümumi sayın 32%-də) xəstəliyin gedişi tənəffüs çatışmazlığı və respirator distress sindromu ilə ağırlaşmış, bunlardan 2 nəfərdə ağciyərləin 95-100% zədələnməsi ölümlə nəticələnmişdir.

### **Yekun:**

Komorbid hallar, xüsusən də ÜDX ilə müşayiət olunduqda, COVID -19 infeksiyasının gedişini ağırlaşdırır. Bu qəbildən olan pasiyentlərin erkən aşkar edilməsi, onların düzgün klinik qiymətləndirilməsi vacib olub, müalicə prosesində nəzərə alınmalıdır.

**KORONAVİRÜS (COVID-19) SALGINININ DİL VE KONUŞMA BOZUKLUĞU  
OLAN ÇOCUKLARA VE AİLELERINE ETKİLERİ**

The Effects of the Coronavirus (COVID-19) Pandemic on Children with Speech and  
Language Disorders and Their Families

**Elife BARMAC**

Dr.Öğr.Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü,  
Orcid No: 0000-0002-6479-0553

**Mariam KAVAKCI**

Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü,  
Orcid No: 0000-0001-6511-9203

**ÖZET**

**Amaç:** Covid-19 salgınının dil ve konuşma bozukluğu olan çocukların ve ailelerinin işlevlerine ve psikososyal durumlarına yönelik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

**Materyal-Metot:** Çalışma kapsamında çocuğunda dil ve konuşma bozukluğu olan 70 aile ile sağlıklı çocuğa sahip olan 30 ailenin tamamına “google form” vasıtası ile araştırmacılar tarafından oluşturulan anket formu çevrimiçi uygulanarak, toplam 100 çocuğun ailesinden geri dönüş sağlanmıştır. Ailelere uygulanan anket formunda; covid-19 salgını öncesinde ve sürecinde ailelerin çocukları ile birlikte kaliteli zaman geçirme durumları, günlük yaşam aktiviteleri, duygusal ve anksiyete durumlarına ilişkin sorular yer almaktadır. Çalışma verileri Haziran ile Temmuz 2020 tarihleri arasında toplanmıştır.

**Bulgular:** Dil ve konuşma bozukluğu olan grubun salgın öncesi aileleri ile birlikte kaliteli zaman geçirme durumu sağlıklı olan grubun ailesi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0,05$ ). Her iki grup yer alan çocukların salgın sürecinde çoğunluğunun televizyon, tablet ve bilgisayar kullanımlarında artış gözlemlendi. Bunlara ilave olarak her iki grupta bulunan ailelerin covid-19 virüsünün ailesinden birine bulaşmasından korkma düzeyleri ise orta/çok olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Covid-19 salgınının dil ve konuşma bozukluğu olan çocuk ve ailesinin işlev ve psikososyal etkisinin sağlıklı çocuğa sahip olan aileler ile benzer olduğu görülmüştür. Özellikle tüm ailelerin bu salgın sürecinde hastalığın bulaşmasından yoğun korku yaşadıkları ve ayrıca geleceğe dair kaygı düzeylerinin yüksek olduğu da görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** çocuklar, covid-19, aileler, mental sağlık, pandemi,

**ABSTRACT**

**Objective:** The aim is to determine the effects of the covid-19 pandemic on the functions and psychosocial conditions of children with speech and language disorders and their families.

**Material-Metod:** Within the scope of the study, a questionnaire form created by the researchers through "Google Forms" was applied online to 70 families with speech and language disorders and 30 families with healthy children, feedback was obtained from the families of 100 children. In the questionnaire form applied to the families; before and during the covid-19 pandemic, there are questions about families' quality time with their children, daily life activities, emotional and anxiety situations. Study data were collected between June-July 2020.

**Results:** Spending quality time with their families before the pandemic was significantly higher in the group with speech and language disorders compared to the families of the healthy group ( $p < 0.05$ ). During the pandemic, an increase in the use of television, tablets and computers was observed in the majority of children in both groups. In addition, families in both groups were found to have moderate/high levels of fear of transmission of the covid-19 virus to one of their families.

**Conclusion:** It has been observed that the function and psycho-social impact of the Covid-19 pandemic on children with speech and language disorders and their families is similar to healthy children and their families. In particular, it has been observed that all families experience intense fear of transmission of the disease during this epidemic process, also have high levels of anxiety about future.

**Keywords:** Children, covid-19, families, mental health, pandemic.



**COVID-19 SALGINI SIRASINDA MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA  
MANEVİYATIN ÖNEMİ**

**Yasemin ÖZYER**

Öğr. Gör. Dr., Sinop Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

Orcıd no: 0000-0001-8498-2408

**ÖZET**

Küresel olarak, kanser ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir. Kanser bakımı, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 hastalığının (koronavirüs hastalığı 2019, COVID-19) küresel pandemisinden derinden etkilenmiş ve benzeri görülmemiş zorluklarla sonuçlanmıştır. Meme kanseri olan kadınlar, sağ kalım sırasında karşılaştıkları psikososyal sorunlarla başa çıkmak için genellikle manevi yönlerini güçlendirmek için çalışmaktadır. Bununla birlikte, potansiyel olarak ölümcül bir hastalık olan COVID-19'a yakalanma riskini azaltmak için, toplumda bireylerin aile, arkadaş desteği önemlidir.

Maneviyat zor durumlarla başa çıkmada ve sağlığı geliştirmede bireylere güç verir. Spiritualité ve maneviyat beraberinde umudu getirir. Maneviyat, bireylerin hastalıkla başa çıkmasını kolaylaştırır. Çoğu kronik hastalıklar kişinin bağımsızlığını tehdit ederek korkuya, anksiyeteye ve spiritual distrese sebep olur. Başkalarına bağımlı olma, kendi bakımını gerçekleştirememeye sıklıkla güçsüzlüğe neden olur. Güçsüzlük de bireylerin, hastalıkla başa çıkmasını ve uyumunu etkiler. Spiritualite kronik hastalıkların sonucu oluşan değişikliklere hem hastanın hem de bakım verenlerin adaptasyonunda yardımcı olur.

Maneviyatın güçlendirilmesi, tüm hastaneye yatışların, yaygın nedenleri olan ateş, nötropeni, anemi, trombositopeni/kanama, tromboembolik olaylar ve bulantı/kusma gibi kemoterapi komplikasyonlarını önlemeye ve yönetmede etkin bir role sahiptir. Bu yan etkiler, rutin hasta yönetimi sırasında önemli bir husustur. Bu derlemede, salgın sırasında meme kanseri olan hastalarda maneviyatın önemini araştırıyoruz. COVID-19 salgını sırasında, meme kanseri hastalarında, maneviyatın duygusal stres faktörlerini yönetmek için destekleyici bir kaynak olduğu öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Meme Kanseri, Maneviyat

**THE IMPORTANCE OF SPIRITUALITY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER  
DURING COVID-19 PANDEMIC**

**ABSTRACT**

Globally, cancer is the second leading cause of deaths. Cancer care has been deeply affected by the global pandemic of severe acute syndrome coronavirus 2 disease (coronavirus disease 2019, COVID-19) and has resulted in unprecedented difficulties. Women with breast cancer generally try to strengthen their spiritual side to cope with the psychosocial problems they face during

survival. Besides, family and friend support is important to decrease the risk of contracting COVID-19, which is a potentially fatal disease.

Spirituality gives strength to individuals in coping with difficult situations and promoting health. Spirituality brings along hope and makes it easier for individuals to cope with disease. Most chronic diseases threaten individuals' independence and cause fear, anxiety and spiritual distress. Being dependent on others and inability for self-care frequently lead to weakness. Weakness affects individuals' coping with and adapting to disease. Spirituality helps both the patient and the care giver to adapt to changes that occur as a result of chronic diseases.

Strengthening spirituality has an active role in preventing and managing complications of chemotherapy such as fever, neutropenia, anemia, thrombocytopenia/haemorrhage, thromboembolic events and nausea/vomiting, which are the common causes of all hospitalizations. These side effects are important factors during routine patient management. This review examines the importance of spirituality in patients with breast cancer during the pandemic. It is predicted that spirituality is a supportive source for managing emotional stress factors in breast cancer patients during the COVID-19 pandemic.

Key Words: COVID-19, Breast cancer, Spirituality

## **GİRİŞ**

Çin'in Wuhan şehrinde, Aralık 2019'da başlayan ve dünyanın diğer bölgelerine de yayılan COVID-19 salgını küresel bir sağlık tehdidi olarak karşımıza çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu durumun birçok kişide yaygın endişe, korku ve strese neden olduğunu bildirmektedir. Bu salgın psikolojik baskıya sebep olmakta ve psikolojik dayanıklılığa meydan okumaktadır (Kasapoğlu, 2020).

Küresel olarak, kanser ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir. 2018'de, kanser tedavisine sınırlı erişimin ve hastalığa bağlı tedavinin geç olması, kansere bağlı sağ kalımı azaltmış, yaşam kalitesini olumsuz etkilemiştir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde kansere bağlı 9,6 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Ayrıca, küresel olarak yeni kanser vakalarının 2018'de 18,1 milyondan 2030'a kadar 21,4 milyona çıkması beklenmektedir. Sağlık hizmetleri sistemlerinin yetersiz olması, tanı ve tedavi yöntemlerinin azlığı, sağlık hizmetlerine sınırlı erişimin olması sağlığı olumsuz etkilemektedir (Umutesi ve ark., 2021).

Kanser bakımı, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ve koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) neden olduğu küresel salgın hastalıktan derinden etkilenmiş ve benzeri görülmemiş zorluklara neden olmuştur. Kanserli hastaların kanser olmayan hastalara göre COVID-19 olma olasılığı daha yüksektir. Aynı zamanda kanser olmayan ve COVID-19 olan hastalara göre ciddi komplikasyonlar yaşama olasılıkları daha yüksektir. COVID-19'un bazı kanser hastaları için, örneğin; hematolojik maligniteleri olan hastalar, yaş, zayıf bağışıklık sistemi ve enfeksiyon riski olan hastalar için yan etkisi daha fazladır (Zeidan ve ark., 2020). Kanserli hastaların COVID-19'a yakalanma riski yüksek olduğundan, risk altındaki kanser hastalarının kısa zamanda tedavi edilmeye ihtiyacı vardır (Aapro ve ark., 2021).

Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Diğer ırksal/etnik gruplarla karşılaştırıldığında, Afrikalı ve Amerikalıların COVID-19'dan ölme olasılığı yaklaşık dört kat daha fazladır (Louis ve ark., 2020). Ayrıca kalp hastalığı, astım, obezite, diyabet gibi komorbiditeler Afrika kökenli Amerikalı meme kanseri hastaları arasında yaygındır, bu nedenle COVID-19 bulaş olasılığı durumunda sonucun ölümle sonuçlanması muhtemeldir (Jarvandi ve ark., 2020; Kawandi ve ark., 2020). Afrikalı Amerikalı kadınlar, kanserden sağ kurtulurken karşılaştıkları psikososyal sorunlarla başa çıkmak için genellikle maneviyatlarına güvenirlere (Hamilton ve ark., 2007; 2014). Birçok Afrikalı Amerikalı için sosyal desteğe ve dini hizmetlere erişim bir zorluktur; bu nedenle, bu popülasyonun daha yüksek düzeyde sosyal izolasyon, yalnızlık ve psikolojik sıkıntı yaşaması muhtemeldir. COVID-19 pandemisi sırasında maneviyatın kullanılması hastalıkla başa çıkmak için kullanılan stratejiler arasındadır (Hamilton ve ark., 2021).

İnsanlar travma yaşadıklarında, genellikle yaşamlarında yeni bir anlam ve amaç duygusu ararlar. Manevi veya dini inançlar ve uygulamalar neredeyse tüm kültürlerin önemli bileşenleri olarak görülmektedir. Maneviyat, umut, hayatın anlamı, meditasyon, dua, şefkat, sevgi, değerler, yüce bir gücün varlığına inanma nihai soruları anlamak için kişisel bir arayışa dayanır (Dein, 2013; Moreira-Almeida & Koenig, 2006; Myers ve ark., 2000). Maneviyatın çeşitli tanımları vardır. Maneviyat, “yaşamın maddi yönünün ötesine geçen aşkın bir güç veya varlık bilinci, evrene derin bir bağlılık ve bütünlük duygusunu içeren insan varoluşunun niteliği” olarak tanımlanmıştır (Myers ve ark., 2000). Manevi değerler ve uygulamalar insanların travmatik olayları nasıl yorumladıkları ve bunlarla nasıl başa çıkacakları üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Shaw, Joseph ve Linley (2005) travma sonrası büyüme, din/maneviyat arasındaki ilişkiyi inceleyen, 11 çalışmayı gözden geçirmiş ve üç ana sonuç ortaya çıkarmıştır. İlk olarak, bu çalışmalar din ve maneviyatın genellikle travma sonrasında insanlara faydalı olduğunu göstermektedir. İkincisi, travmatik deneyimler dinin ve maneviyatın derinleşmesine yol açabilir. Üçüncüsü, olumlu dini başa çıkma, varoluşsal sorularla karşılaşmaya hazır olma, dindarlık gibi travma sonrası büyüme ile ilişkilidir (Kasapoğlu, 2020).

## 1. Spiritüel Sağlık ile İlgili Kavramlar

Maneviyat, inanç, dinin günlük yaşamı, sağlığı ve hastalıkları nasıl etkilediği, hastalara bakım verirken anlaşılması gereken önemli kavramlar arasındadır. Bazıları “maneviyat”, “inanç” ve “din” kelimelerini birbirinin yerine kullansa da, aralarında farklar vardır.

### 1.1. Maneviyat

Bir kişinin manevi bir yaşam gücüyle veya daha yüce güçle olan ilişkisiyle alakalı her şeydir. Bir insan maneviyatı; bilme, sevme ve Tanrı'ya hizmet etmeye yaklaşma bakımından tanımlarken bir diğeri beden sınırlarını aşma ve evrensel bir enerjiyi deneyimlemeden bahsedebilir. Maneviyatın içeriği şunları içerir:

- Maneviyat, birleştirici bir güç, yaşam prensibi, varlığın özü olarak deneyimlenir.
- Maneviyat doğa, dünya, çevre ve evren ile bağlılık içinde ve bu bağlılık yoluyla ifade edilir ve deneyimlenir.
- İnsanlar maneviyatı diğer insanlar ile bağlılık içinde ve bağlılık yoluyla ifade eder ve deneyimler.

- Maneviyat öz-benliği şekillendirir ve bir kişinin varlığında, bildiklerinde ve eylemlerinde yansır.
- Maneviyat; amaç, anlam, güç ve rehberlik sağlayarak ve bu yolculuğu şekillendirerek hayatın içine işler (Taylor ve ark, 2011; Berman ,Synder, Frandsen, 2016).

### **1.2.İnanç**

İnanç genellikle kanıtı veya kesin bir delili olmayan bir şeye karşı kendinden emin olma olarak adlandırılır. Örneğin, bir bireyin, doktoruna, hemşiresine veya şifacısına karşı inancı varsa, büyük bir olasılıkla reçeteli bir perhize/televi planına bağlı kalma ve iyileşme olasılığına karşı inancı daha fazladır. Benzer şekilde, kendilerini tanıyan ve önemseyen sevgi dolu ve güçlü bir varlığa inanan hastalar genellikle sakatlık veya hastalıkla ilgili acılarla daha iyi başa çıkmaktadır. Bahai, Budist, Konfüçyüsçü, Hristiyan, Hindu, Caynist, Musevi, Müslüman, Şintoist, Sih ve diğerleri, onları birleştiren şeylerin onları ayıran şeylerden daha önemli olduğunu keşfedebilirler. Paylaştıklarını ortak olgular:

- İnsanlık ailesinin, tüm insanların nitelik ve haysiyetinin temel birlik inancı
- Bireyin ve vicdanının kutsallığı algısı
- İnsan toplumunun değeri algısı
- Sevgi, şefkat, cömertlik, içsel doğruluk ve maneviyyatın gücünün en nihayetinde nefret, düşmanlık ve bencillikten çok daha büyük bir güce sahip olduğu inancı
- Yoksulun ve mazlumun yanında olma, zengine ve zalime karşı olma zorunluluğu hissi
- İyilerin en sonunda galip geleceğine dair derin bir umut besleme (Taylor ve ark, 2011; Berman ,Synder, Frandsen, 2016).

### **1.3.Din**

Spiritüelitate ve inanç; ibadet, manevi uygulamalar ve edep kurallarının belirlenmiş biçimleriyle karakterize edilen yüce bir güç ile ilgili inançların organize sistemi olarak adlandırılan dini kapsayabilir. Hemşireler birçok farklı dini gelenekten insanlara bakmaktadır. Hemşireler için tüm dinlerle ilgili bilgi sahibi olmak imkansız olsa da, hemşireler bir hastanın dini inançlarını ve uygulamalarını anladıklarında hastaların manevi ihtiyaçlarını daha iyi karşılayabilirler.

Bunlar, hastanın hastalığa veya acıya verdiği tepkiyi, diyet ve hijyen gibi öz-bakım uygulamalarını, doğum ve ölüm ritüellerini, cinsiyet rollerini, manevi uygulamaları ve ahlak kurallarını doğrudan etkileyebilir. İnanç, bizlere rehberlik eden dayandırılan ve gitgide değişmekte olan ve bizlerin dünyayı anlamasına ve karşı karşıya olduğumuz zorluklarla yüzleşmesine yardımcı olan inanç yapılarıdır.

### **1.4.Umut**

- Maneviyat, iman ve dinle yakından alakalı olarak, umut; hayatın en kasvetli anlarında bile pozitif bir bakış açısından sorumlu olan hayatın bir bileşenidir.
- Bir bireyin hem geleceği düşünmesini hem de bu geleceği gerçekleştirmede aktif şekilde çalışmasını sağlar.

Umut hayalden kaynaklanır fakat harekete geçmek için değerli ve gerçekçi bir olasılık haline gelmelidir. Umut her insan için eşsizdir (Taylor ve ark, 2011; Berman ,Synder, Frandsen, 2016).

### 1.5.Sevgi

- Bir diğerine hissettiğimiz güçlü duygular sevgi olarak tanımlanır.
- Sevgi paylaşıldığında bile, ölümümüzde ya da sevdiğimizimizin ölümünde kaçınılmaz olarak bir ayrılış ile karşılaşacağız.
- Böylece, insan ilişkilerinde aktif olarak sevmek, bize sevinç katar ve yaşamın anlamını ve amacını gösterir. Hastalık ve ani yaralanmalar "sevgi ile mücadelelere" yol açabilir.

Örneğin, güçten düşüren bir hastalığı olan bir insan çalışma kabiliyetini kaybedip daha fazla bakım hizmeti gereksinimi duyduğunda, kendini onlara bir "yük" olarak görebilir ve kendine eğer ölmüş olsaydı, sevdiğilerinin daha iyi durumda olacaklarını düşünebilir.

Aile üyelerinin, hastanın iç bütünlüğünü ve kendine olan öz-saygısını korumaya karşı koşulsuz sevgi göstermesi çok değerlidir. Reeve, yaralanmasından sonraki ilk günlerinde karısının kendisine söylediği en değerli sözün "hayatımı kurtaran sözler" olan "Sen hala sensin ve seni seviyorum" olduğunu ifade etmiştir (Potter and Perry, 2013).

### Spiritüel Etkileyen Faktörler

Bir kişinin maneviyatını etkileyebilen birçok faktör arasında en önemli olanları gelişimsel düşünceler, aile, etnik altyapı, formal din ve yaşam olaylarıdır.

### 2.Hemşirelik Uygulamaları

Spiritüel bakım, yeni bir anlam ve amaç duygusu doğuran önemli bir yaşam olayıyla karşı karşıya gelen insanlarla olan ilişkilerinizi ilgilendirir. Her bir hastanın ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmesi gereken belirli hemşirelik uygulamaları aşağıdaki gibi ele alınmıştır (Wilkinson ve ark., 2016).

■ **Gerekirse Yönlendirmelerde Bulunun:** Bir hastayı din ve maneviyat konularında daha fazla bilgi ve tecrübeye sahip başka kişilere sevk etmek zorunda olduğunuz zamanlar vardır. Örneğin, geçmiş eylemlerinden ötürü affedilme (bağışlanma) ihtiyacı olduğuna inanan bir hasta ruhsal stres yaşıyor olabilir; tıbbi tedaviyi reddedebilir. Hastaneye yatırılan ve huzurevinde olan (ölüm döşeğinde olanların kaldığı hastane-ölümcül hastaların ölene kadar bakıldığı hastaneler) hastalar için, genellikle hasta ve hasta yakınlarını cemaatte yer alan dini danışmanlara veya din görevlilerine yönlendirilmesi mümkündür (Wilkinson ve ark., 2016).

■ **Duygularını İfade Etmesini Teşvik Edin (Cesaretlendirin):** Bunu yapmanın en iyi yolu, hastaya belirli bir durum hakkında nasıl düşündüğünü ya da ne düşündüğünü sormaktır.

■ **Hastanın Suçluluk Duygularını İfade Etmesine Yardımcı Olun:** Bir hastanın endişeli olduğunu hissettikten sonra şu soruyu sorun."Bu konu hakkında ne hissediyorsun?" veya "Bunu söylediğine / yaptığına üzülüyor musun gibi görünüyorsun".

■ **Hastanın Hisleri ve İhtiyaçlarını Anlamada Yardım Edin:** Aile üyelerini hastayla konuşmaya veya hastanın yanı başında oturmaları konusunda teşvik edin. Sessizlik dönemleri genellikle tedavi edici görüşmelere neden olur.

■ **Hastanın Rahatlığını En Üst Düzeye Çıkarın:** Bu, hemşire tarafından gerçekleştirilebilecek en önemli manevi aktivitelerden biridir. Hasta, fiziksel ağrı veya rahatsızlık hissettiğinde manevi konuları düşünemeyebilir.

■ **Hastanın "Öykülerini dinleyin:** Kişinin hastalığının, ruhsal rahatsızlığının ya da sıkıntısının nedenini anlatır.

■ **Hastanın Barışıklık Gereksinimlerini Değerlendirin:** Bu, hastanın kendisiyle, başkalarıyla uzlaşmasını (barışıklığını) içerebilir. Şayet hasta geçmiş olaylarla ilgili anlaşmazlıklar yüzünden aile üyeleriyle olan bağlantısını kaybetmişse, buluşmayı kolaylaştırmak için bir sosyal hizmet uzmanıyla veya din görevlisiyle bir araya gelinebilir.

■ **Diyet Departmanı ile İş Birliği Yapın:** Uygun oldukça, aile üyelerini evden yiyecek getirmeleri konusunda teşvik edin

■ **Hastanın Giyinme Gereksinimlerine Saygı Gösterin:** Bunlar, dini ikonlar, takılar veya özel giysiler olabilir.

■ **Hasta ve Ailenin İnançları Hakkında Varsayımlarda Bulunmayın:** Örneğin bir hasta öldüğünde, ailenin öbür dünyaya inandığı varsayımlar "daha iyi bir yere gitti" gibi bir ifadeyle bulunmayın. Eğer sorarlarsa kişisel inançlarınızı kısaca paylaşabilirsiniz ve sorularını onlara geri yönlendirebilirsiniz (örneğin, ölümden sonra ne olduğunu düşünüyorsunuz (Wilkinson ve ark., 2016).

Hemşireler, hastanın manevi ihtiyaçlarının göstergelerine karşı duyarlı olmalıdır. Spiritüel (manevi) sıkıntı, "yaşamın anlamı, güç ve umut sağlayan inanç veya değer sistemlerdeki bozulmayı" ifade eder.

## SONUÇ

COVID-19 pandemisi dünyayı tehdit etmeye devam ediyor. Hastaların, bu süreçte bireysel ve dinsel değerlerine saygı gösteren bakım alma hakkı vardır. Hastanın ve yardım eden kişilerin ruhsal ihtiyaçları sık sık hastalık döneminde ortaya çıkar. Dini inançlar, insanların hastalığı anlamlandırmasına ve ileride olabilecek olaylarla başa çıkabilmesine yardımcı olabilmektedir.

Ruhsal sıkıntı, güç, umut ve hayatın anlamı gibi kavramları sağlayan insan inançlarına karşı gelen bir rahatsızlık anlamına gelir. Ruhsal sıkıntıdaki olası faktörler fizyolojik sorunlar, tedavi ile ilgili endişeler ve durumsal kaygılardır. Ruhsal sıkıntı, depresyon, kaygı, değersizliklerin sözlü olarak verilmesi ve ölüm korkusu gibi bir dizi davranışta yansıtılabilir

Bu süreçte kanserli hastalar, kanserden kurtulma sürecinde karşılaşılan psikososyal sorunlarla başa çıkmak için genellikle maneviyatlarını kullanırlar. Sağlık çalışanları ve hemşireler, kanserden kurtulanları, maneviyat konusunda destekleyebilirler. Bu çabaların, kanserden kurtulan kişinin sıklıkla yüksek düzeyde strese ve zayıf zihinsel duruma yol açan sosyal izolasyon ve yalnızlığın üstesinden gelmesini sağlaması muhtemeldir.

## KAYNAKLAR

Aapro, M., Lyman, G. H., Bokemeyer, C., Rapoport, B. L., Mathieson, N., Koptelova, N., Cornes, P., Anderson, R., Gascón, P., & Kuderer, N. M. (2021). Supportive care in patients



- with cancer during the COVID-19 pandemic. *ESMO open*, 6(1), 100038. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100038>
- Berman A., Shnyder S., Frandsen G., (2016). *Fundamentals of Nursing Kozier & Erb's Concepts, Process, And Practice* (10 th.ed). Pearson Education Inc.
- Carol, R., Taylor, C., Lillis, C., Lemone, P., Lynn, P., (2011). *Fundamentals of Nursing The Art and Science of Nursing Care*. (7 th.ed). Lippincott Williams Q Wilks.
- Dein, S. (2013). Religion, spirituality, depression, and anxiety: Theory, research, and practice. In K. I. Pargament (Ed.). *APA handbook of psychology, religion and spirituality: Vol. 2. An applied psychology of religion and spirituality* (pp. 241-255). American Psychological Association. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/14046-012>
- Hamilton J, Powe B, Pollard A, Lee K, Felton A (2007) Spirituality among African American cancer survivors. *Cancer Nursing* 30(3): 309–316
- Hamilton JB, Galbraith KV, Best NC, Worthy VC, Moore LT (2014) African-American cancer survivors' use of religious beliefs to positively influence the utilization of cancer care. *Journal of Religion and Health*. 54:1856–1869. <https://doi.org/10.1007/s10943-014-9948-6>
- Hamilton, J. B., Best, N. C., Barney, T. A., Worthy, V. C., & Phillips, N. R. (2021). Using Spirituality to Cope with COVID-19: the Experiences of African American Breast Cancer Survivors. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education*, 1–7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s13187-021-01974-8>
- Jarvandi S, Pérez M, Margenthaler J, Colditz GA, Kreuter MW, Jeffe DB (2020) Improving lifestyle behaviors after breast cancer treatment among African American women with and without diabetes: role of health care professionals. *Annals of Behavioral Medicine*. 55:1–13. <https://doi.org/10.1093/abm/kaaa020>
- Kasapoğlu, F. (2020). COVID-19 salgını sürecinde kaygı ile maneviyat, psikolojik sağlamlık ve belirsizliğe tahammülsüzlük arasındaki ilişkilerin incelenmesi. *Turkish Studies*, 15(4), 599-614. <https://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.44284>
- Kaufman HW, Niles JK, Nash DB (2020) Disparities in SARS-CoV- 2 positivity rates: associations with race and ethnicity. *Population Health Management*. 24:20–26. <https://doi.org/10.1089/pop.2020.0163>
- Louis-Jean J, Cenat K, Njoku CV, Angelo J, Sanon D (2020) Coronavirus (COVID-19) and racial disparities: a perspective analysis. *Journal of Racial Ethnic Health Disparities* 7:1–7. <https://doi.org/10.1007/s40615-020-00879-4>
- Moreira-Almeida, A., & Koenig, H. G. (2006). Retaining the meaning of the words religiousness and spirituality. *Social Science & Medicine*, 63(4), 840-845. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2006.03.001>
- Myers, J. E., Sweeney, T. J., & Witmer, J. M. (2000). The wheel of wellness counseling for wellness: A holistic model for treatment planning. *Journal of Counseling and Development*, 78(3), 251-266. [doi.org/10.1002/j.1556-6676.2000.tb01906.x](https://doi.org/10.1002/j.1556-6676.2000.tb01906.x)
- Potter, P. A., Perry, A. G., (2013). *Fundamentals of Nursing*. (8.th.ed). Elsevier Mosby Inc.
- Umutesi G, Shyirambere C, Bigirimana JB, Urusaro S, Uwizeye FR, Nahimana E, Tuyishimire JD, Mugenzi P, Mubiligi JM, Uwinkindi F, Kateera F. (2021). Cancer care delivery innovations, experiences and challenges during the COVID-19 pandemic: The Rwanda experience. *J Glob Health*. 11:03067.
- Wilkinson, J, M., Treas, S, L., Barnett, K., Smith, H.,M., (2016). *Fundamentals of Nursing*, (3.th.ed.). Volume 1 Theory, Concepts, And Applications. F. A. Davis Company.
- Zeidan AM, Boddu PC, Patnaik MM, et al. (2020). Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts. *Lancet Haematol*.7:e601-e612.



## COVID-19'UN TOPLUMSAL ETKİLERİ

**Prof.Dr. Nezihe BULUT UĞURLU**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

ORCID ID 0000-0003-2860-1169

**Dr.Öğr. Üyesi. Fatma BİRGİLİ**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

ORCID ID 0000-0003-0942-2122

Covid-19 pandemisi sadece insan sağlığını ve sağlık sistemini etkilememiş, toplumsal yaşamın tüm yönlerinde etkili olmuş ve bir dönüşüm süreci başlatmıştır. toplumların yapısı ve işleyişi üzerinde de ciddi tahribatlara ve değişimlere yol açmıştır. Salgın geniş anlamda hem insanlar hem de devletler ve uluslararası kurumlararası uyumda sosyal, politik, ekonomik ve kültürel bütünlüğü içine alan bir sosyal “donma” süreci oluşturur. Aynı zamanda hızlı çoğalma, tekrarlama, değiştirme, söylentiler, dedikodu ve bilgi savaşları yoluyla salgın kitlesel (sosyodavranışsal) ve küresel boyutlarda sosyal bir fenomen olarak panik yaratır (1). Bu bakımdan pandemi sürecini tıbbi boyutuyla olduğu kadar sosyolojik boyutları ile de ele almak ve incelemek gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1947'de yapmış olduğu sağlık tanımı bütüncül bir yaklaşımı içinde barındırır. WHO sağlığı tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik hali olarak tanımlar. Bu tanıma göre sağlık sadece hastalık ya da sakatlık hali değildir. Covid-19 da bu tanımlamalara uygun bir şekilde sadece insanın bedeni değil bireyin ve toplumların zihinsel ve sosyal durumları üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Hastalığa yakalanmayan bireyler bile pandemiden olumsuz etkilenmekte, toplumların düzeni ve işleyişi bozulduğu için toplumsal iyilik hali ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle enfekte olmayanlar bile bu hastalıktan bir şekilde etkilenmiştir (2).

Hızla katlanarak artan yayılımı kontrol altına almak amacıyla, ister gelişmiş olsun isterse gelişmekte olan, dünyadaki hemen bütün ülkeler bir dizi koruyucu önlemler almak durumunda kalmışlardır. Seyahatlerin yasaklanmasından, işyerlerinin kapatılmasına, sosyal izolasyondan sokağa çıkma yasağına kadar varan bu sıkı tedbirler ekonominin çoğu sektörünü durma noktasına getirmiş, hatta bazılarında durmaya neden olmuştur. Başlıca yurtiçi ve yurtdışı uçuşları, taşımacılık hizmetleri, demiryolu hizmetleri, spor, eğitim, ticaret ve hizmet kuruluşları olmak üzere tüm sektörler COVID-19 pandemisinden olumsuz olarak etkilenmektedir. İktisadi bakımdan güçlü ülkelerin çoğunun ekonomisi, COVID-19 hastalarının

ve ailelerinin tedavisi ve rehabilitasyonunun yanı sıra, zor durumdaki işletmelere verilen destekler için yapılan aşırı harcamalar nedeniyle yüksek enflasyon ve artan işsizlik tehdidi ile karşı karşıya kalmaktadır. Dünyada yaşanan bu pandemi tarım, ticaret, sanayi, ulaşım, finans ve bankacılık, sağlık, havayolları ve enerji piyasaları gibi birbirine bağlı pek çok sektörü olumsuz olarak etkileyen bir durgunluğa yol açmaktadır (3).

Fiziksel bağlamda gerçekleşen sosyal ilişkiler bir süre askıya alınmış, dijital platformlar vasıtasıyla devam ettirilmeye çalışılmıştır. Aileleri bir arada evde vakit geçirmeye zorlayan salgın süreci, aile ilişkilerinin de yeniden gözden geçirilmesini sağlamıştır. Aynı zamanda ailecek geçirilen sürenin artmasıyla birlikte aile ilişkilerini kuvvetlendirmeye yönelik yeniden yapılanmalara sebep olmuştur. Olumlu olası etkilerinin dışında, bazı medya raporlarına göre Koronavirüs krizi döneminde aile içi şiddet de artmıştır (4). Evde kalmanın ve sosyal mesafeyi korumanın zorunlu olduğu ve uzun sürdüğü dönemler özellikle aile içi ilişkiler üzerinde birtakım etkilere yol açmıştır. Dar bir mekânda uzun süre bir arada bulunmak aile üyelerinin birbirleri ile ilişkilerinde bir takım sorunları beraberinde getirmiştir. Ailede evin geçiminden birinci derecede sorumlu görülen erkeklerin çalışmaması ve evde kalmak zorunda kalmaları, çocukların uzaktan eğitimle öğrenimlerine devam etmeleri, kadınların geleneksel rolleri olarak kabul edilen ev işlerinde yükünü artırmış bu da aile bireyleri arasında çatışmalara ve şiddete yol açmış, hatta boşanma oranlarının dünyada ve Türkiye’de arttığı gözlenmiştir (2).

Koronavirüsün şu anki durumu toplum için büyük bir sorun haline dönüşmüştür. Küresel koronavirüs salgını sadece yüz binlerce insanı öldürmeyi değil, aynı zamanda milyonlarca insanın yemek kaynaklarını da elinden almıştır. Dünya ekonomisini zorlayan virüs salgını, yüzyılın en büyük ekonomi çatlağının yaşanmasına yol açmıştır. Özellikle de yoksullukla mücadele edenlerin sağlıklı besinlere ulaşmalarını ve çalışmaya devam edebilmelerini büyük ölçüde etkilemiştir (4). Korona virüsünün dünyaya yayılmasında en etkili sektör turizm olmuştur. Ayrıca 2000 yılından sonra ortaya çıkan salgın hastalıklar, turizm sektörü üzerindeki etkileri sadece bölgesel bazda gerçekleşirken, korona virüsü küresel bir boyutta turizm sektörünü durma noktasına getirmiştir (5). Uçaklar kalkmamakta, oteller büyük ölçüde kapalı tutulmakta ve dünya genelinde uygulanan seyahat kısıtlamaları le birlikte turizm en fazla etkilenen sektörler arasında yer almaktadır. Covid-19 salgını tarihte ilk defa ülke sınırlarının kapanmasına, hava yollarının tüm uçaklarını yere indirmesine ve seyahatin yasaklanmasına neden olmuştur. Krizin çok hızlı geliştiğın finansal piyasaların önemli ölçüde oynak hale geldiğı işsizlik oranlarının çok yüksek artış gösterdiğı ve ekonomik durgunluk sinyallerin güçlü olduğunu belirtmektedirler(5). Salgının yarattığı ekonomik kriz tüm dünyada sosyal travmalara

neden olmuştur. Salgının ekonomik sistem üzerindeki etkileri tüm gelir grupları üzerinde etkili olmakla beraber doğal olarak özellikle alt gelir gruplarını daha çok etkilemiştir (1). Salgının tüm dünyayı etkisi altına almasıyla birçok ülkenin devlet bütçelerini acil eylem planları dahilinde yeniden düzenlemek zorunda kaldığı ve salgının hem küresel ekonomide hem de dünya ticaretinde maddi zarara yol açtığı bilinmektedir. Salgının ekonomi ve çalışma hayatına en büyük etkisinin işsizlik ve geçim sıkıntısı olduğu düşünülmektedir. Küçük ve orta ölçekli bazı işletmelerin kapanması ve virüsün yayılma hızının insanların evlerinde kalması sağlanarak düşürülmeye çalışılması, belirli aralıklarla dışarı çıkma yasaklarının uygulanması sonucunda sosyal güvencesi ve düzenli geliri olmayan, gününbirlik işlerde çalışan insanların ailelerinin geçimini sağlayamadıkları için maddi açıdan zor durumda kaldıkları bilinmektedir (6).

Milli Eğitim Bakanlığı'nın EBA sistemi ve yükseköğretim kurumlarının kendi uzaktan eğitim sistemleri üzerinden tüm dersler uzaktan eğitim modeliyle yürütülmüştür. Bu sayede Yükseköğretim kurumları 2019-2020 eğitim-öğretim yılı bahar döneminin 6 haftasını örgün, 8 haftasını ise uzaktan eğitim yöntemiyle tamamlayabilmiştir. Fakat uzaktan eğitim sisteminde daha önceden teorik ve bilgisayar tabanlı uygulamalı dersler yürütüldüğü için uygulamalı derslerin uzaktan eğitim modeliyle yürütülmesinde sorunlar yaşanmıştır. Özellikle laboratuvar, uygulama, atölye ve stüdyo içerikli derslere sahip olan fakültelerde (Mühendislik, Sağlık, Fen, Mimarlık, Konservatuvar ve Güzel Sanatlar alanları) laboratuvar ve atölye alt yapısı gerektiren uygulamalı derslerin uzaktan eğitim modeliyle sürdürülmesinde öğrencilerin zorluklarla karşılaştığı görülmüştür (7).

COVID-19 salgın tehditine karşı önlem için okulların uzun süre zorunlu tatil edilmesi ve ev izalasyonu gençlerde can sıkıntısı, internette daha fazla vakit geçirme, daha uzun süre TV izleme, daha az aktif olma, daha çok yeme, kilo alımında artma gibi sorunlara neden olabilmektedir. Salgın sürecinin neden olduğu aktivite eksikliği gençleri ve tüm bireyleri ruhsal ve bedensel olarak olumsuz etkileyebilmektedir (8).

Aynı zamanda Türkiye'de ilk resmi vakanın görülmesinin ardından dini kurumların alması gereken önlemlerle ilgili ve cemaatle yapılacak ibadetlerin taşıdığı riske karşı duyarlı davranılması gerektiği yönünde kamuoyuyla paylaştığı resmi açıklamayla birlikte cami ve mescitlerde cuma ve vakit namazlarının cemaatle kılınmasına 29 Mayıs 2020 tarihine kadar 13 ara verildiği duyurulmuştur. Dini açıdan alınan bir diğer önlem hac ve umre ziyaretlerinin yasaklanması ve Mekke'nin Hac için ziyarete kapatılması olmuştur .

Sosyal izolasyon ne kadar uzun olursa, sonraki süreçteki etkisi de o kadar büyük ve sarsıcı olabilir. Mesela önceki sosyal yaşam ağlarında kurulan ilişkiler, yaşanan etkileşimler ve düğümlenen bağlar tekrar kurulamayabilir. Mesela, toplumlar ve bireyler gerçekten de eski hâllerine dönebilecekler mi? Fiziksel mesafe uygulamasıyla birbirlerine uzak duranlar yeniden yaklaşabilecekler mi? Karantina süresince zihinlerde oluşan belirsizlikler ve yalnızlaşma hâleriyle baş etme gücü yakalanabilecek mi? Bulaşı kaynağı olarak görülen ve düşmanlaştırılanlara nasıl bakılacak? Aile, evlilik ve arkadaşlık ilişkilerinde nasıl bir değişim yaşanacak? Tüketim kültürünün yarattığı “tüketme çılgınlığı” ve “doyumsuzluk duyarlılığında” ne gibi farklılaşmalar olacak? Bu ve benzer durumlara ilişkin sorular, yaşadığımız sürecin travma etkisi yaratacak düzeyde bir zorluklar üreteceğinin ve dolayısıyla da etkilerinin derin ve sarsıcı olacağıın göstergesidir. Bütün bu sorular ve yaşananlar, salgın sonrası toplumsal yaşamda belirli bir boşluğun ve dengesizliklerin görüleceği ihtimaline işaret etmektedir (1).

Koronavirüsün etkileri çok geniş bir skala içinde düşünülebilir. İnsan sağlığımaçısından çok tehlikeli olması sebebiyle maske ve eldiven kullanımı birçok ülkede zorunlu hale gelmektedir. birçok ülkede uygulanan sokağa çıkma yasağı veya sokağa çıkma tedbirleri gibi uygulamalar, tüm dünya ülkelerinde ekonomik bir buhrana yol açmaktadır. Para akışı çok sınırlanmış ve kişilerin hayatta kalabilecek kadar yaşam standartlarına girmesi sebebiyle birçok ülke ekonomik anlamda sıkıntı çekmektedir. Sokağa çıkma yasağı veya kısıtlaması uygulanan ülkelerde, evde kalan hane halkı hem ekonomik hem de sağlık sıkıntıları çekmelerinin yanında bir de psikolojik anlamda bunalıma girmesi söz konusudur. Sosyal hayatı sınırlanan hane halkı büyük ölçüde zorluk çekmektedir. Salgın ile birlikte yaşanmaya başlanan tüm bu olumsuzluklar ve evde kalma süreci beraberinden bir takım olumlu sonuçların da ortaya çıkmasına neden olmuştur (9).

## **RUH SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Salgın ile birlikte evrensel bir soruna dönüşen Covid-19 (Koronavirüs) Pandemisi, risk faktörünü tüm toplumlar için görünür kılmıştır. Ancak sosyal yaşamda salgın öncesi süreçte de var olan birçok risk mevcuttu. Bu riskler toplumun belli bir kesimini ilgilendirdiği için, mücadele ve tedbirler de yeterli olmuyordu. Diğer sosyal sorunlar ile birlikte bugün yaşanan salgın da birçok sosyal problemin yaşanmasına aracılık etmektedir. Özellikle insanların yaşam alanlarının kısıtlanması, sosyal ve fiziksel mesafeler, evde kalma süreçleri şiddet ve saldırgan davranışların artmasına yol açmaktadır. Benzer şekilde üretim faaliyetlerinin kısıtlanması ve ticari faaliyetlerin sınırlı bir şekilde devam etmesi birçok kişi ve kurumu ekonomik açıdan

olumsuz etkilemektedir. Risk faktörleri birleştiği zaman salgın sürecindeki toplumsal sağlığa dair zorluklar da artmaktadır. Nitekim bu sürecin devam etmesi hatta bitmesi durumunda da risk faktörleri yoğunlukta olacaktır (10).

Bu küresel salgın öncelikle bireylerin yaşamlarını, varlıklarını tehdit eden, herkes için sıkıntı verici niteliği olan bir travmadır. Bu travmatik etkiler bireyin sınıfsal yapısı, sosyoekonomik durumu, kültürel özellikleri, bireysel özellikleri ve ruhsal altyapısı çerçevesinde değişkenlik gösterecektir. Bu örseleyici yaşam deneyimine sürecin farklı dönemlerinde verdikleri ruhsal tepkiler de öncelikle her birey, grup ya da sosyal sınıfta farklı düzeylerde yaşanacaktır. Hastalanma korkusu, belirsizlik, hastalığın kendisine, ailesine bulaşacağı, yaşadığı yerin güvensiz olduğuna yönelik ve buna benzer değerlendirmeler yoğun bir kaygı kaynağı olacaktır.

Sevdiklerinden ayrı olma, özgürlüğün kaybı, hastalığın seyri ile ilgili belirsizlik ruhsal yapı üzerinde dramatik etkiler yapabilir. Öfke sorunları, buna bağlı davranış sorunları, iletişim güçlükleri yaşanabilir. Karantina-izolasyon sürecinde ilk günlerde daha çok akut stres tepkileri ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bireylerin kendini iyileştirme eğilimi olarak alkol, madde ve ilaç kullanımına yönelmeleri olasıdır. Süreç uzadıkça umutsuzluktaki artışla bağlantılı olarak ruhsal belirtilerin kronik nitelik kazanması, intihar düşünceleri ve girişimleri gözlenebilir (11).

Salgının ilk zamanlarında virüsün ortaya çıkardığı fiziksel sonuçlar daha çok dikkat çekmiş ve ruh sağlığı sonuçları üzerinde durulmamıştır. Ancak, salgın sona erse bile normal hayatımıza geri döndüğümüzde psikolojik etkileri muhtemelen aylarca hatta yıllarca sürecektir. salgının ilk zamanlarında cesetlerin hızla ve rastgele gömülmesi, kimi ülkelerde sokak ortasında topluca ve acımasızca yakılması milyarlarca insan tarafından dehşetle izlenmiştir. Kamuoyundaki tartışmalar, “korkmayanları” korkutmaya yaramakla kalmayıp, zaten endişeli/kaygılı insanları daha da korkuttuğu düşünülmektedir. Salgının ilk günlerinde gıda raflarının boşalması, evlere kapanma, her bedensel duyumun COVID-19 belirtisi olarak yorumlanması, sosyal medya paylaşımları ile zihinlerin kirli bilgi sağanağına maruz kalması, internet ve televizyonlarda uzun saatler salgına dair programlar izlemek, korku ve paniği artırmıştır. Belirsizlik ve hastalık endişesiyle hissedilen korku, mutsuzluk, ümitsizlik, çaresizlik gibi duygular yoğun bir zorlanma yaratmaktadır. Tüm bu olumsuz duygular doğal olarak bireylerin uyku kalitesini de olumsuz etkilemektedir (12).

COVID-19 pandemisi, yüksek bulaşıcılık ve olum oranları, asemptomatik belirtilerle başlaması, öngörülmez geleceği ve henüz bir tedavisinin bulunamaması sebebiyle insanları fiziksel, bilişsel, ruhsal ve sosyal olarak etkilemektedir. Bu etkiler, bireylerin surece yönelik

cesitli dusuncelere karsi yogun ugras vermesi ile sonuclanabilmektedir. Ruminasyon adi verilen, bireylerde stres yaratan durumlarda ortaya cikabilen bu yineleyici ve rahatsiz edici dusunce tarzi, bireylerin ruh sagliklarini olumsuz etkileyebilmektedir. Ote yandan, ruminatif dusunceler uygun islendiklerinde bireylerin surecten guclenerek cikmalarina neden olabilmekte ve olumlu dusuncelerle yer deęistirebilmektedir (13).

Covid 19 pandemisinde en sık etkilenenler, orta yaş ve üstü bireyler oldu. COVID-19 salgınının hemen öncesinde yapılan araştırmalarda, toplumda %15'ler seviyesinde olan yaş ayrımcılığı, pandemi ile paralel, yaşlılara yönelik yaş ayrımcılığı olarak patlak verdi . Özellikle gençlerin yoğun kullandığı sosyal medyada yaşlılar, ya alay konusu ya da “öteki” olarak paylaşıldı. Son günlerdeki yaşlı ayrımcılığına yönelik İtalya'da yapılan ve tweet analizlerini içeren bir araştırmada tweet'lerin %21,1'i yaşlı yetişkinlerin yaşamının daha az değerli olduğunu ima eden veya yaşlılarda COVID-19 tedavisini önemsiz gösteren içerikteydi (14).

Pandemi dönemi özellikle dünya çapındaki savunmasız nüfusa karşı büyük zorluklar getirmektedir. Yoksulluk ve ruhsal sıkıntıların, COVID-19 pandemisi ve beraberinde getirdiği sosyal izolasyon gibi korunma önlemleri ile büyük ölçüde artacağı ve bu durumun özellikle bağımlılığı olan bireyleri etkileyeceği düşünülmektedir. Pandeminin, yeni bağımlılık davranışlarının başlaması; mevcut olanların sürdürülmesi, kötüleşmesi ve nüksetmesi için birçok risk faktörünü şiddetlendireceği beklenmektedir. Günlük yaşamdaki aksaklıklar nedeniyle duyulan endişe, geleceğe dair belirsizlik, yalnızlık duygusu, kayıplar nedeniyle yaşanan keder bu dönemde beklenir duygulardır. Bu duyguların kişiyi bir dizi sağlıksız davranış ve başa çıkma stratejisine yönlendirmesi muhtemeldir. , alkol ve madde kullanım bozukluğu olan kişiler stres ve krize karşı çok daha savunmasız kabul edilen, kayma ve nüksetme için risk altında olan bireylerdir.

Hong Kong'da mevcut erkek alkol içicilerin %4.7'si ve kadın içicilerin %14.8'i SARS pandemisinden 1 yıl sonra içme miktarlarında artış olduğunu bildirmiştir.14 Benzer şekilde, SARS salgını sırasında Pekin'de karantinaya alınan veya yüksek riskli hastane servislerinde çalışan sağlıkçıların salgından 3 yıl sonra alkol kullanım bozuklukları semptomlarını bildirme oranının riske maruz kalmamış çalışanlara göre 1,5 kat arttığı bildirilmiştir.

Ayrıca Keyif kaynakları, pandemi döneminde kapalı mekân etkinlikleri ile sınırlı olduğundan, televizyon ve elektronik cihazların kullanımında artış olması muhtemeldir; bu durumun uzun vadede davranışsal bağımlılıklara neden olabilme riski mevcuttur. İnternet kullanımını özellikle pandemi döneminde ve sonrasında sorunlu hale gelebilecek bir potansiyele sahiptir (aşırı

kullanım, video oyunu bağımlılığı, çevrimiçi kumar, internetten pornografi bağımlılığı). COVID-19 pandemisi döneminde Meksika’da yapılan bir çalışmada, hafif veya orta seviyede internet bağımlılığının yaygın olduğu (%62), ayrıca kaygı ve depresyon düzeyleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine pandemi sırasında Çin nüfusunun %82’sinin sıklıkla sosyal medyaya maruz kaldığı raporlanmıştır (15).

Sosyal etkileşim kurmaya alışkın olan insanların arkadaş ve aileleri ile mesafelerini korumak zorunda kalmaları, aniden daha fazla veya tamamen yalnız kalmaları, kısıtlamalar nedeniyle günlük rutinlerinin kesintiye uğraması, medyadan sürekli olarak COVID19 ile ilgili haberlerin duyulması veya okuması anksiyete ve stresi artırmıştır. Fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme ve kontrol altına alınamayan stresin fiziksel ve zihinsel sağlığı etkileyerek yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilere yol açtığı; küresel olarak kardiyovasküler olaylar, obezite ve diyabet başta olmak üzere kronik hastalık morbiditesi için en önemli risk faktörleri arasında yer aldığı bilinmektedir (16). COVID-19’un dolaylı ruhsal ve davranışsal etki ve sonuçları arasında belki de en önemlilerinden birisi ise bireysel ve sosyal günlük yaşam düzenleri ve alışkanlıklarının kırılmış olması: “Artık hiçbir şey eskisi gibi değil!”

Toplum ruh sağlığı için pandeminin yanı sıra bu tür bir “infodemi” ile de mücadele edilmesi gerekiyor . Infodemi, aşırı ve asılsız bilgi veya haber salgınının, toplumda korku ve paniğe yol açarak, esas salgının yönetimini zorlaştırması olarak tanımlanıyor. Ülkemizde görüldüğü gibi gerçek hasta ve ölüm sayılarının saklanması, azaltılarak sunulması ise güvensizliğe ve tedbirsizliğe yol açarak salgınla mücadeleyi zayıflatıyor (17).

Ülkemizde 16 mart 2020 tarihinden itibaren okulda eğitim askıya alınmış olup uzaktan eğitime geçildi. Okulların kapanmasına ek olarak çocuklar ve ergenler için diğer sosyal ve ev dışı faaliyetlerin çoğu iptal edildi. Çocuklar ve aileleri sınırlı kaynakların olduğu evde, sınırlı bir alanı paylaşmak zorunda olup günlük yaşam ve rutinlerini değiştirmek zorundadır. Bununla birlikte ev ortamında işlerini yürütmesi beklenen ebeveynler günlük bakım sorunları ile karşı karşıya kalır. Bütün bunlar kişiler arası şiddetin patlak vermesine neden olabilir ve pandeminin ilk aşamasında artan aile içi şiddet ve artan çocuk istismarı hakkında bir dizi bildirim vardır.

Çocuklar Covid-19 salgınının etkilerine kayıtsız değildir (5). Çin’in Shaanxi Eyaletinde yapılan 320 çocuk ve ergenin katıldığı bir ön çalışmada en sık görülen psikolojik ve davranışsal sorunlar; ayrılmakta zorlanma, dikkat dağınıklığı, irritabilite ve pandemi hakkında soru sormaktan korkma şeklinde saptanmıştır . Aynı çalışmada 3-6 yaş çocukların ayrılmakta zorlanma ve bakım verenlerin enfekte olacağı kaygısı gibi semptomların daha büyük yaştaki



çocuklara göre daha fazla gözlemlendiği gösterilmiştir. 6- 18 yaş arası çocukların en sık dikkatsizlik ve salgın ile ilgili aşırı soru sorma sergilediği gösterilmiştir. Tüm yaş gruplarında ise en sık ayrılmakta zorlanma, dikkatsizlik ve irritabilite en yaygın görülen ruhsal durumlar olarak belirtilmiştir (18).

Aşırı iş yükü ve ebeveynlerin çoklu görevleri ve yaşadığımız krizin kendi stresi aileler üzerinde büyük baskı oluşturmaktadır. Çocuklar ve ergenlerin hareketlilikleri üzerindeki kısıtlamalar da saldırgan davranışlara ve itaatsizliklere yol açabilmektedir. Ayrıca, temas süresinin artması ve kişilerarası ilişkilerde artan gerginlik, bu dönemde çocuklara ve ergenlere yönelik şiddet olaylarını destekleyebilir. Olağanüstü durumlarda da anksiyete belirtileri ve strese karşı başa çıkma tepkilerinde artış beklenir. Klinik olarak anlamlı sayıda anksiyete, depresyon ve zararlı davranışları (intihar ve kendine zarar verme) olan kişilerin yaygınlığında artış riski vardır.

Arkadaşlık çocukların normal gelişimi ve refahı için gereklidir . Okulların kapanması ile evde kalan çocuklar arkadaş, öğretmen ve sosyal ilişkilerinden uzak kalmışlardır. Sosyal alan ve sosyal desteğin (özellikle okulların) azalması ve cinsiyet eşitsizliği ile ilgili yapısal sorunlar oluşturabilmektedir. Ruh sağlığı bozulan çocukların yetişkinlik döneminde psikoza eğilimi artmaktadır ve intihar nedeni ölümler yaşanmaktadır (19). Davranışsal Bağışıklık Sistemi (BIS) teorisinin öne sürdüğü gibi, bireylerin Covid 19 gibi riskli durumlarla karşı karşıya kaldıklarında kendilerini korumaları için tiksinti, kaygı ve korku gibi olumsuz duygular geliştirmeye başlarlar . Bu noktada Lee vd.'nin (2020) yaptığı çalışma, koronafobinin depresyon, yaygın kaygı bozukluğu ve ölüm kaygısı üzerinde sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. Bu yaklaşımı destekler nitelikte, İspanya'da Covid 19 salgını sonrasında 3480 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, sonuçlar katılımcıların %18,7'sinin depresif, % 21,6'sının endişeli ve % 15,8'inin travma sonrası stres bozukluğuna sahip olduğunu göstermiştir (20).

COVID-19 pandemi sürecinde çocuklar öfke, değersizlik, korku, üzüntü, suçluluk, kaygı gibi duyguları hissedebilir ve bu duyguları farklı şekillerde çevredeki bireylere yansıtabilirler. Bilişsel ve sosyal-duygusal gelişim henüz tamamlanmadığı için çocuklar yaşadığı öfkeyi ağlayarak, ebeveynlerini suçlayıp onlara küserek, vurarak, kendisini onlardan yalıtarak gösterebilir ya da oyuncaklarına saldırgan davranarak gösterebilirler. Bu tepkilere ek olarak anne babadan ayrılamama, sürekli beraber olma isteği, iştahsızlık, yatak ıslatma, parmak emme gibi gerileme davranışları, zarar verici davranışlar, nedeni bilinmeyen psikosomatik tepkiler COVID-19 pandemi sürecinde çocukların gösterebileceği olası tepkiler arasında yer almaktadır

(21). Aile üyelerini kaybetme korkusu da bu dönemde artarak aile bireylerinde anksiyeteye neden olur. Karantina, özgürlüğün ve mahremiyetin azalmasına ve dolayısıyla daha fazla strese yol açabilir. Ayrıca, aile içi şiddetle birlikte aile içi taciz ve istismar davranışları da artabilir . Aile içi şiddete tekrarlı şekilde maruz kalmak ise çocukların ruh sağlığını önemli ölçüde etkiler ve uzun vadede kalıcı olumsuz sonuçlar yaratma potansiyeline sahiptir (22). Ailenin psikolojik, biyolojik ve sosyal olmak üzere birçok fonksiyonu vardır. Bunlar neslin devamlılığının sağlanması, psikolojik denge oluşturulması, eğlenme, sosyalleşme, eşler arası muhabbet, dinlenme gibi işlevlerdir. Aileyi etkileyen toplumsal travmatik olaylar, aileyi oluşturan bireylerin özellikleri kadar aile ilişkileri ve rollerini de etkiler. Pandemi sürecinde değişikliğe uğrayan aile işlevleri, ilişkileri ve rolleri sebebiyle bireyler çeşitli ruhsal problemlerle karşı karşıya kalabilmektedirler.

Belirsizlikler ve hâlâ çokça bilinmeyenleri içeren bu dönem aile içi veya sosyal çevrede iletişim problemleri, öfke patlamaları ve davranış problemlerine sebep olabilir. Çin'den gelen ilk veriler, karantina süreleri boyunca boşanma oranlarında bir artışa işaret etmektedir (23). Karantina ve izolasyonda görülebilen ruhsal belirtiler kaygı, endişe, panik atakları, korku, huzursuzluk, sinirlilik hali, çaresizlik hissi, tetikte olma hali, kas ağrıları, sağlık kaygısı, değersizlik hissi, suçluluk hissi, motivasyon kaybı, isteksizlik, dikkatini toplama güçlüğü, iştah kaybı ya da iştahta artma, uykusuzluk, öfke ve tahammülsüzlük, tükenmişlik ve yalnızlık hissi olarak sıralanmaktadır.

Çalışmalarda, izolasyon veya karantinada yaşayan bireyler, hastalar ve sağlık çalışanları arasında yüksek oranlarda ruhsal bozukluk olduğu bildirilmiştir. Bir sistematik gözden geçirme çalışmasında yaygın ruh sağlığı sorunları arasında depresyon, anksiyete, duygudurum bozuklukları, psikolojik sıkıntı, travma sonrası stres bozukluğu, uykusuzluk, korku, damgalanma, düşük benlik saygısı ve öz kontrol eksikliği gibi ruh sağlığına yönelik olumsuz sonuçlar saptanmıştır. Bir çalışma, katılımcıların %67,3'ünün COVID-19 konusunda aşırı derecede endişeli olduğunu, %48,8'inin ise COVID-19'dan kaçınmak için çoğu zaman kendi kendini yalıtıldığını ortaya konmuştur. Sosyal izolasyon döneminde hapsedilme hissi, rutinlerin kaybı ile sosyal ve fiziksel temasın azalması durumunun bireylerde sıkıntıya, hayal kırıklığına ve soyutlanma hissine neden olduğu bildirilmiştir. Olumsuz etkilerin karantina döneminden sonra da sürdüğü, daha az sosyal temas, kapalı ve halka açık yerlerden kaçınma, işe dönmeme gibi bir dizi kaçınma davranışının izlendiği belirtilmektedir(24).Pandemi sürecinde alınan önlemler kapsamında okulların tatil edilmesi, evden çalışma, sosyal izolasyon kuralları beraberinde kadınlar için fazladan yükümlülükler getirmiştir

Aile üyelerinin evde kalma süresinin artması kadınlardan beklenen ev içinde temizlik, yemek, alışveriş ve virüse karşı gerekli hijyeni sağlama gibi görevlerinde artışına yol açarak kadının iş yükü artırmaktadır<sup>7</sup>. Bunun yanında çalışan kadınların işlerini evden yürütmeleri, çocukların eğitimini daha sıkı ve yakından takip etmeleri iş yüklerini daha da artırmaktadır. Artan bu iş yükü stres faktörleri neticesinde meydana gelen fizyolojik-hormonal değişimlerde etkili olacaktır. Dolayısıyla uzun süre evde, aile üyelerinin bakım ihtiyacını karşılamaya çalışan kadınlar, COVID-19 salgını ve sonraki süreçte ruh sağlığı hastalıkları açısından da daha fazla risk altında olabilirler. Kadınların sağlık sektöründe çoğunluğu oluşturması nedeniyle pandemi sürecinde psikolojik olarak erkeklerden daha fazla etkilenmelerine neden olacağı öngörülmektedir. Sağlık çalışanlarının tedavi ve bakımla yakından ilgilenmesi, hastalardan ve ekip arkadaşlarından virüs bulaşma korkusu, yeterli koruyucu ekipmana ulaşmada yaşanan sıkıntılar, bu süreçte ailelerinden izole yaşam sürmeleri, yeterli sosyal destek alamama ve iş yerinde oluşan gergin durumlar çalışanlarda stres ve korku yaratmaktadır (25).

COVID-19, çok sayıda insanı etkilediği ve oldukça rahatsız edici psikolojik etkileri olduğu için travmatik olaylara benzer özelliklere sahiptir. İnsanların sürekli tetikte hissetmesi, kaçınma tepkisinin otoritelerce açıkça desteklenmesi ve insanların bu tepkiyi ortaya koyması, olumsuz duygu ve düşüncelerin yoğun olması, bilinen dünya düzeninin değiştiği algısı ve geleceğin olumsuz öngörüler içermesi gibi faktörler travma ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle de enfekte olup evde karantinaya alınanların sağlıkları hatta ölüm hakkında girici (intrusive) düşünceleri olabilir (26).

## **KAYNAKÇA**

- 1.Karakaş M. 2020.Covid-19 Salgınının Çok Boyutlu Sosyolojisi ve Yeni Normal Meselesi. İstanbul Üniversitesi Sosyoloji Dergisi. 40(1): 541-573.
- 2.Kurtdaş MÇ. 2020.Covid-19'un Toplumsal Etkileri Üzerine Bazı Değerlendirmeler. Şehir ve Medeniyet Şehir Araştırmaları Dergisi.. 534-545.
- 3.Duran MS, Acar M. 2020.Bir Virüsün Dünyaya Ettikleri: Covid- 19 Pandemisinin Makroekonomik Etkileri. International Journal of Social and Economic Sciences.; 10(1): 57.
- 4.Ahmadı R. 2020. Koronavirüs Pandemisinin (Kovid-19) Toplumsal Etkileri. Bilim Armonisi Dergisi.3(2): 67-68.
- 5.Çıtak N, Çalış YE. 2020.Covid- 19 Salgınının Turizm Sektörü Üzerine Olan Finansal Etkileri. Muhasebe ve Maliye Dergisi. 3(2): 116.

6. Güngörer F. 2020.Covid-19'un Toplumsal Kurumlara Etkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. (Salgın Hastalıklar Özel Sayısı): 401-405.
7. Kahraman ME. 2020.COVID-19 Salgınının Uygulamalı Derslere Etkisi ve Bu Derslerin Uzaktan Eğitimle Yürütülmesi: Temel Tasarım Dersi Örneği. İMÜ Sanat Tasarım ve Mimarlık Fakültesi Dergisi. 6(1): 44.
8. Yıldırım H, Işık K, Yayan EH, Günay U. 2020. Yeni Koronavirüs Hastalığının Toplum Üzerine Etkileri ve Hemşirelik Yaklaşımları. Aylaz R,Yıldız E, editörler. Malatya:İnönü Üniversitesi Yayınevi, s. 86.
9. Taş MBH, Yağanoğlu M. 2020.Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) Dünya Çapındaki Analizi ve Gelecekteki Durumu. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi. (20): 249.
10. Yıldırım S. 2020.Salgınların Sosyal-Psikolojik Görünümü: Covid-19 (Koronavirüs) Pandemi Örneği. Turkish Studies. 15(4): 1335.
11. Kaya B. Pandeminin ruh sağlığına etkileri. Klinik Psikiyatri. 2020; 23: 123-124.
12. Aşkın R, Bozkurt Y, Zeybek Z. 2019. Covid-19 Pandemisi: Psikolojik Etkileri ve Terapötik Müdahaleler. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi Covid-19 Sosyal Bilimler Özel Sayısı. (37 Bahar Özel Ek): 308.
13. Öcalan S, Uzar Özçetin YS. 2020.COVID-19 Pandemisinde Ruminasyon ve Ruh Sağlığına Etkisi /COVID-19 Pandemisi Surecinde Ruminasyon ve Ruh Sağlığına Etkileri. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 17(4): 354.
14. Altın Z. Covid-19Pandemisinde Yaşlılar.Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast.Dergisi. 2020;30(Ek sayı): 51.
15. Altın Z. Covid-19 Pandemisinde Yaşlılar. Tepecik Eğit. Araşt. Hast. Dergisi. 2020; 30(Ek sayı): 51.
16. Erdoğan Yüce G, Muz G. 2021. COVID-19 pandemisinin yetişkinlerin diyet davranışları, fiziksel aktivite ve stres düzeyleri üzerine etkisi. Cukurova Medical Journal. 46(1): 284.
17. Uluğ BD. 2020.COVID-20 Ruhsal Bozukluklar Pandemisi mi Olacak?. Türk Psikiyatri Dergisi. 31(4): A3-A4.
18. Çalışkan Y. 2020. COVID-19 Pandemisi ve Karantina Sürecinde Çocuk Ruh Sağlığı. Medical Research Reports. 3(Supp 1): 2-3.
19. . Küçük Biçer B, İlhan MN. 2020. Covid- 19'un Çocukların Sağlığı Üzerine Etkisi. Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi. Özel Sayı: 108.
20. Baykal E. Covid 2020. 19 Bağlamında Psikolojik Dayanıklılık, Kaygı ve Yaşam Doyum İlişkisi. International Journal of Social and Economic Sciences. 10(2): 69.

21. Çaykuş ET, Mutlu Çaykuş T. 2020. COVID-19 Pandemi Sürecinde Çocukların Psikolojik Dayanıklılığını Güçlendirme Yolları: Ailelere, Öğretmenlere ve Ruh Sağlığı Uzmanlarına Öneriler. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi (ASEAD)*. 7(5): 98.
22. Erol R. 2020. COVID-19 Enfeksiyonunun Çocuklar Üzerindeki Psikososyal Etkileri. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. (1): 110.
23. Koçak Z, Harmancı H. 2020. Covid- 19 Pandemi Sürecinde Ailede Ruh Sağlığı. *Karatay Sosyal Araştırmalar Dergisi*. (5): 194.
24. Bahar A, Çuhadar D, Bahar G. 2020. Covid-19 Pandemisi: Karantina ve İzolasyon Sürecinde Ruh Sağlığı. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 7(2): 42-48.
25. Ünal E, Atık D, Gözüyeşil E. 2021. Covid19 Pandemisi ve Kadınlar. *Haliç Üniv Sağ Bil Der*.4(1): 2.
26. Bekaroğlu E, Yılmaz T. 2020. COVID-19 ve psikolojik etkileri: Klinik psikoloji perspektifinden bir derleme. *Nesne Psikoloji Dergisi*. 8(18): 576. DOI: 10.7816/nesne-08-18-14.

**ÇOCUK SPORCULARDA AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI İLE FONKSİYONEL HAREKET  
KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ORAL AND DENTAL  
HEALTH AND FUNCTIONAL MOVEMENT QUALITY IN CHILD ATHLETES**

**Arş. Gör. Büşra MUSLU DİNÇ**

(Sunucu Yazar)

Selçuk University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Konya, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-0230-5241

**Prof. Dr. Gül TOSUN**

Selçuk University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Konya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-4844-8157

**ÖZET**

**Giriş:** Günümüzde, büyüme-gelişim çağındaki çocuklar için sportif faaliyetler, fiziksel ve ruhsal gelişim açısından yararlı bulunmaktadır. Beden sağlığının iyi olması, başarılı bir sportif performans için ön koşul olarak kabul edilmektedir. Beden sağlığının önemli bir parçasının da ağız ve diş sağlığı olduğu bilinmektedir. Geçmiş yıllarda şiddetli diş çürüğünün çocuklarda uyku, beslenme ve büyüme-gelişim üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve yaşam kalitesini negatif yönde etkilediği bildirilmiştir. Sportif aktiviteler, sporcu çocukların yaşamlarının bir parçası olduğundan bu durum hareket kalitelerini ve buna bağlı olarak sportif aktiviteler sırasındaki performanslarını olumsuz yönde etkileyebilir.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, sporcu çocuklarda DMFT (çürük, kayıp, dolgulu dişler) indeksi, Plak İndeksi ve Gingival İndeks kullanılarak ağız ve diş sağlığının değerlendirilmesi; Fonksiyonel Hareket Taraması (Functional Movement Screen)-(FMS) hareket analiz sistemi kullanılarak fonksiyonel hareket kalitesinin ölçülmesi ve elde edilen verilerle ağız ve diş sağlığı ile hareket kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

**Yöntem:** Bu çalışma, Konya ilinde düzenli olarak futbol antrenmanlarına katılan 11-15 yaş aralığındaki sağlıklı çocuklar ile yürütülmüştür. Katılımcıların ağız içi muayeneleri yapılarak; DMFT, Plak İndeksi ve Gingival İndeks skorları ile ağız ve diş sağlığı değerlendirilmiştir. Hareket sistemlerinin analizi için ise 'Derin Çömelme', 'Yüksek Adımlama', 'Çapraz Adımlama', 'Omuz Hareketliliği', 'Aktif Düz Bacak Kaldırma', 'Gövde Stabilizasyonu' ve 'Rotasyon Stabilitesi'nin değerlendirildiği FMS testleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen sporcu çocukların; mobilite, stabilite ve kompleks hareket paternlerini ölçen testler ile DMFT, Plak İndeksi ve Gingival İndeks skorlarının ortalaması arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

**Sonuç:** Çocuk diş hekimliği ve spor hekimliği alanlarını kapsayan bu çalışma, kendi alanında yapılmış ilk çalışmadır. Ağız ve diş sağlığı ile ilişkisi ortaya konan hareket sisteminin kalitesi, sporcu bireylerin sportif performans kalitesini etkilemesinin yanı sıra, yaralanmalardan korunması konusunda da önemli bir yere sahiptir. Bu çalışma, çocuk sporcuların sağlık durumu değerlendirilirken ağız ve diş sağlığı durumlarının göz ardı edilmemesi gerektiği gerçeğini ortaya koymuş ve ağız ve diş sağlığının genel sağlığın önemli bir parçası olduğu görüşünü desteklemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** ağız ve diş sağlığı, fonksiyonel hareket taraması, sporcu çocuklar

## ABSTRACT

**Introduction:** Today, sports activities are found beneficial for physical and mental development for children in their growth-development age. Good physical health is accepted as a prerequisite for a successful sportive performance. It is known that an important part of body health is oral and dental health. In the past years, it has been reported that severe tooth decay negatively affects on the quality of life. This situation may negatively affect the quality of movement of the child athletes and thus their performance during sports activities.

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the oral and dental health of athletes using DMFT, Plaque and Gingival Index; It is the measurement of functional movement quality by using the Functional Movement Screen (FMS) movement analysis system and examining the relationship between oral and dental health and movement quality with the obtained data.

**Methods:** This study was carried out with healthy children between the ages of 11-15 who regularly participate in football training in Konya. By making oral examinations of the participants; oral and dental health was evaluated with DMFT, Plaque and Gingival Index scores. For the analysis of the movement systems, FMS tests were used to evaluate the 'Deep Squat', 'Hurdle Step', 'In Line Lunge', 'Shoulder Mobility', 'Active Straight Leg Raise', 'Trunk Stability Push Up' and 'Rotary Stability'.

**Results:** Athlete children included in the study; a negative significant correlation was found between the tests measuring mobility, stability and complex movement patterns and the average of DMFT, Plaque and Gingival Index scores.

**Conclusion:** This study, which covers the fields of pediatric dentistry and sports medicine, is the first study in its field. The quality of the movement system, which is associated with oral and dental health, has an important place in protecting athletes from injuries as well as affecting the quality of sports performance.

**Keywords:** functional movement screen, oral and dental health, sports children



**ÇOCUK VE ADOLESAN OVER TÜMÖRLERİ; 134 OLGUDA HİSTOPATOLOJİK  
ÖZELLİKLER**

OVARIAN TUMORS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE; HISTOPATHOLOGICAL  
EVALUATION OF 134 CASES

**Dr. Öğretim Üyesi Gupse TURAN**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

(Sorumlu Yazar, ORCID ID: 0000-0002-4207-2833)

**ÖZET:**

**Amaç:** Çocuk ve adolesanlarda saptanan over tümörleri nadir görülmekle birlikte, bu yaş grubunun en sık jinekolojik tümörleridir. Gerek klinik ve histopatolojik özellikleri, gerekse tedavi yaklaşımlarındaki farklılıkları nedeniyle, erişkinlerde görülenlerden önemli farklılıklar gösterirler. Bu çalışmada, Anabilim Dalımızda son 15 yılda değerlendirilmiş çocuk ve adolesan over tümörlerinin patolojik özelliklerinin irdelenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** 2007-2021 yıllarında incelenerek, rapor edilen 20 yaşından küçük, over tümörü olgularının makroskopik, mikroskopik özellikleri yeniden değerlendirildi.

**Bulgular:** 134 olguyu içeren serimizde, germ hücreli tümörler en yüksek oranda (n=70, % 52.2) görülürken; epitelyal tümörler (n=58) % 43.3, seks-kord stromal tümörler (n=5) % 3.7, metastatik tümörler (n=1) %0.7 oranındaydı. Tüm histopatolojik alt tipler içerisinde malignite %8.2 oranında saptanırken; epitelyal malign tümör oranımız % 1.7'ydi. Çocukluk yaş grubunda (16 yaş altı) malignite oranı (9/81) % 11.1; adolesan yaş grubunda (16-20 yaş) (2/53) % 3.8'di. Çocuk olgularımızda, epitelyal tümör oranı (28/81) % 34.6 iken, 16 yaş üzerindeki olgularımızda (30/53) % 56.6 idi; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Germ hücreli tümör oranı 16 yaş altında %64.2 (52/81) iken, 16 yaş üstünde %33.9'du (18/53). Germ hücreli tümörlerin %87.1'i matür kistik teratomlardı; bu grupta malignite oranı % 12.9'du. Benign tümörlerde ortalama tümör çapı 92.6 mm, borderline tümörlerde 99.2 mm, malign olanlarda ise 122.7 mm'ydi (p=0.003). Kesit yüzeyi solid olan tümörlerin çoğu maligndi.

**Sonuç:** Çocukluk ve adolesan çağda görülen over tümörlerinin histopatolojik tipleri erişkin yaşlarda görülenlerden farklı dağılıma sahiptir. Over kitlelerinde genç hasta grubunda da önemli oranda malignite potansiyelinin bulunması nedeniyle, abdominopelvik kitle varlığında, ayrıntılı klinik ve patolojik değerlendirme gereklidir.

**Anahtar sözcükler:** Çocuk, adolesan, ergen, over, tümör, kanser.

**ABSTRACT:**

**Aim:** Ovarian tumors are the most common group among gynecological tumors seen in childhood and adolescence. Ovarian tumors of this age period differ significantly from those seen in adults in clinical and histopathological features, and also in treatment approaches. In this study, we aimed to examine the pathological features of pediatric and adolescent ovarian tumors which have been evaluated in our department in the last 15 years.

**Method:** The macroscopic, microscopic features of ovarian tumor cases younger than 20 years of age that were diagnosed in the years 2007-2021 were re-evaluated.

**Results:** While germ cell tumors were seen with the highest rate (n=70, 52.2%) in our series of 134 cases; epithelial tumors (n=58) were 43.3%, sex-cord stromal tumors (n=5) 3.7%, and metastatic tumors (n=1) 0.7%. While malignancy was detected in 8.2% of all histopathological subtypes; our epithelial malignant tumor rate was 1.7%. In the childhood age group (under 16 years of age), the malignancy rate was 11.1% (9/81); in the adolescent age group (16-20 years) it was 3.8% (2/53). While the epithelial tumor rate was 34.6% (28/81) in our pediatric cases, it was 56.6% (30/53) in our cases over the age of 16; the difference was statistically significant (p= 0.001). While the rate of germ cell tumors was 64.2% (52/81) under the age of 16, it was 33.9% (18/53) over the age of 16. 87.1% of germ cell tumors were mature cystic teratomas; the malignancy rate in this group was 12.9%. The mean tumor diameter was 92.6 mm in benign tumors, 99.2 mm in borderline tumors, and 122.7 mm in malignant tumors (p=0.003). Most tumors with solid cross-sectional surfaces were malignant

**Conclusion:** Histopathological types of ovarian tumors seen in childhood and adolescence have a different distribution than those seen in adulthood. A detailed clinical and pathological evaluation is required in the presence of an abdominopelvic mass, since ovarian masses also have a significant malignancy potential in the young patient group.

**Keywords:** Child, adolescent, ovary, tumor, cancer.

## ÇOCUKLARDA CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU: TANI VE TEDAVİDE LAPAROSKOPİNİN ÖNEMİ

Op.Dr.mehmet özgür KUZDAN

İstanbul Başakşehir şehir hastanesi Çocuk cerrahisi kliniği

ORCID NO: 0000-0003-0375-9760

**AMAÇ:** Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) tanı ve cerrahi tedavisinde laparoskopi artık yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İç genital bölgeyi araştırmak ve gonadları değerlendirmek ve cerrahi girişimin en önemli amaçlarıdır. Bu çalışmada laparoskopi yapılan olguların özellikleri ve sonuçları sunuldu.

**YÖNTEM:** Kliniğimizde 2016-2021 yılları arasında CGB nedeniyle takipte olup, laparoskopi yapılan 10 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, karyotip, ameliyat prosedürü ve histopatolojik sonuçlar analiz edildi.

**BULGULAR:** Toplam 10 hastaya tanısal ve terapötik laparoskopi uygulandı. Ortanca yaş 6 yaş (9 ay -17 yıl). Olguların Karyotipi; 6 olgu 46 xx ( 21 hidroksilaz eksikliği), 1 olgu 47 xyy(süper erkek), 3 olgu 46 xy (testiküler feminizasyon). Tekrarlayan epididimit atağıyla gelen 2 hastaya utrikulus eksizyonu, 1 hastaya utrikulus eksizyonu ve sağ gonadektomi,1 hastaya fibrotik uterus ,tuba ve gonad yapılarının eksizyonu,3 hastaya nubbin eksizyonu,1 hastaya gonadopeksi ,2 hastada gonad biyopsisi yapıldı. Histopatolojik tanıda 2 hastada sağ gonadda mülleryen ve wolfyen yapılar birlikte, 2 olguda germ hücreli tümör rapor edildi.

**SONUÇ:** Cinsiyet gelişim bozukluğu hastalarının tanı ve tedavisinde laparoskopi, kompleks gonadal durum veya mülleryen kanal anomalisi için tanı ve tedavi stratejisi geliştirmeye yardımcı olmaktadır. Terapötik laparoskopi ise başta karına uzanımlı utrikulus olgularında olmak üzere malign potansiyeli olan gonadların çıkarılması için oldukça konforlu bir seçenektir.

**Anahtar kelimeler:** cinsiyet gelişimi, çocuk, laparoskopi

## DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT IN CHILDREN: THE IMPORTANCE OF LAPAROSCOPY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

**OBJECTIVE:** Laparoscopy has been widely used in the diagnosis and surgical treatment of disorders of sex development (DSD). Exploring the internal genital area and evaluating the gonads are the most important goals of surgical intervention. This study, the characteristics and results of laparoscopy adherent DSD cases were presented.

**METHOD:** Between 2016-2021, 10 patients who were followed up in our clinic for DSD and underwent laparoscopy were evaluated retrospectively. Age, karyotype, surgical procedure, and histopathological results were evaluated.

**RESULTS:** A total of 10 patients underwent diagnostic and therapeutic laparoscopy. Median age 6 years (9 months -17 years). Karyotype of the cases 6 cases; 46xx (21 hydroxylase deficiency), 1 case 47 xyy (super male), 3 cases 46 xy (testicular feminization). Utricle excision in 2 patients, utriculus excision and right gonadectomy in 1 patient, fibrotic uterus in 1 patient Excision of tuba and gonad structures, nubbin excision in 3 patients, gonadopexy in 1 patient, and gonadal biopsy in 2 patients. In the histopathological diagnosis, both müllerian and wolffian structures in the right gonad in 2 patients and germ cell tumors in 2 patients were reported.

**CONCLUSION:** Laparoscopy in the diagnosis and treatment of DSD patients helps to develop a treatment strategy for complex gonadal condition or müllerian duct anomaly. Therapeutic laparoscopy, on the other hand, is a very comfortable option for the removal of gonads with malignant potential, especially in cases of utriculus extending to the abdomen.

**KEYWORDS:** sex development, laparoscopy, children

**DART TUTUM ÖLÇEĞİ (DTÖ): GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI**  
**DART ATTITUDE SCALE (DAS): VALIDITY AND RELIABILITY STUDY**

**Prof. Dr. Fatma ÇELİK KAYAPINAR**

Prof. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi, Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor Bilimleri  
Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0002-2159-1706

**Ergün MUTLU**

Öğretmen, İzmir Bayraklı Talatpaşa Ortaokulu, ORCID: 0000-0002-2159-1706

**ÖZET**

Bu araştırmada Dart sporuna ilişkin tutum ölçeğinin geçerli ve güvenilir olarak geliştirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma, aktif lisanslı 263 Dart sporcusu üzerinde yürütülmüştür. Form maddelerini belirlemek için ilk deneme formunda 41 madde ortaya çıkmıştır. Açıklayıcı Faktör Analizi sonucunda, toplam varyansın % 41,452'ini açıklayan, 30 madde ve 3 alt boyuttan oluşan bir ölçek elde edilmiştir. Alt boyutlar; Öz gelişim, stres ve ilgi olarak adlandırılmıştır. Çalışmada, KMY değeri 0,875, değişkenlerin faktör analizi için uygunluğunun bir göstergesidir. Ölçekte yer alan faktör yük değerleri; 0.254 ile 0.748 arasında, faktör gücünü yeterince açıkladığı kabul edilmiştir. Ölçeğin güvenilirliği iç tutarlılık katsayısı ve test tekrar test yöntemiyle incelenmiş, hesaplanan güvenilirlik katsayılarının kabul edilebilir sınırlar içerisinde yer aldığı belirlenmiştir. Madde analizi sonucunda ölçekte yer alan maddelerin tamamının ayırt edici olduğu ortaya koyulmuştur. Sonuç olarak; Dart İlişkin Tutum Ölçeği (DTÖ)'nin Dart sporcuları için geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Dart, dart sporuna ilişkin tutum, tutum, ölçek geliştirme

**ABSTRACT**

In this study, it was aimed to develop the attitude scale regarding Dart sports as valid and reliable. The research was carried out on 263 Dart athletes with active licenses. In order to determine the form items, 41 items appeared in the first trial form. As a result of the Explanatory Factor Analysis, a scale consisting of 30 items and 3 sub-dimensions was obtained, which explained 41,452% of the total variance. Sub dimensions; Self-development is called stress and attention. In the study, KMO value 0.875 is an indicator of the suitability of variables for factor analysis. Factor load values in the scale; Between 0.254 and 0.748, it was assumed to adequately explain factor power. The reliability of the scale was examined by the internal consistency coefficient and test-retest method, and it was determined that the calculated reliability coefficients were within the acceptable limits. As a result of the item analysis, it was revealed that all of the items in the scale were distinctive. As a result; It has been determined that the Dart Attitude Scale (DAS) is a valid and reliable measurement tool for Dart athletes.

**Keywords:** Dart, attitude for dart, attitude, scale development

## 1.GİRİŞ

Tutum; bireyi belirli durumlar, nesnelere ve canlılar karşısında belli davranışlar sergilemeye iten öğrenilmiş eğilimler olarak tanımlanmaktadır. (Demirel ve Ün, 1987). Kelime kökeni Latince'den gelen tutum, harekete hazır manasına gelmektedir (Arkonaç, 2001). Tutumun ölçülmesi görüşmeler, gözlem, öz değerlendirme ve dereceleme ölçekleri ile gerçekleşir. Davranışın doğrudan gözlenmesi etkin bir yöntem olmasına bazı durumlarda da dolaylı yoldan ölçülmek zorunda kalınır. (Demirhan ve Altay, 2001). Branşa özgü tutum ölçeklerine ulaşmak için literatür taraması yapıldığında Basketbola Tutum Ölçeği (Öncü vd., 2012), Güreş Sporuna Yönelik Guttman Tutum Ölçeği Geliştirilmesi (Bardakçı ve Caz, 2018), Yağlı Güreşlere Yönelik Tutum Ölçeği (Güven ve Öncü, 2006) ve Futbol Tutum Ölçeği (Öncü ve Güven, 2007) olduğu bulunmuştur.

Türkiye Bocce, Bowling ve Dart Federasyonu 18 Ekim 2004 tarihli Merkez Denetleme Kurulu kararı ile kurulmuştur. Daha önceki yıllarda Beyzbol, avcılık ve atıcılık, herkes için spor gibi federasyonların adı altında olan Bocce, bowling ve dart branşları bu karar ile birlikte kendi ismiyle bir federasyona sahip olmuştur ([www.tbddf.gov.tr/tarihce](http://www.tbddf.gov.tr/tarihce)).

Dart sporunun ilk olarak 1500'lü yıllarda ortaya çıktığı, bugün oyun formuna ise 19 yüzyıl'da ulaştığı bilinmektedir. İlk kez düzenli yarışmalar yapılması aşamaları ise 20 yüzyıldadır. Dart sporu dünyada, özellikle 1970'lerden itibaren hızla gelişen bir spor dalı olarak bilinmektedir. Dart sporunun ekonomik ve malzeme ulaşımı açısından pratik oluşu bu sporu cazip kılmaktadır. Ayrıca her yaşta herkese hitap eden Dart sporunun, bedensel engelliler ve diğer bazı engel türlerine sahip bireyler tarafından da yapılabilir oluşu bu sporu yapan kitleyi her geçen gün artırmaktadır. ([www.tbddf.gov.tr/dart\\_1](http://www.tbddf.gov.tr/dart_1)) 63 ülkenin üye olduğu ve birçok yarışmayı düzenleyen Dünya Dart Federasyonu 2006 yılı içerisinde Uluslararası Olimpiyat Komitesi'ne başvurarak yeni bir sürece girmiştir. ([www.tbddf.gov.tr/dart\\_1](http://www.tbddf.gov.tr/dart_1)) Siyasi, ırksal ve kar amaçlı olmayan Dünya Dart Federasyonu (WDF) 1976 yılında kurulmuştur. Dünya Dart Federasyonu, Dünya Kupası, Amerika Kupası Asya-Pasifik Kupası ve Avrupa Kupasını düzenlemektedir ([www.dartswdf.com/federation/about-wdf/](http://www.dartswdf.com/federation/about-wdf/)). Elektronik Dart Federasyonu'nun ilk kuruluş toplantısı 13 Mart 1995'te Naters, İsviçre'de yapıldı. İlk Avrupa Şampiyonası 1996'da İsviçre'nin Brig kentinde yapıldı. Bugün Elektronik Dart Federasyonu'na üye sporcu sayısı 200.000'den fazla oyuncuya ulaşmıştır. Elektronik Dart için 8 Haziran 2007'de Prag'da Uluslararası Dart Federasyonu'na bağlandı. <http://www.edu-dart.eu/edu/index.html>

## 2.TÜRKİYE'DE DART

Dart sporu, 2000 yılında Gençlik Spor Genel Müdürlüğü tarafından alınan bir karar Atıcılık ve Avcılık federasyonuna bağlanarak ilk kez resmi bir spor branşı olmuştur. 2004 yılında ise Bocce Bowling ve Dart Federasyonu'nun kurulmasıyla birlikte, Dart branşı kendi ismiyle bir federasyona sahip olmuştur. 2006 yılında ise Dart branşına idari ve mali bağımsızlık verilerek bu spor adına önemli bir gelişmeye imza atılmıştır. Türkiye Bocce Bowling ve Dart Federasyonu, 16 Ekim 2006 tarihinde Dünya Dart Federasyonuna tam üye olmuştur. Türk Milli Takımı, 2006 yılında ilk kez Avrupa şampiyonasında yer almış, 2007'de ilk kez Dünya Şampiyonasında yarışmıştır. 2008 yılında Federasyonun 2. Genel Kurulunda ise Elektronik Dart branşının Federasyona bağlanması kararı alınmış ve 2009'dan itibaren milli takımlarımız elektronik Dart disiplini de yarışmaya başlamıştır. ([www.tbddf.gov.tr/dart\\_1](http://www.tbddf.gov.tr/dart_1))

### 3.DART'IN ÖZELLİKLERİ

Dart sporunda karar verme, planlama, sorumluluk, stres ve stres yönetimi gibi bilişsel beceriler yoğun bir şekilde yer almaktadır. Bilişsel becerilerin bu yoğunluğu nedeniyle Dart sporu, Satranç sporuna benzetilmektedir. Sayısal zekaya olan katkıları bilimsel çalışmalarla desteklenen Dart sporu, Avrupa'nın bir çok ülkesinde ilkokullarda ders olarak okutulmaktadır. Dart, bir çok rekreasyon alanında, gençlik ve spor merkezlerinde insanların kaliteli vakit geçirmek için kullandıkları bir spor dalıdır. Dart sporu, Çelik uçlu oynanabilen klasik dart ve plastik uçlu oklarla oynanabilen Elektronik Dart olmak üzere ikiye ayrılır. Dart tahtasında 20 sayı pastası olup, bu sayılar rastgele ve yanyana sıralanmıştır. Her sayı pastasının içinde tek katı, iki katı ve üç katı olan farklı renklerle boyanmış sayı alanları vardır. Dart tahtasının merkez bölümünde yeşil olarak renklendirilen bölüm 25 puan, kırmızı olarak renklendirilen bölüm 50 puandır. Dart oyun; 301, 501, 701 gibi sayılardan ve eksilerek sıfıra ulaşmak amacıyla oynanır. Bir oyunu kazanmak için ise en dış bölgedeki iki katı alan vurulmalıdır. Bu çıkış yapmak olarak adlandırılır. Dart çemberinin iç merkezi yerden 1,73m. yüksekliğinde ve Dart tahtası ile atış çizgisi arası ise 2,37m. mesafededir. Dart tahtasının çapı 45 cm'dir (www.tbddf.gov.tr/dart\_1).

### 4.ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmanın çalışma grubunu, 10-64 yaş arasında lisanslı olarak dart oynayanlar oluşturmuştur. Çalışmamızın araştırma grubunu, basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile belirlenen ve gönüllü olarak katılan 263 amatör ve profesyonel dart sporcusu oluşturmuştur. Katılımcıların %44,1'i Kadın, %55,9'u erkektir. Çalışma grubu "madde sayısının en az beş katı olmalıdır" (Tavşancıl, 2006) ifadesi dikkate alınarak belirlenmiştir. Araştırmamıza katılan dart sporcularının 174 tanesi (%66,1) 18 yaş ve altı, 89 tanesi (%33,9) 19 yaş ve üstü olarak karşımıza çıkmıştır. Yaş ortalamaları ise yaklaşık 21,5'dir. Örneklem grubunun %43,3'ü İzmir'de, %10,3'ü Ankara'da, %9,9'u Denizli'de, %8'i Aydın'da, %5,7'si Edirne'de, %4,6'sı Antalya'da %4,2'si Eskişehir'de ve %14'ü ise diğer şehirlerde bulunmaktadır.

#### 4.1. Ölçeğin Geliştirme Süreci

Ölçme aracının geliştirilme aşamasında, örneklem grubunda bulunan ve tesadüfi olarak seçilen 50 Dart sporcusuna açık uçlu sorular sorulmuştur. Sorulmuş olan sorulara göre katılımcılardan konuya ilişkin görüşlerini cevaplamaları istenmiştir. Elde edilen yanıtlardan tutum konusu ile ilgili olduğu düşünülen ifadeler anket çalışmamıza eklenmiş ve taslak formunu oluşturmuşlardır. Oluşturulan taslak formu, konuda uzman öğretim elemanlarının görüş ve değerlendirilmelerine sunulmuş ve daha önce farklı branşlarda yapılan tutum ölçeklerinin maddeleri incelenerek karşılaştırma yapılmıştır.

DTÖ başlangıçta 41 maddeden oluşmuştur. Fakat uzman görüşleri ve yapılan istatistiksel analizler doğrultusunda madde sayısı 30'a düşürülmüştür. Ölçekte "(1) Kesinlikle katılmıyorum", "(2) Katılmıyorum", "(3) Kararsızım", "(4) Katılıyorum", "(5) Tamamen katılıyorum" olmak üzere 5'li derecelendirme kullanılmıştır. Olumsuz ifadeler ise tersi kodlama ile puanlanmıştır.

#### 4.2. Verilerin Analizi

Toplamda 263 dart sporcusuna uygulanan DTÖ'den elde edilen verilerin geçerlilik ve güvenilirlik analizleri, SPSS 22 programında yapılmış ve faktör analizine uygunluğunu



belirlemek amacıyla, Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ve Barlett Sphericity testi yapılmıştır. Faktör analizi, değişkenler arasındaki ilişki için ön koşuldur. Bu çalışmada 0,875 KMO değeri, değişkenlerin faktör analizi için uygun olduğunu göstermektedir. Ölçeğe dahil edilen faktör yük değerleri ise; 0,254 ile 0,748 arasında olduğu ve faktör yükünü yeterince açıkladığı kabul edilmiştir. Ölçeğin toplam varyansı %41,452 olarak bulunmuştur. Maddeler arası görüntü karşıtı korelasyon değerleri ise 0,622 ile 0,933 arasında değişmektedir. Faktör analizi sonucunda çoklu oranlar 0,25 olarak ayarlanmış ve toplam 3 boyut oluşturulmuştur. Ölçek 24 olumlu 6 olumsuz maddeden oluşmaktadır. Boyutlar; öz gelişim (22 madde), stres (6 madde), ilgi (2 Madde), olarak adlandırılmıştır. Boyutların güvenilirlik kat sayıları ise 0,565 ile 0,910 arasında değişirken genel güvenilirlik katsayısı 0,873 olarak belirlenmiştir.

**Tablo 1:** Dart Tutum Ölçeği (DTÖ) Faktör Analizi Sonuçları

Faktör Adı	Maddeler	FACTOR WEIGHT	ANTI IMAGE CORRALETION	Explanation of factor (%)	Dimensions of safety
Öz gelişim	Dart sporu yapmak bana kendimi özel hissettirir.	,728	,933	27,556	,910
	Dart sporunda başarılı olmaya yönelik hayaller kurarım.	,719	,903		
	Dart özgüvenimi geliştirdi.	,718	,929		
	Dart sporu bana huzur verir.	,694	,887		
	Dart sporu bana bir şeyleri başarabildiğimi hissettirir.	,691	,899		
	Dart sayesinde hızlı düşünebiliyorum.	,670	,921		
	Dart tanınırlığımı artırıyor.	,658	,927		
	Dart esnasında kendimi güçlü hissediyorum.	,658	,927		
	Dart sayesinde sorumluluk duygum gelişti.	,641	,916		
	Türkiye'deki üst düzey dart sporcularını takip ederim.	,602	,852		
	Medyada Dart ile ilgili haberleri takip ederim.	,598	,859		
	Dart oynarken takım arkadaşlarımın yanımda olması bana güven verir.	,597	,915		
	Dart organizasyonlarında yeni kişilerle tanışmak beni mutlu eder.	,590	,842		
	Dart sporu ile ilgili bilgi ve gelişmeleri yakın çevremle paylaşıyorum.	,588	,918		
	Ailemin dart kariyerimi desteklemesi beni motive ediyor.	,545	,882		
	Dart sporu sayesinde daha sabırlı biriyim.	,517	,850		
	Dart sporunda takımdaşlık-kardeşlik duyguları hissedirim.	,510	,876		
	Dart sporu yapmak beni dinlendiriyor.	,495	,854		
	Dart puan hesaplamaları bana keyif veriyor.	,494	,885		
	Dart oynamayı seviyorum.	,461	,827		
	Dart esnasında zaman hızla akıp gider.	,435	,848		
	Kendimden güçlü rakipleri mağlup edince keyif alıyorum.	,254	,776		
Stres	Dart maçı esnasında gergin olurum.	,748	,704	8,844	,679
	Tanımadığım kişilerle dart maçı yapmak beni strese sokar.	,619	,742		
	Kalabalık ortamlarda dart sporu yapmak beni rahatsız eder.	,567	,697		
	Dartta istediğim sonucu alamayınca sinirleniyorum.	,547	,634		
	Ailem şehir dışı müsabakaları olduğunda tedirgin oluyor.	,525	,622		

	Uzun saatler dart antrenmanı yapmak bana acı verir.	,430	,812		
İlgi	Dart sporu bende merak uyandırır.	,561	,860	5,052	,565
	Dart sporu yaparken heyecanlanırım.	,560	,742		
<b>TOTAL DESCRIPTION OF THE VARIANCE: 41,452</b> <b>KMO Scale Validity: 0,875</b> <b>Bartlett Sphericity Test Chi Square: 2910,638</b> <b>Sd: 435 P &lt;0.001</b> <b>Reliability:0.873</b>					

DTÖ'den en düşük 54 puan ve en yüksek 126 puan elde edilebilir. Ölçekten daha yüksek puanlar; ölçeği dolduran bireylerin dart sporuna karşı yüksek, düşük puanlara sahip olanların dart sporuna karşı düşük tutuma sahip oldukları ortaya çıkacaktır. DTÖ, tüm yaş kategorilerinden tüm dart sporcuları için geliştirilmiştir.

### KAYNAKÇA

1. Arkonaç, S.A. (2001). Sosyal psikoloji. Değiştirilmiş ve genişletilmiş 2.baskı, İstanbul: Alfa Basım Yayım Dağıtım
2. Bardakçı S. ve Caz Ç., Güreş Sporuna Yönelik Guttman Tutum Ölçeği Geliştirilmesi, ISAS 2018-Winter, Samsun, Türkiye
3. Demirel, Ö. ve Ün, K. (1987), Ankara: Şafak Matbaası
4. Demirhan, G. & Altay, F. (2001). Lise Birinci Sınıf Öğrencilerinin Beden Eğitimi ve Spora İlişkin Tutum Ölçeği II, Spor Bilimleri Dergisi, 12(2), 9-20.
5. Güven, Ö., ve Öncü, E. (2006). Yağlı güreşlere yönelik tutum ölçeğinin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. 9.Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi
6. Öncü, E., Gürbüz, B. & Tunçkol, H.M. (2012). Basketbol tutum ölçeğinin geliştirilmesi, International Journal of Human Sciences [Online]. (9)2, 126 – 140
7. Öncü, E., ve Güven, Ö. (2007). Futbola yönelik tutum ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Fenerbahçe Spor Kulübü 100.Yıl Spor ve Bilim Kongresi
8. Tavşancıl, E. (2006). Tutumların Ölçülmesi ve SPSS ile Veri Analizi. Ankara: Nobel
9. [www.dartswdf.com/federation/about-wdf/](http://www.dartswdf.com/federation/about-wdf/) (Erişi Tarihi: 06.07.2020)
10. [www.edu-dart.eu/edu/index.html](http://www.edu-dart.eu/edu/index.html) (Erişi Tarihi: 06.07.2020)
11. [www.tbbdf.gov.tr/dart\\_1](http://www.tbbdf.gov.tr/dart_1) (Erişi Tarihi: 06.07.2020)
12. [www.tbbdf.gov.tr/tarihce](http://www.tbbdf.gov.tr/tarihce) (Erişi Tarihi: 06.07.2020)

**DART TUTUM ÖLÇEĞİ**

Sayı	Maddeler	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen Katılıyorum
1	Dart sporu yapmak bana kendimi özel hissettirir.					
2	Dart sporunda başarılı olmaya yönelik hayaller kurarım.					
3	Dart özgüvenimi geliştirdi.					
4	Dart sporu bana huzur verir.					
5	Dart sporu bana bir şeyleri başarabildiğimi hissettirir.					
6	Dart sayesinde hızlı düşünebiliyorum.					
7	Dart tanınırlığımı artırıyor.					
8	Dart esnasında kendimi güçlü hissediyorum.					
9	Dart sayesinde sorumluluk duygum gelişti.					
10	Türkiye'deki üst düzey dart sporcularını takip ederim.					
11	Medyada Dart ile ilgili haberleri takip ederim.					
12	Dart oynarken takım arkadaşlarımla yanımda olması bana güven verir.					
13	Dart organizasyonlarında yeni kişilerle tanışmak beni mutlu eder.					
14	Dart sporu ile ilgili bilgi ve gelişmeleri yakın çevremle paylaşıyorum.					
15	Ailemin dart kariyerimi desteklemesi beni motive ediyor.					
16	Dart sporu sayesinde daha sabırlı biriyim.					
17	Dart sporunda takımdaşlık-kardeşlik duyguları hissedirim.					
18	Dart sporu yapmak beni dinlendiriyor.					
19	Dart puan hesaplamaları bana keyif veriyor.					
20	Dart oynamayı seviyorum.					
21	Dart esnasında zaman hızla akıp gider.					
22	Kendimden güçlü rakipleri mağlup edince keyif alıyorum.					
23	Dart maçı esnasında gergin olurum.					
24	Tanımadığım kişilerle dart maçı yapmak beni strese sokar.					
25	Kalabalık ortamlarda dart sporu yapmak beni rahatsız eder.					
26	Dartta istediğim sonucu alamayınca sinirleniyorum.					
27	Ailem şehir dışı müsabakaları olduğunda tedirgin oluyor.					
28	Uzun saatler dart antrenmanı yapmak bana acı verir.					
29	Dart sporu bende merak uyandırır.					
30	Dart sporu yaparken heyecanlanırım.					

1-22 arası maddeler öz gelişim alt boyutunda, 23-28 arası maddeler stres alt boyutunda ve 29-30 arası maddeler ilgi alt boyutunda yer almaktadır.

23, 24, 25, 26, 27, 28 numaralı maddeler ise tersine kodlama ile puanlanmalıdır.

**DENTAL INFECTIONS AND METABOLIC DISEASES**

**Christiana Madjova<sup>1</sup>**

**Simeon Chokanov<sup>1</sup>**

**Mario Milkov<sup>2</sup>**

Department of Conservative Dentistry and oral pathology<sup>1</sup>  
Department of Dental Materials Science and Propaedeutics of Prosthetic Dental Medicine<sup>2</sup>  
Faculty of Dental Medicine, Medical University – Varna, Bulgaria

**OBJECTIVE:** The relationship between diseases with metabolic disorders and the condition of the oral cavity is carried out through different types of homeostasis (metabolic, immunological, etc.), disorders of which lead to various diseases of the whole body and the oral cavity. In recent decades, the relationship between oral pathology and the manifestations of modern metabolic diseases has been studied rapidly.

**The aim** of the study is to analyze dental infections in patients with diabetes mellitus (DM).

**METHODS:** This study population consisted of diabetic individuals aged 10 to 65 years (N = 235) and non-diabetic individuals aged 10 to 64 years old (N = 118).

**RESULTS:** In patients with metabolic diseases such as obesity and diabetes mellitus we observed salivary gland dysfunction; fungal infections, dental decay and delayed healing; taste impairment, cheilitis, mucosal drying, change in the normal oral flora. Additional factors that affect dental health are oral hygiene habits, socioeconomic status, smoking, age and gender, healthy lifestyle. In older patients we observed periodontal disease, increased levels of circulating inflammatory markers and oxidative stress. This persistent inflammatory condition that occurs in these patients destroys periodontal tissue.

**CONCLUSIONS:** Identifying problems related to metabolic diseases offers benefits to both dentists and patients. Thus, oral health providers will assess dental health and offer adequate treatment, as well as improvement of oral hygiene habits.

**KEY WORDS:** dental infections, caries, periodontal diseases, metabolic diseases, metabolic syndrome, diabetes mellitus

**OBJECTIVE:**

Metabolic diseases are a group of diseases in which there are deviations and disturbances in metabolic functions, very often with the absence or deficiencies of some substances (like enzymes) or the excess of others. Such diseases are diabetes mellitus with impaired glucose regulation, obesity, hypertension, and dyslipidemia. The relationship between diseases with metabolic disorders and the condition of the oral cavity is carried out through different types of homeostasis (metabolic, immunological, etc.), disorders of which lead to various diseases of the whole body and the oral cavity. Recently, more and more attention is paid to the diagnosis and treatment of combined pathology (1-9).

Diabetes mellitus is one of the metabolic diseases, which is characterized by a change in carbohydrate, lipid and protein metabolism, leading to absolute or severe insulin deficiency. This may be due to autoimmune destruction of the insulin-producing pancreatic beta cells (type 1 or insulin-dependent diabetes mellitus), or damage to the cells' sensitivity to insulin (type 2 or non-insulin-dependent diabetes mellitus) (10).

The relationship between a number of diseases and changes in the oral cavity in patients with diabetes is two-way. On the one hand, hyperglycemia leads to deterioration of oral hygiene and health, and on the other - periodontitis has been identified by many authors as a possible risk factor for poor metabolic control in patients with diabetes. Common oral manifestations of diabetes also lead to more frequent use of dental care (11,12).

The aim of the study is to analyze dental infections in patients with diabetes mellitus (DM).

**METHODS:**

This survey was conducted between 2014 and 2021 in Medical University "Prof. D-r Paraskev Stoyanov". This study population consisted of diabetic individuals aged 10 to 65 years (N = 235) and non-diabetic individuals aged 10 to 64 years old (N = 118). All of the patients with diabetes are from University Hospital "St. Marina" – Varna and Diagnostic Consultative Center "St. Marina" – Varna. People from control group are from private practice. Prior to the survey, all of them signed informed consent and completed an anonymous survey.

All participants met the criteria, to be included in the study. They should be:

- in good general health
- without other concomitant diseases that would complicate oral pathology

- not to be on antibiotic therapy in the previous 3 months
- not to be on anti-inflammatory therapy for a month before
- no infectious disease (both during the study period and at least 2 weeks before)
- lack of autoimmune disease
- have not undergone surgery in the last 1 year
- Lack of regular medication (except Insulin)
- Lack of data on pregnancy in women

**RESULTS:**

For registration of dental caries, we used DMFT/dmft index. All of the patients were examined.

*Table.1 DMFT/dmft index in patients with diabetes and healthy controls.*

Index	Children with type 1 diabetes mellitus		Adults with diabetes		Children - healthy controls		Adults - healthy controls	
	Girls	Boys	Women	Men	Girls	Boys	Women	Men
<b>DMFT</b>	<b>3.9</b>	<b>3.5</b>	<b>12.8</b>	<b>13.1</b>	<b>3.7</b>	<b>3.8</b>	<b>8.7</b>	<b>7.9</b>
<b>dmft</b>	<b>4.0</b>	<b>3.9</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>3.9</b>	<b>3.4</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

There was no statistically significant difference in the incidence of caries between the different groups in children (10-18 years old). In adult patients with existing teeth, we determined the also DMFT index. Its average value was 12.95. Index were significantly higher than in healthy controls. The data are summarized in Table 1.

Assessment of gingival and periodontal status was performed using the Papilla bleeding index (PBI). The percentage of PBI reveals the prevalence and presence of gingival inflammation in the study groups. Data is shown in table 2.

Table.1 PBI index in patients with diabetes and healthy controls.

Index	Children with type 1 diabetes mellitus	Adults with diabetes	Children - healthy controls	Adults - healthy controls
PBI	37,5 %	64,5%	7,66 %	42,6%



Figure 1. 17-year-old patient with gingival inflammation, dental plaque and tartar, diabetes



Fig.48. 17-year-old patient with angular cheilitis, diabetes



**DISCUSSION:**

The results of many studies, including our, show that people with diabetes have much more common oral complications than healthy individuals (12-19).

Today, periodontitis is considered to be one of the systemic complications of diabetes, although it has a strong association with cell-altered immunity, glycation of periodontal tissues, vascular damage to the periodontium, increased proteolysis and osteolysis of periodontal structures, leading to increased -inflammatory cytokines, defective regeneration of collagen structures and quantitative increase of periodontal bacterial pathogens (20-24)

In patients with metabolic diseases such as obesity and diabetes mellitus we observed salivary gland dysfunction; fungal infections, dental decay and delayed healing; taste impairment, cheilitis, mucosal drying, change in the normal oral flora. Additional factors that affect dental health are oral hygiene habits, socioeconomic status, smoking, age and gender, healthy lifestyle. In older patients we observed periodontal disease, increased levels of circulating inflammatory markers and oxidative stress. This persistent inflammatory condition that occurs in these patients destroys periodontal tissue.

In the study, we examined patients with candida for bad habits, burning sensation, difficulty swallowing, dry mouth, bitter taste, pain and oral hygiene habits. In patients with diabetes, we found more male smokers, as well as the fact that girls are more likely to brush their tongues. The confirmatory finding of our studies for representatives of Candida in the oral mucosa of patients with diabetes mellitus corresponds to the data from the literature.

Dental pathology in diabetic is quite diverse:

- periodontitis
- caries
- premature tooth loss
- unsatisfactory oral hygiene
- xerostomia
- hyposalivation
- increased risk of infections and soft tissue complications
- fungal infections, caused by Candida and others
- change in taste (dysgeusia)
- delayed wound healing and mucosal defects

- burning mouth syndrome (BMS)
- lichen planus and lichenoid reactions

The most important risk factor in diabetics with a negative impact on their oral pathology is poor glycemic control (HbA1c - 8.9%) and frequent episodes of hyperglycemia. Poor oral hygiene and dental plaque are predisposing factors for periodontal disease, as in patients with diabetes of all ages. This requires early active prevention and treatment to improve glycemic control and improve the quality of life of patients.

According to our study, maintaining good oral health is associated with good control of diabetes. Patients who neglect their oral health do not maintain a healthy lifestyle, and lifestyle affects their overall health.

### **CONCLUSIONS:**

Identifying problems related to metabolic diseases offers benefits to both dentists and patients. Thus, oral health providers will assess dental health and offer adequate treatment, as well as improvement of oral hygiene habits.

The good quality of life of patients is identified with good control of diabetes, i.e. good glycemic control should be maintained and complications should be prevented.

### **BIBLIOGRAPHY:**

1. *Есаян ЛК. Клинико-биохимические показатели среды полости рта у больных сахарным диабетом*
2. *Ибрагимов Т.И. Стоматологическая реабилитация больных при нарушениях метаболизма и регионарного кровотока, обусловленных соматическими заболеваниями. Рос. стоматол. Журнала, 2002, № 1, 12-14.*
3. *Носков. В.Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2008; № 6; 14-17*
4. *Логинова Н.К., Воложин А.И. Патофизиология пародонта: Учебно-метод. пособие. Медицина, 1995, 80 с.*
5. *Максимовская Л.Н. Применение препаратов метаболического действия в комплексном лечении генерализованного пародонтита. Клин. стоматология, 1999, 3,40-3*
6. *Митронин А.В. Клинико-иммунологическая характеристика больных с хроническими одонтогенными очагами инфекции на фоне соматической патологии. «Современные*

- аспекты профилактики и лечения стоматологических заболеваний», Москва, 2000, 118-120
7. Оганян ЭС. Состояние пародонта у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (клинико-лабораторное исследование). Автореф. Дисс. Канд. Мед. Наук, Москва, 2001
  8. Bartold PM, Marshall RI, Georgiu T et al. Заболевания пародонта и здоровье. *Пародонтология*. 2003; No 3; 3-9
  9. Faria A.M., Weiner H.L. Oral Tolerance. *Immunological Reviews*. 2005. August; Volume 206, Issue 1, pages 232–259
  10. VERNILLO, A. T. (2003). Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association*, 134, 24S–33S.
  11. Lamster I.B., Lalla Ev., Borgnakke W.S., Taylor G. The Relationship Between Oral Health and Diabetes Mellitus. *Journal of the American Dental Association*. 2008, October, 139, (Suppl 5): 19S-24S
  12. Jones RB, Mc Callum RM, Kay EJ, Kirkin V, Mc Donald P: Oral health and oral health behavior in a population of diabetic outpatient clinic attenders. *Community Dent Oral Epidemiol* 20: 204-07, 1992
  13. Glavind L, Lund B, Loe H: The relationship between periodontal state and diabetes duration, insulin dosage and retinal changes. *J Periodontol* 39: 341-47, 1968
  14. Ervasti T, Knuutila M, Pohjamo L, Haukipuro K: Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol* 56:154-57, 1985
  15. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. PHS publ. no. 90-1054, 1990
  16. Kirk JM, Kinirons MJ: Dental health of young insulin dependent diabetic subjects in Northern Ireland. *Community Dent Health* 8:335-41, 1991
  17. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13: 836-40.
  18. Rylander H, Ramberg P, Blohme G, Lindhe J: Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J Clin Periodontol* 14: 38-43, 1987
  19. Timonen, P., Niskanen, M., Suominen-Taipale, L., Jula, A., Knuutila, M., & Ylöstalo, P. (2010). Metabolic Syndrome, Periodontal Infection, and Dental Caries. *Journal of Dental Research*, 89(10), 1068–1073
  20. Anil S, Remani P, Vijayakumar T, Hari S: Cell-mediated and humoral immune response in diabetic patients with periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70:44-48, 1990
  21. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med*. 2005; 83: 876–86. Review.

22. Preshaw, P.M., Alba, A.L., Herrera, D. et al. *Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia* 55, 21–31 (2012)
23. Iacopino A. *Periodontitis and Diabetes Interrelationships: Role of Inflammation. Ann Periodontol* 2001;6:125-137
24. Preshaw, P., Bissett, S. *Periodontitis and diabetes. Br Dent J* 227, 577–584 (2019)

**CURCUMIN AND VITAMIN D: EFFECTS ON OXIDATIVE DAMAGE**  
**KURKUMİN VE D VİTAMİNİ: OKSİDATİF HASAR ÜZERİNDEKİ ETKİLER**

**Derya TETİK**

MSc.Student , Dietician, Gazi University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry,  
ORCID NO: 0000-0002-9174-5686

**Burcu BABA**

Assist. Prof., Yüksek İhtisas University, Faculty of Medicine, Department of Medical  
ORCID NO: 0000-0003-0994-3577

**Attila İŞGÖREN**

Specialist Veterinarian, Ankara University, Faculty of Medicine, Experimental Animal  
Growing and Research Laboratory ORCID NO: 0000-0002-3647-0835

**Aysun HACİŞEVKİ**

Assoc. Prof., Gazi University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry,  
(Corresponding author)  
ORCID NO: 0000-0002-3844-5772

**ABSTRACT**

Oxidative stress occurs when the balance between oxidant levels and antioxidants changes towards to overproduction of reactive oxygen species (ROS). Curcumin, a polyphenol derived from *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae), is a potent exogenous non-enzymatic antioxidant with various properties such as scavenging free radicals, reducing ROS production. Vitamin D is a lipid soluble vitamin that alleviates oxidative stress and chronic inflammation and maintaining mitochondrial respiratory functions. In our study, it was aimed to investigate the effects of curcumin and vitamin D on total oxidant and antioxidant capacities.

This study included forty-two Wistar rats that were divided into six groups: first group (control) received physiological saline solution, second group received 400 mg/kg/day vitamin D, third group received 200 mg/kg/day curcumin, fourth group received 400 mg/kg/day curcumin, fifth group received 200 mg/kg/day curcumin and 400 mg/kg/day vitamin D, sixth group received 400 mg/kg/day curcumin and 400 mg/kg/day vitamin D by oral gavage for 21 days. Serum total oxidant capacity (TOC) and total antioxidant capacity (TAC) were measured by Elisa method. It was found that TOC was significantly lower in groups that received 200 mg/kg/day and 400 mg/kg/day curcumin compared to controls. A decrease in TOC was observed in other experimental groups compared to controls, however, it was not statistically significant. TAC was significantly found higher in the group that received vitamin D than controls, and in the group that received 400 mg/kg/day curcumin and vitamin D than the group that received 400 mg/kg/day curcumin. It was observed that TAC was higher in other experimental groups than controls, however, it was non-significant.

Our results suggested that curcumin and vitamin D may cause a tendency to decrease in total oxidant capacity and increase in total antioxidant capacity and that curcumin alone or in combination with vitamin D may reduce the risk of oxidative damage.

**Keywords:** Curcumin, vitamin D, total oxidant capacity, total antioxidant capacity

**KURKUMİN VE D VİTAMİNİ: OKSİDATİF HASAR ÜZERİNDEKİ ETKİLER**  
**CURCUMIN AND VITAMIN D: EFFECTS ON OXIDATIVE DAMAGE**

**ÖZET**

Oksidatif stres, oksidan seviyeleri ve antioksidanlar arasındaki denge aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine doğru değiştiğinde ortaya çıkar. *Curcuma longa* L.'den (Zingiberaceae) türetilen bir polifenol olan kurkumin, serbest radikalleri temizleme, ROS üretimini azaltma gibi çeşitli özelliklere sahip güçlü bir eksojen enzimatik olmayan antioksidandır. D vitamini, oksidatif stresi ve kronik inflamasyonu azaltan ve mitokondriyal solunum fonksiyonlarını koruyan, yağda çözünen bir vitamindir. Çalışmamızda kurkumin ve D vitamininin toplam oksidan ve antioksidan kapasiteler üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya altı gruba ayrılan kırk iki Wistar sıçanı dahil edilmiştir: birinci grup (kontrol) serum fizyolojik, ikinci grup 400 mg/kg/gün D vitamini, üçüncü grup 200 mg/kg/gün kurkumin, dördüncü grup 400 mg/kg/gün kurkumin, beşinci grup 200 mg/kg/gün kurkumin ve 400 mg/kg/gün D vitamini, altıncı grup 400 mg/kg/gün kurkumin ve 400 mg/kg/gün D vitaminini oral gavaj yoluyla almıştır. Serum total oksidan kapasite (TOC) ve total antioksidan kapasite (TAC) Elisa yöntemi ile ölçülmüştür.

TOC, 200 mg/kg/gün ve 400 mg/kg/gün kurkumin alan gruplarda kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Diğer deney gruplarında kontrol grubuna göre TOC'ta azalma gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TAC, D vitamini alan grupta kontrollere göre, 400 mg/kg/gün kurkumin ve D vitamini alan grupta 400 mg/kg/gün kurkumin alan gruba göre yüksek bulunmuştur. Diğer deney gruplarında kontrol grubuna göre TAC'ta artış gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuçlarımız, kurkumin ve D vitamininin total oksidan kapasitede azalma, total antioksidan kapasitede ise artış eğilimine yol açabileceğini ve kurkuminin tek başına veya D vitamini ile kombinasyon halinde oksidatif hasar riskini azaltabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Kurkumin, vitamin D, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite

**STUDY ON GENETIC DIVERSITY OF GENES FABP3 AND GDF9 IN COOPER-  
RED SHUMEN AND SYNTHETIC POPULATION BULGARIAN MILK SHEEP  
BREEDS**

**Ivona Dimitrova<sup>1\*</sup>**

**Milena Bozhilova-Sakova<sup>2\*\*</sup>**

**Svetoslava Okyasheva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>University of Forestry, Faculty of Agronomy, Sofia

<sup>2</sup>Institute of Animal Science, Kostinbrod

Knowledge of the polymorphic variants of the genes influencing the different productive traits contributes to the selection of the best breeding strategy depending on the production direction of the animals. In this regard, the aim of the present study was to investigate the genetic diversity of the genes FABP3 (fatty acid binding protein 3) and GDF9 (growth differentiation factor 9) in two Bulgarian sheep breeds - Copper Red Shumen and Synthetic Population Bulgarian Milk. Blood was taken from *v. jugularis*, genomic DNA was isolated and 30 sheep of each breed were genotyped by PCR-RFLP method. Specific primers were used to amplify fragments with sizes 222 bp from exon 2 of FABP3 and 462 bp from exon 1 of GDF9. Restriction analysis was carried out using *BseDI* and *HhaI* restriction enzymes for FABP3 and GDF9, respectively. Two alleles and two genotypes (GG and AG) were identified in the FABP3 locus in both sheep breeds, with the highest frequency being the G allele (0.9) and the GG genotype (0.8) in the Copper Red Shumen breed. Two alleles and two genotypes (GG and AG) were also found in the GDF9 locus, the most frequent was the G allele (0.98) and the GG genotype (0.93) also in the Copper Red Shumen breed. The comparison of the studied groups of animals shows a relatively higher genetic diversity in the Synthetic Population Bulgarian Milk compared to the local Copper Red Shumen.

**Key words:** sheep, breeds, FABP3 gene, GDF9 gene, PCR-RFLP method

## **INTRODUCTION**

The application of DNA markers in sheep farming significantly increase the level of genetic improvement of the desired productive characteristics, especially those that are difficult to measure, expensive and detectable only at the end of life. Clarification of the complex nature of inheritance of quantitative traits in recent decades indicates that traditional animal breeding approaches, combined with modern DNA technology and the use of genetic markers to aid selection, will be effective in ensuring the genetic improvement of farm animals



(Dimitrova et al., 2013). Genetic development is often considered less effective in sheep than in other animal species, which in some countries have molecular technology-assisted breeding schemes. In this regard, genes that can be used as markers to influence productive traits in sheep have been studied (Gutiérrez-Gil et al., 2014; Mishra et al., 2014; Clark et al., 2017; Xu and Li, 2017).

In Bulgaria are bred around 34 breeds of sheep, of which 17 are defined as aboriginal. Copper-red Shumen sheep breed is a Bulgarian local semi-fine fleece breed, distributed in some regions of Northeast Bulgaria. The breed is one of the endangered local autochthonous breeds in Bulgaria. As a valuable part of the national gene pool and biodiversity in the country, measures have been taken for its conservation on the basis of purebred breeding and maintenance selection. Raised in a natural way with traditional technology, these animals are known for the high quality and excellent taste of the obtained products - raw materials and food, safe and useful for human health (Dimitrov et al., 1994; Staykova et al. 2015; Bozhilova-Sakova, 2017).

Synthetic population Bulgarian milk sheep breed is the most numerous among the milk sheep breed in Bulgaria, which determines its main place in the structure of the national gene pool. The Synthetic population Bulgarian milk sheep was created according to a methodology including a system of hybridization in order to synthesize the genetic variability on the traits of milk yield and fertility from several similar breeds.

Genes FABP3 and GDF9 are very important and globally studied genes associated with meat productivity, ovulation rate and litter size in sheep. FABP3 is located on chromosome 2 of the sheep genome (*Ovis aries*) and it is consisted of 5 exons separated by introns. Two different SNPs were detected – one in exon 2 and one in intron 3. Fatty acid binding proteins (FABPs), one of which is (H-FABP or FABP3), are involved in the control of cellular processes and lipid metabolism, cell growth and proliferation. This gene take part in muscle development and fatty acid metabolism and as a result influences milk fat content and marbling of meat (Calvo et al. 2002; Calvo et al. 2004). FecG or growth differentiation factor 9 (GDF9) plays an important role in the development of mammalian folliculogenesis due to its importance for normal egg maturation and further development of the embryo, and in the absence of this factor embryos stop developing when they reach the blastocyst stage (Sudiman et al., 2014). GDF9 is located on chromosome 5 of the genome of *Ovis aries L.*, it covers approximately 2.5 kb and contains two exons and one intron (Hanrahan et al., 2004)).

The aim of the experiment was to identify the genetic diversity of the genes GDF9 and FABP3 in 30 ewes of Synthetic Population Bulgarian milk sheep and in 30 ewes of Copper Red Shumen breed, using the PCR-RFLP method.

## MATERIALS AND METHODS

*Blood samples.* A total of 60 blood samples were collected from *v. jugularis* in vacuum tubes containing EDTA as anticoagulant. Genomic DNA was extracted manually using Illustra Blood GenomicPrep DNA Purification Kit (Healthcare, UK). The DNA concentration was measured and equaled to 10 ng/μL.

*PCR amplification.* The technique used for PCR analysis of SNP3 in FABP3 gene was suggested by Calvo et al. (2004) with specific set of primers:

F: 5' -GGTTTTGCTACCAGGCAGGT-3' и

R: 5' -TTCCCTATTCCCCTTCAGGG-3'

The PCR conditions are presented in a table 1. The mixture was prepared in 10 μl final volume and contained 4 μl DNA, 0.2 μl ddH<sub>2</sub>O, 20 pM of each primer and 2×(1.5 mM MgCl<sub>2</sub>) MyTaq TM HS Red Mix 2x (Bioline).

**Table 1.** Conditions for PCR amplification of FABP3 gene in investigated sheep breeds

Primary denaturation	Cycles	Denaturation	Annealing	Extension	Final extortion
94°C/2 min	30	94°C/1 min	56°C/30 s	72°C/1 min	72°C/10 min

The polymorphism in region G1 of GDF9 sheep gene was studied using method suggested by Hanrahan et al., (2004). PCR amplification was carried out in total volume of 10 μl containing 4 μl DNA tamplate, 0.2 μl ddH<sub>2</sub>O, 20 pM of each primer and 2 × (1.5 mM MgCl<sub>2</sub>) MyTaq TM HS Red Mix 2x (Bioline).

The primer sequences were as followed:

F: 5'-GAAGACTGGTATGGGGAAATG-3' и

R: 5'-CCAATCTGCTCCTACACACCT-3'.

The specific PCR conditions were described in table 2.

**Table 2.** PCR conditions for amplification of region G1 in GDF9 sheep gene

Primary denaturation	Cycles	Denaturation	Annealing	Extension	Final extension
94°C/5 min	30	94°C/1 min	63°C/45 s	72°C/1 min	72°C/10 min

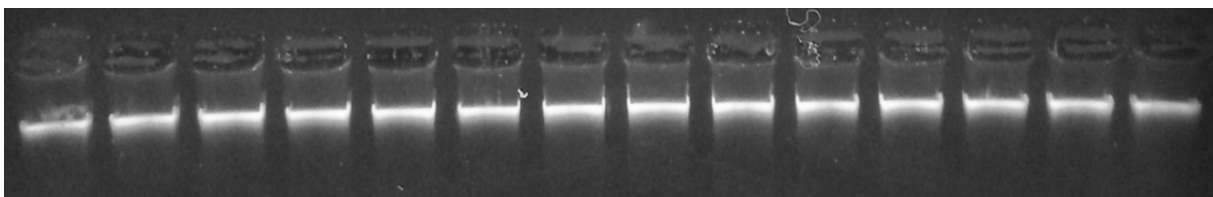
*Restriction analysis.* Different allelic variants could be determined by PCR-RFLP. The obtained amplified products were cut with restriction enzymes. For FABP3 gene was used *BseDI* (Thermo) and for GDF9 was used *HhaI* (Thermo). The restriction mixture was in 10 µl final volume containing 6 µl PCR product, 2.5 µl ddH<sub>2</sub>O, 0.5 µl restriction enzyme and 1 µl buffer. The incubation of samples was performed in thermos-block for 3h at 60°C for FABP3 gene and for 90 min at 37°C for GDF9 gene. The fragment size were determined using DNA Ladder 50 bp (Thermo) on 2% agarose gel (Bioline) stained by RedGel Nucleic Acid Stain (Bioline). The results were visualized under UV light.

## RESULTD AND DISCUSIION

After DNA extraction from 60 animals using a manual kit, 60 genomic DNA samples were obtained. The concentration of each sample was determined using a spectrophotometer at a wavelength of 260/280 nm. The samples showed an average concentration of 32.1 ng/µl and a ratio of 260/280 - 1,874. For the purpose of the experiment it was necessary to dilute and equalize the obtained genomic DNA to 10 ng/µl in a working volume of 50 µl. The equalization was performed according to the formula:

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

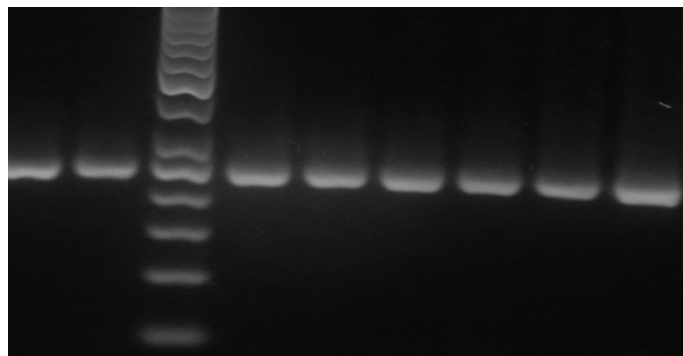
The results of the verification of the obtained genomic DNA were presented on an agarose gel with a concentration of 1% (Fig. 1). Each band represents a sample from a different animal. The DNA fragments were bright and aligned, which was indicative for the quantity and quality of the DNA.



**Figure 1.** Testing the quality of isolated DNA.

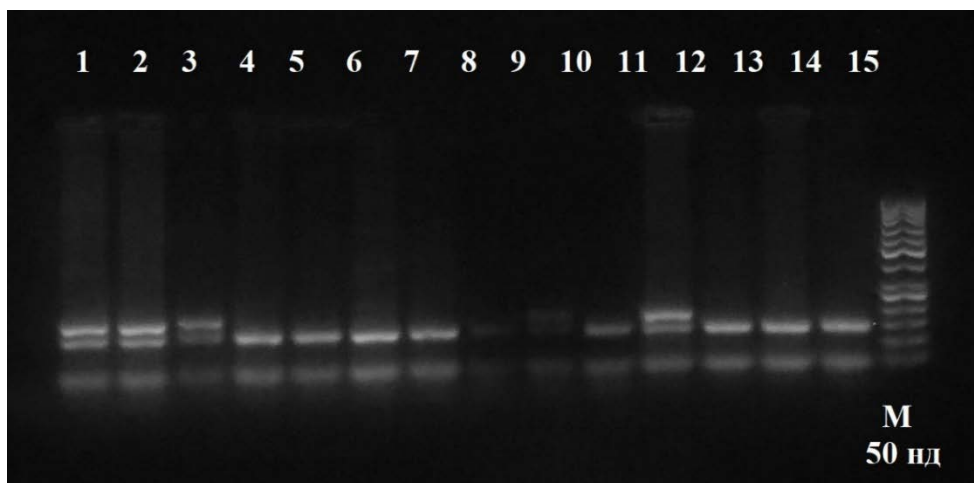
### PCR-RFLP analysis of the FABP3 gene with *BseDI* endonuclease

After conducting the PCR reaction in the 60 ewes of the breeds Copper Red Shumen and Synthetic Population Bulgarian milk, a fragment of exon 2 of the FABP3 gene with a size of 222 bp was amplified (Fig. 2).



**Figure 2.** Amplified PCR fragments of FABP3 gene in tested animals

After digestion with *BseDI* two different alleles were received in both tested breeds – A and G. In both breeds with the predominant frequency was the wild allele G, as its frequency was slightly higher in Copper-Red Shumen breed (0.90) (Table 3). In the Synthetic population Bulgarian milk frequency of the mutant allele A (0.17) was higher compared to the Copper-Red Shumen breed. Two genotypes were found in both studied breeds - GG and AG. The homozygous mutant genotype AA was not observed in either. The heterozygous genotype has a higher level in the animals of the SPBM than Copper-Red Shumen breed. On the opposite, a higher frequency of the homozygous genotype GG was determined in Copper Red Shumen. The inbreeding coefficient was negative in both breeds, which meant that the breeding schemes have allowed to avoid inbreeding in these herds.



**Figure 3.** Restrictions fragments after digestion with *BseDI* for FABP3 gene

Only few studies of this gene have been found in the scientific literature. The SNP3 of the FABP3 gene was studied in a previous experiment in sheep of three merino breeds bred in Bulgaria - Askanian, Caucasian and Karnobat and in two local breeds – Copper-Red Shumen and Karakachan (Dimitrova et al., 2020). The frequencies were as followed: allele G varied

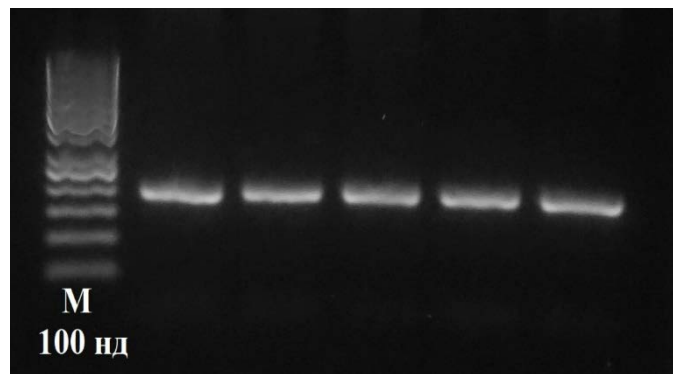
Genes	Breed	n	Allele frequency		Genotype frequency			Ho	He	Coefficient of inbreeding
			A	G	GG	AG	AA			
GDF9	SPBM	30	0,08	0,92	0,83	0,17	0,00	0,167	0,147	-0,136
	CRS*	30	0,02	0,98	0,97	0,03	0,00	0,066	0,039	-0,692
FABP3	SPBM	30	0,17	0,83	0,67	0,33	0,00	0,333	0,282	-0,180
	CRS*	30	0,10	0,90	0,80	0,20	0,00	0,200	0,180	-0,111

from 0.77 to 0.88, and allele A - from 0.13 to 0.23. In all these five breeds, all three possible genotypes were identified - genotype AA - with a frequency in the range of 0.03 - 0.07, genotype AG from 0.13 to 0.40 and genotype GG from 0.57 to 0.80. No AA genotype was found in our study. The frequency of allele A in domesticated sheep varied between 0.26 in Raza Aragonesa to 0.33 in Awasi, 0.38 in Assaf, 0.42 in Kivırcık and 0.46 in Manchega breeds (Calvo et al. 2002; Calvo et al. 2004; Öner et al. 2014). In mouflon (*Ovis orientalis*), considered the ancestor of European sheep, only the A allele and the AA genotype were found (Calvo et al. 2002), which meant that the G allele appeared during domestication.

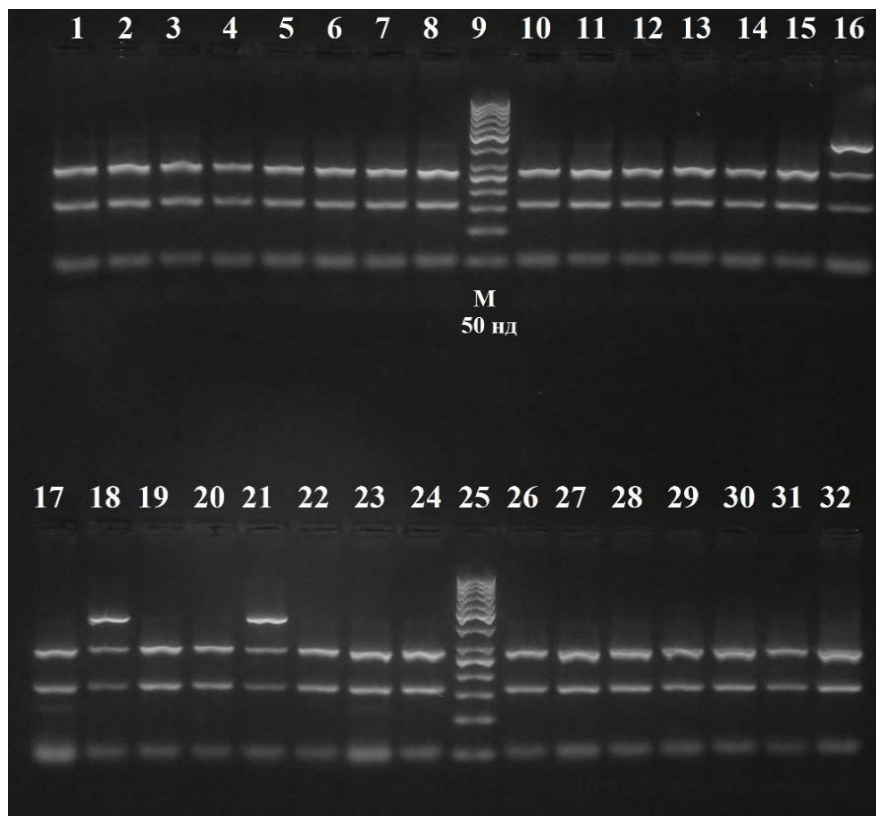
**Table 3.** Allele and genotype frequencies, average heterozygosity (observed Ho, expected He) and coefficient of inbreeding

#### PCR-RFLP analysis of the GDF9 gene with *HhaI* endonuclease

Using a PCR method, 462 bp fragments (Figure 4) from exon 1 of the GDF9 gene were amplified and they were digested using the *HhaI* restriction endonuclease in both investigated breeds. As a result, two alleles were produced - the wild G - with fragments 254, 156 and 52 bp and the mutant A - with fragments 410 and 52 bp. The frequency of wild allele G was slightly higher in Cooper-Red Shumen (0.98) than SPBM (0.92) (Table 3). The resulting genotypes were following: homozygous GG (with fragments 254, 156 and 52 bp) and heterozygous AG (with fragments 410, 254, 156 and 52 bp). The homozygous mutant AA genotype was not observed (with fragments 410 and 52 bp). The frequency of homozygous genotype GG (0.97) was higher in SPMB and the frequency of heterozygous genotype AA (0.17) was higher in Cooper-Red Shumen.



**Figure 4.** Amplified PCR fragments from GDF9 gene in tested animals



**Figure 5.** Restriction fragments after digestion with enzyme *HhaI* from GDF9 gene

In a study of three merino breeds (Caucasian, Askanian and Carnobat) with the highest frequency of allele A (0.17) was Karnobat breed, which was much higher than the results in this study (Dimitrova et al., 2020). The highest frequency of the heterozygous genotype AG (0.27) was obtained in Karnobat breed, while for the other two breeds results are close to those of our study. The polymorphism due to this point mutation G1 in the GDF9 gene is generally widespread in sheep breeds (Hanrahan et al., 2004; Polley et al., 2015; Talebi et al., 2018; Gorlov et al., 2018). The absence of the homozygous AA genotype in the studied sheep is probably related to the selection and the relationship between this genotype and infertility in sheep (Hanrahan et al., 2004).

## CONCLUSION

As a results it can be concluded that the investigated populations of two Bulgarian sheep breeds were in Hardy-Weinberg equilibrium. It was found polymorphism in both breeds with presence of two different genotypes (homozygous wild genotype and heterozygous genotype). However, further studies are required so it could be confirmed the influence of tested genes on productive traits in sheep.

The results of the study showed that each breed was characterized by a unique gene pool, which we assume was a result of long and hard work. In the process of long-term selection in breeds, stable adaptive gene complexes were formed, which determined the specific characteristics of a certain breed.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This research was part of the project KII-06-H 26-9/18.12.2018 (2018–2021) "Investigation of DNA markers associated with production in sheep breeds reared in Bulgaria" financed by NSF - the Ministry of Education and Science, Republic of Bulgaria.

## REFERENCES

Bozhilova-Sakova, M.. 2017. Study of the diversity of genes related to the productive qualities in sheep breeds bred in Bulgaria. PhD Thesis, Forestry University. (BG)



- Calvo J.H., Marcos S., Jurando J.J., Serrano M. 2004. Association of the heart fatty acid-binding protein (FABP3) gene with milk traits in Manchega breed sheep. *Anim. Genet.*, 35: 347-349. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2004.01169.x
- Calvo J.H., Vaiman D., Saïdi-Mehtar N., Beattie A., Jurando J.J., Serrano M. 2002. Characterization, genetic variation and chromosomal assignment to sheep chromosome 2 of the ovine heart fatty acid-binding protein gene (FABP3). *Cytogenet. Genome Res.*, 98: 270-273.
- Clark, E, Bush, S, McCulloch, M, Farquhar, I, Young, R, Lefevre, L, Pridans, C, Tsang, H, Wu, C, Afrasiabi, C, Watson, M, Whitelaw, C, Freeman, T, Summers, K, Archibald, A & Hume, D. (2017) A high resolution atlas of gene expression in the domestic sheep (*Ovis aries*). *PLoS Genet.* 13(9): e1006997. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006997>.
- Dimitrov T.S., Dimitrova I. 1994: Preservation of livestock genetic resources in Bulgaria. *Animal Genetic Resources Information*, 14, 41–59.
- Dimitrova, I., M. Bozhilova-Sakova, M. Ignatova, T. Ivanova, M. Iliev, V. Koutev. 2020. Identification of polymorphisms in the growth differentiating factor 9 of three merino sheep breeds in Bulgaria –Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences, 73, No 12, 1768-1774, DOI: 10.7546/CRABS.2020.12.18
- Dimitrova, I., M. Bozhilova-Sakova, M. Ignatova, Petrov, N. 2020. Polymorphism of FABP3 gene in some merino and local sheep breeds in Bulgaria. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*, 73, No 5, 742-748. DOI:10.7546/CRABS.2020.05.18
- Dimitrova, I., N. Stantcheva, S. Georgieva, G. Nakev, K. Genova, G. Angelov, T. Mehmedov, M. Hristova-Cherbadzhi. 2013. Sheep (*Ovis Aries* L.) as object of genome research. *Science & Technologies. Animal studies & Veterinary medicine*. V. III, Number 5, 43-50. (BG)
- Gorlov, I.F.; Kolosov, Y.A.; Shirokova, N.V.; Getmantseva, L.V.; Slozhenkina, M.I.; Mosolova, N.I.; Bakoev, N.F.; Leonova, M.A.; Kolosov, A.Y.; Zlobina, E.Y. GDF9 gene polymorphism and its association with litter size in two Russian sheep breeds. *Rend. Lincei Sci. Fis. Nat.* 2018, 29, 61–66.
- Gutiérrez-Gil, B, Arranz JJ, Pong-Wong R, García-Gómez E, Kijas J, Wiener P (2014) Application of Selection Mapping to Identify Genomic Regions Associated with Dairy Production in Sheep. *PLoS ONE* 9(5): e94623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094623>
- Hanrahan JP, Gregan SM, Mulsant P, Mullen M, Davis GH, Powell R, Galloway SM. 2004. Mutations in the genes for oocyte-derived growth factors GDF9 and BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (*Ovis aries*). *Biol Reprod.*, 70(4):900-909.
- Mishra C: Genetic basis of prolificacy in sheep. *International Journal of Livestock Research*, 4, 46-57, 2014. DOI: 10.5455/ijlr.20131227083421

- Öner, Y, A. Orman, A. Üstüner, and A. Yilmaz, 2014. Investigation of Polymorphisms on ABCG2, AA-NAT and FABP3 Genes in the Kırırcık Sheep Reared in Three Different Provinces of Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 20 (5): 649-654.
- Polley, S., S. DE, B. Brahma, A. Mukherjee, P. Vinesh et al. 2010. Polymorphism of BMPR1B, BMP15 and GDF9 fecundity genes in prolific Garole sheep, *Trop Anim Health Prod*, 42 (5), 985–993.
- Staikova, G., Stancheva, N. Dimitrova, I. 2015. The local Copper Red Shumen breed of sheep. Scientific conference with international participation - ZI - Shumen. *Bulgarian Animal Husbandry Science*, LII, 5, 72-80. (BG)
- Sudiman, J., Sutton-McDowall, M. L., Ritter, L. J., White, M. A., Mottershead, D. G., Thompson, J. G., & Gilchrist, R. B. 2014. Bone morphogenetic protein 15 in the pro-mature complex form enhances bovine oocyte developmental competence. *PLoS One*, 9 (7), e103563.
- Talebi R, A. Ahmadi, F. Afraz, J. Sarry, F. Woloszyn, S. Fabre. 2018. Detection of single nucleotide polymorphisms at major prolificacy genes in the Mehraban sheep and association with litter size. *Ann. Anim. Sci.*, Vol. 18 (3): 685–698. DOI: 10.2478/aoas-2018-0014
- Xu, S.S., Li, M.H. 2017. Recent advances in understanding genetic variants associated with economically important traits in sheep (*Ovis aries*) revealed by high-throughput screening technologies. *Front. Agr. Sci. Eng.*, 4(3): 279–288.

## KESİCİ KANALIN ANATOMİK VE BİREYSEL-TİPOLOJİK ÖZELLİKLERİ

K.Sh. Babazade

A.B. İsayev

Azerbaycan Tıp Üniversitesi İnsan Anatomisi ve Tıbbi Terminoloji Anabilim Dalı,  
Azerbaycan

Kesici kanalın çoğu geniş bir alveolar çıkıntıya karşılık gelir. Bu nedenle, plastik ve rekonstrüktif operasyonlar sırasında morfometrik parametrelerinin ve topografik varyantlarının incelenmesinin önemi artmaktadır. Bunun nedeni, diş implantları yerleştirilirken ameliyat bölgesinde kanalın damar ve sinir elemanlarında hasar ve duyu kaybı gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıkabilmesidir.

Çalışmanın amacı, farklı yaşlarda insan kafatasındaki kesi kanalının anatomik ve topografik özelliklerini incelemektir.

Bu amaçla radyolojide 30 kanal, kafatasının sagittal bölümünde 30 kanal analiz edildi. Kesici kanal, maksillanın damağ çıkıntısı içinde yer alan kemikli bir kanaldır. Bu kanal burun boşluğunu ağız boşluğuna bağlar.

Röntgen tetkiklerimiz kesici kanalın burun boşluğuna en fazla 2 ve 3 delik (sırasıyla %46,6 ve %36,7) ve en az bir delik (%16,75) ile açıldığını gösterdi. Ağız boşluğuna %81,7'de 1 delik, %9,2'de 2 delik, %6,7'de 3 delik ve %2,4'te 4 delik ile açılır. Kafatasının sagittal bölümünün incelenmesi, kanalın huni şeklinde, kum saatına benzer, silindirik ve iğne benzeri şekillere sahip olduğunu gösterdi. Bu durumda kum saatına benzer (%43,3) ve silindirik (%33,3) şekiller daha yaygındır.

Kesici kanalın uzunluğu önemli ölçüde cinsel (erkeklerde  $13,8 \pm 0,28$  mm, kadınlarda  $10,8 \pm 0,3$  mm) ve yaş özelliklerine sahiptir. Kanalın morfometrik parametreleri ve şekilleri ile kafatasının şekilleri arasında özel bir ilişki bulunamadı.

Sonuçlar, kesici kanalının anatomik ve topografik özelliklerine ilişkin bilgilerin deneysel tıp için büyük önem taşıdığını bir kez daha göstermektedir.

## ANATOMICAL AND INDIVIDUAL-TYPOLOGICAL FEATURES OF THE INCISIVE

As most of the incisive canal corresponds to the alveolar process of maxilla, the study of its morphometric parameters and topographic variants during plastic and reconstructive operations is becoming increasingly important. Because when placing dental implants, in the place of surgery severe cases can occur, such as damage to the neurovascular bundle of this canal and loss of sensation.

The aim of the study was to study the anatomical and topographic features of the incisive canal in the human skull at different age periods. For this purpose, 30 canals were analyzed in radiology, 30 canals in the sagittal section of the skull. The incisive canal is a bony canal located inside the palatine process of maxilla that connects the nasal cavity to the oral cavity.

Our radiological studies showed that the incisive canal opens into the nasal cavity with a maximum of 2 and 3 foramens (46.6% and 36.7%, respectively) and at least one foramen (16.75%). It opens into the oral cavity in 81.7% of cases with 1 foramen, in 9.2% of cases with 2 foramens, in 6.7% of cases with 3 foramens, in 2.4% of cases with 4 foramens.

Examination of the sagittal section of the skull showed that the canal had funnel-shaped, hourglass-like in shape, cylindrical and needle-like shapes. In this case, funnel-shaped (43.3%) and cylindrical (33.3%) shapes are more common.

The length of the incisive canal is has significantly sexual ( $13.8 \pm 0.28$  mm in males,  $10.8 \pm 0.3$  mm in females) and age characteristics. It was not possible to reveal a specific dependence between the morphometric parameters and shapes of the canal and the shapes of the skull.

The results show once again that the information on the anatomical and topographic features of the incisive canal is of great importance for experimental medicine.

## DENEYSEL DEPRESYON MODELLERİNDE KULLANILAN YÖNTEMLERİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hatice SOLAK

Z. Işık SOLAK GÖRMÜS

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Türkiye

Depresyon, dünya popülasyonunun yaklaşık %15'ini etkileyen kronik, tekrarlayan ve hayatı tehdit eden en önemli nöropsikiyatrik hastalıklardan biridir. Depresyon duygu, düşünce, uyku, yemek yeme veya çalışma gibi günlük aktiviteleri olumsuz etkiler. İnsanlardaki yaygın etkisine rağmen depresyon fizyopatolojisi hakkında bilinenler sınırlıdır. Depresyon fizyopatolojisinin ortaya çıkarılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında deneysel depresyon modelleri, depresyonun nedenleri ve moleküler mekanizmayı anlamamızda önemli derecede katkıda bulunmuştur. Bu modellerde en sık kullanılan hayvanlar sıçanlar ve farelerdir.

Depresyon oluşturulan hayvanlarda çevreyi araştırma, tanıma ve ortama uyum sağlama gibi davranışları inceleyerek, ilaç uygulaması sonrası bu davranışlardaki değişimlerin saptanması araştırmaların temelini oluşturmaktadır.

Stresin depresyon etiyojisinde en önemli etken olduğuna inanılmaktadır. Stresli yaşam olaylarına kronik olarak maruz kalma, majör depresyon için bir risk faktörüdür. İnsanlarda görülen depresyon davranışlarını tam olarak karşılamamakla birlikte hayvan modellerinde sıçanlardaki bu davranışlar modelin esasını oluşturmaktadır. Stres yaratan etken olarak; elektrik şoku, sosyal izolasyon, kafeslere eğim verilmesi, suda yüzdürme, ıslak kafeste tutma, olfaktor bulbektomi, ortamın yükseltilmesi, aydınlatmanın değiştirilmesi, hayvanların aç bırakılması, saldırgan hayvanın kendisine ya da saldırgan hayvana ait ipuçlarına (saldırgana ait koku, tüy, idrar vb) maruz bırakma kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı farklı stresörler ile depresyon oluşturmada kullanılan sıçan modellerini tanımlamak, modellerin özellikleri ve kullanım alanlarını incelemek ve hangi modelin güvenilirliğinin daha etkin olduğunu araştırmaktır.

**Anahtar kelime:** Depresyon, sıçan davranışları, hayvan modelleri

## **COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF METHODS USED IN EXPERIMENTAL DEPRESSION MODELS**

Depression is one of the most important chronic, recurrent and life-threatening neuropsychiatric diseases affecting approximately 15% of the world population. Depression negatively affects emotions, thoughts, sleep, daily activities such as eating or working. Despite its widespread effect in humans, what is known about the pathophysiology of depression is limited. Different studies have been carried out to reveal the pathophysiology of depression and to develop new treatment methods. Among these studies, experimental models of depression contributed significantly to our understanding of the causes and molecular mechanism of depression. The animals most frequently used in these models are rats and mice.

Examining behaviors such as exploring the environment, recognizing and adapting to the environment in depressed animals, and determining the changes in these behaviors after drug administration forms the basis of research.

Stress is believed to be the most important factor in the etiology of depression. Chronic exposure to stressful life events is a risk factor for major depression. Although it does not fully meet the depression behaviors seen in humans, these behaviors in rats in animal models form the basis of the model. As a stressor; electric shock, social isolation, tilting cages, swimming, keeping in wet cages, olfactory bulbectomy, raising the environment, changing lighting, starving animals, exposure to the attacker animal itself or to cues of the attacker (aggressor odour, feathers, urine, etc.) release is used.

The aim of this study is to define rat models used to create depression with different stressors, to examine the features and usage areas of the models, and to investigate which model is more reliable.

**Key words:** Depression, rat behavior, animal models

**AMİLOİD BETA PEPTİD İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSSEL ALZHEİMER  
MODELİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Raviye ÖZEN KOCA**

**Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ**

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Türkiye  
orcid.org/0000-0001-6295-5548  
orcid.org/0000-0001-6762-6225

Alzheimer hastalığı (AH), karakteristik klinik ve patolojik özelliklere sahip, yaşla ilişkili nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nin fizyopatolojik mekanizmalarında rol oynayan birçok molekül bulunmaktadır. Amiloid beta peptidin (A $\beta$ ) plaklar halinde hücre dışı birikimleri ve hiperfosforile tau proteini tarafından oluşturulan nörofibriler yumakların hücre içi birikimleri en önemli patolojik belirteçlerdir.

Hayvan modelleri, AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda psikolojik ve fizyolojik temellerin anlaşılmasında çok faydalı olmuştur. Öğrenme ve bellek alanındaki hayvan modelleri, hasarlı ve normal beyin işleyişinin nasıl olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır. Sıçanlar davranışsal olarak iyi karakterize edilebilmekte ve zengin davranışsal özellikler göstermektedir. Aynı zamanda ince ve hassas motor koordinasyona sahiptir. AH sıçan modelleri davranışsal düzeyde karakterizasyona izin vererek kognitif sonuçların değerlendirilmesinde daha doğru sonuçlar sağlamaktadır.

Sentetik olarak üretilen A $\beta$  oligomerleri, doğrudan yetişkin hayvanların ventriküllerine veya hipokampusuna enjekte edilerek akut A $\beta$  patolojisi modeli oluşturulmaktadır. A $\beta$ 'nin uygulanacak bölgeye doğrudan ulaşımı ve kan beyin bariyeri ile ilgili sorunları önlemek için önceden implante edilen kanüller aracılığıyla infüzyon sağlanmaktadır. A $\beta$ , assosiatif ve referans bellek gibi farklı bellek tiplerinin bozukluğunda tek başına etkili olabilmektedir. Genel olarak bellek bozukluklarında doğrudan bir role sahip peptit olduğu düşünülmektedir. Transgenik hayvan modeli geliştirmek ile karşılaştırılınca A $\beta$  modeli kullanmanın bir diğer avantajı daha düşük maliyet ve zaman gerekliliğidir.

Bu çalışmanın amacı sık görülen bir nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığının fizyopatolojisini anlayabilmek için akut A $\beta$  patolojisi modelinin etkinliğinin araştırılmasıdır. A $\beta$  ile oluşturulmuş deneysel Alzheimer modelinin uygulanması ile elde edilen sonuçlar Alzheimer hastalığı tedavisine yönelik yeni araştırmalara yol gösterebilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Alzheimer hastalığı, Deneysel hayvan modelleri, Kognitif fonksiyonlar

**INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S  
MODEL ESTABLISHED WITH AMYLOID BETA PEPTIDE**

Alzheimer's disease (AD) is an age-related neurodegenerative disease with characteristic clinical and pathological features. There are many molecules that play a role in the pathophysiological mechanisms of AD. Extracellular deposits of amyloid beta peptide (A $\beta$ )



as plaques and intracellular deposits of neurofibrillary tangles formed by hyperphosphorylated tau protein are the most important pathological markers.

Animal models have been very useful in understanding the physiological basis of neurodegenerative diseases such as AD. Animal models of learning and memory have provided an understanding of how damaged and normal brain functioning occurs. Rats are behaviorally well characterized and show rich behavioral traits. It also has fine motor coordination. AD rat models allow characterization at the behavioral level, providing more accurate results in the evaluation of cognitive outcomes.

Synthetically produced A $\beta$  oligomers are injected directly into the ventricles or hippocampus of adult animals to create a model of acute A $\beta$  pathology. Infusion is provided through pre-implanted cannulas to prevent direct access of A $\beta$  to the area to be applied and problems with the blood brain barrier. A $\beta$  alone can be effective in the impairment of different types of memory, such as associative and reference memory. It is generally considered to be a peptide with a direct role in memory disorders. Another advantage of using the A $\beta$  model compared to developing a transgenic animal model is the lower cost and time requirement.

The aim of this study is to investigate the effectiveness of the acute A $\beta$  pathology model in order to understand the pathophysiology of Alzheimer's disease, which is a common neurodegenerative disease. The results obtained by the application of the experimental Alzheimer's model created with A $\beta$  may lead to new research on the treatment of Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Experimental animal models, Cognitive functions

**COVID-19 PANDEMİ ÖNCESİ VE SIRASINDA MENENJİT ETKENLERİNİN VE KOENFEKSİYON VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

*EVALUATION OF MENINGITIS AGENTS AND COINFECTION BEFORE AND DURING THE COVID-19 PANDEMIC*

**Rugıyya SAMADZADE**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
(Sorumlu Yazar)

**Masma SHAHBAZOVA**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**Salih MAÇIN**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**Uğur ARSLAN**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**Duygu FINDIK**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**ÖZET**

Menenjit, beyin omurilik sıvısının (BOS) inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Akut pürülan menenjitler genellikle bakteriyel, akut aseptik menenjitler ise genellikle viral etkenlidir. COVID-19, öncelikle solunum sistemini etkileyen ve hızla yayılan, tüm dünyada pandemiye neden olan bulaşıcı bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 pandemisi öncesi ve sırasında retrospektif olarak multiplex real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle BOS örneklerinden saptanan viral ve bakteriyel etkenlerin, dağılımını ve olası koenfeksiyon varlığını araştırmaktır.

Bu çalışmaya, pandemi öncesi (Ocak 2019-Mart 2020) ve pandemi süresince (Mart 2020-Haziran 2021) menenjit şüphesiyle gönderilen BOS örnekleri dâhil edilmiştir. Viral etkenlerden; Enterovirus, Herpes Simplex Virus I ve II (HSV), Varisella-zoster virus (VZV), Mump (Kabakulak), İnsan Parechovirus; bakteriyel etkenlerden de *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae* pozitifliği multiplex real-time (PCR) yöntemiyle çalışılmıştır.

Pandemi öncesi dönemde gönderilen 660 hasta örneğinin 15'de (%2,27) pozitiflik saptanmıştır Pandemi süresince çalışmaya alınan 210 örneğin ise 30' da(%14,2) pozitiflik saptanmıştır. Menenjit şüphesi ile gönderilen 210 örneğin 12'sinde (% 5,7) COVID-19 PCR testi pozitif olup hiçbir hastada koenfeksiyon varlığı bulunamamıştır

Pandemi döneminde menenjit etkenleri saptama oranında istatistiksel olarak anlamlı artış olmuştur ( $Z=6.9$ ,  $p<.001$ ). Ayrıca, doğrulanmış menenjit hastalarının hiç birinde COVID-19 pozitifliği saptanmamıştır. Pandemi döneminde menenjit etkenlerinin moleküler yöntemlerle araştırılması mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve koenfeksiyon varlığını ortaya koymak açısından oldukça önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Menenjit, COVID-19, Real-Time PCR, koenfeksiyon

## ABSTRACT

Meningitis is defined as inflammation of the cerebrospinal fluid (CSF). Acute purulent meningitis is usually bacterial, while acute aseptic meningitis is usually viral. COVID-19 is an infectious disease that primarily affects the respiratory system and spreads rapidly, causing a pandemic all over the world. The aim of this study is to determine the distribution and possible coinfection rate of viral and bacterial agents detected in CSF samples by multiplex real time polymerase chain reaction (PCR) retrospectively before and during the COVID-19 pandemic.

CSF samples sent with suspected meningitis before the pandemic (January 2019-March 2020) and during the pandemic (March 2020-June 2021) were included in this study. Viral agents; Enterovirus, Herpes Simplex Virus I and II (HSV), Varicella-zoster virus (VZV), Mump, Human Parechovirus; and bacterial agents; *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* were studied by multiplex real-time (PCR) method. The distribution of meningitis agents according to different parameters was investigated retrospectively.

Meningitis agents were detected in 15 (2.27%) of 660 patient samples sent in the pre-pandemic period. During the pandemic, positivity was found in 30 (14.2%) of the 210 samples included in the study. The COVID-19 PCR test was positive in 12 (5.7%) of the 210 samples sent with the suspicion of meningitis, and no co-infection was found in any of the patients

There was a statistically significant increase in the detection rate of meningitis agents during the pandemic period ( $Z=6.9$ ,  $p<.001$ ). In addition, no COVID-19 positivity was detected in any of the confirmed meningitis patients. Investigation of meningitis agents by molecular methods during the pandemic period is very important in terms of reducing mortality and morbidity and revealing the presence of coinfection.

**Keywords:** Meningitis, COVID-19, Real-Time PCR, coinfection

## 1. INTRODUCTION

Central nervous system (CNS) infections; It can progress with different clinical pictures such as meningitis, encephalitis, encephalomyelitis, brain abscess, subdural empyema, epidural

abscess, and intracranial phlebitis. Meningitis is defined as inflammation of the cerebrospinal fluid (CSF). Meningitis continues to be a cause of serious mortality and morbidity, despite the improvement in antimicrobial treatment modalities (Kılıç et al , 2011). Acute purulent meningitis is usually bacterial, while acute aseptic meningitis is usually viral. It is one of the diseases that require rapid diagnosis because of the rapid progression of the clinical picture and the risk of death or serious permanent sequelae (Akkaya et al, 2017).

Viral meningitis is a picture in which the agent cannot be detected by Gram staining and culture techniques in CSF, and there is an increase in protein cells (usually lymphocytes) (Wang, Chiu , Ho, and Chia, 2016). Nowadays, success in identifying aseptic meningitis agents by polymerase chain reaction (PCR) has reached 50-70%. Especially the use of nucleic acid detection tests played a role in this success (Jarrin, Sellier, and Lopes, 2016).

Routine diagnosis in a patient with suspected bacterial meningitis method is Gram stain and culture. But it is a disadvantage that the culture results in at least 2 days. The biggest advantage of PCR against bacterial culture is that it results quickly, does not require live bacteria, and has high sensitivity (Amin, Ghaderpanah, and Tahereh, 2016). Since the patient with suspected meningitis is usually given antibiotics before hospitalization and CSF sample is taken, it becomes difficult to produce the bacterial agent in culture. Therefore, nucleic acid-based tests are also important in identifying bacteria ( Akhvlediani, Bautista, and Shakarishvili 2014).

## **2. SARS-COV 2 (COVID-19)**

COVID-19, defined by the World Health Organization (WHO) as Coronavirus disease 2019, is a respiratory infection caused by a coronavirus, SARS-CoV-2. COVID-19 first appeared in December 2019 in Wuhan, China. In Turkey, the first case was described on March 11, 2020. The World Health Organization declared COVID-19 as a pandemic disease on 12 March 2020. (Team NCPERE, 2020).

SARS-CoV-2 is a Betacoronavirus whose genetic sequence is very similar to SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) virus. SARS-CoV-2 is an enveloped RNA virus that can be transmitted from person to person (Wan, Shang, and Graham, 2020). It has been shown that angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) found in the lower respiratory tract of humans is a cell receptor for SARS-CoV and plays a role in both human-to-human transmission and cross-transmission. The virion S-glycoprotein on the coronavirus surface of human cells binds to ACE-2 on its surface (Zhou, Yang, and Wang, 2020).

According to the clinical classification of the World Health Organization, COVID-19 disease; It occurs in a spectrum that can go up to mild illness, pneumonia, severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, sepsis and septic shock (WHO, 2020). Gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain and gastrointestinal bleeding may also occur. The clinical diagnosis method of COVID-19 is nucleic acid detection in nasopharyngeal swab sampling or other respiratory tract samples by real-time PCR. Laboratory findings are usually non-specific (Tian, Rong, and Nian, 2020). ,

### 3. OBJECTIVE AND METHOD OF THE STUDY

In this study, it was aimed to determine viral and bacterial agents by using "Multiplex real-time PCR" method from CSF samples sent to the Molecular unit of our hospital with the preliminary diagnosis of CNS infection. In addition, it is aimed to investigate patients with suspected meningitis in terms of coinfection (meningitis+COVID-19).

CSF samples sent with the pre-pandemic (January 2019-March 2020) and during the pandemic (March 2020-June 2021) pre-diagnosis of meningitis were included in this study. For CSF samples, the "multiplex real-time PCR" method (FTD Viral Meningitis and FTD Bacterial Meningitis, Fast-Track Diagnostics, Luxembourg) was used. In the FTD Viral Meningitis and FTD Bacterial Meningitis panel: Enterovirus, Herpes simplex virus 1 and 2 (HSV), Human Parechovirus, Varicella-Zoster virus (VZV), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* parameters were studied.

Nasopharyngeal swab samples taken with dacron swabs from patients with suspected Covid-19 were sent to Selcuk University Medical Faculty Hospital Medical Microbiology Laboratory with transfer tubes containing 2 ml VNAT (Viral Nucleic Acid Buffer). After the samples were vortexed, the RT-PCR step was performed. RT- BioSpeedy® Direct RT-qPCR SARS-CoV-2 (Bioeksen R&D Technologies Ltd., Istanbul, Turkey) kit was used for PCR. After PCR, it was studied with RT-qPCR in LightCycler96 (Roche, Switzerland) device in accordance with the manufacturer's instructions. Samples that formed a logarithmic curve at the end of the study were considered positive.

### 4. RESULTS

Meningitis agents were detected in 15 (2.27%) of 660 patient samples sent in the pre-pandemic period. The distribution of positive samples are respectively; *S. pneumoniae* 7 (46.6%), *N. meningitidis* 3 (20%), HSV I and II 2 (13.3%), *H. influenzae* 1 (6.7%), Enterovirus 1 (6.7%) and VZV 1 (6.7%). The agents detected in 30 (14.2%) of the 210 samples included in the study during the pandemic were; *S. pneumoniae* 12 (40%), HSV Types I and II 6 (20%), VZV 5 (16.8%), *N.meningitidis* 4 (13.3%), *H. influenzae* 1 (3.3%) , Enterovirus 1 (3.3%) and Mump virus 1 (3.3%). The COVID-19 PCR test was positive in 12 (5.7%) of the 210 samples sent with the suspicion of meningitis, and no co-infection was found in any of the patients.

**Table 1. Microorganisms causing meningitis detected before the pandemic**

Microorganisms	n (%)
<i>S. pneumoniae</i>	7 (% 46,6)
<i>N. meningitidis</i>	3( % 20)
HSV I ve II	2 (% 13,3)
<i>H. influenzae</i>	1 (% 6,7)
Enterovirüs	1 (% 6,7)
VZV 1 (% 6,7)	1 (% 6,7)

**Table 2. Microorganisms causing meningitis detected during the pandemic period**

Microorganisms	n (%)
<i>S.pneumoniae</i>	12 (% 40)
HSV Type I ve II	6 (% 20)
VZV	5 (% 16,8)
<i>N.meningitidis</i>	4 (% 13,3)
<i>H. influenzae</i>	1 (% 3,3)
Enterovirus	1 (% 3,3)
Mump virus	1 (% 3,3)

## 5. CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

CNS infections continue to be a public health problem with high morbidity and mortality despite the vaccines and antimicrobial treatment protocols developed in recent years (Gültepe, Bayram, Güdücüoğlu, Çıkman, and Berktaş, 2015). 30% of CNS infections are viral and bacterial meningitis (Khatib, Van de Beek, Lees, and Brouwer, 2017). Detection of viral nucleic acid in CSF by amplification-based methods such as PCR has been an important milestone in the diagnosis of CNS infections. Namely, the success in identifying viral agents has increased from 20-30% to 50-70% today (Wang, Chiua, Ho, and Chia, 2016). Factor search in CSF by PCR is the recommended diagnostic method for the diagnosis of HSV, CMV and enteroviral meningitis. Especially in immunocompromised individuals, early diagnosis can be made with PCR and antiviral tre (Kaewpoowat, Salaza, Aguilera, Wootton, and Hasbun, 2016).

In two of the studies on herpes simplex, the distinction between HSV I and HSV II was not specified, and a total of 2965 CSF samples were evaluated in these two studies atment can be started, thus reducing neurological complications (Önel, 2019). In other similar studies, a total of 5559 CSF samples were investigated in terms of both HSV I and HSV II and their positivity was reported separately (Varıcı Balcı and Sayiner, 2019). When the arithmetic averages of the percentage rates of HSV I, II and total HSV DNA PCR positivity are evaluated, it is seen that the total HSV positivity has the second highest average percentage value with 2.58% (Erdem, Inan, and Guven, 2017). If HSV I, II are evaluated separately, it is seen that they have average percentage values of 2.31% and 0.29%, respectively (Sipahi, Zeka, and Taşbakan, 2017). In this study, HSV types I and II were the most detected viral meningitis agents both before and during the pandemic.

In our study, *S. pneumoniae* was found to be the most common causative agent in bacteria. In previous studies, *S. pneumoniae* was found to be the most common and most sequel etiologic agent of community-acquired bacterial meningitis (Duman, Yakupoğulları, Tekerekoğlu, Güçlüer, and Otlu, 2012). In the study conducted by Ramautar et al. on patients with pre-diagnosed meningitis, it was concluded that the PCR method could be used due to reasons such as the culture result being at least 48 hours and no growth in the patient if antibiotics were given to the patient (Ramautar, Halse, and Arakaki, 2015). The PCR method is recommended because the culture result is obtained in at least 48 hours, *S.pneumoniae* treatment starts earlier, the patient recovers early, and therefore the cost of hospitalization is reduced (Jarrin, Sellier, and Lopes, 2016).

Kahraman et al., coinfection was detected in 11 patients (13.92%); eight of these patients had bacteria + virus and three had virus + virus coinfection (Kahraman, Tünger, and Şenol, 2017). Akkaya et al., coinfection was detected in three patients (3/470, 0.64%), and all of them were virus + virus coinfection (Akkaya, Güvenç, and Yüksekaya, 2017). Us et al., coinfection was detected in two patients (2/229, 0.87%) (one virus + virus, one bacteria + virus) (Us, Erşen, Durmaz, and Kaşifoğlu, 2019). In our study, COVID-19 positivity was not detected in any of the confirmed meningitis patients.

In conclusion, meningitis are life-threatening infections and can be treated with antibiotics and antiviral medications. For this reason, it is very important to detect the factor quickly. Early detection of viral or bacterial agents is possible with molecular methods such as PCR in patients with suspected meningitis. In addition, the investigation of meningitis agents by molecular methods during the pandemic period is very important in terms of reducing



mortality and morbidity and revealing the presence of coinfection. With the early detection of the causative agent, both epidemiological measures are taken and unnecessary hospitalizations can be reduced, and serious economic gains can be achieved by preventing unnecessary antibiotic use.

## REFERENCES

1. Kılıç, I., Altuğlu, I., Çiçek, C., Pullukçu, H., Bayram, N., Sirin, H., Erensoy, S. (2011), “Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Etkeni enterovirusların RT-PCR ve Hücre kültür Yöntemleri ile Saptanması”, Mikrobiyol Bülteni,45:468-77.
2. Akkaya, O., Güvenç, H.İ., Güzelant, A., Kaya, M., Yüksekaya, Ş., Opuş, A., Kurtoğlu, M. G., Övet, H. (2017), “Menenjit Etkenlerinin Real-time PCR Yöntemiyle Araştırılması”, Türk Mikrobiyoloji Cemiyet Dergisi,47(3):131-137.
3. Wang, Y. J., Chiua N.C., Ho, C.S., Chia, H. (2016), “Comparison of Childhood Aseptic Meningitis with Bacterial Meningitis in a Tertiary Children’s Hospital of Taiwan”, Journal of Meningitis ,1:103.
4. Jarrin, I., Sellier, P., Lopes, A. (2016), “Etiologies and Management of Aseptic Meningitis in Patients Admitted to an İnternal Medicine Department”, Medicine (Baltimore), 95:e2372.
5. Amin, M., Ghaderpanah, M., Tahereh, N. T. (2016), “Detection of *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in CSF specimens of Children Suspicious of Meningitis in Ahvaz, Iran”, The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 32:501-506.
6. Akhvlediani, T., Bautista, C.T., Shakarishvili, R. (2014), “Etiologic Agents of Central Nervous System Infections Among Febrile Hospitalized Patients in the Country of Georgia”, PLoS One, 9:e111393.
7. Team NCPERE. (2020), “Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)-China”, Centers for Disease Control and Prevention Weekly, 2(8),113-122.
8. Wan, Y., Shang, J., Graham, R. (2020), “Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-long Structural Studies of SARS Coronavirus”, Journal of Medical Virology, 94:e00127-20.
9. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G. (2020), ”A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin”, Nature, 579:270-273.
10. World Health Organization (WHO). (2020), “Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When COVID-19 is Suspected Interim Guidance”, WHO, p. 21.
11. Tian, Y., Rong, L., Nian, W. (2020), “Review Article:Gastrointestinal Features in COVID-19 and the Possibility of Faecal Transmission”, Alimentary Pharmacology & Therapeutics,51:843-851.
12. Gültepe, B., Bayram, Y., Güdücüoğlu, H., Çıkman, A., Berктаş, M. (2015), “Bir Üniversite Hastanesinde Bakteriyel ve Viral Menenjit Etkenlerinin Farklı PCR Yöntemleri ile Araştırılması”, Abant Medical Journal, 4:125-129.

13. Khatib, U., Van de Beek, D., Lees, J.A., Brouwer, M.C. (2017), “Adults with Suspected Central Nervous System Infection: A Prospective Study of Diagnostic Accuracy”, *Journal of Infection*,74:1-9.
14. Kaewpoowat, Q., Salaza, L., Aguilera, E., Wootton, S.H., Hasbun, R. (2016), “Herpes Simplex and Varicella Zoster CNS Infections: Clinical Presentations, Treatments and Outcomes”, *Infection*,44:337-345.
15. Önel, M. (2019), “Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinde Viral Menenjit Etkelerinin Multipleks Real Time PCR Yöntemi ile Retrospektif Olarak Araştırılması”, 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Ekim-01 Kasım, (Bildiriler Kitabı): P220, Bayraklı, İzmir.
16. Varıcı Balcı, F. K ve Sayınar, A.A. (2019), “Viral Etkenlere Bağlı Santral 18. Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Yedi Yıllık Değerlendirmesi”, *Mikrobiyoloji Bülteni*, 53(4):434-441.
17. Erdem, H., Inan, A., Guven, E. (2017), “The Burden and 44. Epidemiology of Community-Acquired Central Nervous System Infections: A Multinational Study”, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36(9):1595-1611.
18. Sipahi, O.R., Zeka, A. N., Taşbakan, M. (2017), “Pooled 43. Analysis of 899 Nosocomial Meningitis Episodes from Turkey”, *Turkish Journal Of Medical Sciences*, 47(1):29-33.
19. Duman, Y., Yakupoğulları, Y., Tekerekoğlu, M.S., Güçlüer, N., Otlı, B. (2012), “Bir Üniversite Hastanesi Laboratuvarında Beyin Omurilik Sıvısında İzole Edilen Mikroorganizmaların Üç Yıllık Geriye Dönük Analizi”, *Dicle Tıp Dergisi*, 39:70-74.
20. Ramautar, A., Halse, T., Arakaki, L. (2015), “Direct Molecular Testing to Assess the Incidence of Meningococcal and Other Bacterial Causes of Meningitis Among Persons Reported with Unspecified Bacterial Meningitis”, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 83:305- 311.
21. Kahraman, H., Tünger, A., Şenol, Ş. (2017), “Toplum Kökenli 11. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Bakteriyel ve Viral Etiyolojinin Moleküler Yöntemlerle Değerlendirilmesi”, *Mikrobiyol Bülteni*, 51(3):277-285.
22. Akkaya, O., Güvenç, H.I., Yüksekaya, Ş. (2017), “Real-time 13. PCR Detection of the Most Common Bacteria and Viruses Causing Meningitis”, *Clinical Laboratory*, 63(4):827-832.
23. Us. T., Erşen, T., Durmaz, G., Kaşifoğlu, N. (2019), “Santral Sinir 39. Sistemi Enfeksiyon Etkenlerinin Multipleks PCR Yöntemiyle tanımlanması” 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Ekim-01 Kasım,(Bildiriler Kitabı): P221, Bayraklı, İzmir

**HASTANE ÖNCESİ ACIL SAĞLIK HİZMETLERİNDE ÇALIŞAN  
PARAMEDİKLERİN BRADİKARDİ TANI VE TEDAVİSİNE İLİŞKİN BİLGİ  
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

INVESTIGATION OF KNOWLEDGE LEVELS OF PARAMEDICS WORKING IN PRE-  
HOSPITAL EMERGENCY HEALTH SERVICES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT  
OF BRADYCARDIA

**Durdane DELİCE**

(Sorumlu Yazar)

Yüksek Lisans Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı

ORCID NO: 0000-0002-7194-1356

**Ayşegül BAYIR**

Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Bölümü

ORCID NO: 0000-0002-5680-031X

**Özet**

Bu araştırma Konya ili hastane öncesi acil sağlık hizmetleri istasyonlarında çalışan paramediklerin bradikardi tanı ve tedavisi konusundaki bilgi düzeylerini incelemek amacıyla yapılmıştır. Araştırmanın örneklemini, Konya İl Ambulans Komuta Kontrol Merkezi Başhekimliği'ne bağlı acil sağlık hizmetleri istasyonlarında görev yapan paramedikler oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında; araştırmacı tarafından hazırlanmış içerisinde demografik verilen de yer aldığı "Bradikardi Tanı ve Tedavisi konusunda bilgi düzeyinin incelenmesi anketi" kullanılmıştır. Taramada ise araştırma modellerinden biri olan kesitsel araştırma modeli kullanılmıştır. Veriler 150 gönüllü katılımcıya araştırmanın amacı anlatıldıktan sonra yüz yüze anket tekniği kullanılarak toplanmıştır.

Araştırmaya katılan paramediklerin %49.3 'ü (n=74) erkek, %50.7'si (n=76) kadındır. Paramediklerin anstabil kriterlerini %96 , anstabil bradikardi de tıbbi tedavide uygulanması gereken ilaçları % 77.3 , tıbbi tedaviye cevap vermeyen anstabil bradikardi de transkutan pacemaker uygulamam diyen %82.7 paramedik sorulara doğru cevap verdiği görülmüştür.

Demografik özellikleri incelendiğinde hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinde görev yapan paramedikler de yaşa ve kıdeme göre toplam doğru adeti ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir. Araştırmaya katılan paramediklerde Sağlık Meslek Lisesi mezunu olanların toplam doğru adeti ortalaması ile diğer liselerden mezun olanların toplam doğru adeti ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir. Yakın dönemde İLYAD eğitimine katılanların toplam doğru adeti ortalamalarının diğer gruplara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hastane Öncesi Bakım, Aritmi, Paramedik, Bradikardi

## Abstract

This research was carried out to examine the knowledge level of paramedics working in prehospital emergency health services stations in Konya province on the diagnosis and treatment of bradycardia. The sample of the study consisted of paramedics working in emergency health services stations affiliated to Konya Provincial Ambulance Command and Control Center Chief Physician. In the collection of the data, the "Questionnaire for examining the level of knowledge about the Diagnosis and Treatment of Bradycardia", which also includes demographic data, was used. In the questionnaire, the cross-sectional research model, which is one of the research models, was used. The data were collected using face-to-face survey technique after explaining the purpose of the research to 150 volunteer participants.

49.3% (n=74) of the paramedics participating in the study were male and 50.7% (n=76) were female. It was observed that 96%, 77.3%, 82.7% of the paramedics gave correct answers, respectively, in the questions of unstable criteria, drugs to be administered in the medical treatment of unstable bradycardia, and transcutaneous pacemaker application in unstable bradycardia that does not respond to medical treatment.

When the demographic characteristics were examined, it was observed that there was no statistically significant difference between the averages of total correct numbers according to age and seniority in paramedics working in pre-hospital emergency health services. It has been observed that there is a statistically significant difference between the average of total correct number of graduates of Health Vocational High School and the average of total correct number of graduates from other high schools among paramedics participating in the research. It has been observed that the average number of correct numbers of those who have recently participated in Advanced Life Support training is higher than the other groups.

**Keywords:** Prehospital Care , Arrhythmia, Paramedic, Bradycardia

**LONG TERM OUTCOMES AFTER EXTRA- ANATOMICAL BYPASS SURGERY  
FOR AORTOILIAC OCCLUSIVE DISEASE**

AORTOİLİAK TIKAYICI HASTALIKTA EKSTRA-ANATOMİK BYPASS CERRAHİSİ  
SONRASI UZUN DÖNEM SONUÇLAR

**Ferhat BORULU**

Assistant Professor, Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular  
Surgery.0000-0001-9731-9998

**Eyüp Serhat ÇALIK**

Associate Professor, Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular  
Surgery. 0000-0001-7682-6229

(Corresponding Author)

**ABSTRACT**

Extra-anatomic bypass (EAB) refer to applications outside the natural anatomical pathway which are well-recognized method of lower extremity revascularization in patients with aortoiliac occlusive disease. In this study, we analysed the results of extra-anatomic bypass procedures over a 22-year period based on 30-day morbidity and mortality and 1 month, 1, 3 and 5 year patient survival, primary patency and limb salvage rates.

A retrospective review and analyse was performed on a single centre database of consecutive 46 patients who underwent femoro-femoral or axillo-femoral grafting procedures during the period from 1998 to 2020. All patients were followed-up and graft patency determined by clinical and color dopler ultrasonography (CDUS) assessment. The surviving patients were Followed-up for 5 years. Five-year survival, graft patency and limb slvage rates were calculated by the Kaplan–Meier method.

The 46 subjects included 25 (54.3%) femoral and 21 (45.7%) axillary applications. The mean age was  $64.2 \pm 12.8$  years (28-82) and 36 were male (78.3%). Critical limb ischaemia was the most accounted indication for EAB surgery (25 /54.4%). The cumulative mortality rate was 34.8% at five year period. The graft patency and limb salvage rates for femoral and axillary applications were 59.2% vs 57.4% and 86.4% vs 80% at 5 year, respectively.

Femorofemoral and axillofemoral bypasses are suitable for patients with aortoiliac occlusive disease requiring revascularization for relief of symptoms or for limb salvage, who are not candidates for endovascular therapy or who are at high risk for direct anatomical revascularization.

**Keywords:** Axillofemoral graft; Femorofemoral graft; Long-term graft patency; Long-term limb salvage; Long-term survival.

## ÖZET

Ekstra-anatomik baypas (EAB), aortoiliak tıkaçıcı hastalığı olan hastalarda iyi bilinen alt ekstremite revaskülarizasyon yöntemi olan, doğal anatomik yolun dışındaki uygulamaları ifade eder. Bu çalışmada, 30 günlük morbidite ve mortalite ve 1 aylık, 1, 3 ve 5 yıllık hasta sağkalımı, birincil açıklık ve ekstremite kurtarma oranlarına göre 22 yıllık süre boyunca ekstra-anatomik baypas prosedürlerinin sonuçlarını analiz ettik.

1998'den 2020'ye kadar olan dönemde, femoro-femoral veya aksillo-femoral greft baypas işlemi uygulanan ardışık 46 hasta, tek merkez veri tabanında, retrospektif olarak incelendi ve analiz edildi. Tüm hastalar takiplerinde klinik ve renkli dopler ultrasonografi (RDUS) değerlendirmeleri yapılarak greft açıklıkları belirlendi. Hayatta kalan hastalar 5 yıl takip edildi. Kaplan – Meier yöntemi ile beş yıllık sağkalım, greft açıklığı ve ekstremite kurtarma oranları hesaplandı.

Kırk altı kişide 25 (% 54,3) femoral ve 21 (% 45,7) aksiller uygulama vardı. Ortalama yaş 64.2 ± 12.8 yıl (28-82) ve 36 erkek (% 78.3) idi. Kritik uzuv iskemisi, EAB cerrahisinin en çok endikasyonuydu (25 /% 54.4). Beş yıllık dönemde kümülatif ölüm oranı % 34,8 oldu. 5 yılda femoral ve aksiller uygulamalar için greft açıklığı ve ekstremite kurtarma oranları sırasıyla % 59,2'ye karşı % 57,4 ve % 86,4'e karşı % 80 idi.

Femorofemoral ve aksillofemoral baypaslar, semptomların giderilmesi için, revaskülarizasyon gerektiren aortoiliak tıkaçıcı hastalığı olan, endovasküler tedavi için aday olmayan veya doğrudan anatomik revaskülarizasyon için yüksek risk altında olan hastalar için uygundur.

**Anahtar Kelimeler:** Aksillofemoral greft; Femorofemoral greft; Uzun dönemde greft açıklığı; Uzun dönemde ekstremite kurtarma; Uzun dönemde hayatta kalma.

## INTRODUCTION

Extra-anatomic bypass (EAB) refer to applications outside the natural anatomical pathway which are well-recognized method of lower extremity revascularization in patients with aortoiliac occlusive disease (AIOD). (1-3) Today, percutaneous angioplasty and stenting are performed at increasing rates for lower limb ischaemia due to stenotic arterial disease. However, these interventions are often unsuitable in patients with long chronic occlusions of the aorto-iliac segments or sometimes the interventions may result in failure. Therefore, surgical approaches still play an important role especially for the treatment of AIOD.

In this study, we analysed the results of extra-anatomic bypass procedures over a 22-year period based on 30-day morbidity and mortality and 1 month, 1, 3 and 5 year patient survival, primary patency and limb salvage rates.

## MATERIAL AND METHOD

A retrospective review and analyse was performed on a single centre database of consecutive 46 patients who underwent femoro-femoral or axillo-femoral grafting procedures during the period from 1998 to 2020.

All patients were followed-up and graft patency determined by clinical and color dopler ultrasonography (CDUS) assessment. The surviving patients were Followed-up for 5 years.

The patients were assessed two categories as ‘femoral application’ (femoro-femoral crossover bypass (FeFCB)) or ‘axillary application’ (AxFB) (axillo-unifemoral (AxUFB) or axillo-bifemoral bypass (AxBFB)). The extremity amputation (transtibial or transfemoral) was accepted as the major result of initial pathology and surgery. Deaths within 30 days after surgery were accepted as operative mortality.

Five-year survival, graft patency and limb salvage rates were calculated by the Kaplan–Meier method.

## RESULTS

The 46 subjects included 25 (54.3%) femoral and 21 (45.7%) axillary applications. The mean age was  $64.2 \pm 12.8$  years (28-82) and 36 were male (78.3%). Patients demographic and clinical characteristics were summarized in (Table 1). Critical limb ischaemia was the most accounted indication for EAB surgery (25 /54.4%).

Table 1: Patients demographic and clinical characteristics.

Variable	Femoral application(n=25)	Axillary application (n=21)	Total (n=46)	P value
Age (years)	64.2± 12,4	64.5± 11,8	64.2 ± 12,8	0.578
Male (n, %)	19 (76%)	17 (81%)	36 (78,3%)	0.648
Hypertension (n,%)	20 (80%)	16 (76,2%)	36 (78,3%)	0.584
Smoking (n,%)	16 (64%)	13 (61,9%)	29 (63%)	0.589
CAD (n,%)	15 (60%)	14 (66,7%)	29 (63%)	0.265
Hypercholesterolemia (n, %)	14 (56%)	12 (57,2%)	26 (56,5%)	0.258
COPD (n,%)	10 (40%)	12 (57,2%)	20 (43,5%)	0.063
DM (n,%)	7 (28%)	7 (33,3%)	14 (30,4%)	0.572
CVD (n,%)	5 (20%)	4 (19%)	9 (19,6%)	0.874
Obesity (n,%)	4 (16%)	4 (19%)	8 (17,4%)	0.759
Malignancy (n,%)	3 (12%)	2 (9,5%)	5 (10,9%)	0.428

The cumulative mortality rate was 34.8% at five year period. The graft patency and limb salvage rates for femoral and axillary applications were 59.2% vs 57.4% and 86.4% vs 80% at 5 year, respectively (Fig.1, Fig.2)



Fig.1: Kaplan-Meier analysis of primary patency rate for femoral and axillary applications for 5 years.

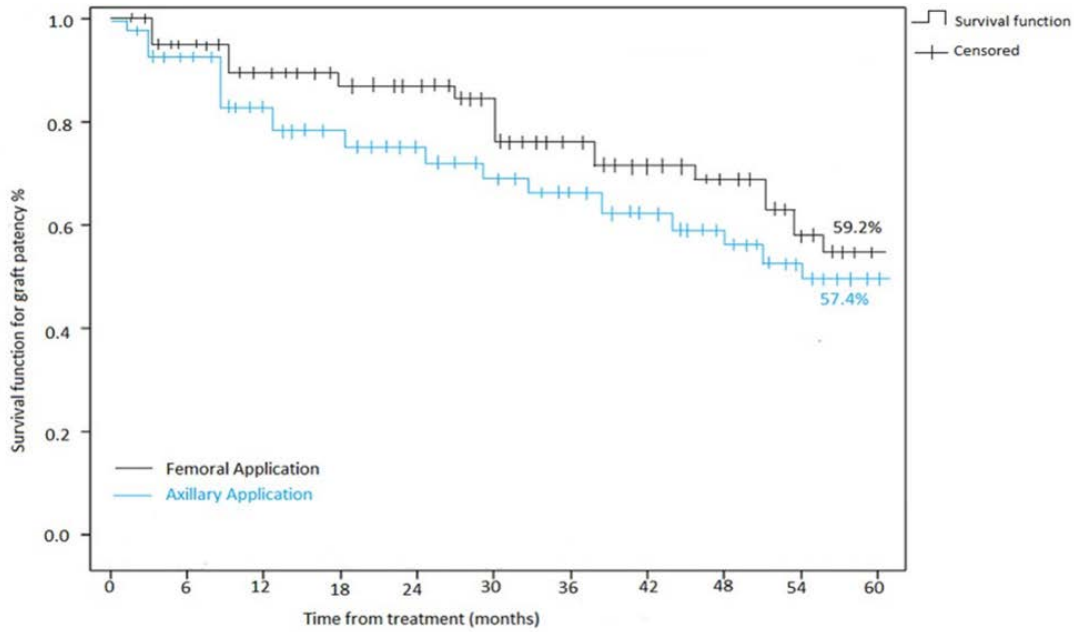
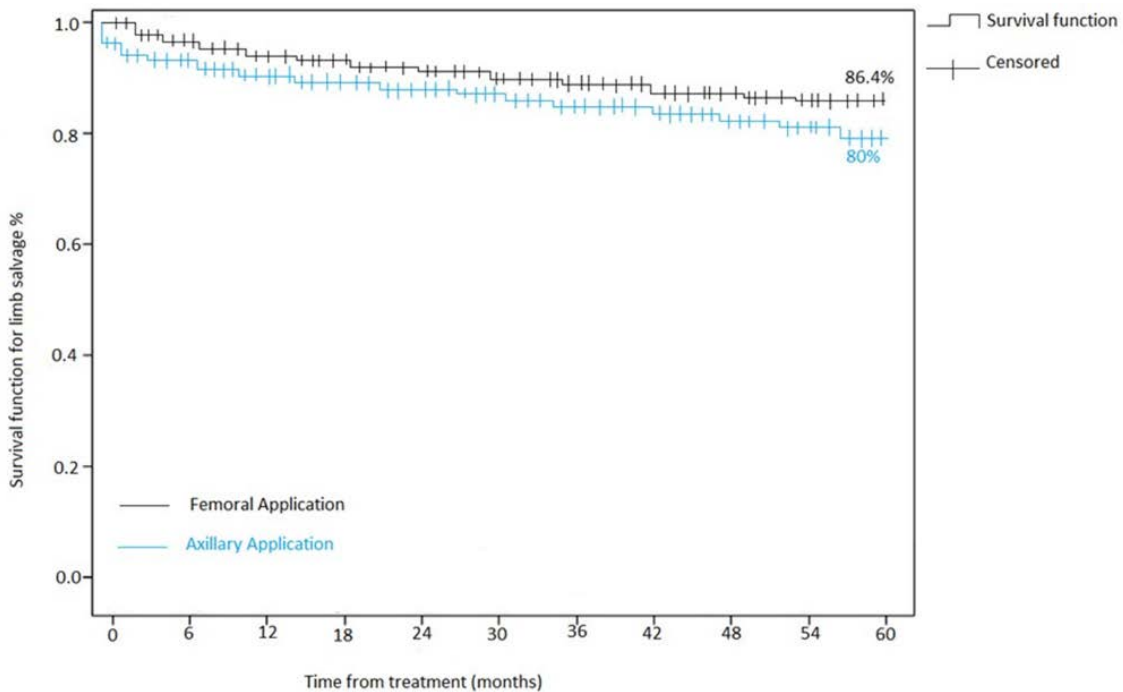


Fig.2: Kaplan-Meier analysis of limb salvage rate for femoral and axillary applications for 5 years.



## DISCUSSION

The main purpose of extra anatomic bypasses is to simplify a major surgical procedure such a classical anatomic aorto-femoral bypass (AoFB), allowing more patients to be revascularized.(2) It requires deliberate avoidance of the natural anatomical route.(1,2) The most common examples are AxFB and FeFCB and their combination, AxBFB. The indications of EAB procedures are generally the same currently conventional surgical revascularizations: critical limb ischemia and incapacitating claudication which conservative therapy is in failure. (4-6) In these procedures, intentional abdominal entry is avoided, the two main reasons for doing this are:

- 1- Avoiding intra-abdominal pathological features such as abdominal infection, problems related to previous abdominal surgery.
- 2- To avoid the high risk of transabdominal reconstruction in patients with severe comorbidities due to cardiovascular pulmonary or other local and systemic diseases.(7-10)

Considering mortality and primary and secondary patency rates, these EAB procedures provide a significant reduction in operative mortality and a good increase in long-term graft patency compared to open abdominal surgery in patient groups that should be deliberately avoided by the natural anatomical pathway.(2,10) Although classical AoFB has high long-term patency rates, it is less preferred in high-risk patients due to its morbidity, mortality and relatively long hospital stay.(11-13)

In the past years, graft patency rates of EAB procedures had not been satisfactory, nevertheless EAB procedures were a well established alternative to AoFB, especially in patients with graft infection, infected aortic aneurysm, and aortoenteric fistula. (2,13,14) The promising results that have recently emerged with EAB procedures should be considered evidence of its success in AIOD therapy.(15-17)

Passman et al. compared AoFB and AxFB in the treatment of AIOD and reported five-year patency rates as 80% for AoFB and 74% for AxFB in their study which is one of the first prospective studies on this subject.(15) They demonstrated that the patency and limb salvage outcomes of AxFB to be equivalent to AoFB when reserved for high-risk patients with limited life expectancy.

Samson et al. evaluated their series in which they applied AxFB (85 AxBFB, 76 AxUFB) to 161 patients with AIOD between 1991 and 2016, and reported that their series had one of the highest 5-year primary patency rates (83.7%) ever reported for this procedure.(17) They suggested that AxFB can be done successfully with lower morbidity and mortality rates using modern protocols and technology, and may render AxFB a primary intervention in patients have too high risk for direct aortic procedures.

In a recent multicenter study, suprainguinal bypass procedures were compared by Saadeddin et al.(18) They reported that FeFCB can be performed with comparable patency rates to AFB and had low mortality and morbidity rates. They suggested that FeFCB may serve as the EAB operation of choice in high risk patients with extensive disease, who cannot undergo AFB, provided that anatomy permits. AFB should be performed preferentially in low risk patients with appropriate anatomy.

Nowadays, endovascular interventional technologies have shown great improvement and the application of angioplastic methods in the treatment of AIOD is increasing.(7-9,11) However,

interventional techniques are not suitable for many patients. Particularly, patients with Leriche syndrome, long chronic total occlusions, tortuous, and severe calcified vessels pose great challenges for endovascular intervention. (17)

The successful results and improved patency rates in recent years have been a guarantee that the important role of these EABs will continue in today's endovascular era. (15-18)

## **CONCLUSION**

Femorofemoral and axillofemoral bypasses are suitable for patients with aortoiliac occlusive disease requiring revascularization for relief of symptoms or for limb salvage, who are not candidates for endovascular therapy or who are at high risk for direct anatomical revascularization.

## **REFERENCES**

- 1-Freeman NE, Leeds FH. Operations on large arteries; application of recent advances. *Calif Med* 1952; **77**: 229–33.
- 2-Blaisdell FW, Hall AD. Axillary-femoral artery bypass for lower extremity ischemia. *Surgery* 1963;54:563-8.
- 3-Louw JH. Splenic to femoral and axillary to femoral bypass grafts in diffuse atherosclerotic occlusive disease. *Lancet* 1963; 1: 1401–2.
- 4- Ascer E, Veith FJ. Extra-anatomic bypasses. In: Haimovici H, editor. *Vascular surgery: principles and techniques*. 3rd ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1989. p. 526-38.
- 5- Whittemore AD, Belkin M, Donaldson MC, Mannick JA. Aortoiliac occlusive disease. In: Moore WS, editors. *Vascular surgery: a comprehensive review*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 483-96.
- 6- Rutherford RB. Extra-anatomic bypass as alternative to direct arterial reconstruction in aortoiliac occlusive disease. In: Rutherford RB, editor. *Vascular surgery*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984. p. 586.
- 7-Hertzer NR, Bena JF, Karafa MT. A personal experience with direct reconstruction and extra-anatomic bypass for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007; **45**: 527–35.
- 8-Frankini AD, Lichtenfels E, Frankini A, Frankini T. Extra-anatomical arterial bypass of the aortoiliac segment: 15-year experience. *J Vasc Bras*. 2007;6(3):204-10.
- 9-Appleton ND, Bosanquet D, Morris-Stiff G, Ahmed H, Sanjay P, Lewis MH. Extra-anatomical bypass grafting – a single surgeon's experience. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; **92**: 499–502.
- 10-Rutherford RB, Patt A, Pearce WH. Extra-anatomic bypass: A closer view. *J Vasc Surg* 1987;6:437-46.
- 11-Upchurch Jr GR, Dimmick JB, Wainess RM, Eliason JL, Henke PK, Cowan JA et al. Diffusion of new technology in health care: the case of aorto-iliac occlusive disease. *Surgery* 2004; **136**: 812–8.
- 12-Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther*. 2013; **20**: 443-455

- 13-Clair DG, Beach JM. Strategies for managing aortoiliac occlusions: access, treatment and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13: 551-563.
14. Schneider JR, Golan JF. The role of extraanatomic bypass in the management of bilateral aortoiliac occlusive disease. *Semin Vasc Surg.* 1994; 7: 35-44.
- 15- Passman MA, Taylor LM, Moneta GL, Edwards JM, Yeager RA, McConnell DB, et al. Comparison of axillofemoral and aortofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg.* 1996; 23: 263-271.
- 16- Martin D, Katz SG. Axillofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease. *Am J Surg.* 2000; 180: 100-103.
- 17- Samson RH, Showalter DP, Lepore MR, Nair DG, Dorsay DA, Morales RE. Improved patency after axillofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2018;68:1430-7.
- 18- Saadeddin ZM, Rybin DV, Doros G, Siracuse JJ, Farber A, Eslami MH. Comparison of Early and Late Post-operative Outcomes after Supra-inguinal Bypass for Aortoiliac Occlusive Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Oct;58(4):529-537.

**EARLY RESULTS OF TENSION FREE REPAIR TECHNIQUE IN INGUINAL  
HERNIAS AND FACTORS AFFECTING MORBIDITY**

**Feray AYDIN**

Ankara Şehir Hastanesi, General Surgery Clinic,Address: Üniversiteler Mahallesi, 1604.  
Cadde, No: 9, Zip Code: 06800, Çankaya/ANKARA,

Orcid: 0000-0002-2847-4780.

**Fatih AGALAR**

Ataşehir Medicana Hospital, Ataşehir, İstanbul, TURKEY

**Recep CETIN**

Universty of Isparta General Surgery, Isparta/TURKEY

**Koray OKUR**

Sanayi Mahallesi Atatürk Bulvarı, No: 76, Isparta Şehir Hastanesi, Isparta/TURKEY,

**Mehmet BULBUL**

Sanayi Mahallesi Atatürk Bulvarı, No:76, Isparta Şehir Hastanesi, Isparta/TURKEY,

**ÖZET**

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Kasım 1994-Ocak 1998 yılları arasında yapılmış olan 211 "tension-free" fitik onarımı incelenmiştir. Hastalar ortalama 18 ay (6-36 ay) izlenmişlerdir. İzlem süresince nüks rastlanmadı. "Tension-free" fitik onarımının düşük nüks ve komplikasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Postoperatif yara enfeksiyonu 3 hastada görüldü. Bu hastalardan yalnızca birinde yamanın çıkarılması gerekli oldu. Postoperatif seroma oluşmasının "Body Mass Index" ve Nyhus sınıflamasına göre yapılan fitik sınıflamasına göre fitik derecesiyle ilişkili olduğu anlaşıldı. Bu çalışmada postoperatif seroma riskinin fitik tipinin derecesinin ve/veya "Body Mass Index" artımıyla yükseldiği görüldü. Çalışmadan çıkan bu sonuçlarla "tension-free" fitik onarımının; uygulanması kolay, güvenli, düşük komplikasyon ve nüks oranına sahip bir teknik olduğu söylenebilir. Nyhus sınıflamasına göre ileri evre fitikli ve şişman hastalarda postoperatif seroma oluşumundan kaçınmak için gereksiz ve aşırı diseksiyon yapılmaması ve bu konunun akılda tutulması gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Gerilimsiz Inguinal fitik onarımı, Erken sonuçlar, Morbiditeyi etkileyen faktörler.

**ABSTRACT**

**Preliminary Results of Tension-Free Hernioplasty in inguinal Hernias and its Effects on the Morbidity**

Two hundred and eleven sutureless tension-free hernia repairs which were performed between

the period of November 1994 to January 1998 in Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of General Surgery were evaluated in this study. Patients were followed up in 18 (6-36) months. In the follow-up period, no recurrence was observed. It was demonstrated that sutureless tension-free hernia repair has low recurrence and complication rates. Postoperative wound infection occurred in three patients. Only one of them required graft removal. The occurrence of postoperative seroma is correlated with the body mass index, and with the grade of hernia according to the Nyhus Classification. The risk of postoperative seroma rises with the increases in hernia grade and body mass index. We conclude that sutureless tension-free hernia repair is easy to apply, is a safe technique, and has low complication rates. In obese patients having high-grade hernias, some caution must be taken into account regarding the postoperative seroma. The unnecessary over dissection of the operative area should not be carried out in an obese patient with a high-grade inguinal hernia.

**Keywords:** Tension-free repair for inguinal hernia, Early results, Factors influencing morbidity.

## **INTRODUCTION**

One of the most common surgical procedures is inguinal hernia repair, which accounts for 12.5% of all surgical procedures. Despite its prevalence, the lack of a single method on which everyone agrees indicates that the best method for hernia repair has yet to be described.

The concept of "tension-free" hernia repair has gained popularity in recent years. There has been a trend to use prosthetic material to repair the posterior wall of the inguinal canal, not just to repair its defects, but to repair it entirely. This approach is based on the premise that hernias are caused by tissue weakness caused by aberrant collagen metabolism.

Attempting to bring structures that are not normally adjacent to each other in a way that creates tension is blamed for the failures in hernia repair surgery. Lichtenstein introduced the term "tension-free hernia repair" in 1986. Using the patch, all hernias can be repaired without causing any damage to the anatomy. This technique is simple and quick to implement. It is both painless and efficient. Physical activity can begin immediately for the patient. It is also reported that the recurrence rate is very low.

The preliminary results of the "tension-free" repair technique that we used for inguinal hernia repair in the Department of General Surgery, School of Medicine, Suleyman Demirel University between November 1994, and January 1998 were examined in the present study.

## **MATERIAL & METHOD**

This cross-sectional study was conducted at Süleyman Demirel University Medical Faculty Hospital, Department of General Surgery, between November 1994 and January 1998. The study included 188 of 240 patients admitted for inguinal hernia repair. The 52 patients in the study had Nyhus classification type 1 hernias, type 3C hernias, type 4C hernias, and those who had a conventional hernia repair. In total, 211 "tension-free" hernia repairs were performed on 118 patients. A total of 23 (12%) of the patients had bilateral hernias (1 All bilateral hernias were repaired during the same procedure. The patient, anesthesiologists, and surgeon all agreed on the best type of anesthesia to use.

All patients received 1 g of intravenous cefazolin sodium as a prophylactic during anesthesia induction prior to the operation. All cases were handled by intern physi-cians who were well-

versed in this technique under the supervision of faculty members. In these patients, polypropylene patch “prolene mesh Ethicon Ltd, surgipro mesh Auto suture Ltd” was used as prosthetic material. The patients were evaluated based on their age, gender, anatomical location, type of hernia, postoperative mobilization time, postoperative hospital stay, complications, and recurrence.

The BMI (Body Mass Index) of all operated patients was calculated using the following formula;

BMI (kg/m<sup>2</sup>): Body weight (kg)/Height<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)

Optimal value	20-27
For youth	19-24
65 years of age and above	24-29
Morbid obesity	35 and over

The patients' information was entered into a special form designed for follow-up. Each discharged patient received an epicrisis, with the dates they should return for control listed in the 'epicrisis'. Patients were advised not to perform any painful movements in the first week following the surgery. Patients were told they would be able to return to easy tasks within a week of surgery. When coming to a sudden stop in traffic, they were advised not to drive until their legs could brake quickly and hard.

Each patient was followed up with one-month following the surgery, and then at six-month intervals. The patients were warned about the importance of follow-up care as well as a potential complication (relapse, testicular atrophy, etc.). Patients who were called by appointment were examined, their most recent status and examination findings were evaluated, and the results were recorded on the follow-up forms.

The data were evaluated using the SPSS (Statistical package for social science, version 6.0) program. The data were analyzed using descriptive statistics, logistic regression analysis, Fisher's exact (x<sup>2</sup>) test for categorical values, and Spearman correlation analysis. To compare the groups that met the nonparametric distribution assumption, the Mann-Whitney-U test was used. Values less than  $p < 0.05$  were deemed statistically significant.

## RESULTS

The study included 188 of the 240 patients who had undergone inguinal hernia surgery between November 1994 and January 1998. Patients with Nyhus type 1, type 3b, and type 4C hernias were excluded from the study because their hernias were repaired employing conventional methods. On the 188 patients who took part in the study, a total of 211 "tension-free" hernia repairs were performed. The bilateral inguinal hernia was found in 23 (12%) of these patients. All bilateral hernias were repaired during the same procedure.

172 (92%) of the patients who underwent "tension-free" hernia repair were male, while 16 (8%) were female. The average age of the patients was discovered to be 52 (20-87). Table I



displays the demographic characteristics of the patients.

193 (91.5) of the repaired hernias were primary, while 18 (8.5) were recurrences. Due to an unreduced hernia, only 2 (0.9 percent) patients were operated on under emergency conditions. Strangulation was not found in either of these patients. Table 2 depicts the distribution of hernias according to their side.

Table 3 depicts the distribution of hernia types according to the Nyhus classification (1).

In our study, the anesthesia method was chosen collaboratively by the patient, surgeon, and anesthetist. Methods of local, epidural, spinal, and general anesthesia were used. The distribution of these methods is shown in Table 4.

The patients spent an average of 1.6 (1-4) days in the hospital. The patients were admitted to the hospital for a maximum of four days and a minimum of one day.

*Table 1 Patient demographics*

Feature	Average
Age	52 ±16.092
Weight (kg)	74 ±0.911
Height (cm)	1.73 ±0.048

*Table 2. Distribution of hernias according to their side.*

Side with hernia	n	%
Right	101	55
Left	64	33
Bilateral	23	12

*Table 3. Distribution of hernia types.*

Nyhus Type	n	%
Type 1	-	-
Type 2	28	13.3
Type 3A	75	35.5
Type 3B	90	42.7
Type 3C	-	-
Type 4A	13	6
Type 4B	5	2.5
Type 4C	-	-
Type 4D	-	-

Table 4. Distribution of anesthesia methods.

Anesthesia type	n	%
Local	1	0.5
Epidural	2	1
Spinal	171	91
General	14	7.5

Table 5.

*Preoperative and postoperative*

Complications	n	%
Infection	3	1.4
Hematoma	5	2.4
Seroma	23	11
Testicular edema	16	7.6
Chronic sinus formation	1	0.5
Total	48	22.9

Table 5 summarizes the complications we encountered following the surgery. Wound infection was seen in 3 (1.4%) of the cases, wound hematoma in 5 (1.4%) of the cases, seroma in 23 (11%) of the eyes, and testicular edema in 16 (76%) of the cases. During the follow-up period, no cases of testicular atrophy were observed. Again, no patients had ductus deferens incisions, bladder injuries, or major artery and vein incisions during the procedure. There was no operative mortality. Patients were monitored for an average of 18 months (6-36 months). During the follow-up period, no recurrences were discovered. There was no evidence of chronic neuralgia in any of the patients.

Two of the patients who became infected had seromas at first. Within a few days, the seroma became purulent, and there was some superficial redness. The suture line was opened, local wound care was administered, and a culture antibiogram was performed. Coagulation-positive *Staphylococcus aureus* grew in the wound culture in two of the cases and regressed within days with specific antimicrobial therapy. In 1 (05%) case of infection, *Escherichia coli* was grown in wound culture. Despite the specific antibiotic treatment, the patient developed persistent sinusitis and was advised that the prosthesis be removed.

The hematoma was evacuated in 5 patients who developed hematomas, and it was observed that it regressed quickly in outpatient clinic controls.

Seroma developed in 23 (11%) of the cases. During their outpatient follow-up, patients who developed seroma were aspirated daily under sterile conditions. Within days, the nature of the seroma changed and became purulent in 21 (9%) of the cases. Based on culture-antibiogram results that were accepted as wound infections, these two cases were treated with local wound care and antibiotics.

Scrotal elevation was performed in cases of testicular edema, and systemic anti-inflammatory treatment was initiated. It was discovered that with these treatments, the edema regressed quickly. All surgical patients had their BMI calculated. In 194 (92%) of the cases, BMI was found to be among the optimal values. BMI was found to be above optimal levels in 17 (8%)

of the cases. BMI was found to be unacceptable as morbid obesity in none of the cases. When logistic regression analysis was used to investigate the effects of type 3B and type 4 hernias, as well as BMI, on seroma formation according to age, gender, and Nyhus classification, no significant results were obtained ( $p > 0.05$ ). Of the 194 01 cases with BMI values between optimal, 188 (97%) did not develop a seroma, while 6 (3%) did. Seroma appeared in all 17 (8%) of the patients with BMIs above optimal levels ( $\chi^2=151.13$ ,  $p < 0.01$ ). Table 6 summarizes it briefly.

Gender had no effect on the formation of seroma ( $\chi^2 = 0.47$ ,  $p = 0.7$ ). According to the Nyhus classification, seroma did not occur in 14 (78%) of 18 patients with type 4 hernia, whereas seroma formation was observed in 4 (22%) patients ( $\chi^2 = 2.59$ ,  $p = 0.11$ ). Seroma did not occur in 80 (89%) of 90 patients with type 3B hernia, and it was observed in 10 (11%) cases ( $\chi^2= 0.00$ ,  $p = 0.9$ ).

There was no correlation between age and seroma when correlation analysis was performed ( $R = 0.1$ ,  $p = 0.11$ ). The patients' average postoperative hospital stay ranged from 1.6 to 0.91 days in the study. It was reported in 51% of the patients between 1-7 days, 40% between 8-14 days, and 9% between 15-28 days. Patients were monitored for an average of 18 months (6-36 months).

## DISCUSSION

In 1884, Eduardo Bassini performed the first successful hernia repair. The Bassini method, which involves joining the tendon "conjuan" and the inguinal ligament, is the most commonly used method for primary inguinal hernia repair in British hospitals. The recurrence rate of this method ranges between 5% and 15%, depending on whether the surgery is performed by a single surgeon, a group of surgeons, or senior interns with varying degrees of experience (2).

Even though an exact number cannot be given in many of our country's centers, the Bassini method is frequently used (3). Nevertheless, the search for hernia surgery has not ended, and efforts have been made to develop techniques that are better suited to anatomy, do not cause tension, and have low recurrence rates (4).

## REFERENCES

1. Nyhus LM: Iliopubic tract of inguinal and femoral hernia: The posterior (preperitoneal) approach, *Surg Clin North Am* 73: 487, 1993.
2. Kark AE, Kurzer M, Waters KJ: Tension-free mesh hernia repair. Review of 1098 cases using local anesthesia in a day unit. *Ann R Coll Surg Engl* 77: 299, 1995.
3. Sayek I: How should an inguinal hernia be repaired? *National Journal of Surgery* 459, 1985.
4. Kama NA, Izbul T: Complications and recurrence of hernia surgery. *Journal of Contemporary Surgery* 5: 35, 1991.
5. Wantz GE: Ambulatory hernia surgery. *Br J Surg* 76: 1228, 1989.
6. Hay JM, Boudet MJ: Should inguinal hernia repair in the male adult: The gold standard? A multicenter controlled trial in 1578 patients, *Am J Surg* 222: 719, 1995.
7. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK: The cause, prevention and of recurrent groin hernia. *Surg Clin North Am* 73: 529, 1993.

8. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montlor MM: The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 157: 188, 1989.
9. Capozzi JA, Betken J, Cherry JK: Repair of inguinal hernia in adult with prolene mesh. *Surg Gynecol Obstet* 167: 124, 1988.
10. Gilbert AI: Sutureless repair of inguinal hernia. *Am JSurg* 163: 331, 1992,
11. Schumpelick V, Treutner KH: Inguinal hernia repair in adult. *Lancet* 344: 375, 1994.
12. Rutkow IM, Robbins AW: "Tension-free" inguinal herniorrhaphy: A preliminary report on the "mesh plug" technique. *Surgery* 114: 3, 1993.
13. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL: The safety of mesh repair for primary inguinal hernias. *Am Surg* 58: 255, 1992.
14. Young DV: Comparison of local and general anesthesia for inguinal herniorrhaphy, *Am J Surg* 153: 500, 1987,
15. Thompson JE, Taylor JB, Bennion RS; Massive inguinal scrotal bladder hernia: A review of the literature with 2 new cases. *J Urolog* 136: 1299, 1986.
16. Wantz GE: Testicular atrophy and chronic residual neuralgia as risks of inguinal hernioplasty. *Surg Clin North Am* 73: 571, 1993,
17. Reid I, Devlin HB: Testicular atrophy as a consequence of inguinal hernia repair, *Br J Surg* 81: 91, 1994.
18. Pritchard TJ, Bloom AD, Zollinger RM: Pitfalls in the ambulatory treatment of inguinal hernias in adults. *Surg Clin North Am* 71: 1353, 1991.
19. Friis E, Lindahl F: The tension-free hernioplasty in a randomized trial. *Am J Surg* 172: 315, 1996.
20. Moloney GE; Result of nylon-darn repairs of hernia. *Lancet* 273, 1958.
21. Gilbert AI, Felton IL: Infection in repair considering biomaterials and antibiotics. *Surg Gynecol Obstet* 177: 126, 1993.
22. Szell K: Local anesthesia and inguinal hernia repair. *Ann R Coll Surg* 76: 137, 1994.
23. Moossa AR, Hart ME, Easter DW; In: Sabiston DC, Lyster H (eds). *Surgical complications*. Philadelphia: WB Saunders Company 341, 1997,
24. Rider MA, Baker DM: Return to work after inguinal hernia repair. *Br J Surg* 80: 745, 1993.
25. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL: The Lichtenstein open "tension-free" mesh repair of inguinal hernias. *Jpn J Surg* 25: 619, 1995.
26. Friedman D W, Body CA: inguinal hernia etiology: Alterations in fibrillar collagen synthesis. *Ann Surg* 218: 754, 1993.
27. Stoppa RE, Warlount CR: In: Nyhus LM, Condon LE (eds). *The preperitoneal approach and prosthetic repair of groin hernia*. *Hernia 3<sup>rd</sup> ed*. Philadelphia: JB Lippincott 199, 1989.
28. Shulman AG, Amid PK, Lichtenstein IL: Prosthetic mesh plug repair of femoral and recurrent inguinal hernias: The American experience. *Ann R Coll Surg Engl* 74: 97, 1992.
29. Kux M, Fuchjager N: Shouldice is superior to Bassini inguinal herniorrhaphy, *Am J Surg* 168:15,1994.
30. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL: Critical scrutiny of the open "tension-free" hernioplasty. *Am J Surg* 165: 369, 1993.

31. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL: A critical evaluation of the Lichtenstein "tension-free" hemi-oplasty. *Int Surg* 79: 76, 1994.

**EFFECT OF CINNAMON AND ROSEMARY METHANOLIC EXTRACTS ON  
*ACINETOBACTER BAUMANNII***

**Paria Parsia**

Independent researcher, Kerman, Iran

**Yasaman Parsia**

Independent researcher, Gothenburg, Sweden

*Acinetobacter baumannii* is one of the important hospital pathogens that can survive for long periods even on dry surfaces. Because of this bacterium's strong resistance to environmental conditions and medications, it has been reported in hospitals and can be a hospital-acquired infection cause. Research trend encourages to find of plants compounds to fight harmful bacterium. Hence, in this study, the antimicrobial effect of methanolic extracts of Cinnamon and Rosemary was tested against *A. baumannii*. For this research objective, an *A. baumannii* isolate was screened from burn wound samples from a few volunteer patients of a hospital in Iran. Plant extracts were prepared with Maseration method and with methanol as a solvent. Then, the plants' extract with a concentration of 100 mg/ml was prepared, and their antibacterial efficacy against the *A. baumannii* isolate was investigated by the Agar Well Defusion method. With a growth inhibition zone of 27 and 19 mm for Cinnamon and Rosemary, respectively, results revealed that both extracts had antibacterial activities against *A. baumannii*. In comparison, the diameter of the inhibition zone against benchmarked Imipenem, Erythromycin, Amoxicillin, and Ampicillin antibiotics were 21, 20, 10, and 9 mm, respectively. The extracts act better than our benchmarked antibiotic discs, thus, it is suggested for further research to analyze if these two substances can be employed in wound bandages. Another suggestions for future researches are; investigation of the synergistic impact of these two plants against *A.baumannii* and if positive, can be used as a new therapeutic combination. Also, by mixing the plant's extracts with antibiotics it can be another new therapeutic combination against *A.baumannii*. Because these two plants can grow in different geographical areas, more investigations on their medical usages are encouraged.

**Keywords:** Cinnamon, Rosemary, *Acinetobacter baumannii*, Wound infection, Synergistic effect, hospital-acquired infection.

## ELECTRORETINOGRAPHY OF RATS OF THE CAMPBELL GENUS

**A.N. Mammadzada**

Institute of Physiology named after acad. A.Garayev, Azerbaijan National Academy of Sciences

Retinitis pigmentosa (RP) is a severe inherited progressing eye disease that primarily affects the photoreceptor layer and pigmented epithelium. The aim of the present study was to evaluate the total bioelectric activity of the waves a,b,c of ERG and the average amplitude of the b-wave of the retina in rats Campbell genius 3 months old before and after the administration of the drugs. These rats are an experimental model of inherited retinal dystrophy – RP, and these are pale-hood rose-eyed homozygous rats with and impairment of the specific phagocyte function of the retinal pigmented epithelium. Rats were divided into 2 groups. Rats from group 1 received parabolbar injections of Retinalaminum, and from group 2 received parabolbar injections of Retinalaminum and instillations of Omk1 for the monitoring of the effect of Retinalaminum in and a combination of drugs in dynamics. The study results showed that the administration of Retinalaminum and Retinalaminum + Omk1 improved the bioelectric activity of the waves a,b,c of ERG, but there were no significant differences between the administration of Retinalaminum and Retinalaminum in combination with Omk1 revealed.

**Key words:** retinitis pigmentosa (RP), electroretinography (ERG), Retinalaminum, OMK1



## GEN MÜHƏNDİSLİYİ VƏ CRİSPR-CAS9 SİSTEMİ

Ələkbərova Qönçə

Bakı Dövlət Universiteti SABAH qrupları bakalavr tələbəsi

### GİRİŞ

Son bir neçə ildə genom redaktəsinin sürətli inkişafı insan genomu üzərində aparılan tədqiqatlarda inqilab yaratdı. Bu da tədqiqatçıları hər hansısa bir gen ekspressiyasının orqanizmlərdə bir sıra genetik xəstəliklərə səbəb ola biləcəyi haqqında düşünməyə sövq etdi. 1970-ci illərdən başlayaraq gen mühəndisliyinin inkişafı (DNT və ya RNT ilə manipulyasiya) gen redaktəsində yeni dövr açdı. Beləliklə, molekulyar bioloqlar genləri öyrənməyə, kliniki tədqiqatları və biotexnologiyanı inkişaf etdirmək üçün istifadə etməyə imkan verən DNT molekulalarını idarə etmək bacarığı əldə etdilər. Genom mühəndisliyi texnologiyalarındakı son inkişaf bioloji tədqiqatlarda yeni bir inqilaba səbəb olur.

Geniş şəkildə desək, gen mühəndisliyinə, genoma, onun kontekstinə (məsələn, epigenetik işarələr) və ya ekspressiya nəticələrinə (məsələn, transkriptlərə) hədəflənmiş dəyişikliklərin edilməsi prosesləri aiddir. Gen mühəndisliyinin başlanğıcından bəri hədəf orqanizmin spesifik genetik sahəsini dəyişdirən metodologiyalar maraqla araşdırıldı. Əvvəlcə, genomu redaktə etmək və ya dəyişdirmək üçün istifadə edilən üsullar, nukleaza texnologiyaları, hədəf endonukleazalar və müəyyən kimyəvi üsullar müəyyən edildi. Daha sonar meqanukleaza, transkripsiya aktivatora bənzər effektor nukleazalar (TALENs) və sink-barmaq nukleazalar (ZFN) kimi molekulyar genom modifikasiya texnologiyaları ortaya çıxdı. Son olaraq CRİSPR/Cas9 texnologiyasının kəşfi ilə daha səmərəli, çevik olması müxtəlif sahələr üzrə tətbiqi təmin edərək gen mühəndisliyində inqilab yaratdı. Bu buraxılış işində “həyatın kodunu yenidən yazan vasitə”-CRİSPR/Cas9 sistemi fəaliyyət mexanizmi, üstünlükləri və yan təsirləri baxımından analiz edilir.

Son on ildə prokariotik immun sistemi CRİSPR/Cas9 (qruplaşan müntəzəm aralıqlara ayrılmış qısa palindromik təkrarlar) elmi cəmiyyətdə yalnız özünəməxsus adaptiv təbiətinə görə deyil, həm də terapevtik potensialına görə diqqəti artırdı. CRİSPR, bakteriyaların patogen DNT-yə qarşı immun reaksiyasında həlledici rol oynayır. Bakteriya viral DNT-ni müəyyən etdikdə, guideRNA (bələdçi RNT) adlı iki qısa RNT ardıcılığı meydana gətirir və Cas9 (CRİSPR ilə əlaqəli protein 9) adlanan endonukleaza fermenti ilə birlikdə kompleks formalaşır. Cas9 texnologiyası, endonukleaza Cas9 və bələdçi RNT (sgRNA) vasitəsilə genomun istənilən bölgəsində ikiqat zəncir qırılmalarının meydana gəlməsini kataliz edir.

Kaliforniya Berkeley Universiteti və İsveçdəki Umea Universitetindən olan tədqiqatçılar Emmanuel Şarpeniyer və Cenifer Doudna, müəyyən bir ardıcılığa malik olan bələdçi RNT-ni *in vitro* şəraitdə formalaşdırıb onu Cas9 fermenti ilə qidalandıraraq gen ekspressiyasını idarə etməyin yolunu tapdılar. Enzim, bu xüsusi kodla hədəf sahəni axtarır və istədiyi DNT ardıcılığına implantasiya edilmək üçün hədəf sahədə boşluq yaradır. Modifikasiya edilmiş DNT ardıcılığı yerləşdirildikdən sonra zəncirlər üzrə ötürülür və hədəf ardıcılığı sintez edilir. Bu proses bir hüceyrənin nüvəsində, kök hüceyrələrdə, embrionlarda, hüceyrə xaricində laboratoriya mühitində belə edilə bilər. CRİSPR/Cas9, TALEN və Sink barmaq nukleazları kimi digər gen tənzimləmə texnologiyaları ilə müqayisədə olduqca səmərəli və dəqiq, fərdiləşdirilə bilən və eyni anda birdən çox geni hədəf ala bilən tək texnikadır.

CRİSPR/Cas9, 21-ci əsrin ən böyük kəşflərindən biridir. Son on ildə inkişaf etdirilməsinə baxmayaraq bu gen tənzimləmə vasitəsi bioloji tədqiqatlarda inqilab yaratdı, xəstəlikləri öyrənməyi asanlaşdırdı və gen terapiyası sahəsini inkişaf etdirdi. Texnologiya eyni zamanda kənd təsərrüfatı məhsullarının, qidaların və sənaye fermentasiya proseslərinin inkişafına əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir.

Ancaq onu məşhur edən tətbiq, bir sıra genetik xəstəlikləri müalicə etmək üçün CRİSPR istifadə edərək insan genomunun dəyişdirilməsidir. İnsanlarda CRİSPR/Cas9 test edən ilk klinik sınaqlar artıq Çin, Avropa və ABŞ-da davam edir. Beləliklə, elm adamları öz DNT-lərimizi düzəltməyə başladığına görə, CRİSPR-in nə olduğunu və texnologiyadan istifadənin həqiqi faydaları və risklərinin nə olduğunu başa düşmək üçün vaxt ayırmağa dəyər.

“Genetik qayçı” kliniki tədqiqatlarda xərçəng üçün yeni immunoterapiyalara pəncərə açdı. Tədqiqatçılar CRİSPR/Cas9-u oraqvari hüceyrə anemiyası və beta talassemiya kimi qan xəstəlikləri ilə yanaşı irsi göz xəstəliklərini müalicə etmək üçün istifadə edə biləcəklərini araşdırmaq üçün artıq klinik tədqiqatlar aparırlar.

Heyvan modelləri göstərir ki, xüsusi hazırlanmış viruslar əzələ distrofiyası, onurğa əzələ atrofiyası və Huntington xəstəliyi kimi dağıdıcı irsi xəstəliklərin müalicə edilə bilməsi də müəyyən edilmişdir. Lakin, texnologiyanın insanlar üzərində sınaqdan keçirilməsindən əvvəl daha da təkmilləşdirilməsinə ehtiyac var.

Bütün faydaları ilə yanaşı, CRİSPR yanlış da istifadə edilə bilər. Məsələn, bu vasitə genetik cəhətdən dəyişdirilmiş embrionlar yaratmaq üçün istifadə edilə bilər. Lakin uzun illərdir genetik mühəndisliyin tətbiqinə nəzarət edən qanun və qaydalar mövcuddur ki, bunların arasında insan genomunun redaktəsinə nəzarət edən qaydalar da vardır. İnsanlar və heyvanları əhatə edən təcrübələr, həyata keçirilməzdən əvvəl həmişə etik komitələr tərəfindən nəzərdən keçirilməli və təsdiqlənməlidir.

## I. ƏDƏBİYYAT İCMALI

### SON İLLƏRDƏ CRISPR/CAS9 TEXNOLOGİYASI İLƏ APARILAN TƏDQIQATLAR

CRISPR/Cas9 sistemi ilə bir çox gen paralel olaraq düzəldilə bilər və xərçəng səbəb olan mutasiyaları hədəf alınır. Təcrübələrin bir çoxunda ümidverici nəticələr əldə edilib. İndiyə qədər CRISPR/Cas9 vasitəsilə, şiş hüceyrələrində və heyvan modellərində onkogenetik genom /epigenom mutasiyalarını düzəltmək üçün istifadə edilmişdir ki, bu da şiş hüceyrələrinin böyüməsinə mane olur və hüceyrə apoptozunun artmasına səbəb olur.

Xərçəngin başlanğıcı tipik olaraq genomda nəzarətsiz hüceyrə proliferasiyası, hüceyrənin apoptoz etməməsi və epigenetik tənzimləmə dəyişiklikləri ilə nəticələnən bir sıra mutasiyalardan ibarətdir. Xərçəng inkişafını aydınlaşdırmaq üçün şiş inkişafını təmin edən genlərin müəyyənləşdirmək lazımdır. Əksər klinik xərçəng nümunələrinə xəstəlik inkişafında ortaya çıxaran xaotik mutasiya qarışığı daxildir. Başlanğıc və sonradan meydana gələn mutasiyalar koordinasiya olaraq fiziki və bioloji proseslərin pozulmasına gətirib çıxararaq kompleks qarışıqlara səbəb olur [24].

İmmunoterapiya leykemiya, lenfoma və bəzi növ bədxassəli şişlərin müalicəsində əhəmiyyətli dərəcədə terapevtik effektdə malik olan ximerik antigen reseptoru-T (CAR-T) hüceyrə terapiyasında xüsusilə xərçəng müalicəsində böyük bir kəşf kimi qəbul edilir. CAR-T hüceyrələri genetik cəhətdən manipulyasiya olunmuş, xəstəyə xas olan T hüceyrələridir, bunlar şiş hüceyrələrində xüsusi olaraq sintez olunan antigenləri hədəf alan reseptorları, məsələn, B hüceyrə bədxassəli şişləri üçün CD19 CAR-T hüceyrələrini sintez edir. Sonra bu hüceyrələr xərçənglə mübarizə aparmaq üçün xəstələrə geri köçürüləcəkdir. Bununla birlikdə, CAR-T hüceyrə müalicəsi mürəkkəb, vaxt aparan və bahalıdır və avtoloq T hüceyrələrinin keyfiyyəti və miqdarı ilə çox məhduddur. Bu səbəbdən tədqiqatçılar endogen T hüceyrə reseptor genini, I sinif HLA kodlayan geni çıxarmaq və sağlam donorların T hüceyrələrinə CAR ardıcılığını daxil etmək üçün CRISPR/Cas9 sistemini istifadə etdilər. Bundan əlavə, CRISPR/Cas vasitəsi ilə genom düzəlişi, proqramlaşdırılmış hüceyrə ölüm protein 1 (PD-1) və sitotoksik T kimi siqnal molekullarını və ya T hüceyrə inhibitor reseptorlarını kodlayan genləri çıxardaraq CAR-T hüceyrələrinin funksiyasını artırmaq üçün də istifadə edilmişdir [24].

Xərçəng terapiyası üçün CRISPR istifadə edilən ilk klinik sınaq, 2016-cı ildə Chengdu-dakı Sichuan Universiteti West China xəstənasında aparılmışdır. Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü (PD-1) protein-1 nakaut T hüceyrələrinin ağciyər xərçənginin müalicəsində istifadə edilib. PD-1 immunitet nəzarət məntəqələrinin (checkpoint) tənzimləyicisi, T hüceyrəsinin aktivasiyasını inhibə etməklə immunitet tolerantlığını tənzimləmək və autoimmun reaksiyaların

azaldılması, eyni zamanda xərcəngdən təbii olaraq xilas olmasına cavabdeh olan bir T hüceyrə reseptorudur. PD-1 və ya onun PD-L1 liqandını təsirsiz hala gətirən anticisimlər, xüsusən də ağciyər xərcənginin müalicəsi üçün uğurla istifadə olunur. Genləri redaktə edən tədqiqatda CRİSPR/Cas9 ilə T-hüceyrələrin PD-1 nokautu *ex vivo* olaraq həyata keçirilir. Redaktə edilmiş limfositlər seçilir, klonlanır və daha sonra xəstələrə yenidən daxil edilir [27].

CRİSPR/Cas9 əsaslı yanaşma ilk dəfə HİV-1/AIDS müalicəsində 2013-cü ildə sınaqdan keçirildi. Tədqiqatçılar HİV-1 LTR'yi hədəf alaraq Jurkat hüceyrə xəttlərindəki HIV-1 genlərinin ekspressiyasını yatırmaq üçün CRİSPR/Cas9-u uğurla istifadə etdilər. Hədəf sahələr, sırasıyla R bölgəsindəki LTR və TAR ardıcılıqlarının U3 bölgəsində yerləşən NF-κB bağlayıcı kasetlər idi. Bu, HİV-1 provirus transkripsiyasının və replikasiyasının səmərəli inhibisiya ilə nəticələndi. Daha da əhəmiyyətli, CRİSPR/Cas9-un, yoluxmuş sahib hüceyrə xromosomuna daxili inteqrasiya olunmuş virus genlərini xaric edə biləcəyini göstərmiş və CRİSPR/Cas9-un HİV-1/AIDS müalicəsi üçün potensial bir vasitə ola biləcəyini düşündürmüşdür.

Heyvan modellərində HİV-1 proviral DNT-nin eksizyası 2017-ci ildə müəyyən edildi. Tədqiqatçılar, üç müxtəlif heyvan modelində multipleks sgRNAs və SaCas9 birləşilmiş adenovirus (AAV) istifadə edərək HİV-1 provirusunun hədəflənməsinə nail oldular [43].

CRİSPR gen tənzimləməsindən istifadə edərək HİV-ə bənzər bir virusu meymun DNT-sindən çıxardaraq insanlarda HİV infeksiyasının müalicəsi yolunda böyük bir addım atdılar. Filadelfiyadakı Temple Universitetindən neyrobioloq Kamel Xəlilinin rəhbərlik etdiyi bir araşdırmada tədqiqatçılar CRİSPR/Cas9 gen redaktə sistemi ilə dəyişdirilmiş adenovirus hazırladılar. Bu “konstruksiya” (“AAV9-CRİSPR/Cas9”adlanır) daha sonra CRİSPR sistemini hüceyrələrə çatdırmaq üçün Rhesus Makak maymunlarına inyeksiya edildi [3].

Meymun hüceyrələrinə HİV (İnsan İmmun çatışmazlığı Virus) yaxın qohumu olan SİV (Simian İmmun çatışmazlığı Virus) yoluxmuşdur. Hər ikisi də retroviruslardır - genetik materiallarını sahib orqanizmin DNT-sinə yapışdıran viral parazitlər. SİV-ə, makakaları və primatları HİV-in insanlara yoluxduğu kimi yoluxur və bu onu retrovirus infeksiyasını öyrənmək üçün yaxşı bir model halına gətirildi - və bu virusların insan genomundan necə çıxarılacağını test etdilər. Gen düzəliş konstruksiyası, retrovirusin makak genomuna inteqrasiya olunduğu xüsusi yerləri hədəf almaq üçün hazırlanmışdır. Rezervuarlar kimi bilinən SİV və HİV kimi virusların sümük iliyi, limfa düyünləri, immunitet sistemi və beyin T hüceyrələri kimi illərlə aşkarlanmadan gizlənə biləcəyi toxumalara çata bildi. Araşdırmaya görə, konstruksiya dəqiq olub və DNT-dəki səhv yerləri kəsmə riski azdır ( “hədəfdən kənar” hissələr) [15,43].

## **II. GEN MÜHƏNDİSLİYİNİN İNKİŞAFININ TARİXİ**

Bir zaman maşınına minib 1900-cü illərin əvvəllərinə qayıtdığımızı düşünək. Orada birinə müasir kompüterlər və onların iş prinsipləri haqqında danışırınsınız. Düymələri və ekranı olan bu qutu ilə insanlar hər cür məlumatlara daxil ola, bu məlumatları formalaşdırma və saxlaya bilərlər. Söhbət etdiyiniz insan yəqin ki, mexaniki bir ensiklopediya haqqında danışdığınızı düşünərək sizi çox ciddiyyə almayacaq və görməməzliyə gələcəkdir.

İndi isə bu günə qayıdaq. Eyni texnoloji irəliləyişin kompüterlərdə deyil, gen mühəndisliyində olduğunu təsəvvür edin. Gen mühəndisliyi sahəsi keçən əsrdə yaranmış sahə olub, hal-hazırda həyatımızın hər hissəsində öz təsirini göstərir. Bu sahənin yaranması genetikə, biokimya, biotexnologiya, molekulyar biologiya kimi elmlərin inkişafı ilə əlaqəlidir.

Qəbul etmək lazımdır ki, gen mühəndisliyi metodları birdən-birə yaranmamışdır. Bu laboratoriya siçanları, insan hüceyrələrinin genomları daxilindəki spesifik genlərdə xüsusi dəyişiklikləri hədəflənmə qabiliyyətini yaxşılaşdırmaq istəyən çoxsaylı tədqiqatçıların onilliklər ərzində apardığı işlərə əsaslanır.

Bu gün “ikiqat spiral” olaraq tanıdığımız dezoksiribonuklein turşusunun (DNT) fiziki quruluşu Rozalind Franklin, Ceyms Uotson və Frensis Krik tərəfindən 1953-cü ildə kəşf edilmiş və müasir genetik tədqiqatların başlanğıcı olmuşdur. Krik və Uotson-un DNT quruluşuna dair qısa məqaləsi (1953) dərc edildikdən qısa müddət sonra, tədqiqatçılar DNT molekullarının kəsilməsi və bir-birinə “birləşdirilməsinin” yollarını axtarmağa başladılar. DNT və xromosomların kəşfi son 50 ildə baş verən genetikanın sürətli inkişafına və yeni texnologiyaların qurulmasına zəmin yaratdı. Bu həm də günümüzdə yeni ümidlərlə açılan gözlər üçün irsi xəstəliklərin müalicəsini tapmaq idi.

Rekombinant DNT (rDNA) yaradılması və 1960-cı illərdəki digər əhəmiyyətli kəşflər, gen mühəndisliyinin inkişafı biologiya elmində inqilaba səbəb oldu. 1950-ci illərdə genetikə sahəsindəki kəşflər molekulyar biologiya, biotexnologiya və DNT ilə əlaqəli gələcək tədqiqatçılara yol açdı.

Cons Hopkins Universiteti Tibb Fakültəsinin molekulyar biologu Hamilton Simit tərəfindən endonukleazanın kəşf edilməsi ilə (1970), gen mühəndisliyinin əsl hekayəsi açılmağa başladı. Enzimlərin (polimeraza, liqaza və restriktaza endonukleazalar) və polimeraza zəncirvari reaksiya metodunun (PCR) kəşfi genləri və gen hissəciklərini izolyasiya etmək, həmçinin hüceyrələrdə, model orqanizmlərdə və in vitro tədqiqatlarda gen mutasiyalarını təyin etmək imkanı yaratdı. Restriktaza enzimi DNT-ni necə “kəsdini” və sahib DNT-nin özünü qorumaq üçün necə işlədiyini anlamaq, inkişaf etməkdə olan müasir gen terapiyası və

“Uotsonun-Krik DNT Model” prinsiplərinə əsaslanan gen mühəndisliyi vasitəsi olan CRİSPR/Cas9 texnologiyasının əsasını qoydu [2].

Təkamülcə uzaq olan iki növün DNT hissələrini bir-biri ilə birləşdirərək ilk gen mühəndislik metodu ilə DNT molekulunun yaradılması 1972-ci ildə ictimaiyyətə çatdırıldı. Tezliklə bir sıra rekombinant DNT molekulları, genetik cəhətdən dəyişdirilmiş bakteriyalar, viruslar, göbələklər, bitkilər və transgen heyvanlar yaradıldı.

Daha spesifik gen manipulyasiya texnikası üçün “gen mühəndisliyi” ifadəsi istifadə edilir. Günümüzdə istifadə edilən DNT texnologiyaların kökü Boyer və Kohen tərəfindən 1973-cü ildə aparılan təcrübələrə əsaslanır. Təcrübələrində iki plazmid (pSC 101 və pSC 102) uğurla birləşdirildi və əldə edilən plazmidi E.coli-də klonlandılar. Plazmid pSC 101, antibiotik tetrasiklinə davamlı, plazmid pSC 102 isə başqa bir antibiotik kanamisinə davamlı bir genə sahibdir. Yeni inkişaf etdirilən rekombinasiya olunmuş plazmid bakteriyalara daxil edildikdə həm antibiotik-tetrasiklin, həm də kanamisinə qarşı müqavimət göstərdi. O dövrdən başlayaraq molekulyar bioloqlar genləri ayırmaq, müəyyənləşdirmək və klonlamaq, həmçinin mutasiya, manipulyasiya və digər növlərə daxil etmək üçün metodlar hazırladılar.

DNT-də istənilən dəyişikliklərə nail olmaq, gen modifikasiyası zamanı canlı bir hüceyrənin genomuna DNT-nin məqdəslə şəkildə qoyulması, təsiri və ya dəyişdirilməsini əhatə edir. Gen tənzimləməsinin potensial hədəflərinə itkin genlərin əvəz edilməsi, normal bir genin ekspressiyası üzərində, əlaqəli bir genin ekspressiyasının pozulması və ya mutasiya edilmiş genin redaktəsi daxildir.

Bu cür tədqiqatların əsas elementlərindən biri restriktaza enziminin kəşfi idi. Geni tənzimləyən nukleazaların etdikləri yalnız xromosomal DNT-də kəsilməsi idi. Bu enzimlər, DNT-ni müəyyən nahiyələrdən kəsə bilir və “yapışqan uclar” adlanan uclar yaranır. Hər hansı bir orqanizmdən təcrid olunmuş DNT restriktaza enzimi ilə kəsilir və sonra eyni endonukleaza enzimi ilə ayrılmış vektorun hazırlanması üçün resipient hüceyrəyə quraşdırılır. Belə fraqmentləri bir-birinə qarışdırdıqda komplementar uclarda yerləşən nukleotidlər arasında hidrogen rabitəsi yaranır. Uclarda yapışqanlıqı yaradan məhz bu əlaqədir. 1978-ci ildə həmin nukleazaları kəşf etdiklərinə görə Verner Arber, Daniel Natans və Hamilton Smit-ə fiziologiya və tibb üzrə Nobel mükafatı verilmişdir.

1960-cı ildən başlayaraq tədqiqatçılar genom redaktəsinin müxtəlif yollarını axtarmağa başladılar. İlk hədəf genomik dəyişikliklər 1970-80-ci illərdə maya göbələkləri və siçanların üstündə aparılmışdır. Genin hədəflənmə prosesi siçan hüceyrələrində olduqca dəqiq, həmçinin səmərəsiz olan homoloji rekombinasiya prosesindən asılı idi. Nəticədə, dəyişdirilmiş genomlu hüceyrələrin sayı azdır və milyonlarla hüceyrə arasında tapmaq çətin idi.



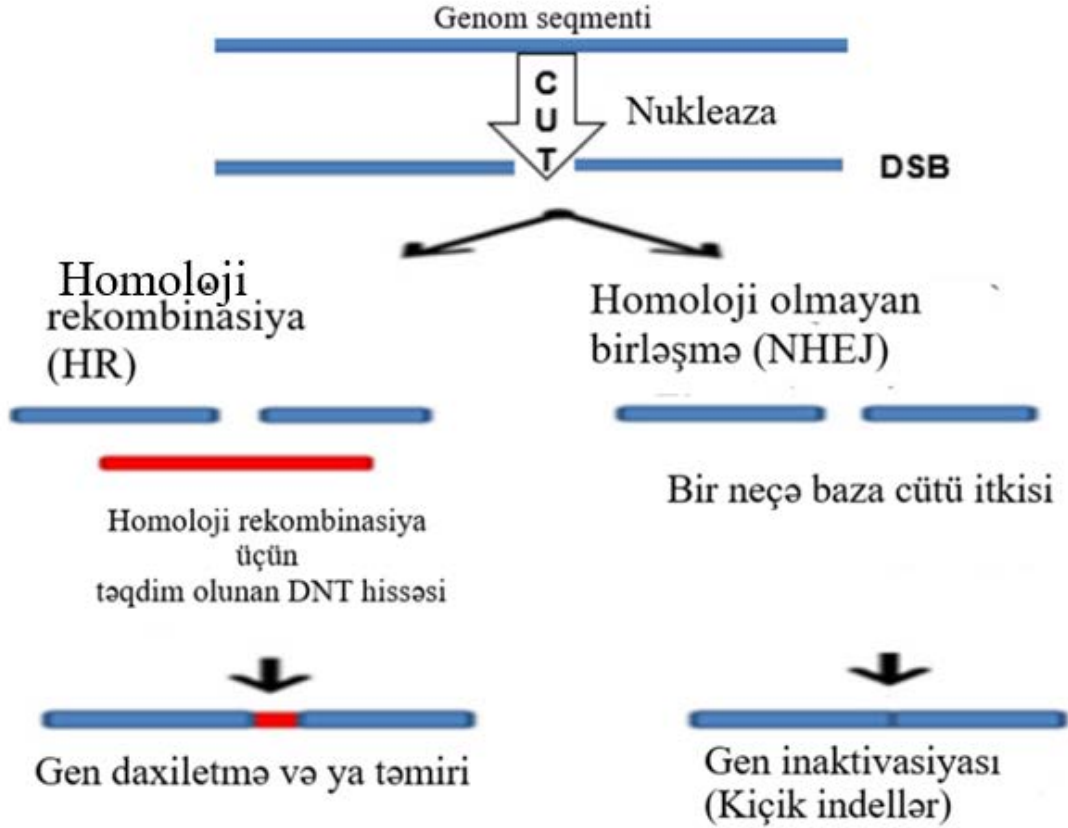
Genomun istiqamətləndirilmiş modifikasiya qabiliyyəti, genlərin funksiyasını başa düşmək üçün vacibdir və gen terapiyası üçün də böyük vədlər verir. Yüksək effektivli genom modifikasiyasının sirri düzəliş ediləcək xromosom ardıcılığının hədəflənmiş zəncirdə DNT cüt zəncir qırılması (DSB) etmək qabiliyyətidir.

DNT molekulunun cüt zəncirli olması, DNT zəncirində məhdudlaşan, bütün növ zədələrin düzəldilməsi üçün vacibdir. Hüceyrənin genomu normal hüceyrə prosesləri nəticəsində davamlı olaraq zədələnir. DNT cüt zəncir qırılması (DSB) yalnız hüceyrə ölümündə deyil, mutasiyaların induksiyasında və kanserogenezdə rol oynayan olduqca təhlükəli DNT-də baş verən zədələnmələrdir. DNT cüt zəncir qırılması (DSB) ətraf mühit təsirlərindən- şüalanma, digər kimyəvi maddələr və ya ultrabənövşəyi işıq (UV) məruz qalmasından da qaynaqlana bilər [2]. Orqanizmlər genomunda nəzarət keçid məntəqələri (checkpoint) mexanizmi (hüceyrə sikli irəliləməsini dayandıraraq təmir və ya zədələnməyə dözümlülüyü asanlaşdıran cavablar) inkişaf etdirmişdir.

Genlərin redaktəsi üçün hüceyrə DNT-nin təmir yollarından istifadə edilir. Tədqiqatçılar, hər iki ucunda homoloji qolları olan bir DNT seqmentinin hüceyrəyə daxil edilə biləcəyini müəyyən etdilər. Bununla da homoloji rekombinasiya (HDR) yolu ilə DNT seqmentinin sahib genomuna inteqrasiyası və arzuolunan dəyişikliklərin əldə olunacağı müəyyən edildi. Belə metodlar gen hədəfləməsini və yerli mutagenizi stimullaşdırdığı zaman de novo ortaya çıxmadı, əksinə DNT redaktəsi ilə bağlı araşdırmalar meydana gəldi [4].

Genetiklər 1978-ci ildə inkişafda olan maya göbələyinə daxil edilən DNT-nin homoloji rekombinasiya (HDR) ilə genoma inteqrasiya olduğunu aşkar etdilər. Daha sonra tədqiqatçılar süni DNT restriktaza enzimini hüceyrəyə daxil edildikdə, DNT (dsDNT) cüt zəncirinin müəyyən tanınma yerlərindən DNT-i kəsdiyi müəyyən etdilər.





Şəkil 1.2. Genom redaktəsinin nəticələri.

Genom redaktə edən nukleazalar cüt zəncir qırılmalarına (DSB) səbəb olur. Bu iki əsas mexanizmə düzəldilir: donor şablon olmadıqda homoloji olmayan uc birləşdirmə (NHEJ) və ya donor şablonunun iştirakı ilə homoloji rekombinasiya (HDR) yolu (şəkil 1.2).

Bu zaman uclar dəqiq birləşdirilir, orijinal ardıcılığı bərpa edilir; lakin bəzən səhvlərə yol verilir ki, bu da yerli kiçik əlavələrə və silmələrə (indellərə) səbəb olur. Bu mutasiyalar bir gündə meydana gəldikdə, çox vaxt təsirsiz hala gələ bilirlər.

Homoloji rekombinasiya (HDR) zamanı təmir edilmiş yerdə qısa yeni DNT ardıcılığı meydana gətirmək üçün şablondan az miqdarda DNT kopyalanır. Gen çevrilməsinə görə HDR təmiri səhvsiz olmasa da, ən dəqiq təmir növü olaraq qəbul edilir.

Homoloji olmayan uc birləşdirməsi (NHEJ), orijinal ardıcılığı qorumadan iki ucunu birləşdirərək DNT-dəki bütövlüyü bərpa edir. Nəticədə, təmir sahəsindəki mutasiyalara səbəb olduğu göstərilmişdir. Bu qırılmalar hüceyrədə daha çox NHEJ tərəfindən təmir olunduğundan, təmir edilmiş hissəyə yerləşdirmə-silmə (in-del) mutasiyasına səbəb olur. Baş verən mutasiyalar təmir olunmuş hissədəki genin funksiyasının itməsi ilə nəticələnir.

İlkin gen tənzimləmə tətbiqetmələrində DSB meydana gətirmək üçün nukleazalardan, meqanukleazalardan istifadə edildi. Mobil genetik elementlərdən götürülmüş bu

endonukleazalar spesifik 12-40 əsas cütünə malik ardıcılığı tanıyır və yüksək spesifikliyə olan DSB yaradırlar.

Bir çox gen modifikasiya metodları, sink-barmaq nukleazaları (ZFN), transkripsiya aktivatoruna bənzər effektor əsaslı nukleazalar (TALEN) və ya meqanukleazlardan istifadə edərək müəyyən DNT sahələrində DSB təmirini aktivləşdirərək işləyir. Hal-hazırda, dominant genom-redaktə metodu CRİSPR/Cas9-dur [10].

1989-cu ildə ilk DNT-ni tənzimləyən fermentlər olan meqanukleazalar kəşf edildi. Genomda DNT ardıcılıqlarını (12 ilə 40 arası əsasları olan cüt zəncir DNT ardıcılığı) tanıyıb kəsə bilən endonukleazalara aiddirlər. Meqanukleazalar hədəf nukleazalar olaraq da bilinən, DNT parçalanma sahələrini tanıyan və öz-özünə birləşən qrup intronları və ya inteinlər (protein intronları) kimi parazit DNT elementləri ilə əlaqəli olan nukleazalar qrupudur. I-SceI, gen mühəndisliyi üçün istifadə olunan prototip meqanukleazadır. Bu funksiyanın maya göbələyində (*Sacharomyces cerevisiae*) kəşf edilməsi, gen mühəndisliyində yeni bir dövr başlatdı [12]. Məməli heyvanların hüceyrələrində DNT təmirini araşdıran tədqiqatçılar qısa müddətdə belə bir vasitənin potensialını dərk etdilər. Böyük tanıma yerləri meqanukleazaları genom mühəndisliyi üçün mükəmməl vasitə halına gətirirdi. Lakin təbii olaraq meydana gələn meqanukleazaların sayı məhduddur və potensial maraqlı yerləri əhatə etmək üçün kifayət deyil. Həmçinin, meqanukleazalarla manipulyasiya çətin olduğu üçün bu yanaşmanı inkişaf etdirmək üçün əlavə sözlərə ehtiyac var. Bu səbəbdən ZFN, TALEN və CRİSPR kimi digər daha səmərəli, dəqiq və daha sadə gen tənzimləmə metodları kəşf edildi.

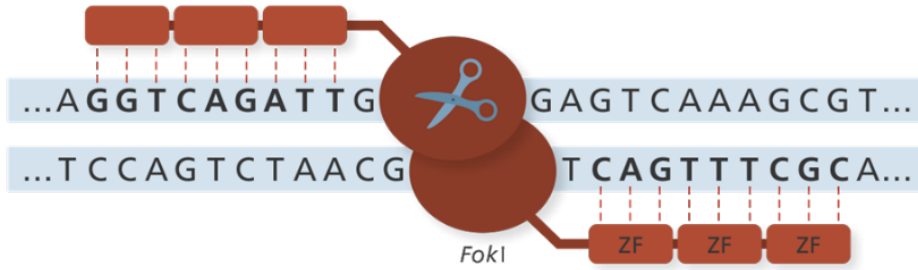
Sink-barmaq nukleazaları (ZFN) DSB-ləri hədəf olaraq genomun modifikasiyası üçün ən səmərəli vasitələrdən biridir. Sink barmaq nukleazalarının (ZFN) kəşfi ilə meqanukleazalarda yaranan bəzi çatışmazlıqlar həll edildi. ZFN-lərə əsaslanan ilk genom redaktə texnikaları, kimyəvi nukleazalardan istifadə edilərək hazırlanmışdır. Sink barmaq nukleazaları ilk dəfə 2005-ci ildə dizayn edilmişdir. ZFN-lərin struktur tərkibi iki hissədən ibarətdir: 1) DNT ilə birləşən hissə ZF (Sink Finger) zülallarından ibarət olan hissə; 2) II tip restriktaza endonukleaza FokI-in spesifik olmayan bölünmə sahəsi kimi tanınan və ZFN-lərdə DNT parçalanma domeni rolunu oynayan DNT parçalanma sahəsi [

Hər ZF 30 amin turşusunu ehtiva edir. Bu amin turşuları sink atomuna birləşib. Sink barmaq zülalları  $\beta\beta$  quruluşu ilə burulmuşdur.  $\alpha$  zəncir səthində xüsusi mövqelərdə olan amin turşuları vasitəsilə ZF zülallarının DNT ilə spesifik qarşılıqlı təsiri təmin edilir [10].

FokI, *Flavobacterium okeanoites* bakteriyasından izolyasiya edilmiş kəsmə funksiyasını həyata keçirən enzimdir. Bu enzim Sink barmaq ardıcılığı ilə birləşdirildikdə, cüt zəncirli kəsik yaratmaq üçün dimerləşdirilməlidir.

**Şəkil 1.3.** ZFN-nin DNT-ni kəsməsi: İki ZF DNT-nin yuxarı və alt zəncirlərinə birləşərək, FokI enzimi ilə DNT-nin hədəf hissəsinin kəsilməsinə imkan verir [8].

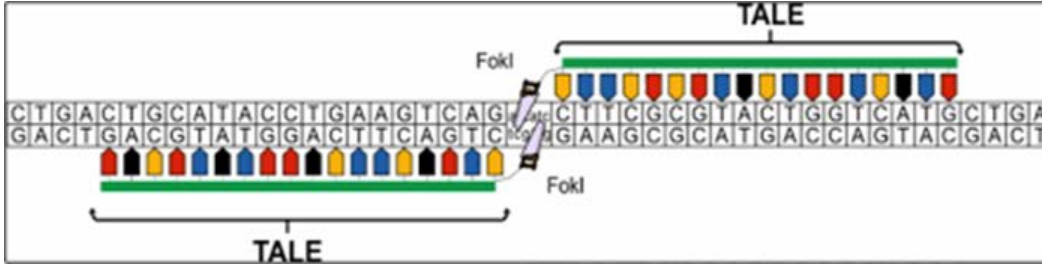
Zinc-finger nucleases (ZFNs)



2010-cu ildə transkripsiya aktivatoruna bənzər effektor nukleazaları (TALEN) kəşf edilmişdir. TALEN sistemi, ZFN sisteminə alternativ olaraq ortaya çıxdı. TALEN ZFN sistemi kimi FokI DNT kəsmə domeni və DNT birləşmə sahəsindən ibarətdir. TALEN-lər, ZFN-lərdən fərqli olaraq nukleotid tripletlərini tanımaq əvəzinə, komponentlərin ayrı nukleotidlərini tanıyır. TALEN-lər, FokI kəsmə domeninin TALE zülallarının DNT əlaqələndirici sahələri ilə birləşməsi yolu ilə inkişaf etdirilmişdir. 2007-ci ildə ilk dəfə bu zülalların DNT ilə birləşmə qabiliyyətinə malik olduğu müşahidə edildi. TALEN sistemində DNT ilə birləşməsinə imkan verən TAL effektorları ilk dəfə bitki patogenləri olan 15-19 moduldan ibarət tandem ardıcılığını ehtiva edən *Xanthomonas* bakteriyalarında aşkar edilmişdir [10].

Genom modifikasiya vasitəsi istifadə olunan TALEN-lər, hər biri fərqli bir nukleotidi tanıyan və birləşdirən TALE protein ardıcılığı ilə FokI endonukleazanı birləşdirməsindən meydana gəlir. TALE zülalları hər bir təkrarın uzunluğu 33-35 amin turşusunun təkrarlanmasından ibarətdir. Hər təkrarın 12-ci və 13-cü mövqesindəki “repeat variable diresidue (RVD)” ikili amin turşusu hədəf DNT ardıcılığı ilə əsas uyğunluğunu təmin edir. İki FokI molekulu DNT-də kəsik yaratmaq üçün birləşməlidir, bu səbəbdən hər bir zəncir üçün bir dənə TALEN hazırlanır (şəkil 1.4)

**Şəkil 1.4.** DNT-ni kəsən TALEN-lər: TALEN-lər, genomda hədəf bölgəsini kəsmək üçün alt və üst cüt zəncirlərə bağlanacaq formada hazırlanmışdır. TALE-nin üst və alt zəncirlərə birləşməsi nəticəsində dimerləşən FokI, DNT-ni iki birləşmə sahəsinin arasındakı spacer (12-20 n.c) hissədən kəsir.[8]



TALEN-in çatışmazlığı böyük ölçüdə olması idi və tədqiqatlar göstərir ki, resipient xromosomunda DNT-ə daxilolma problemlərinə səbəb olan epigenetik modifikasiya yaradır.

DNT sahəsinin hədəflənməsində protein və DNT arasında qarşılıqlı əlaqəsi tələb edən süni zülalların əsaslandığı əvvəlki iki texnologiyadan (ZFN və TALEN) fərqli olaraq, CRİSPR/Cas sistemində DNT hissəsinin hədəflənməsi RNT-DNT qarşılıqlı əlaqəsinə əsaslanır. Bu, ZFN və TALEN-lərə nisbətən bir neçə üstünlük təklif edir.

Bakteriya və arxeylər müxtəlif şəraitdə yaşaya bilsə də faqlara yoluxmuşdurlar və 4%-50%-nin ölümünə səbəb olur. Bakteriyalar və arxeylər, faqların bu dağıdıcı təsirindən qorunmaq üçün çoxsaylı müqavimət mexanizmləri inkişaf etdirmişlər. Bu qoruyucu mexanizmlər arasında, patogenin DNT-sini effektiv şəkildə hədəf alaraq və sıradan çıxarda bilən bioloji proseslər var. Əvvəlki illərdə bakteriya restriktaza endonukleazaların kəşfi, məməli DNT-nin səmərəli manipulyasiyasını, genetik xəstəliklərin xəritələşdirilməsini və rekombinant zülalların istehsalını asanlaşdıraraq biologiya və tibbdə böyük irəliləmələrə səbəb oldu [20].

Bakteriyalar viral DNT-ni tanıyan və onu kəsən immunitet sistemində sahibdir. Həmçinin, eubakteriyalar və arxeylər də, RNT vasitəsilə xarici DNT və RNT-ni tanımaq və məhv etmək üçün uyğunlaşan bir müdafiə sistemində sahibdirlər. Bu tip immunitet sistemi CRİSPR olaraq bilinir. (Qruplaşdırılaraq müntəzəm aralığlara ayrılmış qısa palindromik təkrarlanmalar)

CRİSPR/Cas9-ibtidai adaptiv immunitet sisteminin bu günə qədər inkişafı dünyada çoxsaylı tədqiqatçıların işinin nəticəsidir. CRİSPR, 1987-ci ildə *Escherichia coli* bakteriyasının genomunda 29 nukleotidin təkrarlanan hissələri kimi aşkar edilmişdir. CRİSPR/Cas9 adaptiv müdafiə sistemi, prokariot orqanizmlərin qorunması üçün qoruyucu genetik yaddaş bankı rolunu oynayır. E. coli-də qələvi fosfatın izoenzim çevrilməsində iştirak edən İAP (Apoptoz inhibitoru zülalı) enzimini araşdırarkən Nakata və həmkarları, İAP geninin aşağı hissəsində təkrarlar arasında 29 nukleotid (n.t.) uzunluğunda 14 dənə təkrar qrup ilə bu təkrarların arasında 32–33nt. malik aralıq (spacer DNA) DNT hissəsi müəyyən edilmişdir. Lakin funksiyaları 2005-ci ilə qədər müəyyənləşdirilməmişdir) [31]. Sonrakı illərdə oxşar təkrar ardıcılıqlar

*Mycobacterium tuberculosis*, *Haloferax mediterranei*, *Methanocaldococcus jannaschii*, *Thermotoga maritima* və digər bakteriya-arxeydə tapıldı. Barrango və həmkarları qatıq və pendir hazırlanmasında istifadə olunan bakteriya növü olan *Streptococcus thermophilus* kulturalarında CRİSPR-1 görüntüləyərək bakteriyalardakı adaptiv immun sisteminə dair dəlillər təqdim etdilər [43].

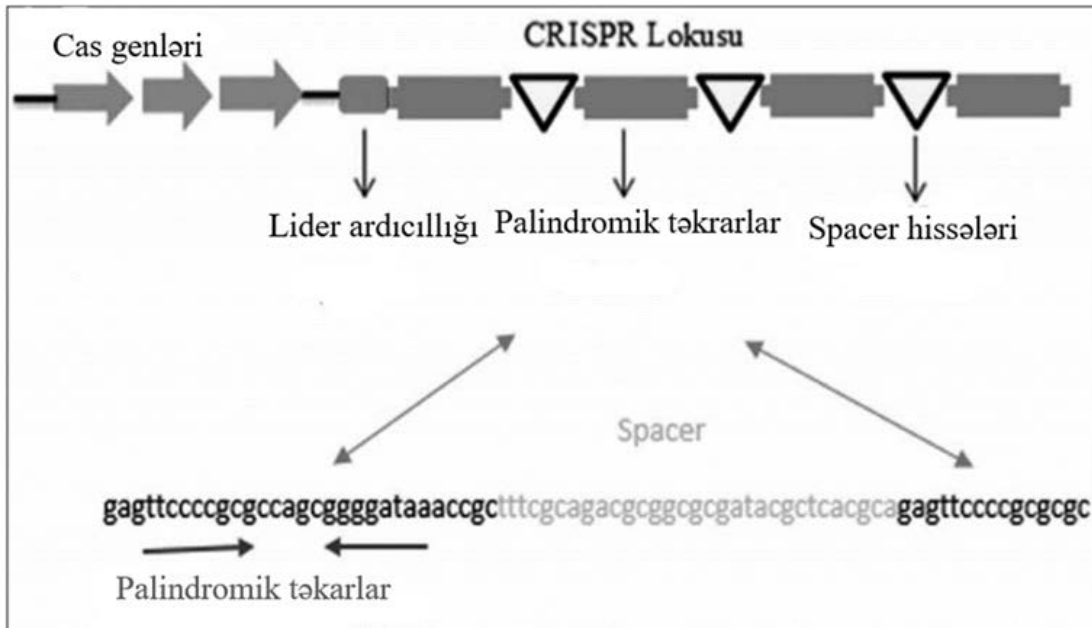
CRİSPR/Cas9 sisteminin inkişaf tarixində kritik bir addım, əvvəlcə hipertermofilik arxeydə DNT təmirində iştirak etməsi ehtimal edilən CRİSPR-lə əlaqəli Cas zülalları arasında əlaqənin müəyyən olunması idi. Cas zülallarının spesifik yerlərdə yaranan nukleazalar rolunu Makarova və həmkarları tapdılar. Brouns və həmkarları, 2008-ci ildə apardıqları araşdırmada, ~120-180 n.t böyük sələfi RNT-lərin (pre-crRNA) ilk dəfə *E. coli* daxilində CRISPR lokusundan sintez edildiyini və bunların Cas genlərinin fəaliyyəti ilə ~ 57 nt lik. kiçik RNT-lərə (crRNA) kəsildiklərini təyin etdilər. 2010-cu ildə *Streptococcus thermophilus* bakteriyasında Cas enziminin hədəf DNT-də dəqiq bir yerdə tək DSB meydana gətirdiyi göstərildi. Aparılan tədqiqatlar nəticəsində Cas genlərini Cas 1-4 olaraq təyin edərək CRISPR hissələri ilə əlaqəli olduğunu göstərdilər və Cas3 geninin helikaza və Cas4 geninin endonukleaza gen dəstlərinə bənzər ardıcılıqlara malik olduğunu müəyyən etdilər. 2012-ci il Martin Jinek və həmkarlarının yayımlanan məqaləsində “bələdçi RNT” yaratmaq üçün crRNA və tracrRNA birləşdirərək sistemi daha da asanlaşdırdılar. Beləliklə, genom düzəlişinə yalnız iki komponent lazımdır: bir rəhbər RNT və Cas9 zülalı.[28]

2012-ci ildə Corc Çörç, Cenifer Doudna, Emmanuell Şarpentier və Feng Zang, genomda müəyyən bir hissəni hədəf almaq üçün rəhbər RNT (gRNA) dizayn edərək, CRİSPR/Cas9 sisteminin “kəs və yapışdır” vasitəsi olaraq istifadə edilə biləcəyini kəşf etdilər. Texnologiyanın əsas inkişafı tarixi 2015-ci ilin əvvəlində siçan orqanizmində Düşən əzələ distrofiyasını müalicə etmək üçün istifadə edilməsi ilə başladı. 2013-cü ilin əvvəlində CRİSPR/Cas9 sisteminin insan hüceyrə kulturalarının genom modifikasiyası üçün istifadə edilə biləcəyini göstərdi [12].

### III. CRİSPR-CAS9 SİSTEMİ İŞ PRİNSİPİ VƏ MEXANİZMİ

CRİSPR/Cas9 sisteminin bakteriyalarda və arxeylərdəki rolunun müəyyənləşdirilməsi bu sistemin bir gen tənzimləmə vasitəsi kimi gücü aydınlaşdırdı. CRİSPR/Cas9 sistemi, arxey və bakteriya kimi prokariotların viral DNT parçalarını tanıma və ibtidai immunoloji “yaddaş” forması kimi saxlamalarını təmin etmək üçün inkişaf etmişdir. CRİSPR/Cas9 əvvəlcə prokariotları infeksiyon viruslardan qoruyan kiçik RNT əsaslı adaptiv immunitet sistemi kimi aşkar edilmişdir. Bu müdafiə sistemi, immunoloji yaddaş rolunu oynayan CRİSPR ilə əlaqəli (Cas) genləri və xarici genomu hədəf alan CRİSPR RNT-lərini (crRNT) təşkil edən qısa təkrar aralıqlı ardıcılıqlar toplusundan ibarət bir və ya daha çox CRİSPR ardıcılığından ibarətdir.

CRİSPR-in texniki mənası, bir canlının DNT ardıcılığı üzərində CRİSPR lokusunu təyin edən gen ardıcılığıdır. CRİSPR lokusu; i) Palindromik təkrar ardıcılığı, ii) Spacer DNT bölgələri, iii) Lider ardıcılığı iv) Cas genlərinin olması ilə universal quruluşa malikdir (şəkil 2.1). [17]



Şəkil 2.1. CRİSPR/Cas9 lokusu

Cas genləri CRİSPR ardıcılığının yaxınlığında yerləşir və Cas zülallarını kodlayır. Cas zülalları endonukleaza, ekzonukleaza, helikazanın xüsusiyyətlərini və nuklein turşu bağlanma sahələri (domenləri) daşıdıqlarına görə DNT ardıcılığını müəyyən hissələrdən kəsə bilirlər.

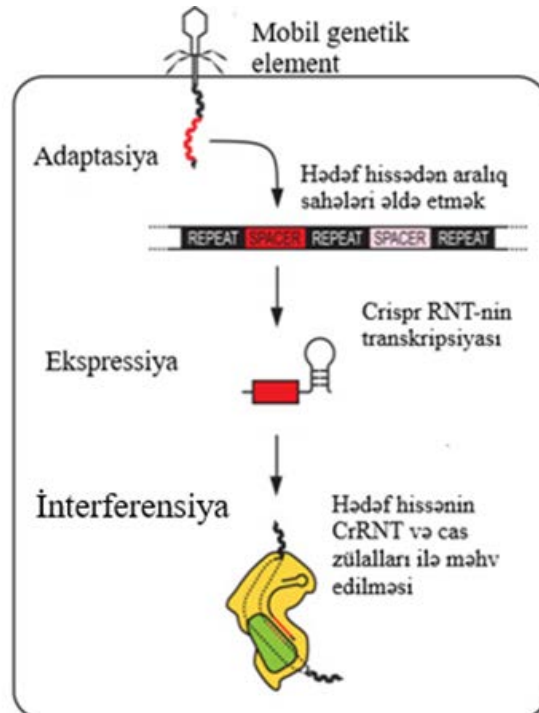
Cas genlərinin struktur dəyişikliyinə və quruluşuna görə CRİSPR/Cas sistemləri üç əsas növə, yəni I tip, II tip və III tip və 12 alt tipə ayrılmışdır. Tip 1, 2 və 3 adlandırılan bu sistemlər arasında Tip 1 və 3 bir-birinə filogenetik cəhətdən uzaqdırlar. Tip 1 və 3 bir çox bakteriya və arxeylərdə var. Tip 2 isə yalnız bakteriyalarda rast gəlinir. Genetik olaraq, cas 1 və cas2, növlər



və alt növlər arasında müəyyənləşdirilmişdir, cas3, cas9 və cas10, sırasıyla tip I, tip II və tip III üçün imza genləri (signature genes) olaraq təyin edilmişdir [10]. Yüksək səmərəliliyi və sadəliyi sayəsində geniş istifadə olunan CRISPR sistemi *S. pyogenes*-dəki tip II CRISPR sistemidir. CRISPR/Cas Tip III sistemi; Tip III-A və Tip III-B olaraq iki alt növə bölünür; Tip III-A, DNT molekullarının parçalanması, Tip III-B isə RNT molekullarının parçalanmasını həyata keçirir. Cas1 və Cas2 zülalları adaptasiyada rol oynayır və bu zülallar bütün CRISPR/Cas sistemlərində mövcuddur [17].

Bakteriyalarda olan CRISPR/Cas9 müdafiə mexanizmi üç mərhələdən ibarətdir. Birinci mərhələ, adaptasiya, CRISPR lokusuna yeni aralıqların yerləşdirilməsi, ikinci mərhələdə, ekspressiya, sistem Cas genlərini sintez edib CRISPR-i uzun sələf CRISPR RNT-ə (pre-crRNT) köçürərək hərəkətə hazır olur. Pre-crRNT sonradan Cas zülalları və faktorların təsiri ilə yetkin crRNT-ya çevrilir. Üçüncü və son mərhələ, interferensiya hədəf nuklein turşusu, crRNT və Cas zülallarının təsiri ilə tanınır və məhv edilir (şəkil 2.2) [20].

Şəkil 2.2. CRISPR-Cas müdafiə mexanizminin mərhələləri: 1) Adaptasiya: CRISPR lokusuna yeni aralıqların daxil edilməsi; 2) Ekspressiya: CRISPR lokusunun transkripsiyası və CRISPR RNT-nin sintezi; 3) İnterferensiya: mobil genetik elementlərin CRISPR RNT və Cas zülalları tərəfindən aşkarlanması və deqradasiyası.[10]



## Adaptasiya



Birinci mərhələdə, ekzogen nuklein turşusundan əldə edilən aralıq hissələrin CRİSPR lokusuna yerləşdirilməsidir. Yeni alınmış protoaralıklar, orqanizmin yeni patogenləri tanımasına imkan yaradan bənzərsiz “yaddaş bankı” funksiyasını təmin edir. Adaptasiya mərhələsi, kiçik hissələrə ayrılmış və CRİSPR lokusuna daxil edilmiş virus və ya plazmidlərdən gələn patogen DNT-ni əhatə edir. Bu mərhələnin baş verməsi üçün Cas1 və Cas2 zülalları tələb olunur. Bu mərhələdə orqanizmə yoluxmuş virusun DNT-i hüceyrə tərəfindən parçalanır və bu hissələr arasında protoaralıq (protospacer) geni seçilir. Bu mərhələdə protoaralıkların seçilməsi, patogen plazmid və faq genomlarında olan protoaralıq bitişik motlərin (protospacer adjacent motif-PAM) spesifik tanınması ilə müəyyən edilir. PAM-lar, 2-5 nukleotiddən ibarət olan yüksək dərəcədə qorunmuş ardıcılıq motivləridir. Cas9-un PAM ardıcılığı tanıma sahəsi yeni aralıq (spacer) DNT-nin seçilməsinə cavabdehdir. Bu PAM ardıcılığı vasitəsilə hədəf DNT ardıcılığını analiz və genomu ayırd edərək yeni aralıq hissəsini seçmək mümkündür [13].

Aralıq hissələrin CRİSPR lokusuna necə inteqrasiya olunduğunu müəyyənləşdirsək, Cas1 nukleazasının yeni domenin inteqrasiyasından cavabdeh olduğunu görürük. Tip I-E Cas1 və Cas2 ilə aparılan in vitro laboratoriya tədqiqatları, kompleksin retrovirus inteqrasiyaları və transpozanarı xatırladan mexanizm ilə CRİSPR ardıcılığına DNT hissələrinin daxil edilə biləcəyini təsdiqləyir. Tip II-A sistemində adaptasiya üçün Csn2, Cas9 və tracrNT, Cas4 isə Tip II-B sistemində funksionaldır. CRİSPR ardıcılığının AT ilə zəngin lider ardıcılığından dərhal sonra yeni aralıq (spacer) hissə yerləşir. I-E alt tip sistemində, CRİSPR-dən asılı olmayan zülal-inteqrasiya edilmiş sahib hüceyrə faktoru (IHF) DNT-ni bükür, beləliklə Cas1-Cas2 kompleksi CRİSPR ardıcılığında lider ardıcılığını tanıyıb, inteqrasiya kompleksi kimi çıxış edərək aralıq hissəni düzgün şəkildə yerləşdirir [37].

### **CRİSPR RNT və cas genlərinin ekspressiyası**

İkinci addımda, patogen DNT-dəki hədəf ardıcılığının CRİSPR lokusuna daxil edildiyi hissə sələf CRİSPR RNT-lərə (pre-crRNA) transkripsiya olunur. Nəticədə Cas genlərinin aktivləşdirilməsi ilə pre-crRNA-dan yetkin və funksional crRNA meydana gəlir. Pre-crRNA sintez olunduqdan sonra hədəf DNT-nin tanınmasında rolu olan antiviral müdafiə kaskadı (CRİSPR-associated complex for antiviral defense cascade) nəticəsində yetkin crRNA meydana gəldiyi crRNA biogenezi həyata keçirilir.[17,12]

Yetkin crRNA-lər hədəf bələdçi ardıcılığından və 5', 3' və ya hər iki ucunda CRİSPR təkrarlarından ibarətdir. İlkin olaraq aparılan tədqiqatlar CRİSPR təkrarlayıcı ardıcılığının hamısının AT ilə zəngin lider ardıcılığından kopyalandığını göstərir. Pre-CrRNA-nın sintezi birbaşa təkrar (direct repeat) hissəsinin içərisində endonukleolitik parçalanma yolu ilə baş verir [4].

Tip II CRISPR/Cas sistemlərindəki crRNA-lərin formalaşması digərlərinə nisbətən fərqlidir. Tip II sistemlərdə pre-crRNA-nin sintezi üçün tracrRNA lazımdır. İnsan patogeni *Streptococcus pyogenes*-in differensial RNT ardıcılığı nəticəsində, əvvəlki crRNA transkriptlərinin təkrar hissələrimə 24 nükleotid tamamlayıcılığı olan transkodlu kiçik RNT olan tracrRNT aşkar edilmişdir. TracrRNA-nın endogen Ribonukleaza III (RNase III) və CRISPR ilə əlaqəli Csn1 zülalının fəaliyyəti ilə crRNA-lərin formalaşmasının istiqamətləndirdiyini göstərir [37]. Bu anti-RNT təkrar ardıcılığı pre-crRNA-nin hər bir təkrarı ilə RNT dupleksinin meydana gəlməsini təmin edir və bu dupleks Cas9 tərəfindən sabitləşir. DsRNT-ni 3' ucunda olan ribonukleaza RNase III tanıyır və CRISPR/Cas9 ilə birlikdə pre-crRNT-dəki təkrar ardıcılıqlarını kəsərək, tərkibində 20 n.t. ardıcılığı olan DNT saxlayan 39-42 n.t. uzunluğunda olan yetkin CrRNA-ləri formalaşdırır [21].

### **İnterferensiya**

Son mərhələdə yetkin CrRNT-lər hədəf nuklein turşularına qarşı istifadə edilir. Yetkin crRNA Cas9 zülalını nuklein turşulara yönəldir və patogen faqların DNT ardıcılığının deqradasiyasına səbəb olur. İnterferensiyanın prinsipi bundan ibarətdir ki, Cas zülalları ilə əlaqəli olan crRNT hədəfin deqradasiyasını sürətləndirmək üçün müvafiq protoaralığı yerləşdirir. Deqradasiya xüsusi Cas nukleazaları tərəfindən həyata keçirilir. Cas nukleazaları ilə homoloji ardıcılıqlar kəsilərək virusların və plazmidlərin çoxalmasının qarşısını alır.

Bu mərhələ crRNT-lərin homoloji ardıcılığın spesifik parçalanması üçün Cas nukleazalarını istiqamətləndirilir. Bu zaman ekspressiya mərhələsində əmələ gələn yetkin crRNT-nin Cas zülalları ilə formalaşan ribonukleoprotein crRNP-nin hədəf DNT-dəki PAM ardıcılığını və spacer DNT-nin 5' ucunda 7-8 n.t. olan hissəni sintez e Tip I sistemlərində hədəf deqradasiyasına nail olmaq üçün Cascade (antiviral müdafiə üçün CRISPR ilə əlaqəli kompleks) bənzər komplekslər istifadə olunur. Tip I sistemlərində Cascade mexanizmi hədəf DNT-ni tapır, lakin interferensiya üçün Cas3 nukleaza /helikaza lazımdır[12]. Tip I-A sistemində Cas3 nukleaza və helikaza sahələri ayrı genlər kimi kodlaşdırılmışdır. Tip I və II sistemlərdə interferensiya, PAM-a bitişik olan nüvə sahəsi adlanan ərazidə bir PAM ardıcılığının və protoaralıq DNA=crRNA komplimentarlığı olmasını tələb edir. Həmçinin Tip I və Tip II sistemlərində PAM ardıcılığının olması, öz CRISPR lokusuna hücum etməsinin qarşısını alır.[12]

Tip I sistemlərində Kaskad kompleksi, zədələnmiş DNT-ni bir crRNA-ya bağlı bir şəkildə lokallaşdırır və hədəf deqradasiyası üçün nukleaza Cas3-dən istifadə edilir. Cas3 xarici DNT-də çərtik yaradır və hədəf DNT-ni deqradasiya edir. Tip III sistemlərin interferensiya prosesi həm DNT, həm də RNT-ni hədəf ala bilən Cas10-Csm (III-A və III-D tipləri) və Cas10-

Cmr (III-B və III-C növləri) komplekslərindən ibarətdir. Tip II sistemlər interferensiya üçün yalnız Cas9 zülalına ehtiyac duyur, lakin Tip I və III sistemlərdən fərqli olaraq, sadəcə crRNA deyil, hədəf tanıma və deqradasiyanı həyata keçirmək üçün Cas9 və crRNA ilə əlaqəli bir tracrRNA də lazımdır [31].

Tip III-A-dakı Csm kompleksi altı fərqli zülal ehtiva edir, lakin nukleaza hələ müəyyən edilməyib. Tədqiqatlar nəticəsində Csm komplekslərinin DNT-ni hədəf aldığını və Cmr komplekslərinin RNT-ni hədəf aldığını müəyyənləşdirilmişdir. Tip III-A və tip III-B sistemlərinin interferensiya prosesinin hədəf DNT-nin transkripsiyasından asılı olduğu göstərilmişdir. Yəni, Cas10 DNT-ni parçalayır, Csm3 və Cmr4 uyğun olaraq III-A və III-B tip CRİSPR/Cas sistemlərinə köçürülmüş mRNT-ni parçalayırlar.

*S.aureus*dakı Tip III-A sistemi üçün interferensiyanın əlavə bir istiqaməti göstərilmişdir. Bu mexanizm sahibin öz xromosomunun potensial deqradasiyasının qarşısını alır. Sistemin mexanizmi tam məlum deyil və bunun CRİSPR/Cas sistemlərinin geniş yayılmış bir xüsusiyyəti olub olmadığı müəyyənləşdirilməlidir.

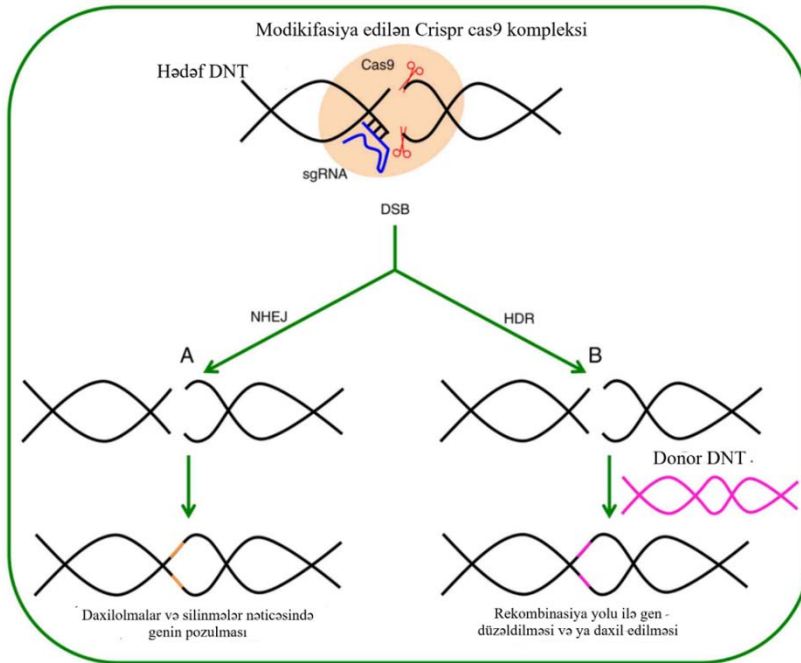
Tip II CRİSPR sistemi, rəhbər RNT-ləri kodlayan crRNA ardıcılığından və crRNA ardıcılığının ayrı vahidlərə çevrilməsini asanlaşdıran zəruri bir köməkçi trans-aktivləşdirən crRNA (tracrRNA) olan nukleaza Cas9-dan ibarət olan ən yaxşı xarakterizə olunan sistemlərdən biridir [29].

Cas9 zülalı həm təbii, həm də süni CRİSPR/Cas sistemlərində hədəf DNT-nin yerləşməsindən və parçalanmasını təmin edir. Cas9 və onun variantları 2 endonukleaz domeninə malikdir: N mərkəzli RuvC kimi nukleaz domeni və protein mərkəzinə yaxın HNH kimi nukleaz sahəsi. HNH domenlərinin endonukleaza aktivliyi H840A sahə mutasiyası vasitəsilə ləğv edilə bilər, D10A mutasiyası isə RuvC domeninin funksiyasını aradan qaldırır [13]. Həmçinin, katalitik cəhətdən təsirsiz olan bu iki mutasiyanın hər biri və ya hər ikisi, proqramlaşdırıla bilən formada Cas9-un hədəfinə bağlanmasını təsir etmir ki, bu da CRİSPR/Cas9-un tətbiq edilməsini və bir çox başqa yolla istifadəsini asanlaşdırır. Cas9-un hədəfə bağlanması ilə, hədəflənmiş DNT zəncirinin qarşılıqlı olaraq kəsilməsi üçün bu 2 nukleaz domeni lazımı yerə gətirilməlidir. Buna görə Cas9 konfirmasiya dəyişikliklərə məruz qalır. Cas9-vasitəsi ilə DNT zədələnməsinin nəticəsi, hədəf DNT-də PAM ardıcılığının yuxarı hissəsində təxminən 3-4 əsas cüt zəncir qopması ilə nəticələnir. Bu yeganə zülaldır ki, (1) bələdçi RNT-yə bağlanmaq, (2) bələdçi RNT-nin iştirakı ilə PAM ardıcılığının 5' ucundan hədəf DNT-yə bağlanmaq, (3) cüt zəncir qırılması (DSB)nəticəsində hədəf DNT-ni genomdan ayırmaq kimi funksiyalara malikdir [43].

Hər bir crRNT vahidi 20 n.t rəhbər ardıcılığı və birbaşa təkrarı (direct repeat) ehtiva edir; hansı ki, Cas9-u Uotson-Krik DNT əsas cütləşməsi mexanizmi ilə 20 əsas cütə malik DNT-nin hədəf sahəsinə yönəldir. *Streptococcus pyogenes*dən (SpCas9) alınan CRISPR-Cas sistemində hədəf DNT sahəsi 5'-NGG PAM27-dən əvvəl gəlməlidir, digər Cas9 növlərində PAM ardıcılığı üçün fərqli PAM ardıcılığı ola bilər: məsələn, *S.thermophilus* (CRISPR1 üçün 5'-NNAGAA və CRISPR3 üçün 5'-NGGNG) və *Neisseria meningitidis* (5'-NNNNGATT).

Cas9 endonukleazası, müvafiq PAM-ın yuxarı hissəsində 3 n.t cüt zəncir qırılmaları (DSB) tətbiq edərək viral genomunu parçalayır. Cüt zəncirli DNT-nin Cas9 tərəfindən kəsilməsi üçün bələdçi RNT-nin hədəf aldığı ardıcılığın dərhal 3' ucunda PAM ardıcılığı olması lazımdır. Həm PAM ardıcılığı, həm də bələdçi RNT (gRNA) Cas9 hədəf ardıcılığıyla bağlana və kəsə bilməsi üçün vacibdir.

Cas9 nukleazasının yaratdığı DSB-lər iki yolla təmir edilə bilər: səhvlərə meyilli, frameshift keçidi yaratmaq üçün istifadə edilən daxilolmalar və ya silmələr (indellər) və ya 'nokaut' mutasiyalara əsaslanan homoloq olmayan uc birləşməsi (NHEJ) və verilmiş bir donor şablonun genlərin düzəldilməsi və ya daxilolma üçün istifadə olunan homoloji təmir (HDR) (şəkil 2.4) [13].



Şəkil 2.4. CRISPR/Cas9 sistemi vasitəsilə genom düzəlişi. CRISPR/Cas9 sistemi vasitəsilə genom düzəlişi. Cas9 və gRNA, PAM sahəsinə yaxın DNT ilə birləşən bir kompleks meydana gətirirlər. Hədəf hissədə NHEJ və ya HDR tərəfindən düzəldilə bilən DSB yaradılır. (A) NHEJ tərəfindən aparılan təmir, daxilətmə və silinmə ilə və ya qırılma ilə gen nokautuna səbəb olan frameshift dəyişikliyi ilə nəticələnir. (B) Homoloq ucları olan DNT donoru təmin

edildikdə isə bu DNT, geni dəyişdirmək, nukleotidləri birləşdirmək və çərçivə dəyişikliyinə və ya komplementar (cDNT) yerləşdirilməsinə səbəb olmaq üçün hədəf sahəyə daxil edilir[13].

Cüt zəncir qırılmasının təmir mexanizmləri hüceyrə siklinin fazaları ilə əlaqədardır. Bacı xromatidləri hüceyrə dövrünün S və G2 mərhələlərində formalaşdığı üçün homoloji rekombinasiyadan istifadə olunur. Bacı xromatidlər homoloji rekombinasiya üçün ideal substratlardır, çünki onlar bir-birlərinin kopyaları olduqlarından homoloji rekombinasiya üçün ideal substratlardır. HDR-dən fərqli olaraq, NHEJ bütün hüceyrə sikli boyunca aktivdir [44]. Həmçinin, NHEJ təmir mexanizmi HDR-dən daha sürətli olduğu üçün təmir müddətini daha tez tamamlanır. Bu səbəbdən NHEJ təmir mexanizmi CRISPR/Cas9 sistemində qırılmalar üçün əsas vasitədir.

NHEJ təmir mexanizmi səhv meyilli olması əlavə etmə və ya silinmə (indels) mutasiyasına və dolayısı ilə bir DNA lokusunun protein kodlama qabiliyyətini pozan çərçivə dəyişmələrinə səbəb olur. NHEJ-nin əsas iş prinsipi qırılan DNT zəncirinin birbaşa liqazalarla bir-birinə bağlanmasıdır. NHEJ təmirində, aşağıdakı faktorlar tələb olunur və mexanizmin əsas prinsiplərini müəyyənləşdirir[43].

- 1) Cüt zəncir qırılmaları əvvəlcə Ku70-Ku80 heterodimeri (Ku) tərəfindən tanınır və bu onları qırılmadan qoruyaraq DNT-nin 3' ucunu əhatə edən bir halqa-Ku DNT son kompleksini meydana gətirir.
- 2) Bu Ku DNT son kompleksi, iki qırılan ipin ucuna yaxın nukleotidlərin üstünü kəsmək üçün DNA-PKcs kompleksi ilə birləşəcəkdir. Sonra, XLF: XRCC4 DNT liqaza IV köməyi ilə DNT zəncirlərinin iki qırılan ucu bir-birinə birləşərək ligasiya yolu ilə bir-birlərinə yenidən bağlanacaqlar.
- 3) Son kompleks, daha sonra uyğun DNT uçlarını bir-birinə bağlayır, beləliklə qırılma təmir olunur.

Beləliklə, nəticədə NHEJ istifadə edərək DNT zəncirlərini düzəltmək, hədəflənmiş DNT zəncirində bəzi gözlənilməz mutasiyaları gətirmək asandır. Buna görə də NHEJ ilə təmir, hədəf gendə qeyri-ışlak bir allel (knock out) yaratmaq üçün istifadə edilə bilər. Təmir zamanı NHEJ tərəfindən yaradılan in-del səhvləri kiçikdir (1-10 n.t). Beləliklə, üçdə iki nisbətində frameshift mutasiyasına səbəb olur[44].

NHEJ-nin sadə, təsadüfi olmasından fərqli olaraq, HDR hədəf orqanizmin genetik ardıcılığını tənzimləmək üçün daha mürəkkəb və daha dəqiq bir vasitədir. Düzəlişin daha dəqiq olmasına kömək edən əsas amil müəyyən bir şablon ardıcılığının yəni bacı xromatidlərin

olmasıdır. HDR, ekzogen və homoloji DNT ardıcılığını hədəf lokuslarına daxil etmək üçün tələb olunur.

CrRNA:tracrRNA Cas9 kompleksi PAM sahəsinə birləşdikdə və DSB tətbiq edildikdə, qırılan DNT zəncirlərindən hər biri 3' uca qədər bəzi nukleotidlərini itirir. Birləşən zəncir, homoloji DNT cütündən bir zənciri çıxardır və başqa bir zəncirlə birləşdirir. Bu, yerdəyişmə düyünü (D-loop) adlanan DNT hibridinin meydana gəlməsi ilə nəticələnir. 3' uclu DNT tək zəncirinin (ssDNA) homoloq DNT cütü ilə birləşməsi HDR-in müəyyən edici nöqtəsidir [12].

CRİSPR/Cas9 sistemi ZFN-lər və TALEN-lərdən fərqli olaraq, yeni bir sahəni hədəf almaq üçün yalnız uyğun bir sgRNA dizayn edilməsini tələb edir. gRNT hədəflə ardıcılığı hədəf DNT sahəsinə uyğun olmalıdır. Sistemin bələdçi RNT-nin tanıma və kəsmə prosesləri üçün hədəf ardıcılığına tam uyğun gəlməsinə ehtiyac yoxdur. gRNA hədəf ardıcılığının qismən homolojiyanın olduğu yerdə genom boyunca əlavə yerləri olacaqdır. Bu yerlər "hədəfdən kənar" (off-target) adlanır və gRNA dizayn edərkən həmişə nəzərə alınmalıdır. Hədəfdən kənar yerlər hədəf DNT ardıcılığı ilə homoloqdur və sgRNA ilə hədəf DNT arasında bəzi uyğunsuzluqlara davam gətirən Cas9 zülalı tərəfindən tanınır. Cas9-un hədəfdən kənar (off-target) fəaliyyəti hədəf ardıcılığının unikallığından asılıdır, çünki Cas9 bir neçə nukleotid uyğunsuzluğuna davam gətirə bilər [31].

Hədəfdən kənar mutagenез riski CRİSPR/Cas9 sisteminin effektivliyini azaltsa da, arzuolunmaz mutasiyaların qarşısını almaq və hədəfdəki effektivliyi artırmaq üçün müxtəlif yanaşmalar həyata keçirilmişdir. Potensial hədəfdən kənar təsirlər təcrübənin başlanğıcından uyğun bir hədəf sahəsi seçilərək sgRNT-nin dizaynı ilə azaldıla bilər. SgRNA-nın GC (qvanin-sitozin) tərkibinin hədəfdən kənar hədəf nisbətində təsiri olduğu ortaya çıxdı. Bu texnikanın daha yüksək bir spesifikliyini ortaya çıxarmaq üçün istifadə olunan mexanizmlərdən biri, bir-birinə qarşı olan DNT zəncirlərini hədəf alan iki bələdçi RNT-nin eyni vaxtda ekpressiyasıdır.

Hədəfdən kənar endonukleaza effektini məhdudlaşdırmanın başqa bir yolu, hədəflənmiş hissədə zəncir qırılmalarını tətbiq etmək üçün Cas9- nickase (Cas9n) və cüt gRNT-dən istifadə etməkdir. RuvC və ya HNH nukleaza domenlərindən birinin katalitik aktivliyini nöqtə mutasiyası yolu ilə təsirsiz hala gətirilərək, DNT tək zəncir qırılma (SSB: single strand break) əmələ gətirən Cas9 [nickase Cas9n-D10ACas9] nikazları əldə edilmişdir. Cüt sgRNT tərəfindən yönləndirilən iki cas9 enzimi (RuvC və HNH) DNT-nin hər iki zəncirində çərtiklər yaradaraq cür zəncir qırılmalarına bənzər formada in-del mutasiyaları yaranmasını təmin edir [20].

Hədəf xaricindəki təsirləri azaltmaq üçün son yanaşmalar CRİSPR/Cas9 sistemində yeni Cas9 variantlarının əldə edilməsini əhatə edir: eSpCas9 və SpCas9-HF1. Slaymaker və



həmkarları quruluşa əsaslanan enzim mühəndisliyi sayəsində, HNH/RuvC-dəki müsbət yükləri təsirsiz hala gətirməyin, hədəfdəki aktivliyi qoruyarkən hədəfdən kənar indel meydana gəlməsini azalda biləcəyini nümayiş etdirdi [19]. Müsbət yüklənmiş HNH/RuvC-i neytrallaşdırmaq üçün müəlliflər Cas9 mutantlarında HNH/RuvC-un içərisində müxtəlif alanın əvəz etmələri yaratdılar. SpCas9 mutantı genom miqyasında azalmış hədəfdən kənar təsirləri aşkar etdi və yeni hədəfdən kənar hissələrə səbəb olmadı.

Həmçinin, Cas9 və sgRNA-nın rekombinant DNT texnologiyası ilə birləşməsi nəticəsində yaranan RNP kompleksinin istifadəsinin hədəfdən kənar təsirlərin yaratdığı mutasiyaların azaldığı müəyyən edilmişdir. Tədqiqatçılar elektroporasiya yolu ilə hüceyrəyə nüfuz edən peptidlərdən (CPP: Cell Penetrating Peptides) istifadə edərək hüceyrələri RNP kompleksinə transfeksiya nəticəsində müsbət nəticələr əldə etdilər[12].

Cas9 zülalı ilə həyata keçirilən modifikasiyalar təkcə CRISPR/Cas9 sisteminin spesifikliyini artırmadı, eyni zamanda istənilən əsas ardıcılığının genoma əlavə edilməsinə və silinməsinə, transkripsiya və epigenetik hədəfləmə ilə modifikasiya edə bilən digər sistemlərdən fərqli olaraq daha ucuz, rahat, effektiv sistem çevirdi. Genomdakı epigenetik modifikasiyalar dead Cas9 (dCas9) ilə aparılır. Katalitik cəhətdən ölmüş Cas9 mutantı (dCas9), Cas9 endonukleaza enziminin RuvC (D10A) və HNH (H840A) domenlərinin katalitik hissələrinin ikiqat mutasiyalar nəticəsində təsirsiz hala gətirilmiş formasıdır. Bu dCas9 füzyon proteinləri, göstərilən promotor sahəsinə yönəldilir və nəticədə hədəf genlərinin transkripsiyası repressiya olunur və ya aktivləşir [31]. Yəni, RNT polimerazanı inhibə edərək və bunun əvəzinə promotor hissəyə bağlanaraq, transkripsiyanın başlanmasını dayandırır açıq oxu çərçivəsinə bağlanıb gen ekspressiyasını repressiya edir beləliklə, uzanma mərhələsində transkripsiyayı dayandırır. Bundan əlavə, transkripsiyayı sürətləndirməyi məqsədləyən digər tədqiqatlarda, gen ekspressiyasının, RNA Polimeraza alt birliyi omega ( $\omega$ ) və dCas9-un birləşməsindən meydana gələn dCas9- $\omega$  quruluşunu promotor hissəsinə optimal məsafədə bağlayaraq induksiya edildiyi bildirilmişdir. Məsələn, güclü transkripsiya aktivatoru ilə birləşən d-Cas9 (yəni VP64) sgRNA tərəfindən bu genin ekspressiyasını artırmaq üçün bir genin promotor bölgəsinə yönəldilə bilər. Əksinə, güclü transkripsiyalı bir repressorla (yəni KRAB4) birləşdirilmiş dCas9 bir gen ekspressiyasını söndürmək üçün istifadə edilə bilər [44].

Mühəndislik enzimologiyası ilə CRISPR hədəf spesifikliyini yaxşılaşdırmanın başqa bir yolu Kleinstiver və həmkarları tərəfindən təsvir edilmişdir. Alimlər, dörd amin turşusu qalığında (N497A, R661A, Q695A və Q926A) mutasiyalar yolu ilə hədəf DNT-nin Cas9 proteini ilə fosfat onurğa sütunu arasındakı qarşılıqlı əlaqəni pozdular. Mutant SpCas9-HF1



(SpCas9 yüksək sədəqət variantı) wild tip SpCas9 ilə müqayisə edilə bilən hədəfə yönəlmiş fəaliyyətlərə malik idi və hədəf olmayan kəsikləri aşkarlanmayan səviyyəyə endirdi.[40]

### **III.CRİSPR-CAS9 TEXNOLOGİYASININ TƏTBİQİ**

CRİSPR-Cas sistemlərinin inkişafı və yeni Cas fermentlərinin (Cas12, Cas13, və s.) kəşfi ilə CRİSPR əsaslı molekulyar diaqnostika texnologiyası sürətlə inkişaf etdi və 2018-ci ildə dünyanın ən yaxşı elm və texnoloji inkişaflarından biri seçilmişdir. Yeni CRİSPR/Cas9 texnikası, tədqiqatçıları daha çox araşdırmağa təşviq edən gen mühəndisliyi köməyi ilə bioloji elmdəki müxtəlif problemləri həll etdi.Tədqiqatçılara DNT ardıcılığını və genlərin funksiyasını dəyişdirməyə imkan verir. Çox sürətli inkişafı nəticəsində Cas9-un hədəflənmiş genom mühəndisliyi tətbiqetmələrini genişləndirmək üçün istifadə edilə biləcəyi müəyyən edilmişdir.

CRİSPR/Cas sistemlərinin inkişafı və yeni Cas fermentlərinin (Cas12, Cas13, və s.) kəşfi ilə CRİSPR əsaslı molekulyar diaqnostika texnologiyası sürətlə inkişaf etdi və 2018-ci ildə dünyanın ən yaxşı elm və texnoloji inkişaflarından biri seçilmişdir. Yeni CRİSPR/Cas9 texnikası, tədqiqatçıları daha çox araşdırmağa təşviq edən gen mühəndisliyi köməyi ilə bioloji elmdəki müxtəlif problemləri həll etdi. Tədqiqatçılara DNT ardıcılığını və genlərin funksiyasını dəyişdirməyə imkan verir. Çox sürətli inkişafı nəticəsində Cas9-un hədəflənmiş genom mühəndisliyi tətbiqetmələrini genişləndirmək üçün istifadə edilə biləcəyi müəyyən edilmişdir.

Dr. Cenifer Doudna və komandası 2012-ci ildə nəşr olunan bir sıra məqalələri ilə bu sistemlər üzərində inkişaf etdirdikləri texnikanı gen mühəndisliyində necə istifadə edə biləcəklərini göstərdilər [28]. Bununla da, CRİSPR/cas9 sistemi artıq genetik xəstəliklərin müalicəsində, gen terapiyasında, bir sıra tədqiqatlar məqsədilə və kənd təsərrüfatı sahəsində tətbiq edilir.

CRİSPR/Cas9 tip II sistemi, üç səbəbə görə gen mühəndisliyi üçün spesifik metod kimi istifadə edilir:[16]

- a) Cas9 asanlıqla hazırlanan rəhbər RNT (gRNA) tərəfindən idarə olunur. gRNA hədəf ardıcılığı, DNT hədəf bölgəsinə homoloq olan və bir sıra oligonukleotidlər kimi sıralanaraq sürətlə klonlaşdırıla bilən 20 nukleotiddən (nt) ibarətdir;
- b) CRİSPR/Cas9 sisteminin spesifik xüsusiyyətləri və hədəf alan gRNT-nin qısa 20 nt uzunluğu, bu komponentləri eyni anda birdən çox hədəf ardıcılığını hədəf ala bilmək və ayırmaq üçün üstünlük verir (multipleksləmə)

c) CRİSPR/Cas9 sistemi yaxşı dizayn edilmiş gRNT-dən istifadə edərkən istənməyən xromosom translokasiyalarının hədəfdən kənar təsirləri ilə səmərəliliyi və yüksək spesifikliyi təmin edir.

CRİSPR/Cas9 fərqli fenotipə malik və ya xəstəliyə qarşı müqavimət kimi spesifik xüsusiyyətlər yaratmaq üçün bitkilərdə istənilən genomik dəyişiklikləri təmin etmək üçün istifadə olunur. Kənd təsərrüfatı üçün CRİSPR/Cas9 sistemi məhsulların və bitkilərin genomunu redaktə etmək və onlara bakteriyalara qarşı müqavimət göstərən fenotiplər təklif etmək üçün istifadə edilir. Həmçinin, bunun üçün müalicə üçün daha az pestisidlər istifadə edilir bu da əkinçilərə pul qazandıracaq və həddən artıq istifadə olunan pestisidlərin ziyanını azaltdı. Əslində, CRİSPR/Cas9 sistemi istifadə olunan model orqanizmlər Arabidopsis və Medicago truncatula; kartof, qarğıdalı, pomidor, buğda, göbələk və düyü daxil olmaqla müxtəlif məhsul növləridir [29].

2013-cü ilin əvvəlində Cas9 sisteminin insan hüceyrə kulturalarında genom modifikasiyası üçün istifadə edilə biləcəyi göstərildi və CRİSPR sisteminin digər eukariot orqanizmlərdə də istifadə oluna biləcəyi müəyyən edildi. Həmin ilin avqust ayında, CRİSPR sisteminin bitkilərdə istifadə edilə biləcəyini bildirən 3 məqalə yayımlandı. Bu fərqli qruplar Arabidopsis thaliana, Nicotiana benthamiana, çəltik və buğda protoplastlarını istifadə edərək Cas9 proteininin bitki genomunu aktiv şəkildə kəsdiyini fikrini ortaya qoydu [24].

CRİSPR/Cas9 və CRİSPR – Cpf1 bitkilərdə ən yaxşı öyrənilmiş və ən çox istifadə olunan CRİSPR sistemləridir. CRİSPR reaktivləri bitki hüceyrələrinə DNT, RNT və ya protein-RNT olaraq çatdırılır ki, bu da aktiv sahəyə yönəlmiş nukleaza (SDN-site-directed nuclease) formasında birləşir və hədəflənmiş DNT ardıcılığını kəsərək cüt zəncir qırılmaları (DSB) əmələ gətirir [17].

Alimlər CRİSPR/Cas9 əsaslı ikili vektor dəsti və sgRNT modul vektor dəsti istifadə edərək bitkilərdə multipleks genom redaktəsi üçün bir alət dəsti hazırlamışlar. Bitkilərdə multipleks genom modifikasiyası genlərdə olan lazımsız funksiyaları parçalamaq və epistatik əlaqələri analiz etmək üçün istifadə edilir. Ölü Cas9 nukleaza (dCas9) əsaslı aktivatorlar (dCas9-VP64 kimi) və ya repressorlar (dCas9-KRAB və ya dCas9-SRDX) da müvafiq olaraq bitki hüceyrələrində hədəf genlərini aktivləşdirmək və ya repressiya üçün istifadə edilir [16].

Bitkilərdə bələdçi RNT endonukleazanın 3 tətbiqetmə üsulu var. Birincisi, Cas9 tərəfindən yaradılan DSB-lər homoloji olmayan uc birləşməsi (NHEJ) metodu ilə fiziki və kimyəvi mutageniz nəticəsində formalaşan mutasiyalara səbəb olan indellər yaratmaq yolu ilə təmir olunur. İkinci üsul, qısa bir DNT təmir şablonu və ya bir transgen Cas9 ilə birlikdə DSB-ləri homoloji rekombinasiya (HR) ilə təmir etmək üçün əvvəlcədən təyin olunmuş hissələrdə

nöqtə mutasiyaları və ya transgen yerləşdirilməsi, gen əvəzlənməsi və gen klasterləşməsi üçün istifadə edilir. Bu gen mühəndisliyi metodundan istifadə edərək bitki genomuna genlərin təsadüfi daxil edilməsinin qarşısını alır. Üçüncü üsul isə Cas9 nukleazası ilə sgRNT-nin birləşərək çoxsaylı fərqli hissələri hədəf almaq üçün multipleks genom modifikasiyasından istifadə etməsidir[11,17].

Plazmid əsaslı Cas9/gRNA ekspressiyasının çatışmazlıqlarını aradan qaldırmaq üçün Cas9 ribonukleoproteinlər (RNP) istifadə edərək DNT olmadan səmərəli genom düzəlişləri istifadə edilmişdir[6]. Cas9 RNP-lər bitki hüceyrələrinə RNT molekulları olaraq daxil ediləcək *in vitro* şəraitdə əvvəlcədən hazırlanan Cas9 nukleazaları və gRNT-dır. Cas9 RNP-lər, gen nakautları və genlərin düzəldilməsi üçün istifadə edilən plazmid əsaslı ekspressiya sistemləri ilə eyni dərəcədə effektivlidir. Bu ribonukleoproteinlər, məməli hüceyrələrə lipid vasitəçiliyi ilə elektroporasiya və ya transfeksiya üsulları ilə çatdırılır. Ancaq bitkilərdə hüceyrə divarının olması bu üsulları əngəlləyir. Beləliklə, RNP-lər təcrid olunmuş bitki protoplastlarına çatdırılır və tütün, kahı, düyü və buğda kimi müxtəlif bitkilərdə uğurlu nəticələr əldə edilir.

CRİSPR/Cas9 metodu ilə DNT hissəcikləri bitki hüceyrələrinə *Agrobacterium* vasitəçiliyi ilə infiltrasiya, gen silahı üsulu ilə hissəciklərin bombalanması və protoplast transfeksiyası ilə köçürülür. *Agrobacterium* vasitəçiliyi üsulu daha populyardır, çünki transgenlərin tək və ya aşağı nüsxə sayını əlavə etməyə meyllidir və bahalı hissəcikli silah aparatı tələb etmir. *Agrobacterium* bitkilərdə xəstəliklərə səbəb olan bir qrup bakteriyalardır [5,6].

CRİSPR sistemindən istifadə edərək bir bitkidə bir mutasiya yaratmaq üçün hədəf gen haqqında məlumat sahibi olmaq vacibdir. Mutasiya aparatını hüceyrəyə daxil etmək üçün sistemin vektor üzərində aparılmış və ya *in vitro* şəkildə yığılmış olsun, gen silahı- biolistik və *Agrobacterium tumefaciens* protokollarına bənzər üsullarla tətbiq edilə bilər. Bəzi hallarda, böyük Cas9 zülalı və sintetik RNT *in vitro* olaraq kompleksləşdirilir və protoplastları transformasiya etmək üçün polietilen qlikol və ya başqa həlledici istifadə edilir. Bitki genomunda nukleazanın davamlı fəaliyyəti arzuolunmazdır. Lakin hüceyrələr bölündükcə, gen tənzimləmə fəaliyyəti seyrətiləcəkdir. *Agrobacterium* daxil olan genlərdə isə əlaqələndirilmədikləri nukleaza aktivliyi sahəsindən uzaqlaşacaqlar.

2014-cü ilin sonunadək CRİSPR-in kənd təsərrüfatında istifadəsinə dair bir tədqiqatlara, kənd təsərrüfatı məhsulların zərərvericilərə qarşı müqavimətini artırmaqdan tutmuş heyvandarlıq xəstəliklərinin azalmasına qədər bir sıra tətbiqetmələr aparılırdı. Bu günə qədər məhsulun artırılması, biotik və abiotik stressə nəzarət daxil olmaqla müxtəlif xüsusiyyətlərə görə 20-ə yaxın bitki növündə CRİSPR/Cas9 gen redaktə sistemi tətbiq edilmişdir.

CRISPR/Cas9 əsaslı genom düzəlişi kənd təsərrüfatı məhsullarının davamlılığı artırmaq və quraqlıq, duzluluq kimi abiotik stresslərə qarşı tolerantlığı artırmaq üçün istifadə edilmişdir [24].

CRISPR/Cas9 metodu ilə transgen heyvanlar əldə etmək üçün Cas9-u ekspressiya edən plazmidlər və düzgün dizayn edilmiş sgRNT, transfeksiya yolu ilə hüceyrələrə daxil edilməsi və somatik hüceyrənin nüvəyə köçürülməsindən istifadə edilir. Digər üsul, Cas9 və sgRNA-nın *in vitro* transkripsiyasına və ziqotlara birbaşa Cas9 mRNA və sgRNA inyeksiyasına əsaslanır. Bu, yeni transgen heyvan modelləri izogenetik ES və iPS kök hüceyrə xəstəlikləri modellərini müvafiq olaraq daxil edilmiş və ya modifikasiya edilmiş xüsusi mutasiyalarla dizayn etmək, gen terapiyası və ya *in vivo* və *ex vivo* gen düzəlişləri üçün tətbiq edilə bilər [11,36].

CRISPR/Cas9 vasitəsilə kliniki tədqiqatlar *in vivo*, ziqota və ya yetkin heyvanlarda olan hüceyrələrə və *ex vivo* olaraq həyata keçirilir. CRISPR/Cas9 komponentlərinin (Cas9 məlumat RNT və ya protein; sgRNA; HDR şablonu) ziqota və ya erkən mərhələdəki embriona inyeksiya edilməsi cinsi hüceyrələr daxil olmaqla, orqanizmin bütün hüceyrələrində genomun dəyişdirilməsi baş verir. Buna görə də bu üsulla modifikasiya olunmuş genlər sonrakı nəsillərə ötürülür və bütün ailədə genetik bir xəstəliyi yox etmək imkanı təklif edir.

İndiyə qədər siçan, siçovul, zebra balığı, dovşan, donuz və meymun daxil olmaqla müxtəlif növlərdən genom modifikasiyalı heyvan modellərinin uğurlu nəslə haqqında bir neçə məqalələr çap edilmişdir. Homoloji rekombinasiya və embrion kök hüceyrələrə əsaslanan gen hədəfləmə, inkişaf və xəstəlik genomik mutasiyalarla fenotiplər arasında əlaqə qurmaqda əvəzsiz rol oynayan heyvan genomu modifikasiyası üçün tipik bir yanaşma olaraq istifadə edilmişdir.

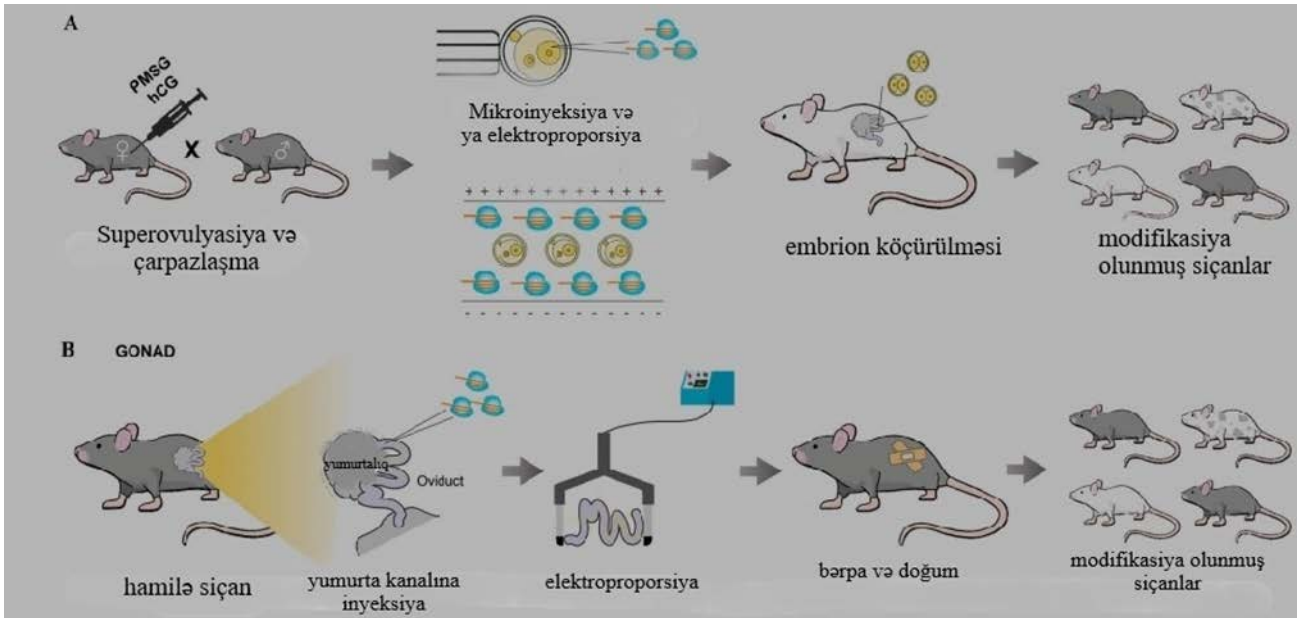
SpCas9 müxtəlif tədqiqatlarda, əsasən də, *in vivo* kliniki tətbiqlər daxil olmaqla, geniş istifadə olunur, çünki yüksək effektivli və xarakterizə olunmuş PAM ardıcılığına sahibdir. Digər yüksək effektiv *in vivo* gen tənzimləmə vasitələri arasında *Acidaminococcus sp.* Cpf1 (AsCpf1), *Lachnospiraceae* bakteriyası Cpf1 (LbCpf1), *Staphylococcus aureus* Cas9 (SaCas9) və *Campylobacter jejuni* Cas9 (CjCas9) daxildir. Bunların içərisində AsCpf1 və LbCpf1 yüksək HDR effektivliyinə sahibdirlər ki, bu da xüsusi ardıcılıqların yerləşdirilməsinə və ya çevrilməsinə imkan verir. Bu metodlar knock-in heyvan modelləri yaratmaq üçün faydalıdır [9].

Mayalanmış hüceyrənin birinci mərhələsində embrionun istifadəsi, genetik cəhətdən modifikasiya olunmuş heyvan modellərinin istehsalında ən geniş yayılmış üsuldur. CRISPR sistemi ilə mayalanmış embrionlardan istifadə edərək heyvan modellərinin yaradılması üçün istifadə olunan metodlara mikroinjeksiya, elektroporasiya və yumurtalığın nuklein turşusu

çatdırılması (GONAD) kimi genomun düzəldilməsi metodlar daxildir (şəkil 3.1). Bu vasitələr heyvan və kök hüceyrələrindən alınan *in vitro* modellər daxil olmaqla, sinir sisteminin mürəkkəbliyini öyrənmək üçün yeni model sistemlərin inkişafına yol açdı [21].

- Mikroinyeksiya Cas9/gRNA kompleksinin mayalanmış yumurtahüceyrə embrionlarının sitoplazmasına və ya pronukleusuna yeridilməsi metodudur.
- Elektroporasiya, Cas9/gRNA kompleksinin iştirakı ilə mayalanmış yumurtahüceyrə embrionlarında elektrik stimullaşdırılması yolu ilə gen tənziplənməsini təmin edir.
- GONAD, Cas9 / gRNA kompleksini heyvanları qurban vermədən embrionlara yeritmək üçün istifadə edilən yeni bir metodudur.

Şəkil.3.1. CRİSPR sistemindən istifadə edərək siçan modelləri yaratma metodları. A. Mikroinyeksiya (pronukleus/sitoplazma) və ya elektroporasiya metodlarından istifadə edərək ziqot embrionlarına Cas9/gRNT-nın yeridilməsi. Modifikasiyanın ikinci mərhələsində olan embrionlar surroqat siçana köçürülür və redaktə edilmiş yeni nəsil alınır. B. Yumurtalıq kanalına nuklein turşusu çatdırılması (GONAD) vasitəsilə genom modifikasiyası, Cas9/gRNT kompleksinin embrionlara daxil edilməsinin yeni bir metodudur. Genomun redaktəsi üçün Cas9/gRNTA kompleksinin hamilə siçanın yumurtalıq kanalına birbaşa inyeksiya edilməsi elektrik impulsunun iştirakı ilə baş verir



CRİSPR/Cas9 genomunun redaktəsi ilə insan xəstəliyinin tək nukleotidli polimorfizm (SNP) heyvan modelini yaratmaq üçün gəmiricilərdən geniş istifadə olunur. Bu modellər insan genetikası ilə bağlı funksional fikirlərə yol açır və bir çox genetik xəstəliklərin müalicələrinin inkişafında yeni cığır açdı. Ənənəvi yanaşmalarla müqayisədə CRİSPR/Cas9 sistemi heyvan



xəstəlikləri modellərinin yaradılmasında multipleksli genom redaktəsi üçün daha asan və daha effektiv bir texnologiya təklif edir. Tək nükleotid polimorfizmi (SNP) düzəlişinə fərqli strategiyalarla yaxınlaşıldı, məsələn: xəstəliyə səbəb olan geni çıxaracaq, qoruyucu bir mutasiya tətbiq etmək və ya terapevtik transgen əlavə etmək [18].

Əsasən də, genetik cəhətdən modifikasiya olunmuş siçanlar bir çox genetik xəstəliklərdə genlərin funksiyasını başa düşmək üçün həlledici rol oynanır. Ənənəvi gen hədəfləmə metodlarında siçan embrion kök (ES) hüceyrələrində mutasiyalar homoloji rekombinasiya yolu ilə tətbiq olunur. 2013-cü ildə, bir qrup tədqiqatçılar tərəfindən RNT rəhbərliyindəki Cas9 nukleaza sistemi istifadə edərək mayalanmış yumurtahüceyrələrində sitoplazmik mikroinyeksiya metodu ilə çox sadə üsulla istehsal olunan knock in və ya knock out siçan modellərini bildirdi [15,16]. Embrionlardan inkişaf edən siçanlar genotipləşdirilir və ya istənilən mutasiyanın olub olmadığını müəyyənləşdirmək və irsən ötürülməsini təsdiqləmək üçün inkişaf etdirildilər. Siçanlar xaricində olan məməli növlərində ximerik heyvanlar yaratmaq üçün in vitro embrion kök hüceyrələrini yetişdirmək çətindir.

CRİSPR/Cas9 sisteminin genetik cəhətdən dəyişdirilmiş heyvanları tez və səmərəli istehsal etmə potensialını ortaya çıxaran tədqiqatlar siçanların üstündə aparılan tədqiqatlarla başlandı. Siçan embrionlarında HDR mexanizmi ilə dəqiq genom düzəlişini (nöqtə mutasiyalarını) əmələ gətirmə qabiliyyətini göstərildi. Xüsusi bələdçi RNT istifadə edərək Cas9-u hər hansı bir genomik lokusa yönəltmək bacarığı, genetiklərin siçan genomunu vivo şəkildə bir çox fərqli şəkildə dəyişdirməsi üçün unikal bir vasitədir. CRİSPR vasitəsilə mutant allel yaratmaq sadədir. Transkripsiya üçün bir gRNT DNT şablonu hazırlanır. gRNT və Cas9 mRNT birhüceyrəli embrionlara mikroinyeksiya edilir və 3 həftə ərzində siçanlar inkişaf edərək, doğulur. Bu metod, genin əhəmiyyətli bir hissəsində frameshift mutasiyası yaradan səhvə meyilli NHEJ-yə əsaslanır. Artıq istənilən mutasiyaları daşıyan mövcud siçan ştammlarına yeni mutasiyalar əlavə edilə bilər, beləliklə ikiqat və üçqat mutant siçanlar yaratmaq üçün vaxt və xərc azalır.

Yaradılan mutant siçan modelləri in vivo və in vitro xəstəliklərinin öyrənilməsi və müalicəsində istifadə edilir. Tədqiqatçılar in vitro mayalanma (IVF) ilə CRİSPR/Cas9 texnologiyasını birləşdirilərək NRG geni knock-out ilə immun çatışmazlığı olan siçan model və Fah geni knock-in ilə I tip tirozinemiyalı siçan modeli yaradıldığını bildirdi. IVF yolu ilə çoxlu miqdarda mayalanmış embrionlar əldə edildi Cas9 mRNA, gRNA və tək zəncirli oligonukleotid DNT (ssDNA)-nın mikroinyeksiya ilə yüksək nisbətdə hədəflənmə əldə edilmişdir [44].

Digər tədqiqat qrupu isə göz billurunun bulanması nəticəsində yaranan katarakta xəstəliyində, görmə qabiliyyətinin pisləşməsinə səbəb olan Crygc genindəki dominant funksiya mutasiyasının itkisinə diqqət yetirdilər. Crygc genində müəyyən edilmiş bir mutasiyanın yaratdığı dominant katarakta pozğunluğuna malik bir siçan modelini seçdilər. Bu siçanlar Crygc-in 3-cü exonunda 1n.t. delesiyaya malikdirlər. Bu mutasiya 76-cı amin turşusundakı vaxtıdan əvvəl stop kodonuna səbəb olur və beləliklə  $\gamma$ C-kristalinin natamam istehsalına gətirib çıxarır və nəticədə süddən kəsilmə zamanı həm homoziqotlu, həm də heteroziqotlu mutant siçanlardakı nüvə kataraktaları yaranır. Əvvəlcə CRİSPR/Cas9 vasitəçiliyi ilə genetik təmirin hüceyrə səviyyəsində mümkünlüyünü test etdilər. Bu məqsədlə mutant Crygc genindəki fərqli bölgələri hədəf alan beş sgRNA dizayn edildi: sgRNA-1, sgRNA-2 və sgRNA-3, mutant alleldə 1 n.t silinmə sahəsini əhatə edən bölgələri hədəf almaq üçün hazırlanmışdır. Nəticələr sgRNA-2 və sgRNA-5-in səmərəli şəkildə WT allellərini hədəf aldığını və Crygc geninin homoloji olmayan birləşdirilməsinə (NHEJ) əlaqəli mutasiyalara yol açdığını, sgRNA-1 və sgRNA-3-in isə daha az işlədiyini göstərdi. Bundan sonra katarakta siçan modelindəki genetik qüsurun orqanizm səviyyəsində düzəldilə bilməsi üçün CRİSPR/Cas9 istifadə edilməsi müəyyinləşdirilir. Cas9 mRNA və sgRNA-4, homoziqot katarakt erkəkləri ilə cütləşən B6D2F1 dişilərdən toplanan ziqotların sitoplazmasına inyeksiya edildi. İnyeksiya edilmiş ziqotların 91%-i blastosistlərə çevrildi, bu inyeksiya edilmiş RNT-lərin aşağı toksikliyi göstərir. İnyeksiya sonra alınan 135 blastosistdən cəmi 22-dən bala dünyaya gəldi. DNT ardıcılığı analizindən sonra mutant allelin genetik modifikasiyasını daşıyan 10 siçan müəyyən edildi [6].

Siçanlarla müqayisədə dovşanların fiziologiyası, anatomiyası və təkamülü baxımından insanlara daha yaxındır. Əlavə olaraq, dovşanların hamiləlik müddəti azdır və damazlıq döyəri daha azdır. Hal-hazırda, dovşanlar metabolik xəstəlik tədqiqatı üçün uyğun bir insan xəstəlik modeli olaraq geniş şəkildə istifadə olunur. Anadangəlmə katarakt, düşən əzələ distrofiyası (DMD), X-ilişikli hipofosfatemiya (XLH) və s. daxil olmaqla bir çox xəstəliklərini simulyasiya etmək üçün bir sıra dovşan modelləri yaradılıb [9,11].

X-ilişikli hipofosfatemiya (XLH), 1/20000 insanda rast gəlinən qanda az miqdarda fosfat ilə xarakterizə olunan irsi bir xəstəlikdir. Fosfatı tənzimləyən endopeptidaz olan PHEX geninin inaktivasiyası və ya mutasiyası, XLH xəstələrində hipofosfatemiyaya və qüsurlu sümük mineralizasiyasına səbəb olur. PHEX, X xromosomunda yerləşir və 22 ekzon ehtiva edir; M13 membrana bağlı sink metalloendopeptidaz ailəsinə aid olan 749-amin turşusu qlikoproteini kodlayır. PHEX, fosfat homeostazının tənzimlənməsində, sümük mineralizasiyasında, böyrək fosfatla işləmə və D vitamini mübadiləsində əhəmiyyətli bir faktor olaraq təyin edilmişdir.



Fosfat az olmasının səbəbi böyrəklərdə fosfat az miqdarda sintez olunur və bu da sidikdə fosfat itkisinə səbəb olur və yumşaq, zəif sümüklər raxit xəstəliyinə səbəb olur. XLH-ə uşaqlıqda diaqnoz qoyulur. Əyri ayaqlar, qısa boy, sümük ağrısı və şiddətli diş ağrısı xarakterikdir. Müalicə ümumiyyətlə fosfat və yüksək dozalı kalsitriol (D vitamininin aktiv forması) əlavələrini əhatə edir və böyümə hormonları və diş müalicəsini də əhatə edir [11].

CRİSPR əlaqəli zülal-Cas9/sgRNA mRNA-nın dovşan ziqotlarına köçürülməsindən istifadə edərək PHEX gen knock out (KO) yolu ilə XLH dovşan modeli yaradıldı. Böyümə geriliyi, hipofosfatemiya, FGF23 və sümük mineralizasiyasının tipik fenotipləri PHEX KO dovşanlarında müşahidə olunmuşdur. Bu yeni XLH dovşan modeli, XLH qarşısının alınması və preklinik terapiya üçün model olaraq istifadə edilir. PHEX-in ziqotlarda PHEX-in ilk ekzonunu hədəf alan iki sgRNT dizayn edilmişdir. Ziqotlarda PHEX-in CRİSPR/Cas9 ilə gen hədəflənməsinin effektivliyini təyin etmək üçün, Cas9 və sgRNAs mRNA qarışığı blastosist mərhələsinə qədər inkişaf edən ziqota daxil edilmişdir. PHEX KO dovşanlarını yaratmaq üçün ümumilikdə 131 inyeksiya edilmiş ziqot (pronukleer mərhələ) üç surroqat dovşanın yumurtalıqlarına köçürülmüşdür. Üç surroqat ananın hamısı vaxtında hamilə qaldı və 26 bala dünyaya gətirdi. Hər baladan genomik DNT-i ayrılmış və mutasiyalar PCR və Sanger metodu ilə aşkar edilmişdir. Yeni doğulmuş 26 baladan 19-u (73.1%) PHEX mutasiyasını, 11 bala (42.3%) isə biallel PHEX mutasiyasını daşıyırdı.

PHEX gen mutasiyalarının KO dovşanlarında PHEX ekspressiyasının dayandığına səbəb olduğunu təsdiqləmək üçün KO və vəhşi tipli (WT) dovşanlardan alınan mRNT üzərində real vaxt (RT) -PZR aparıldı. PHEX KO dovşanlarının fenotiplərini xarakterizə etmək üçün bədən çəkisi, ölüm nisbəti və skelet rentgen şüaları aparıldı. Doğumdan sonrakı ilk 12 həftədəki bədən çəkisi məlumatları, 4 həftədən əvvəl WT və KO dovşanları arasında əhəmiyyətli bir fərq olmadığını müəyyən edildi. PHEX KO dovşanlarında 4 həftədən sonra aşkar olunan böyümə geriliyi müşahidə edildi. Bu müşahidələr dovşanlarda PHEX inaktivasiyasının insanlarda rast gəlinən XHL fenotipləri olan bədən çəkisinin azalmasına və böyümə geriliyinə səbəb ola biləcəyini göstərir. Əlavə olaraq, erkək PHEX KO dovşanlarının hamısı 7 həftədən əvvəl öldü, 15 həftə ərzində ölüm nisbəti 90% olsa da, XLH simptomlarını göstərən dişi PHEX dovşanı yaşadı. Tədqiqatlar nəticəsində PHEX KO dovşanlarının sümük əmələ gəlməsində, böyümə lövhəsində, skelet və diş minerallaşmasında qüsurlar və anormallıqlar göstərdiyini, PHEX mutasiyasının dovşanda XHL fenotipini istehsal etmək üçün yetərli olduğu müəyyən edildi.

Həmçinin donuz biomedikal tədqiqatlarda geniş istifadə olunan vacib bir model heyvandır. Siçanlarla müqayisədə bədəni ölçüsü, anatomiyası, fiziologiyası, metabolik və immun xüsusiyyətləri insanlarınkına daha çox bənzəyir. Hal-hazırda, nerodegenerativ

xəstəliklər, ürək-damar xəstəlikləri, xərçəng, immun çatışmazlığı və ksenotransplantasiya modeli daxil olmaqla, genetik cəhətdən dəyişdirilmiş bir neçə donuz modeli uğurla yaradıldı.

Laron sindromu, böyümə hormonu reseptoru (GHR) genindəki mutasiyalar nəticəsində yaranan autosom xəstəlikdir. Laron sindromu, cırtdan boyluq, qabarıq alın, orta dərəcədə köklük və cinsiyyət orqanlarının ölçüsünün kiçikliyi ilə xarakterizə olunur. GHR zülalının hüceyrədən kənar sahəsindəki mutasiyalar, GH liqandlarının bağlana bilməməsi ilə nəticələnir və əksər Laron xəstələrində tapılır. Laron sindromunun mexanizmlərini araşdırmaq və terapeutik variantları inkişaf etdirmək üçün cırtdan toyuqlar və Laron siçanları da daxil olmaqla bir neçə heyvan modeli təklif edilmişdir. CRİSPR/Cas9 sistemindən istifadə edərək Laron sindromunu müalicə etmək üçün donuz modelləri üstündə müəyyən tədqiqatlar aparıldı[7].

GHR knock out (GHRKO) effektivliyini əldə etmək və hədəf alan hissələrdə dəqiq DNT silinməsinin mümkünlüyünü araşdırmaq üçün sgRNAs/Cas9 sistemi donuz fetal fibroblastlarında (PFF) GHR exon 3-ü hədəf almaq üçün hazırlanmışdır. SgRNA-ləri və Cas9-u kodlayan vektorlar elektroporasiya yolu ilə PFF-lərə köçürüldü. GHRKO donuzlarının istehsalı üçün somatik hüceyrə nüvə köçürülməsi üçün donor hüceyrə xətti olaraq iki biallelik nakaut hüceyrə xətti seçildi. Koloniyaların, klonlanmış döllərin və donuz balalarının genotipi T7 endonukleaza I (T7ENI) analiz Sanger metodu ilə müəyyən edilmişdir. GHRKO donuzlarının fenotipi IGF-I və qlükoza səviyyəsinin təyin edilməsi və bədən çəkisinin və bədən ölçüsünün ölçülməsi ilə ümumiləşdirilmişdir. Ümumilikdə, 20 tək hüceyrəli koloniyadan 19-da biallelik modifikasiya olunmuş GHR (95%) sərgiləndi və ikiqat sgRNA/Cas9-un vasitəsi ilə DNT silmə səmərəliliyi 20 tək hüceyrə koloniyasının 40 GHR allelində 90%-a qədər idi. GHRKO F2 donuz balaları, dəyişdirilmiş GHR allellərinin ötürülə biləcəyini göstərən F1 nəslini öz-özünə keçməklə əldə edilmişdir. Cinsi hüceyrələrin ötürülməsi yolu ilə növbəti nəsil yarandı Nəticə Dual-sgRNAs/Cas9, DNT silinməsi üçün etibarlı bir sistemdir və GHRKO donuzlarının Laron xəstələrində müşahidə olunan tipik fenotiplərə uyğun olması bu donuzların Laron sindromu üçün uyğun bir model ola biləcəyini göstərir.

CRİSPR/Cas9 texnologiyası müəyyən genetik xəstəlikləri olan şəxslərdən alınan iPS hüceyrələrinin inkişafı və xarakteristikası yolu ilə tətbiq edilir. İnduksiya edilmiş pluripotent kök (iPS) hüceyrələrinin ixtirası ilə tədqiqatlar xeyli inkişaf etdirmişdir. iPS kök hüceyrələri yaradılması ilə Düşən və Becker əzələ distrofiyası, Parkinson xəstəliyi, Huntington xəstəliyi və Daun sindromu/trisomiya 21 daxil olmaqla xəstəliklər üçün "in-vitro xəstəlik" modeli olaraq istifadə edilir. Bu hüceyrələr, xüsusən də yüksək effektivliyi olan skrining texnologiyasının köməyi ilə dərman kəşfinə istifadə edilir. Həmçinin aparılan araşdırmalarda Cas9, antibiotiklərə

davamlı bakteriyaları və yüksək dərəcədə virulent ştammları hədəf alan antimikrobial agent kimi inkişaf etdirilmişdir [28].

Gen redaktə edən vasitələrin meydana çıxması monogenetik xəstəliklərə qarşı ümid oldu. Hal-hazırda monogen xəstəliklərin bir çox heyvan modeli CRİSPR vasitəçiliyi ilə gen terapiyası ilə müalicə edilmişdir. Bundan əlavə, monogen xəstəliklər üçün bəzi CRİSPR klinik sınaqları da davam edir.

CRİSPR/Cas9 ilə genom düzəlişi edən bir tədqiqat qrupu X-ilişikli Duşen əzələ distrofiyasına səbəb olan gen-distrofin genini redaktə etdilər. DMD nadir görülən bir əzələ xəstəliyidir, lakin dünyada ən çox rast gəlinən 3500-5000 canlı kişi doğuşdan 1-də rast gəlinir. X xromosomunun Xp21 sahəsində kodlanan distrofin genindəki mutasiya səbəbindən yaranır. Əzələ hüceyrələrində rast gəlinən distrofin, sarkomeri sarkolemma ilə birləşdirən distrofin-qlikoprotein kompleksinin (DGC) əsas komponentlərindən biridir. DMD geni, 79 konstruktiv ekzondan və toplanaraq 2,2 MB genomik DNT-ni əhatə edən çox sayda intron ardıcılıqdan ibarət olan orqanizmdə rast gəlinən ən böyük ölçüdə olan genlərdən biridir. DMD olan xəstələrdə distrofin istehsalının qarşısını alan minlərlə mutasiya aşkar edilmişdir. DMD genindəki mutasiyalar iki əsas fenotipə səbəb olur: DMD və ya Becker əzələ distrofiyası (BMD). DMD olan xəstələrdə tək və multi ekzon delesiyalar və ya duplikasiyalar və kiçik missens və ya nonsens mutasiyaları daxil olmaqla 4000-dən çox mutasiya müəyyən edilmişdir[18].

DMD xəstələri üçün tətbiq olunan müalicə sayı çox azdır, lakin xəstəliyin əsas genetik səbəbi müəyyən edildikcə yeni genetik yanaşmalar ümid vericidir. Son illərdə, dörd genə hədəf alan terapiya xəstəliyin müalicəsi üçün istifadə edilmişdir. Nonsens mutasiyaların “maskalanması” və ya distrofinin ekspressiyasını bərpa etmək üçün RNT əsaslı bir yanaşma istifadə edərək ekzon skipping-ə səbəb olmaq üçün fərqli gen ekspressiyası terapiyasının yanaşmaları hazırlanmışdır: 1) Adenovirus (AAV) vasitəsi ilə distrofin genlərinin artırılması/əlavə edilməsi və 2) Antisense oligonükleotid (AON) aralıq ekson atlama strategiyaları. Antisens oligonükleotidlər mutant DMD ekzonlarının skipping-ə şərait yaradır, lakin distrofin zülalının normal səviyyəsinin 1%-dən azı bu müalicə ilə bərpa edilə bilər.

DMD terapiyalarının inkişafında əhəmiyyətli bir problem, ən çox görülən insan mutasiyalarını saxlayan heyvan modellərinin olmamasıdır. Siçan və insan distrofin genlərinin hər ikisi yüksək dərəcədə qorunmuş 79 ekzonunu ehtiva etdiyi üçün xəstəliyin siçan modellərində əldə edilən nəticələr insanlarda tətbiqi məqsədə uyğundur. CRİSPR-Cas sistemi ilə homoloji təmirə (HDR) əsaslanan cinsi hüceyrələrin redaktəsi və ya homoloq olmayan son birləşdirmə (NHEJ) əsaslı postanal redaktə yolu ilə DMD-nin siçan modellərindəki missense

mutasiyalarını səmərəli şəkildə düzəltmək üçün istifadə edilə biləcəyini müəyyən edilib. Rekombinant AAV9 ilə paketlənmiş Cas9 nukleazası və tək rəhbər RNA (sgRNA) inyeksiya edilərək, 44 və ya 50 ekzon delesiyasına səbəb olaraq siçanlarda və itlərdə uğurlu nəticələr əldə edilmişdir. CRİSPR alternativ olaraq tək və çoxlu DMD exon silinməsinə yaratmaq üçün istifadə edilir, bu da ekzon skipping ilə eyni funksiyanı icra edir. Bununla birlikdə, AOS-lardan fərqli olaraq, DMD terapiyası üçün CRİSPR sistemlərinin istifadəsinin fərqli bir üstünlüyü, DMD geninə qalıcı düzəlişlər edilməsi və bu səbəbdən yenidən və uzunmüddətli müalicə müddəti tələb etməməsidir.

2016-cı ilin yanvar ayında Science jurnalının eyni tirajında arxa-arkaya dərc olunan üç tədqiqat, in vivo olaraq DMD müalicəsi üçün CRİSPR-in yaratdığı ekzon kəsimi effektivliyini ən yaxşı şəkildə nümayiş etdirir. Hər üçü də mdx siçanlarının genomundan Dmd genində 23-cü ekzonun mutant versiyasını silməyi hədəf aldı. Adeno ilə əlaqəli virus (AAV) vektorları (serotip 8 və ya 9) CRİSPR/Cas9 komponentlərini in vivo, ya əzələdaxili, ya da venadaxili olaraq çatdırmaq üçün istifadə edilmişdir.

UT Southwestern Medical Center tədqiqatçıları itlərdə DMD xəstəliyinin müalicəsi üçün CRİSPR/Cas9 -dan istifadə etdilər və uğurlu nəticələr əldə edildi. Tədqiqatçılar əzələ və ürək toxumasında distrofinin normal fəaliyyətini təmin etmək üçün tək kəsmə (sing cut) gen modifikasiya metodundan istifadə etdilər. Bunu DMD xəstəliyində ən çox rast gəlinən mutasiya tipinə malik dörd it üstündə apardılar. Distrofin genini formalaşdıran 79 ekzondan biri olan ekzon 51-ə CRİSPR komponentlərini çatdırmaq üçün Adenovirus vektorlarından istifadə etdilər. CRİSPR vasitəsilə modifikasiya olunmuş ekzon ilə natamam protein bir neçə həftə ərzində bərpa edildi. Skelet əzələlərində distrofinin miqdarı 3% ilə 92 % arasında artım müəyyən edildi. Tədqiqatçılar DMD xəstəli uşaqlarda ürək öz nasos funksiyasını itirdiyinə və diafraqmanın nəfəs ala bilməyəcək dərəcədə zəiflədiyini qeyd etdiklərinə görə distrofinin yüksək miqdarda ekspressiyasının bu simptomları qarşısının alacağını düşünürlər.

Retinit pigmentoza (RP)-Gecə Korluğu, torlu qışanın degenerasiyası ilə xarakterizə olunur və 4000 doğumdan 1-də irsi korluğun əsas səbəbidir. Bu günə qədər 60-dan çox gendə 3.000-dən çox mutasiya müəyyən edilmişdir. Retinit pigmentosa, çöpcük fotoreseptorların ikitərəfli degenerasiyası ilə xarakterizə olunur. İşığa həssas pigment, rodopsin (RHO), fototransduksiyanı başlatan G-protein əlaqəli reseptorudur. İndiyə qədər RHO-da dominant RP hallarının 30% -ni və bütün irsi retina distrofiyalarının 15% -ni təşkil edən təxminən 150 fərqli mutasiya aşkar edilmişdir. Autosom dominant retinit pigmentozanın müalicəsi üçün ən çox iki strategiyadan istifadə olunur: vəhşi tip (wild-type) RHO zülalının ekspressiyası və mutant zülalın xaric edilməsi. Lakin, RP-nin bu gün də tam müalicəsi yoxdur.[15]

CRISPR/Cas9 vasitəsilə mutant geni hədəf alaraq məhv etməsi təklif edildi. RP-yə səbəb olan bir neçə gen mutasiyası, retina dejenerasiyasının qarşısını almaq və görmə funksiyasını yaxşılaşdırmaq üçün CRISPR/Cas9 tərəfindən siçan modellərində düzəldilmişdir, məsələn, RHO geni, PRPF31 geni və RP1 geni. Mutant rodopsin geninin in vivo şəkildə çıxarılması siçovullarda aparıldı. Çöpcüklər poliferasiya etdikləri zaman doğum sonrakı ilk gün (P0) CRISPR/Cas9 komponentləri modellərə elektroporasiya yolu ilə çatdırıldı. Siçanlarda intravitreal vektor tətbiqindən sonra retina qanqli hüceyrələrində hədəflənmiş gen pozulması üçün adenovirus (AAV) əlaqəli CRISPR/Cas9 istifadə edilmişdir.

Həmçinin, irsi retina degenerasiyası olan xəstələrin əksəriyyəti CRISPR/Cas9-un postmitotik fotoreseptorlara in vivo şəkildə çatdırılması həyata keçirilmişdir. CRISPR/Cas9 komponentləri postmitotik fotoreseptorlarda hədəflənmiş gen modifikasiyası üçün AAV əsaslı CRISPR/Cas9 sistemi aparılmışdır. Bu məqsədlə, torlu qışada Nrl (Neural retina-specific leucine zipper protein) geninin in vivo knockdown-u həyata keçirildilər. Tədqiqatlarda çöpcük fotoreseptorlarında Nrl geninin ekspressiyasının itirilməsinin kolbacıq fotoreseptorlarının xüsusiyyətlərinin əldə etməsinə səbəb olduğunu, çöpcüklərdə rast gəlinən gen mutasiyalarının səbəb olduğu torlu qışanın degenerasiya modelində kolbacıqların funksiyasının qorunub saxlanmasına səbəb olduğunu göstərdi.

Leber amavrozu tip 10 (LCA10) erkən yaşda şiddətli görmə itkisi ilə nəticələnən autosom xəstəlik olub, torlu qışanın distrofiyasıdır. Leber anadangəlmə amauroz tip 10 (LCA10) torlu qışanın distrofiyasının ən ağır formasıdır, xəstələrin həyatlarının ilk ilində simptomların başlanğıcını göstərir. LCA10-nın ümumi populyasiyada yayılması təxminən 30.000-dən 1-dir və bütün irsi torlu qışanın distrofiyalarının təxminən 5% -ni təşkil edir. LCA10 olan xəstələrdə ən çox rast gəlinən gen mutasiyası, CEP290 genindəki anormal bir yerləşdirmə sahəsi yaradaraq kodlaşdırma ardıcılığını pozan IVS26 mutasiyadır [36].

Ruan və həmkarları CEP290 genin intron hissəsindən silmək üçün CRISPR/Cas9 sistemini istifadə etdi və normal CEP290 ekspressiyasını bərpa etdi. CEP290 genində IVS26 mutasiyasının redaktə etmək üçün EDIT-101 texnologiyasından istifadə etmişdilər. Rerapevtik bir açar olaraq, insan CEP290 hədəf ardıcılığı üçün olduqca aktiv və spesifik olan bir cüt *Staphylococcus aureus* Cas9 bələdçi RNT müəyyən edildi. İnsan hüceyrələri və torlu qışa eksplantları üzərində aparılan in vitro təcrübələr molekulyar təsir mexanizmini və nukleaza spesifikliyini nümayiş etdirdi. İnsanlaşdırılan CEP290 siçanlarında EDIT-101 subretinal çatdırılması sürətli və davamlı CEP290 gen tənzimləməsini göstərdi.

Progeriya çox nadir autosom dominant, ölümcül və əsasən uşaqlarda rast gəlinən xəstəlikdir. Hutchinson-Gilford progeriya sindromu olaraq da bilinən uşaqlıqdan başlayaraq



erkək qocalmaya səbəb olan çox nadir genetik xəstəlikdir. Əsasən, LMNA genindəki nöqtə mutasiyasının nəticəsində-ekzon 11-də kriptik birləşmə sahəsini aktivləşdirən A və C nüvə laminalarını kodlaşdırılması ilə nəticələnir. Bu hadisə nüvə membranında morfoloji və funksional dəyişikliklərə səbəb olan, 50 aminturşusunun daxili delesiyası ilə lamin A-nin natamam variantı olan progerinin ekspressiyasına səbəb olur [36].

CRİSPR/Cas9 əsaslı gen terapiyası HGPS müalicəsində geniş bir perspektiv açdı. AAV əsaslı CRİSPR metodu ilə CRİSPR/Cas9 komponentlərinin HGPS siçanlarına daxil edilməsi progerin sintezini azaldır. Bu isə HGPS siçanlarının ömürlərini uzadır. Bundan əlavə, Suzuki və həmkarları HGPS siçan modelində G609G mutasiyasını tək homoloji qol donor metodu ilə intron hədəfləyən gen inteqrasiyasını (SATI) bərpa etdi, bu da yaşlanma ilə əlaqəli fenotipləri yaxşılaşdırdı və HGPS siçanlarının ömrünü uzandı.

Müxtəlif genlərdə CAG/glutamin təkrarının ekspansiyası Hantinqton xəstəliyi (HD) daxil olmaqla ən az 9 fərqli neyrodegenerativ xəstəliyə səbəb olur. Hantinqton xəstəliyi, xorea (titrəmə), psixi problemlər və düşünmə qabiliyyətinin itirilməsi ilə xarakterizə olunan irsi bir genetik xəstəlikdir. HD, 10.000 nəfərdən 1-də rast gəlinir və hantinqton geninin 1-ci ekzonunda CAG trinukleotid təkrarının ekspansiyasından yaranır. Bu ekspansiya, beyində formlaşan və hüceyrənin vacib funksiyalarını pozan mutant bir protein istehsalına gətirib çıxarır. Mutant HTT zülalının neyronları məhv etməsinin dəqiq mexanizmi bilinməsə də, bir çox dəlil sübutu beynin təsirlənmiş bölgələrindəki mutant HTT gen ifadəsinin silinməsi və ya azaldılması HD-nin inkişafını dayandıra bilər [11,16].

Son araşdırmalar, xəstəliyə səbəb olan mutant HTT genini susdurmaq və ya zərərsizləşdirmək üçün genetik vasitə dəstindən istifadə etmə qabiliyyətini göstərir. CRİSPR/Cas9 sistemi, yalnız HD üçün cavabdeh olan mutasiya edilmiş geni seçici şəkildə susdurmaq üçün istifadə edildi. Yaradılan sistem, mutasiyaları redaktə üçün SNP əsaslı allel spesifik CRİSPR/Cas9-u dəyişdirən ikili gRNA və PAM-a (protospacer bitişik motiv) əsaslanır. HD geninin sintezini müsbət nəticələrlə təcrüd etmək və tənzimləmək üçün tədqiqatlar aparılmışdır. CRİSPR/Cas9 texnologiyası ilə HTT lokusunda yayılmış tək nükleotid polimorfizmlərin (SNP) üstünlüyü ilə allel spesifik düzəlişlər üçün istifadə olunmuşdur və insanın HD fibroblastlarında mutant HTT allellərinin ekspresiyasının azalmasına nail olundu. sgRNT/Cas9 kompleksləri in vivo HD siçan modelində uğurlu nəticələr əldə olundu. siçanlardakı HTT geninin itirilməsinin embrion letallığına səbəb ola biləcəyi və CRİSPR/Cas9 ilə inaktivasiyanın erkən neopatoziyanı zəiflətdiyi müşahidə edilmişdir.

Başqa bir tədqiqatda, mHTT zülalının sintezinin qarşısını almaq üçün iki CRİSPR/Cas9 plazmidləri yaradıldı. Biri, DNT-ni ORF-a (açıq oxuma çərçivəsi) qədər translyasiya

olunmamış sahədə kəsmək üçün, digəri isə exon-1-intron sərhədində DNT-ni kəsmək üçün istifadə edilmişdir. Nəticələrdə mHTT proteininin tranlyasına mənfi təsir etdiyi görülmüşdü.

SARS-CoV-2 tərəfində yaranan gözlənilməz epidemiya səhiyyə müəssisələri və tibbi infrastruktur üzərində ciddi problemlər yaratdı. Qlobal tədqiqat cəmiyyəti sürətli diaqnostik vasitələrin, effektiv müalicə protokollarının və ən əsası patogenə qarşı peyvəndlərin hazırlanması üçün təcili çağırışlarla qarşılaşır. Koronaviruslar Nidovirales sırasındakı ən böyük qrupdur və Coronavirinae ailəsinə aiddir. Son iyirmi ildə, 2003-cü ildən bəri üç böyük pandemiya üç fərqli koronavirus aşkar edildi: CRİSPR/Cas9 texnologiyası tədqiqatlar, kənd təsərrüfatı, dərman inkişafı, gen terapiyası xaricində koronavirus (COVID-19 və ya SARS-CoV2) kimi yeni xəstəliklərə qarşı gen tənzimləmə texnologiyası da kimi şəkildə tətbiq olunur. Əksər xəstələrdə COVID-19 infeksiyası sitokin fırtınası ilə əlaqələndirilir. Spesifik bir antiviral müalicəsi yoxdur və COVID-19-a qarşı effektiv antiviral dərmanların hazırlanması bir neçə il çəkəcəkdir.[33]

CRİSPR-Cas12 /13 əsaslı SHERLOCK, DETECTR, CARVER və PAC-MAN kimi gen tənzimləmə yanaşmalarını özündə birləşdirən qabaqcıl ənənəvi diaqnostika və ya müalicə metodları ilə COVID-19-da və gələcəkdə baş verə biləcək epidemiyalarda vacib ola bilər.

Cas12a (DNT spesifik) və Cas13 (RNT ilə işləyir) xüsusilə CRİSPR diaqnostikasında iki məşhur nükleazdır. Mexanizmin bir hissəsi Cas9-a bənzəyir - Cas12a/Cas13a nukleaza sahəsindəki xüsusi bağlanma və kəsim üçün hədəf ardıcılığını tamamlayan bir rəhbər RNT lazımdır. Koronavirus (COVID-19) epidemiyası başlayan zamandan hang və həmkarları, SARS-CoV-2 üçün CRİSPR-Cas13 əsaslı diaqnostika ilə birlikdə tədqiqat protokolu hazırladılar.

Təsvir edilən tədqiqatda kağız zolaqlardan istifadə edərək SHERLOCK əsaslı COVID-19 testlərinin qurulmasına əsaslanır. SHERLOCK sistemi CRİSPR-Cas13-ə əsaslanır və xüsusi olaraq xəstə nümunələrində fərqli RNT viruslarını aşkar edə bilər. Sistem tanımadığı nuklein turşusu ardıcılığını axtarır və vizual oxumaq üçün hamiləlik testinə bənzər bir test zolağından istifadə edir. Hazırlanmış bir nümunə ilə sadə bir kağız zolaq testində, virusun olub olmadığını müəyyənləşdirən bir xətt görünür. SHERLOCK sistemini əmələ gətirən CRİSPR-Cas13 riboprotein kompleksi sayəsində COVID-19 xəstəsində SARS-CoV-2 viral RNT-nin varlığını aşkar etmək mümkündür.

2018-ci ildə Mammoth Bioscience, Cas12a istifadə edərək DNT-nin aşkarlanması üçün DNA endonükleaz hədəfli CRİSPR trans müxbir (DETECTR) adlı yeni bir vasitə elan etdi. CRİSPR-Cas12a (Cpf1) zülalları, DNT-ni bakteriyaya uyğunlaşan immunitet sisteminin komponentləri kimi birləşdirən və parçalayan RNT rəhbərliyindəki fermentlərdir. DETECTR



metodu 30 dəqiqə ərzində SARS-CoV-2 RNT-nin müəyyənləşdirilməsi üçün daha da dəyişdirilə bilər. Belə bir sürətli diaqnoz metodu, xüsusilə hava limanları və xəstəxanalar kimi yüksək riskli bölgələrdə faydalıdır.

CRİSPR-Cas13 əsaslı bir texnologiya olan PAC-MAN (insan hüceyrələrində profilaktik antiviral CRİSPR), SARS-CoV-2 sekanslarını təsirli şəkildə pozaraq insan ağciyər epitelial hüceyrələrində canlı IAV (Influenza A virus) genomunu yarada bilər. Mühafizə olunan viral bölgələri hədəf alan bir qrup crRNA dizayn etdilər və SARS-COV-2-ni parçalamaq üçün məqsədyönlü crRNA-ları müəyyən etdilər.

## V. CRİSPR/CAS9 TEXNOLOGİYASININ PERSPEKTİVLƏRİNİN TƏHLİLİ

Çoxsaylı tədqiqatlar adaptiv prokariotik immunitet sisteminin-CRİSPR lokusunu əsas genetik və biokimyəvi proseslərinə işıq tutdu və bununla da müasir tibbdəki potensialını ortaya qoydu. CRİSPR/Cas9 (bakterial adaptiv müdafiə sistemi) texnologiyasının həyəcanverici təkamülü alimlərə təbiətin sərhədlərini araşdırmağa ruhlandırırdı. CRİSPR/Cas9, heyvan modellərinin yaradılması, funksional genomik skrinniqlər və genetik xəstəliklərin müalicəsi də daxil olmaqla bir çox sahəyə sürətlə tətbiq olunmağa başladı.

CRİSPR, bu texnikaya indiyə qədər bilinməyən bir potensial və maraq verən geniş xüsusiyyətlərə malikdir. Əsas dörd xüsusiyyəti bunlardır: Spesifiklik, effektivlik, əlçatanlıq və çeviklik [4].

<b>Cədvəl 1</b>	
<b>CRİSPR-in xüsusiyyətləri</b>	
<b>Spesifiklik</b>	Spesifiklik, əldə edilmiş genetik modifikasiyada yüksək dərəcədə effektivlik və arzuolunmaz ikincil təsirin çox az olmasıdır.
<b>Effektivlik</b>	Bu gen tənzimləmə texnikası asanlıqla istehsal olunur və müəyyən bir yerdə genetik cəhətdən dəyişdirilmiş ardıcılıqların yüksək faiz nisbətində malikdir.
<b>Əlçatanlıq</b>	CRİSPR-in tətbiqi üçün yalnız genetik manipulyasiya texnikaları haqqında minimum məlumat və az büdcə lazımdır. Bundan əlavə, tələb olunan molekulyar alətlər, digər gen tənzimləmə üsulları üçün tələblərdən daha ucuz və rahat əldə edilə bilər.
<b>Çeviklik</b>	Bu texnologiyada istifadə olunan molekulyar əsasların müxtəlifliyi təməl biliklər sayəsində tez bir zamanda ortaya çıxdı. Bu böyük

çeşidlik texnika üzərində daha çox nəzarəti və tədqiqatçı ehtiyaclarına uyğun daha geniş bir molekulyar modifikasiya əldə etməyi mümkün edir.
---

“Gen redaktəsi” dövründə, CRİSPR/Cas9 həm elmi ictimaiyyət, həm də geniş ictimaiyyət üçün olduqca cəlbədicidir oldu. Emmanuel Şarpenyer və Jennifer Doudna CRİSPR/Cas9 texnologiyasını kəşf etdiklərinə görə 2020-ci il Kimya Nobel mükafatına layiq görüldükdən sonra bu texnologiyanın potensial məhdudiyyətləri ətrafında ortaya çıxan bir sıra suallar yarandı. CRİSPR-Cas9-un 21-ci əsrin mühüm kəşfləri sırasında olması elmi ictimaiyyətdə və əlaqəli sahələrdə qəbul edilmişdir.

CRİSPR/Cas9 sistemi həm bitki və heyvanların genetik modifikasiyası, həm də bir sıra genetik xəstəliklərinin klinik araşdırılması üçün yüksək dərəcədə səmərəli bir genom düzəliş vasitəsi olmasına baxmayaraq, bəzi hallarda potensial risklərə də səbəb olur [1]. Hədəfdən kənar redaktə terapevtik tədqiqatlarda ciddi problemlər səbəb ola bilər. Müvafiq funksional genlərdə mutasiyalarının yaranması və ya hədəf DNT ardıcılığı xaricindəki yerlərdə bağlanma və qırılma səbəbi ilə xəstəlik induksiya edən genin səhv redaktə səbəb ola bilər.

CRİSPR genom mühəndisliyi texnologiyasına dair etik narahatlıqlar böyük ölçüdə ən azı üç vacib səbəbə bağlıdır[4].

CRİSPR-lə ilk narahatlıq, texnologiyanın gücü və texniki məhdudiyyətləridir. Bu narahatlıqlar arasında hədəf sahədəki məhdud tənzimləmə səmərəliliyi, natamam tənzimləmə və səhv hədəflənmə və ya hədəflənməmiş sahənin tənzimləməsi daxildir. CRİSPR/Cas9-un riskləri diqqətlə qiymətləndirilməlidir. Son araşdırmalar CRİSPR-Cas9-un hədəfdən kənar mutasiyalara səbəb ola biləcəyini bildirmişdir.

Buna baxmayaraq, bitki genomunun redaktəsində CRİSPR/Cas9 tətbiqetmələrinin mövcud vəziyyəti, hədəfdən kənar mutasiya tezliyinin olduqca aşağı olduğuna dair dəlillər təqdim edir. *Arabidopsis thaliana* ilə bağlı son bir tədqiqatda, CRİSPR/Cas9-un gözlənilmədən hədəfdən kənar redaktəni düzəliş edildiyini ortaya çıxardı. Hədəfdən kənar mutasiyaların CRİSPR/Cas sistemi tərəfindən ortaya çıxarılan böyük bir risk olsa da, tədqiqatçılar hal-hazırda hədəf redaktəsini azaltmağa diqqət yetirirlər.

CRİSPR/Cas9 sisteminin təhlükəsizliyini artırmaq üçün hədəf, unikal və daha spesifik sgRNT-lar inkişaf etdirərək off-target təsirlərin minimuma endirilməsidir. Bu məqsədlə bir sıra bioinformatik sistemlər hazırlanmışdır. Əldə edilən məlumatlar nəticəsində hədəfdən kənar sahələri daha tez şəkildə azaltmaq mümkün olacaqdır. Ən çox istifadə edilən metodlardan biri gRNT-i spesifik dizayn edərək off-target təsirlərini azaltmaq üçün gRNT-nin bir çox parametrlərini dəyişməkdir. Bunun üçün, 5' ucunda iki G əlavə etmək və daha çox

komplementar hissələri olan gRNT-nin istifadə edilir. Digər üsul Cas9 zülalında modifikasiyalar yaratmaqdır. Bunun üçün cas9 nikazı istifadə edilmişdir.

CRİSPR/Cas9 sistemində təhlükəsizliyi artırmaq üçün transpozan kimi kiçik molekullar istifadə edilir. Bu əsasən, hədəflənən ekspressiyanın kistoz fibroz kimi bir çox xəstəliklərdə spesifik orqanlarda baş verməsi üçün istifadə edilir. Məməlilərdə istifadə edilən transpozan sistemlərindən biri Piggy-Bac (PB) transpozan alətidir. PB transpozan alətinin insan iPSC-ləri üzərində aparılan tədqiqatlarda Cas9 ilə istifadənin mükəmməl gen düzəldilməsi üçün uyğun olduğu və müəyyən edildi. Beləliklə, bu metodun təhlükəsiz bir həll ola biləcəyini göstərir.[1]

İkinci narahatlıq, modifikasiya edilmiş orqanizmlərin gələcəyi ilə əlaqədardır: sonsuz qədər təsir ediləcəyi və redaktə edilmiş genlərin gələcək nəsillərə ötürülməsi gözlənilməz təsiri. Əvvəllər qeyd olunan texniki məhdudiyyətlər və bioloji sistemlərin mürəkkəbliyi ilə birləşdirilərək, modifikasiya edilmiş bir orqanizmin gələcəyi barədə dəqiq proqnozlar vermək və potensial risk və faydaları müəyyənləşdirmək çətin ola bilər. Nəhayət, sonuncu narahatlıq budur ki, genom gözlənilməli kimi təşkil olunsun və istənilən funksional nəticə əldə olunsun da, genetik məlumat və bioloji fenotiplər arasındakı kompleks əlaqə tam olaraq başa düşülmür. Beləliklə, cinsi və ya somatik hüceyrələrdə bir genin tənzimlənməsinin bioloji nəticəsi, kontekstdən asılı olaraq qeyri-müəyyən ola bilər.

CRİSPR/Cas9 sisteminin fərqli genom növlərini rahatlıqla düzəldə bilməsi beynəlxalq biotibbi cəmiyyətin həyəcanlanmasına və təşvişə düşməsinə səbəb oldu. CRİSPR, müxtəlif xəstəlik kontekstlərində əhəmiyyətli bir vəd verir. Məsələn, dünyada ən azı 15 klinik sınaq - çoxsaylı mieloma (ÇM), yemək borusu, ağciyər, prostat və sidik kisəsi xərçəngi, qatı şişlər, melanoma, lösemi, insan papilloma virusu, HIV-1, mədə-bağırsaq infeksiyası,  $\beta$ -talassemiya, oraq hüceyrə xəstəliyi və digər xəstəliklər - CRİSPR tətbiqetmələrini əhatə etmişdir

Terapevtik tətbiqetmələr üçün əhəmiyyətli bir ictimai dəstək olmasına baxmayaraq, CRİSPR tətbiqinin genomu tənzimlənməsi kimi bəzi sahələri ilə əlaqəli etik və təhlükəsizlik narahatlıqları müvafiq ədəbiyyatlarda aydın görünür. Bu cür müzakirələr, CRİSPR sistemlərinin biotibbi, hüquqi və etik aspektlərini araşdırmaq üçün CRİSPR/Cas9-u kəşf edənlərim, alimlərinin və etiklərinin aparıcı qrupunun bir araya gəldiyi 2015-ci il Napa Vadisi iclasında başlandı.

Daha sonra ABŞ Milli Elm Akademiyası (NASEM) Mühəndislik və Tibb Akademiyası, Çin Elmlər Akademiyası və İngiltərə Kral Cəmiyyəti, texnologiyanın insanlara nə vaxt, harada və necə tətbiq oluna biləcəyini araşdırmaq üçün daha geniş müzakirələr aparmaq üçün Beynəlxalq İnsan Gen Tənzimlənməsi Sammitində bir araya gəldi. Etik problemlərlə bağlı müzakirələr 2017-ci ilin fevralında NASEM-in multidisiplinli bir komitəsinin insan genomu

redaktəsinin nəticələrini araşdıran geniş bir hesabat yayımladığı zaman davam etdi. NASEM hesabatı, bəlkə də bu günə qədər insan genomu düzəlişinə dair daha geniş narahatlıqları araşdıran ən təsirli və hərtərəfli təhlili təmin edir. Komitə somatik genom modifikasiyasına üstünlük vermiş, lakin hər cür inkişaf üçün genomik modifikasiyaya icazə verməmişdir. Hesabatın başlıca nəticəsi belə oldu: “Müvafiq texniki və sosial problemlər nəzərə alınmaqla, irsi genomun redaktə edilməsi ilə bağlı tədqiqat sınaqları yalnız klinik sınaqların icrası üçün mövcud risk/fayda standartlarına cavab verilə biləcəyi təqdirdə, məcburi səbəblər olduqda və sınaqların ciddi nəzarət altında aparılmasına icazə verilir...” [31].

Bir çox ölkə orqanizmlərin genetik modifikasiyasına kənd təsərrüfatında və digər bioloji sahələrdə genom dizayn texnologiyasına zəmin yaratmasına icazə verərkən; Sistemin insan genomunda tənzimləmə üçün istifadəsi hələ də çox mübahisəlidir. Birincisi, yuxarıda qeyd edildiyi kimi-off-target təsirlər CRİSPR, xüsusən hədəf insan genomu olduqda, dəqiq genetik düzəlişi işləmək üçün hələ inkişaf etmiş və yetkin bir metod deyil. Genetik düzəliş zamanı səhvlər və ya hədəfdən kənar bir təsir baş verərsə, xəstələr ciddi bir genetik mutasiya ilə nəticələnə bilər ki, bu da yalnız xəstələrin sağlamlıq vəziyyətini deyil, gələcək nəsillərini də təsir edəcəkdir. Beləliklə, elm adamları CRİSPR-in daha inkişaf etmiş bir versiyasını hazırlamadan əvvəl, onu insan üzərində istifadə etməmək daha yaxşıdır.

CRİSPR istifadə üçün digər etik problem texniki problemlə əlaqəli deyil. CRİSPR, insan tarixində icad edilən ən güclü genetik tənzimləmə vasitəsi olaraq qəbul edilə bilər. Bu da elm adamlarına istənilən orqanizmi istənilən genomu düzəltməyə imkan verir. Beləliklə, bəzi etik mütəxəssislər CRİSPR-in insan genomunu redaktə etməkdə həddindən artıq istifadənin nəticələri barədə narahatdırlar. CRİSPR ümumiyyətlə insan genomunu dəyişdirmək üçün istifadə olunursa, böyük sosial qarşıdurmalar yarana bilər. Məsələn, insanlar öz maraqlarını əsas götürərək uşaqlarını dizayn edə bilərlər və bəzi insanlar CRİSPR istifadəsi edərək digər insanlara daha uzun ömürlü ola bilərlər. Bu mümkün tətbiqlər çox cəlbədidir, lakin artan sosial bərabərsizlik və digər problemlər baxımından çox ciddi sosial qarşıdurmalara səbəb ola bilər. Beləliklə, etik adamlar CRİSPR-in insan genomunu redaktə etmək üçün hələ uzun müddətə ehtiyac duyduğunu düşünürlər, çünki cəmiyyət CRİSPR-in dəyişikliklərə tədricən uyğunlaşmalıdır.

CRİSPR texnologiyası ilə bağlı ən böyük müzakirələrdən biri, insan embrionlarındakı mümkün tətbiqlərdən qaynaqlanır. Bu mübahisələr CRİSPR-in özü ilə deyil, əksinə insan embrionunun mənəvi vəziyyəti ilə bağlı müzakirələr ilə bağlıdır. Bu mövzuda bəzi ədəbiyyatlarda 14 gündən sonra insan embrionu üzərində təcrübə aparmaq üçün qəbul edilməz olduğu iddia edilsə də, fərqli ölkələrdə fərqli tətbiqlərin olduğu da məlumdur. Bir qrup elm

adamı, insan hüceyrələrindən təcrübi məqsədlər üçün istifadə edilərkən insan embrionuna ruhsuz bir cisim kimi baxmağın mənəvi və etik baxımdan qəbul edilməz olduğunu söylədilər. Çünki embrion genetik cəhətdən fərdləşdirilmiş bir məxluqdur və ona təcrübə materialı kimi baxılması qəbul edilməzdir. Əks görüşün tərəfdarları, insan hüceyrələrini və embrionu insanlara böyük xoşbəxtlik qazandıracaq əməliyyatlar üçün istifadə etməyin əxlaqi və etik baxımdan yanlış olmadığını iddia edirlər.

2018-ci ilin Noyabr ayında biofizik He Jiankui, YouTube platformasından genetik cəhətdən dəyişdirilmiş iki körpənin “Lulu və Nana adlı gözəl Çinli qızların dünyaya digər körpələr qədər sağlam ağlayaraq gəldiklərini” açıqladı. Çinli alim, insan embrionlarının DNT-sini dəyişdirmək üçün CRİSPR/Cas9 texnologiyasından istifadə etdi və bunları hamiləlik üçün implantasiya etmişdir. . Özünün qeyd etdiyi kimi “genetik cərrahiyyə” ilə HİV infeksiyasına davamlı körpələr yaratmaq üçün CCR5 adlı bir geni hədəf almışdı. YouTube-dakı elanından iki gün sonra, Hong Kongda İnsan Genomu Modifikasiyasına dair Beynəlxalq Summitdə, heyrətə gələn auditoriyaya üçüncü bir genetik dəyişdirilmiş körpənin yolda olduğunu bildirdi.

Çinli “CRİSPR körpələri” xəbəri bütün dünyaya şok dalğası yaratdı. *In vitro* mayalanmış insan embrionlarında C-C tip 5 ximokin reseptorunu (CCR5) kodlayan genin dəyişdirildiyi iki körpə qız yaratmaq üçün CRİSPR genom düzəliş texnologiyasından istifadə edildiyi iddia edilir. CCR5 immunitet hüceyrələrindəki kemokinlərə G zülalı ilə birləşən reseptor (GPCR) kimi fəaliyyət göstərir, eyni zamanda insan immun çatışmazlığı virusu (HİV) üçün qoruyucu rolunu oynayır. Bu "CRISPR" embrionlar implantasiya edildi, nəticədə hamiləlik və CCR5 genləri dəyişdirilmiş əkiz qızların doğuldu. CRİSPR texnologiyası istifadə edərək genetik cəhətdən modifikasiya olunmuş ilk insanlar dünyaya gəldi. [39]

He Jiankui-nin prosedurundan doğan əkiz qızlar hal-hazırda normal sağlamlıqları var, amma hələ ilk günlərdir. Onun hərəkətləri, demək olar ki, bioloji cəmiyyət tərəfindən qınandı- Doudna da daxil olmaqla, embrionların genom düzəlişinin yalnız ‘açıq bir tibbi ehtiyacın olduğu yerdə qəbul edilməli olduğunu söylədi. Çinli tədqiqatçıya üç il həbs cəzası və ‘qanunsuz tibbi praktikaya görə’ 3 milyon Yuan (345.000 funt) pul cəzası verildi. Əməkdaşlar Zhang Renli və Qin Jinzhou daha az həbs cəzası və cərimə aldılar.

Qanuni olaraq “CRİSPR körpələri”nin doğumuna necə yanaşmalı?

Tarixi baxımdan genetik mühəndislik və sosial sahələr arasında zəhərli əlaqə vardır, ən diqqətəlayiq nümunə Nazi Almaniyasındakı sui-istifadəsidir. O dövrdə bir çox hörmətli alimlər, insan irqinin tənəzzülündən qorxaraq, “aşağı səviyyəli insanların nəslini davam etdirməsəni” qanuni olaraq əngəlləyən siyasətləri təbliğ etməyə çalışdılar. Yevgenika siyasətini təbliğ etmək üçün təbii seleksiyanın ritorik sui-istifadəsi, minlərlə insanın kütləvi şəkildə sterilizasiyası və

milyonlarla insanın etnik təmizlənməsi daxil olmaqla geniş pislərə səbəb oldu. Bununlara baxmayaraq, nasistlərin yevgenika haqqında fikirləri sonradan ləğv edildi. Lakin, zehni cəhətdən geri qalan qadınların sosial və terapevtik səbəblərdən sterilizasiyası bir sıra Avropa ölkələrində və Şimali Amerikada iyirminci əsrin ortalarına qədər hələ də qanuni olaraq təcübə idi. Bu yanlış istifadələr CRISPR/Cas9-un istifadəsi üçün ortaya çıxan vacib etik suallar yaratdı, ən mühüm isə istifadəsinin cəmiyyət üçün zərərli olub-olmamasıdır [1,4].

Genetik cəhətdən dəyişdirilmiş dizayn körpələr bütün maraqlı valideynlərə icazə verilsə, bunun müasir yevgenika üçün arxa qapı rolunu oynaya biləcəyi iddia edilir. Dizayn körpələr, valideynlərin və ya alimlərin istədiyi xüsusiyyətlərə sahib ola bilər və “fövqəlmən” olmağı mümkün edir. Məsələn, valideynlər körpələri hündür, ağıllı, idmançı, yaraşqlı və s. bilər.

Genom redaktəsinə bəzi tədqiqatçı və alimlər hələ də problemlə məşğul kimi baxırlar. Xüsusən də, Lanphier və həmkarlarının 2015-ci ildə yazdığı “Don’t edit the human germ line” başlıqlı məqaləsində, genom modifikasiyası ilə əlaqəli risklərin nəzərə alınmaq üçün çox yüksək olduğunu iddia edir. Genom modifikasiyasının fərd və populyasiya miqyasında mənfi təsirlərini qiymətləndirmək üçün mövcud metodlar hələ də aydın deyil. Müəlliflər etik narahatlıqların bu tip genom modifikasiyası üçün böyük bir maneə olduğunu düşünürlər, lakin “çoxsaylı nəsillər üzərində” təhlükəsizliyə nail olana qədər bu mübahisəni həll edilməz olaraq qalacaqdır [21].

Genom redaktə edilməsinə qoyulan qanuni qadağalara baxmayaraq, son illər beynəlxalq elm yarışını kimi görünən bu sahədə irəliləyişlər bir-birinin ardınca gedirdi. Bu yarış, 2015-ci ilin aprelində Çin kök hüceyrə tədqiqatçısı Junjiu Huang və qrupunun insan embrionlarını genetik olaraq dəyişdirmək cəhdlərini izah etdikləri bir məqalə dərc etdikləri zaman başladı.

2015-ci ilə qədər insanlarda bütün terapevtik tətbiqlər genom düzəliş texnologiyaları istifadə edərək somatik hüceyrələrdə həyata keçirilmişdir. 2015-ci ildə Çinli tədqiqat qrupu, insan embrionlarında CRISPR/Cas9 vasitəsi ilə gen tənzimləməsini həyata keçirdi. Etik problemləri məhdudlaşdırmaq üçün qrup tədqiqatını normal olaraq həyatla uyğun olmayan iki sperm ilə döllənmiş yumurtahüceyrə olan triploid (triponuklear) ziqotlardan istifadə edərək apardı. Hədəf olaraq  $\beta$ -talassemiya səbəb olan mutant olan  $\beta$ -globin (HBB) geni seçilmişdir. Tədqiqatlar nəticəsində aşağı genom modifikasiya effektivliyi, hədəfdən kənar təsirlər, mutasiyanın inkişafı və nəhayət mozaika embrionlarının meydana gəlməsi bildirildi [22].

Junjiu Huangın rəhbərlik etdiyi bir Çinli qrupun son kəşfləri bəzi real narahatlıqlar yaratdı. Bu da texnologiyanın implantasiya öncəsi embrionlara tətbiq ediləcəyinə dair



müzakirələr səbəb oldu. Tədqiqat Protein & Cell jurnalında (Nature və Science tərəfindən etik əsaslarla iki dəfə rədd edildikdən sonra) ictimaiyyətin reaksiyası baxmayaraq yayımlandı.

2018-ci ilin Noyabr ayında, İnsan Geninin Modifikasiyasına dair İkinci Beynəlxalq Sammit, Hong Kongda, He Jiankui-nin qeyd editdiyi şok elanından bir neçə gün sonra baş verdi. 3 günlük sammitin rəsmi başlamasından bir gün əvvəl təşkilat komitəsi Çin CRISPR körpələri ilə bağlı xəbərlərə cavab olaraq bir açıqlama verdi.

İnsan genomunun uğurlu düzəlişinin bioetik məsələlərindən biri də, terapeutik olmayan dəyişikliklər üçün istifadəsidir. Bu cür istifadə arzu olunan insan növünün çoxalması (yevgenikası) və kainatdakı mövqeyi ilə bağlı yeni suallar doğuracaq. Məsələn, bir tədqiqatda siçovulların xəz rəngi genomun düzəldilməsi ilə uğurla dəyişdirildi. Gələcəkdə insanların dəri rənginin dəyişməsi mümkündür. Fərdlərin xüsusiyyətləri qan əlaqələri deyil, genom düzəlişləri ilə təyin edilə bildiyindən fiziki və zehni sağlamlığı oxşar olan uşaqların eyni doğulma ehtimalı nəzərə alınmalıdır.

İnsan genom hüceyrələrini dəyişdirmək üçün CRISPR/Cas9 kimi güclü bir alətə sahib olmaq daima gələcək potensial tətbiqetmələri ilə əlaqədar tənqidlərlə qarşılaşır. CRISPR/Cas9-un xəstələr üçün bir müalicə olaraq istifadə edilməsinə dair etik düşüncələr, xəstəyə faydalı nəticəni verən uyğun bir risk-fayda nisbətinin təyin edilməsinə yönəldilmişdir. İnsan genlərini dəyişdirmə ehtimalını nəzərə alaraq, bəzi elm adamları CRISPR/Cas9-u insan genomu hüceyrələrinə tətbiq etmək üçün moratorium tələb edirlər. Bu alimlər, hüceyrə xəttlərində və ya somatik hüceyrələrdə CRISPR ilə bağlı əsas tədqiqatları dəstəkləyirlər.

Başqa bir bioetik dilemma, genom modifikasiyasının xərcidir. Genom redaktəsi bahalı bir texnologiyadır. Zəngin ölkələrdəki ailələr bu xərci ödəmək gücünə sahib ola bilsə də, inkişaf etməkdə olan ölkələrdəki ailələr ödəməyə bilər. Bu vəziyyət inkişaf etmiş ölkələrdə doğulan uşaqların, digər ölkələrdəki uşaqlarla müqayisədə zəka və fiziki vəziyyət kimi müxtəlif xüsusiyyətlərə görə haqsız üstünlük qazanmasına səbəb ola bilər. Arzu olunan xüsusiyyətləri həyatımıza ötürmək üçün CRISPR/Cas9-un somatik hüceyrələrə tətbiqi getdikcə artır. Bir çox fenotipik xüsusiyyət ətraf mühətdən asılı olmayan genetik bir komponentə malikdir. Bu xüsusiyyətdən istifadə edərək, CRISPR/Cas9 idmançıların performansını artırmaq, şiddətli davranışların qarşısını almaq və ya asılılığı azaltmaq üçün istifadə edilə bilər.

CRISPR/Cas9 texnologiyasının daha az müzakirə olunan tətbiq sahələrindən biri də hərbi məqsədlər üçün istifadə edilməsidir. Məlum olduğu kimi, genom redaktə işlərinin əhəmiyyətli bir hissəsi ölkələrin müdafiə nazirlikləri tərəfindən dəstəklənir. Bu işlər ümumiyyətlə əsgərlərin bioloji və kimyəvi müharibələrə qarşı dözümlülüyünün artırılmasına yönəldilmişdir. Hərbçilərin performans optimallaşdırılmasında etik xəttin hara çəkilməyini ilə



bağlı mübahisələr daha çox düşünməyi tələb edir. Tədqiqatlar digər növlərdən istifadə edilə bilən fərqli genlərin aşkarlanmasına və əsgərlər tərəfindən tez-tez rast gəlinən posttravmatik stress bozukluğu ilə əlaqəli yeni genlərin müəyyənləşdirilməsinə yönəldilmişdir. Digər bir maraqlı araşdırma, az miqdarda sintez edildikdə qarayara toksininə aşağı həssaslığa səbəb olduğu bilinən CMG2 geninin bu texnologiya ilə susdurulacağını göstərdi.

Mühüm etik məsələlərdən biri də bu cür texnologiyaların istifadəsinin hərbi partiyalar arasında davam edən bərabərsizliyi dəstəkləməsidir. CRİSPR hazırda bahalı bir texnologiyadır. Bəzi inkişaf etmiş ölkələr bu texnologiyayı ordularını daha da gücləndirmək və hətta az inkişaf etmiş və ya inkişaf etməkdə olan ölkələrə hücum etmək üçün istifadə etməyi düşünə bilərlər. Bu vəziyyət davamlı bir gərginliyə səbəb ola bilər və dünyada sülh və sabitlik mühitinin təmin olunmasını çətinləşdirə bilər.

Həm etik məsələləri, həm də bu sahənin sürətini genişləndirdiyini nəzərə alaraq, orijinal CRİSPR kəşf qrupundakı alimlərdən ikisi Cenifer Doudna və Emmanuel Şarpentier, Science-da bir araşdırma məqaləsi yayımladılar və belə nəticəyə gəldilər:

Genomun düzəldilməsi dövrü, elm adamları və cəmiyyət tərəfindən həll edilməsi lazım olan etik suallar doğurur. Bu güclü vasitəni riskləri minimuma endirərkən faydaları maksimum dərəcədə necə istifadə edə bilərik? Alim olmayanların bu texnologiyanın əsaslarını rəşional ictimai rəyi asanlaşdıracaq qədər yaxşı başa düşmələri vacibdir. Tənzimləyicilər, CRİSPR/Cas9 texnologiyasının müvafiq araşdırma və inkişafa maneə olmadan məsuliyyətli istifadəsini necə daha yaxşı təşviq edəcəyini düşünməlidirlər.

Bir çox ölkə insan genomuna modifikasiyası qadağan edilmişdir. 2014-cü ildə nəşr olunan bir araşdırmada, Yaponiyanın Hokkaydo Universitetindən Motoko Araki və Tetsuya Ishii 39 ölkədəki genom redaktəsi ilə qaydalara baxdılar və onlardan 29-unun bu cür tədqiqatların qadağan olunduğunu aşkar etdilər. Bunlardan 25-i qanuni məcburi qadağalar var. Çinin də daxil olmaqla, digər dörd ölkədə tədqiqatları qadağan edən təlimatlar var idi, amma tam olaraq icra olunmurlar. 10 ölkədə qaydalar “birmənalı deyildi”

Beynəlxalq miqyasda, bu qaydaların çoxu, CRİSPR/Cas9 texnologiyasının geniş yayılmasından əvvəl hazırlanmışdır. Dünyanın bir çox hissəsində, insan embrionlarının genomlarının düzəldilməsinin mümkünlüyünə dair qanunlar var. Rusiyada, Yapon tədqiqatçıları, müvafiq qanunvericiliklə “çoxalma üçün germline modifikasiyasının müvafiq qanunvericilikdə nəzərə alınmadığını” qeyd etdilər. Kanadada və bir çox Avropa ölkəsində qadağalar olduqca sərtidir; Məsələn, Avstriyada “insan genom hüceyrələrinə hər hansı bir

müdaxilə qadağandır.” Çinlə yanaşı Hindistan, İrlandiya və Yaponiyanın da qanuni məcburi olmayan qaydaları var.

CRİSPR/Cas9 sisteminin yüksək səmərəliliyi, genomun redaktəsi üçün müxtəlif tədqiqatlarda göstərilmişdir və bu da genom mühəndisliyi sahəsində əhəmiyyətli investisiyalarla nəticələnmişdir. 2015-ci ildə bəri bir sıra şirkətlər CRİSPR texnologiyasına sərmayə qoydular. Əvvəlcə gen tənzimləyən Intellia Therapeutics və Caribou Bioscience ilə iki ayrı müqavilə imzalayan əczaçılıq şirkəti Novartis idi. Novartislə müqavilə imzalayandan bir neçə həftə sonra AstraZeneca, Wellcome Trust Sanger İnstitutu, Massachusettsdəki İnnovativ Genomics Initiative, Broad and Whitehead İnstitutları və Thermo Fisher Scientific ilə dörd müqavilə imzaladı.

Elmi tədqiqatçılar, sığorta sənayesi, tibb müəssisələri, ali təhsil müəssisələri, dünyadakı siyasətçilər və qlobal qurumlar bu araşdırmanın nəticələrini CRİSPR texnologiyasının gələcək inkişafı və müştərilərinin faydaları üçün istifadə edə bilirlər. Qarşıda açıq-aşkar çətinliklər var, lakin imkanlar hər hansı bir maneə və iqtisadi xərcləri üstələyir.

Son illərdə müxtəlif genetik və xroniki xəstəliklərin klinik tədqiqatı artmaqdadır. Bu da gələcəkdə CRİSPR gen redaktə bazarını gücləndirəcəkdir. CRİSPR/Cas9 genom modifikasiyası qlobal bazarların 2017-ci ildə 1.22 milyard dollar olduğu təxmin edildi. 2025-ci ilə qədər yüzə 20.19% artaraq 5.3 milyard dollara çatacağı gözlənilir.

Hal-hazırda CRİSPR/Cas9 patent mühitində ticarət şirkətləri deyil, universitetlər və tədqiqat institutları üstünlük təşkil edir. CRİSPR/Cas9 patent sahəsindəki ilk 15 patent sahibindən şirkətlər 40%-i təmsil edir. ABŞ və Çin akademik qurumları, CRİSPR sahəsində tədqiqat fəaliyyətlərini fəal şəkildə davam etdirirlər.

2020-ci ildə Kimya üzrə Nobel Mükafatı Emmanuel Şarpentier və Cennifer A.Doudna-ya “genomun düzəldilməsi üçün bir metodun inkişafı üçün”- CRİSPR/Cas9 verildi. Artıq bu sahənin gələcəkdə bəşəriyyətə təsir edəcəyi danılmazdır. İnsanların 95% -i inqilabın nə qədər sürətli olacağından xəbərsizdir.

Bu fikirlərin hamısı elmi fantastikanın kənarında görünə bilər, lakin CRİSPR potensialı ilə onu daha çox ağıl və rəşional edir. Pew Araşdırma Mərkəzi tərəfindən yayımlanan 2016-cı il hesabatına görə, iştirakçıların 68% -i genlərin redaktəsindən “biraz” və ya “çox” narahat olduqlarını söylədilər, lakin əksəriyyətinin texnologiya haqqında az məlumatı var. Təxminən 90%-i gen redaktəsi haqqında az və ya heç bir şey bilmirdi. Bir çox iştirakçı bir sıra xəstəliklərin riskini azaltmaq üçün insan körpələrində istifadə ediləcək gen tənzimləməsindən narahat olduğunu dilə gətirdi. Bir iştirakçı “Bu, təbiətə ziddir. Bu işdən yaxşı nəticə gözləmək

mənasızdır. “ Sonra başqası, üstün bir insan irqi yaratmaq məqsədi ilə insan genlərini düzəltmək cəhdlərinin qapını açacağı” söylədi.

CRİSPR-in necə işlədiyini və elmi dünyanın bu inqilaba necə reaksiya verdiyini daha əhatəli bilməsək, yalan informasiya yaratmaq çox asandır. Səbəbsiz qorxu və şübhə hakim olarsa, elm adamları genetik xəstəliklərin müalicəsi üçün araşdırma aparmaqda daha çox çətinlik çəkəcəklər. Sorğu göstərir ki, elmi tədqiqatları anlamağa cəmiyyət hələ hazır deyil.

Bəli, CRİSPR-da bir çox texniki çətinlik var və tənqidçilər artıq bu texnologiyadan sui-istifadə edildikdə yaradacağı dəhşətli ssenariləri açıqlamağa başlamışlar. Hansı sahələrdə istifadəsinə icazə veriləcəyi hələ dəqiqləşdirilməyib. Bir kompüter kimi, bu texnologiya istifadənin müsbət və mənfi bir potensialı var, vacib olanı necə istifadə etdiyimizdir.

Nobel mükafatı laureatı fizik Richard Feynman’ın dediyi kimi elm bizə “cənnət” açarını verir, amma eyni açar “cəhənnəm” in qapısını açır.

## **NƏTİCƏ**

Beləliklə, tədqim olunan buraxılış işində gen mühəndisliyi tarixində inqilab yaradan texnologiya olan CRİSPR/Cas9 sistemi, onun digər metodlardan üstünlükləri, işləmə prinsipi, tətbiq sahələri, gələcək imkanları və etik cəhətdən dəyərləndirmələr müzakirə edildi. CRİSPR/Cas9, gen mühəndisliyini asanlaşdıran misilsiz bir genom mühəndisliyi texnikası olaraq elan edildi.

Gen mühəndisliyi yeni yaranan sahə olmasına baxmayaraq, çox qısa müddətdə böyük uğurlar əldə etdi. Son elmi inkişaf, genom redaktəsini əvvəlkindən daha effektiv, dəqiq və çevik hala gətirdi. Bunlara əsasən, belə qənaətə gəlmək olar ki, gen mühəndisliyi metodlarının, xüsusən də CRİSPR/Cas9 sisteminin gələcəkdə də inkişaf edəcəkdir.

Geniş struktur tədqiqatları Cas9 ilə PAM tanıma və hədəf DNT-nin bağlanması və parçalanmasının molekulyar mexanizminə işıq tutaraq Cas9-un bu qədər güclü bir genom tənzimləmə vasitəsi halına gətirən yüksək səmərəliyə və spesifikliyə sahib olduğunu izah etməyə başladı. Bu bilikdəki irəliləmələrə baxmayaraq, Cas9 tərəfindən DNT hədəfinin dəqiqliyi və dəqiqliyini idarə edən faktorlar və arzu olunmayan hədəf xaricində parçalanmanın qarşısını alan mexanizmlər hələ də tam olaraq aydın deyil. Lakin, bunlara baxmayaraq CRİSPR/Cas9 texnologiyası hal-hazırda ən yüksək inkişaf etmiş gen tənzimləmə texnologiyasıdır.

2012-ci ildən başlayaraq CRİSPR/Cas9 texnologiyası bir çox sahələrdə tətbiq edilməyə başladı. Bu günə qədər toplanmış tədqiqat dəlilləri, CRİSPR/Cas9 sisteminin hədəf gen gen lokuslarına birbaşa müdaxilə etmək və ya çoxfunksiyalı alətlər çıxarmaqla xüsusilə təsirli

olduğu müxtəlif növ insan xəstəlikləri üçün terapevtik strategiyalardan istifadə etmək üçün genom düzəliş sistemlərinin əhəmiyyətli töhfələrini nümayiş etdirmişdir. Beləliklə, CRİSPR/Cas9 və digər gen mühəndisliyi metodları vasitələri gələcəyi ümidlə gözləyən insanlara kömək olacaqdır.

Bildiyimiz kimi, CRİSPR/Cas9 həmçinin çox böyük mübahisələrə səbəb oldu. CRİSPR/Cas9-un etik problemləri, genetik mühəndislik və klinik tətbiqetmələri və gen terapiyasını daha çox özündə cəmləşdirməsidir. Bunlara baxmayaraq, bəşəriyyət bir gün bunlarla barışacaqdır. Necə ki 50 il əvvəl texnologiyanın belə inkişaf edəcəyini bilmirdik indi isə gələcək də gen mühəndisliyi sahəsi üzrə gələcəyin bizə nələr gətirə biləcəyini bilmirik.

### **ƏDƏBİYYAT SİYAHISI**

1. Adam P. Cribbsa, and Sumeth M. W. Pererab. Science and Bioethics of CRISPR-Cas9 Gene Editing: An Analysis Towards Separating Facts and Fiction. Yale journal of biology and medicine. 2017, v.90, p.625-634
2. Barrangou, R., and Marraffini, L.A. CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. Molecular Cell. 2014 ,v.54, p.234–244
3. J.,Mo, X., Khalili, K., “RNA-directed gene editing specifically eradicates latent and prevents new HIV-1 infection”, Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014 p.11461-11466
4. Jinek, M. et al. A programmable dual-RNA–guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012, p.816–821
5. Kai Blin, Lasse Ebdrup Pedersen , Tilmann Weber, Sang Yup Lee. CRISPy-web: An online resource to design sgRNAs for CRISPR applications. Synthetic and Systems Biotechnology. 2016, p.118–121
6. Edward Lanphier, Fyodor Urnov, Sarah Ehlen Haecker, Michael Werner & Joanna Smolenski. Don't edit the human germ line. Nature. 2015, p.410–411
7. Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. Protein Cell. 2015, v.5, p.363-372
8. M. Aydın AKBUDAK Kübra KONTBAY. Yeni Nesil Genom Düzenleme Teknikleri: ZFN, TALEN, CRISPR'lar ve Bitkilerde Kullanımı. Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi, 2017, v.26, p.111-126
9. Magdalena Hryhorowicz, Daniel Lipin´ski, Joanna Zeyland,Ryszard Słomski. CRISPR/Cas9 Immune System as a Tool for Genome Engineering. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.2017, v.65, p.233–240

10. Makarova, K.S., Wolf, Y.I., Alkhnbashi, O.S., Costa, F. and Shah, S.A., et al. 2015. An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nature Reviews Microbiology*.2015, v.13, p.722-736
11. Prashant Mali, Luhan Yang, Kevin M. Esvelt, John Aach, Marc Guell, James E. DiCarlo, Julie E. Norville, George M. Church. RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9. *Science*.2013,v.339, pp. 823-826
12. Doudna, J.A. and Charpentier, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014, p.346
13. Marie-Christine Birling, Yann Herault, Guillaume Pavlovic. Modeling human disease in rodents by CRISPR/Cas9 genome editing. *Mammalian Genome*. 2017, v.28, p.291–301
14. Bortesi, L., Fisher, R. The CRISPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond. *Biotechnology Advances*. 2015, v.33, pp. 41-52
15. Melody Redman, Andrew King, Caroline Watson, David King. What is CRISPR/Cas9 Redman. *Archives of Disease in Childhood: Education & Practice*. 2016, v.8, p. 213-215
16. Natasa Savic and Gerald Schwan. Advances in therapeutic CRISPR/Cas9 genome editing. *Translational Research*. 2016, v.168, p. 15-21
17. Nurcan Gümüş, Burçin Tezcanlı Kaymaz. Genom Düzenlemede CRISPR/Cas9 Çağı ve Lösemideki Uygulamaları. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018, v.8, p. 232-248
18. ResearchItziar de Lecuonaa, María Casadoa, Gemma Marfanyb, Manuel Lopez Baronia, and Mar Escarrabilla. Gene Editing in Humans: Towards a Global and Inclusive Debate for Responsible Research. *Yale journal of biology and medicine*. 2017, v.90, p.673-681
19. Saeid Chekanı-Azar<sup>1</sup>, Ehsan Gharıb Mombeni<sup>2</sup>, Mastewal Birhan And Mahshad Yousef. CRISPR/Cas9 gene editing technology and its application to the coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Life Science and Biomedicine*. 2020, v.10, p.01-09
20. Samuel H. Sternberg<sup>1</sup> and Jennifer A. Doudna. Expanding the Biologist's Toolkit with CRISPR-Cas9. *Molecular Cell*.2015, v.58, p. 568-574
21. Shao-Shuai Wu, Qing-Cui Li, Chang-Qing Yin, Wen Xue and Chun-Qing Song. Advances in CRISPR/Cas-based Gene Therapy in Human Genetic Diseases. *Theranostics*. 2020, Vol. 10, p.4374- 4382
22. Ke Men, Xingmei Duan, Zhiyao He, Yang Yang, Shaohua Yao, Yuquan Wei. CRISPR/Cas9-mediated correction of human genetic disease. *Science China Life Sciences*. 2017, v. 60, p. 447-457

23. Dayan, F. Ethico-legal aspects of CRISPR Cas-9 genome editing: A balanced approach. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020, v.19, p.11-16
24. Si Chen, Heng Sun, Kai Miao, and Chu-Xia Deng. CRISPR-Cas9: from Genome Editing to Cancer Research. *International Journal of Biological Sciences* 2016, v12, p.1427-1436.
25. Carolyn Brokowsk, Mazhar Adli, CRISPR ethics: moral considerations for applications of a powerful tool. *Journal of Molecular Biology*. 2019 January 04, v.22, p.88–101.
26. Siddharth Jhunjhunwala, Matthias Heidenreich, Ramnik J. Xavier, Robert Langer, Daniel G. Anderson, Nir Hacohen, Aviv Regev, Guoping Feng, Phillip A. Sharp, and Feng Zhang Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA 02142, US.
27. Randall J. Platt, Sidi Chen, Yang Zhou, Michael J. Yim, Lukasz Swiech, Hannah R. Kempton, James E. Dahlman, Oren Parnas, Thomas M. Eisenhaure, Marko Jovanovic, Daniel B. Graham, Siddharth Jhunjhunwala, Ramnik J. Xavier, Robert Langer, Daniel G. Anderson, Nir Hacohen, Aviv Regev, Guoping Feng, Phillip A. Sharp, and Feng Zhang. CRISPR-Cas9 Knockin Mice for Genome Editing and Cancer Modeling. *Author Manuscripts in PMC*. 2014, v. 159, p. 440-445
28. Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature* 2012, v.8, p.331-445
29. Yang D, Xu J, Zhu T, Fan J, Lai L, Zhang J, Chen YE. Effective gene targeting in rabbits using RNA-guided Cas9 nucleases. *Molecular and Cellular Biology*. 2014, v.6, p.97-99.
30. Ylenia D'Agostino and Salvatore D'Aniell. Molecular basis, applications and challenges of CRISPR/Cas9: a continuously evolving tool for genome editing. *Briefings in Functional Genomics*. 2017, v.16, p.211–216.
31. Yoshizumi Ishino, Mart Krupovic, Patrick Forterre. History of CRISPR-Cas from Encounter with a Mysterious Repeated Sequence to Genome Editing Technology. *Journal of Bacteriology*. 2018, v.200
32. Zehra Gün Gök, Beste Çağdaş Tunalı. CRISPR-Cas İmmün Sisteminin Biyolojisi, Mekanizması ve Kullanım Alanları. *International Journal of Research and Development*, 2016, Vol.8, No.2
33. Charpentier E, Marraffini LA, Harnessing CRISPR-Cas9 immunity for genetic engineering. *Current Opinion in Microbiology*. 2014, v.19, p.114–119
34. F Ann Ran, Patrick D Hsu, Jason Wright, Vineeta Agarwala, David A Scott & Feng Zhang. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nature Protocols*. 2013 Oct 24, p. 2281–2308

35. Cong, L, Ran, F.A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., Hsu, P.D., Wu, X., Jiang, W., Marraffini, L.A. and Zhang F. *Intl. J. Bioinformatics and Biological Sci.* December 2016, pp. 43-47
- 36 .Dan Cui, Fang Li, Qiuyan Li, Jia Li, Yaofeng Zhao, Xiaoxiang Hu, Ran Zhang & Ning Li. Generation of a miniature pig disease model for human Laron syndrome
37. Deltcheva, E., Chylinski, K., Sharma, C. M., Gonzales, K., Chao, Y., Pirzada, Z. A., Eckert, M. R., Vogel, J., Charpentier, E., “CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III”. *Nature.* 2011, v. 471, p. 602-607
38. Devashish Rath, Lina Amlinger, Archana Rath, Magnus Lundgren. The CRISPR-Cas immune system: Biology, mechanisms and applications. Contents lists available at ScienceDirect. *Biochimie.*2015, pp.119-128
39. Hille F, Charpentier E. CRISPR-Cas: biology, mechanisms and relevance. *Philosophical Transactions of the Royal Society B.* 2016, v.371
40. Hongyi Li, Yang Yang, Weiqi Hong, Mengyuan Huang, Min Wu & Xia Zhao. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy* volume. 2020, v.5
41. Hui Yang, Haoyi Wang, Chikdu S. Shivalila, Albert W. Cheng, Linyu Shi, and Rudolf Jaenisch. One-step generation of mice carrying reporter and conditional alleles by CRISPR/Cas mediated genome engineering. *Author Manuscripts in PMC.* 2013, p.1370-1379
42. Hyunji Lee, Da Eun Yoon and Kyoungmi Kim. Genome editing methods in animal models. *Animal cells and systems.* 2020, v.24
43. Xiao-Jie, L., Hui-Ying, X., Zun-Ping, K., Jin-Lian, C. and Li-Juan, J. 2015. CRISPR-Cas9: a new and promising player in gene therapy. *Journal of Medical Genetics.* 2015, v.52, p. 289-296



**COVID-19 PANDEMİSİ VE TÜRKİYE’DE HEMŞİRELİK EĞİTİMİ**  
**THE COVID-19 PANDEMIC AND NURSING EDUCATION IN TURKEY**

**Elem KOCAÇAL**

Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü,

ORCID: 0000-0001-8771-5786

(Sorumlu Yazar)

**Gül BÜLBÜL MARAŞ**

Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu  
Yaşlılığı Sağlığı Programı, ORCID: [0000-0001-6357-4085](https://orcid.org/0000-0001-6357-4085)

**ABSTRACT**

Covid-19 is a virus that originated in Wuhan, China, and spread worldwide in a short time, causing severe acute respiratory syndrome and pneumonia. Covid-19 was declared a pandemic by the World Health Organization as it spread almost worldwide and was seen in thousands of people and caused thousands of people to die. The COVID-19 pandemic has become a global public health problem with devastating effects on all aspects of life. In this process, countries have created and implemented a series of preventive plans to prevent the spread of the disease. Among the measures taken is the decision to suspend educational activities. To manage the process and the crisis in our country, the Council of Higher Education has decided to transform the education process into distance education as of the spring term of 2020 to reduce the spread of the virus, which has a high transmission feature, in the society by breaking the chain of transmission. This decision had a profound effect on all education processes in general and on nursing education in particular. Within the scope of the decision taken, distance web-based education has started in the theoretical courses carried out face-to-face in nursing education and applied practices carried out in the laboratory and clinic. Distance education has the potential to undermine education for many nursing students, both interns and preclinical, at most universities, such as loss of collaborative experience, lack of real-time feedback, in-class attendance, and exchange of information. While the latest technology was used during distance education, students could not experience competencies such as taking a patient history, physical examination, communicating with the patient by empathizing with the patient, and making a care plan according to the case by meeting with real patients in clinical areas. The profound effects of COVID-19 may also affect the form of nursing education in the future. As in every field, nursing education is a place open to change and development, and these changes accelerate under challenging times. While determining

new educational principles and practices, educators should carefully evaluate and analyze the effects of current changes on the professional development of students with a scientific approach.

**Keywords:** Covid-19, distance education, nursing education, pandemic

## **INTRODUCTION**

Covid-19 is a virus that originated in Wuhan, China, and spread worldwide in a short time, causing severe acute respiratory syndrome and pneumonia. Covid-19 was declared a pandemic by the World Health Organization as it spread almost worldwide and was seen in thousands of people and caused thousands of people to die. COVID-19, which has become a global crisis, has been accepted as a public health problem that has devastating effects in all areas of life. In this process, countries have created and implemented a series of preventive plans to prevent the spread of the disease. Among the measures taken is the decision to suspend educational activities to protect the safety of educators and students (Agu et al., 2021; Keskin & Özer Kaya, 2020).

These measures continue in many countries, including our country, which has been affected by the epidemic at different levels. While continuing to comply with COVID-19 measures to continue learning during the COVID-19 pandemic; In many higher education institutions around the world, education has moved from traditional face-to-face to virtual method. The unclear progress of the COVID-19 outbreak has led to adverse events, such as the disruption of clinical teaching at many levels in healthcare institutions (Keskin & Özer Kaya, 2020; Morin, 2020). The pandemic has affected also nursing education in different ways, as it has in all sectors. In particular, this situation has created a greater disadvantage for senior students who are close to graduation and one step closer to the profession in the first stage. In United Kingdom, new emergency standards have been introduced for pre-registration nursing during pandemic. These standards allow nursing students to voluntarily participate in paid extended clinical placements. It has been reported that this practice gives some students a sense of achievement by 'making a difference' and contributing to the better, and may create feelings of stress, guilt and distress in some students (Nursing and Midwifery Council, 2020). Similar 'innovations' have been mooted in Australia, but the largest impact has been via clinical placements being cancelled. Likewise, the USA has faced a reduction in clinical placement availability. Difficulties have arisen in meeting the national requirements for clinical experiences (National State Council of Nursing Boards, 2020). Many states are reportedly pushing laws to make virtual simulation account for clinical hours (American Association of Colleges of Nursing, 2020). To manage the pandemic in Turkey, the Council of Higher Education has decided to transform the education process into distance education as of the spring term of 2020 to reduce the spread of the virus, which has a high transmission feature,

in the society by breaking the chain of transmission. This decision had a profound effect on all education processes in general and on nursing education in particular (Keskin & Özer Kaya, 2020).

### **IMPACT OF COVID-19 ON EDUCATION**

Parallel to the escalation of the crisis, in many countries, in order to protect the safety of educators and students as well as the public, the theoretical lessons we conduct face-to-face and the practical lessons we conduct in the laboratory and clinic have been suspended. The forced rapid closure of face to face teaching brought with it some difficulties in education and training. Challenges in managing such rapid change in educational provision have been influenced by prevailing institutional attitudes towards (Carolan et al. 2020; Regmi & Jones; 2020);

- Web-based education and
- Pedagogy,
- Existing software infrastructure,
- Availability of learning technology support,
- Staff digital literacy and
- Redeployment of clinical academics.

Similarly, students had to adapt to the wholesale transition to distance web-based education. Some students have easily embraced this transition to web-based education, valuing its flexibility in geographic location and time. Some of them have not been able to adapt to web-based education due to; their limited digital literacy or lack of compulsory participation in the course, lack of focus and lack of friendship. Likewise, there has been a rapid change in applied learning.

However, mitigating recognised barriers to web-based education is necessary to ensure effective student learning. Regmi and Jones' (2020) reported isolation, learning space, course structure, poor institutional design, time, cost and labour as the most frequently barriers.

### **IMPACT OF COVID-19 ON NURSING EDUCATION**

The forced rapid closure of face-to-face teaching has diverted academic staff and students into many unfamiliar areas. The transition to online education has also taken place in our country, in all nursing education institutions of the pandemic. While this form of education continues in some universities; Hybrid education for the spring semester, especially in the diluted model, nursing education issues including practical applications continue to be discussed. In

this regard, it is seen that academic staff of different nursing institutions are looking for solutions through workshops and other scientific meetings on various online platforms (Agu et al., 2021; Ulenaers et al., 2021).

The fact that previously only face-to-face education had to be quickly converted to "online" continues to challenge lecturers, especially those who conduct courses such as nursing fundamentals based on practical skills and practices. In some universities, trainings based on virtual classroom sessions were organized in order to accelerate the adaptation of the instructors to this process. With these trainings in our country, while some universities continue their live online classes; In some nursing faculties, education was continued by uploading the course content to the system as a video beforehand. Considering the nursing education, it was carried out by making the students watch ready-made videos containing skill development and clinical applications, online case discussions, and sharing videos with the instructors by making the students take videos with possible resources. In some universities; educators shared the practices that included the skills by videotaping them. In addition, some academicians have published scientific textbooks containing videos on nursing practices. While the latest technology was used during distance web-based education, students could not experience competencies such as;

- ✓ Taking a patient history,
- ✓ Physical examination,
- ✓ Communicating with the patient by empathizing with the patient, and
- ✓ Making a care plan according to the case by meeting with real patients in clinical areas.

However, the inability of students to practice some of these applications in a laboratory or clinical environment due to lack of resources has created a major handicap, especially one step before the profession. This situation decreased the motivation, readiness and self-confidence of the students and caused their perceptions of their profession to be negatively affected. Students with increased stress levels give feedback to faculty members and university administrations to continue face-to-face education (Ulenaers et al., 2021). This situation pushed the faculty members to produce quick solutions. As a result of mutual efforts, fourth-year students in many nursing education universities with internship practice in our country were included in the vaccine and made ready for the 2020-2021 Spring Semester Internship application (Agu et al., 2021; <https://www.aacnnursing.org/Portals/42/AcademicNursing/pdf/Considerations-for-COVID19-Nursing-Schools.pdf>).

One of the other problems in the pandemic process is that students cannot attend classes equally due to the infrastructure and internet access opportunities required for online courses. In addition, different opinions have been put forward about effective methods for gaining

clinical skill proficiency with online teaching. Suggestions made by educators in general; To help students complete the clinical rotations necessary to acquire pre-graduate skills within the available possibilities, revision of the curriculum to increase the use of simulation, laboratory and clinical internship compensations (Morin, 2020; Agu et al., 2021).

Since nursing is a practice-based department, we, especially educators in the field of Nursing Fundamentals, think that it is necessary to make compensations in parallel with the students. In this context, we continue our requests for internships in communication with the health directorates that hospitals are affiliated with. However, considering the pandemic conditions, these requests are rejected by the provincial health directorates. And also; The United States National Council of Nursing Boards stated that Covid-19 has made it a necessity to replace some clinical experiences with simulation, and this new system has produced successful results. In this context, it is suggested that stimulated education should be used more in educational institutions where clinical nursing education is carried out by this council. However, all institutions in our country where nursing education is carried out do not have the same technology opportunities and there are no simulation laboratories, which creates an obstacle for educators. In addition, most of the educators in our country, especially us, the educators of nursing principles, agree that no solution can replace clinical practice. In this context, most universities have decided to bring intern students whose graduation will take place at the end of the spring semester to clinical practice (Ulenaers et al., 2021; Agu et al., 2021).

## **CONCLUSION**

As a result, there is no doubt that COVID-19 will permanently change the curriculum content and educational delivery styles in nursing education. As in every field, nursing education is a place open to change and development, and these changes accelerate under challenging times. While determining new educational principles and practices, educators also should carefully evaluate and analyze the effects of current changes on the professional development of students with a scientific approach. In addition, the simulated education opportunities, especially in applied nursing courses, we should ensure that laboratory and clinical practices diluted with hybrid education method are made. Collecting digital and applied learning education resources in a common national pool will increase the quality of learning materials and eliminate duplication and redundancy in education systems. This will give academic and applied educators more time to encourage deeper learning and engage students (small group and problem-based learning).

## REFERENCES

1. Agu, C. F., Stewart, J., McFarlane-Stewart, N., & Rae, T. (2021). COVID-19 pandemic effects on nursing education: looking through the lens of a developing country. *International nursing review*, 68(2), 153-158.
2. American Association of Colleges of Nursing, 2020. Considerations for COVID-19 Preparedness and Response in US Schools of Nursing. Available. <https://www.aacnnursing.org/Portals/42/AcademicNursing/pdf/Considerations-for-COVID19-Nursing-Schools.pdf>.
3. Carolan, C., Davies, C. L., Crookes, P., McGhee, S., & Roxburgh, M. (2020). COVID 19: Disruptive impacts and transformative opportunities in undergraduate nurse education. *Nurse Education in Practice*, 46, 102807.
4. Keskin, M., & Özer Kaya, D. (2020). Evaluation of students' feedbacks on web-based distance education in the COVID-19 process. *İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Health Sciences Journal*, 5(2), 59-67.
5. Morin, K. H. (2020). Nursing education after COVID-19: Same or different?. *Journal of clinical nursing*, 29: 3117-3119.
6. National Council for State Boards of Nursing, 2020. Changes in education for nursing programs during COVID-19. Available. [https://www.ncsbn.org/Education-Requirement-Changes\\_COVID-19.pdf](https://www.ncsbn.org/Education-Requirement-Changes_COVID-19.pdf).
7. Nursing and Midwifery Council, 2020. Emergency Standards for Nursing and Midwifery Education. <https://www.nmc.org.uk/globalassets/sitedocuments/education-standards/emergency-standards-for-nursing-and-midwifery-education.pdf>.
8. Regmi, K., & Jones, L. (2020). A systematic review of the factors—enablers and barriers—affecting e-learning in health sciences education. *BMC medical education*, 20(1), 1-18.
9. Ulenaers, D., Grosemans, J., Schrooten, W., & Bergs, J. (2021). Clinical placement experience of nursing students during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Nurse education today*, 99, 104746.

**ENVIRONMENT WITH ITS CONCEPTUAL ASPECTS**

**Elem KOCAÇAL**

Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü,  
ORCID: 0000-0001-8771-5786

(Sorumlu Yazar)

**Gül BÜLBÜL MARAŞ**

Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu  
Yaşlılığı Sağlığı Programı, ORCID: 0000-0001-6357-4085

**ABSTRACT**

The COVID-19 pandemic, which affected the whole world in 2020, has shown how great the impact of human beings on the environment is. While so many species are in danger of extinction for the first time since the existence of man; Our world is in the sixth largest mass extinction phase. During the home isolation and quarantine practices due to the pandemic, the rate of air pollution has decreased in many countries of the world, the sea waters have been cleaned, and sea creatures that have not been seen for years have started to be seen again. In this context, increasing environmental awareness is more important than ever.

The concept of environment is defined as the whole of all external conditions and factors that affect the life and development of an organism. It is grouped as: natural, artificial, biological, physical, social and cultural environment. All environmental factors interacting with humans are closely related to human and health. Hereditary characteristics are the most important factors that shape how the individual will be affected by environmental factors. While some health problems may occur when exposed to environmental hazards at high rates; some individuals may also be affected at lower rates. According to legal regulations, which deal with health and social service practices and public health and infrastructure services within the framework of the conditions of the day; it is accepted that health and living in a healthy environment are a fundamental right.

Every year "World Environment Day" is celebrated with various themes in order to raise awareness and take action on the protection of the environment around the world on June 5. The theme of 2021 is the ecosystem restoration. Ecosystem restoration means preventing, stopping and reversing damage to go from exploiting nature to healing. We, the people who have a great impact on the environment, need to take effective measures at the global level by raising our awareness of the environment and environmental protection at the global level. In this context, compliance with environmental protection regulations is important in terms of improving the quality of the air we breathe, ensuring cleanliness and hygiene in domestic and



drinking water, contributing to the economy by re-evaluating wastes, preventing noise pollution in public places, and ensuring that future generations grow up in a healthier environment.

**Keywords:** Environment, Environment Health, Environment Problems

## **1. INTRODUCTION**

The COVID-19 pandemic, which affected the whole world in 2020, has shown how great the impact of human beings on the environment is. While so many species are in danger of extinction for the first time since the existence of man; Our world is in the sixth largest mass extinction phase. During the home isolation and quarantine practices due to the pandemic, the rate of air pollution has decreased in many countries of the world, the sea waters have been cleaned, and sea creatures that have not been seen for years have started to be seen again.

We, the people who have a great impact on the environment, need to take effective measures at the global level by raising our awareness of the environment and environmental protection at the global level. In this context, compliance with environmental protection regulations is important in terms of improving the quality of the air we breathe, ensuring cleanliness and hygiene in domestic and drinking water, contributing to the economy by re-evaluating wastes, preventing noise pollution in public places, and ensuring that future generations grow up in a healthier environment (Akın 2017; Aştı & Karadağ 2014; Molu 2017).

## **DEFINITIONS**

Environment is the environment in which a person or any living thing lives. In another definition, the environment; It is defined as the whole of all external conditions and factors that affect the life and development of an organism. Environment; it is an environment in which human beings perform all their social, biological and chemical activities.

### **Important Concepts Related to the Environment**

**Environment:** The area units to which living things are connected with vital ties, activities and affected in various ways are called the living environment of that living thing or living community, or simply “environment”.

**Ecology:** It is the science that deals with all living species and their relations with the environment in which they live.

**Ecological balance:** It means a healthy development in the relations of living things in the natural environment with each other and in benefiting from the opportunities of this environment.

**Waste:** It is the substances that are formed as a result of any activity and thrown or left in the environment.

**Recycling:** It is the process of converting wastes suitable for reuse into secondary raw materials by physical or chemical treatment and including them in the production process.

**Ecosystem:** It is the biological, physical and chemical system in which living things maintain their relations both with themselves and with their inanimate environment in an orderly manner.

**Environmental Health:** It is the whole of the efforts to cure all the factors that affect the health in the environment in a positive or negative way (Vicdan & Karabacak 2014; Velioglu 2012; Ay 2018; Erkul 2012; Ocağcı & Alpar 2013; Güler & Akın 2015).

### **World Environment Day**

The "Human Environment Conference", organized by the United Nations Organization on 5 June 1972 in Stockholm, is the first important conference on the environment. This conference, which was held with the participation of 113 countries, including Turkey among its participants, also formed the basis of the work of the United Nations in the field of environment. At the end of this conference, in the "Stockholm Declaration" published internationally, all people and nations were called to act jointly for the protection and improvement of the environment. "World Environment Day" is celebrated every year with various themes in order to raise awareness and take action on the protection of the environment around the world on June 5, the day of the conference.

Every year, a theme is determined for World Environment Day. The theme of 2021 is ecosystem restoration. Ecosystem restoration means preventing, stopping and reversing damage to go from exploiting nature to healing (Boz 2018; Kaşot 2017; Keleş 2016).

### **ENVIRONMENT TYPES**

**Natural environment:** It can be defined as all natural assets that the individual cannot contribute to its formation, that is, to which he or she cannot take action.

**Artificial environment:** It includes all the assets that people have created by using the natural environment from the beginning of human history to the present day. According to this perspective, the environment is handled at 3 levels: Micro environment; individual or group-

specific space, Meso environment; houses, neighborhood unit, neighborhood; Macro environment; cities represent urban communities and regions.

**Biological Environment:** It is handled in two ways as external and internal. Extracorporeal biological environment; microorganisms, vectors, plants and animals, and animal and plant foods. Personal characteristics such as age, gender, genetics, intelligence and motivation, physiological processes, growth and development, self-repair mechanisms of the body, routine and habits, psychological structure and behaviors constitute the internal biological environment.

**Physical Environment:** It is the environment that complements the individual's immediate environment and improves the natural conditions by artificially supporting them.

**Social Environment:** The most basic feature that makes people different is the necessity of living in a social environment. The social environment is an environment that supports the socialization of the individual depending on his interaction with the whole environment.

**Cultural Environment:** Culture encompasses the behavior, beliefs and attitudes of socio-cultural groups for generations. Features such as religion, language, family structure, child's education and eating habits may vary from one society to another (Danış 2006; Vicdan & Karabacak 2014; Velioglu 2012; Ay 2018).

## **RELATIONSHIP BETWEEN HEALTH AND ENVIRONMENT**

All environmental factors interacting with humans are closely related to human and public health. Hereditary characteristics are the most important factors that shape how the individual will be affected by environmental factors. While some health problems may occur when exposed to environmental hazards at high doses; Some individuals may also be affected at lower doses.

According to these legal regulations, which deal with health and social service practices and public health and infrastructure services within the framework of the conditions of the day; It is accepted that health and living in a healthy environment are a fundamental right.

### **Effect of Environment on Human Health**

When considered in terms of health-disease relationship, the environment;

- It can form the basis of disease.
- May directly cause disease.
- It can accelerate the spread of some diseases.
- It may affect the prognosis and outcomes of some diseases (Vicdan & Karabacak 2014; Velioglu 2012; Ay 2018).

## MODELS RELATED TO THE CONCEPT OF ENVIRONMENT

**Roy Adaptation Model:** In Roy's Adaptation model, nursing has been integrated with a humanistic approach. The Adaptation Model was reconceptualized in 1986 to guide nursing practice. In the Roy Adaptation model, humans must adapt to respond positively to environmental changes (Barış et al. 2015; Molu 2017; Özkahraman et al. 2012; Tosun & Kadiroğlu 2016; Vicdan & Karabacak 2014).

**Florence Nightingale's Healing Environment:** The first theorist to emphasize the importance of the environment in the field of nursing is Florence Nightingale. She mentioned the importance of the therapeutic environment in the Nightingale model and in her book "Notes on Nursing" and stated that nurses play an important role in creating a healing environment. Nightingale argued that the healing environment consists of two dimensions, internal and external, and that the health of the individual is affected by the internal and external environment (Velioğlu 2012).

**Watson's Theory of Human Care:** The Remedial Care Environment: Watson describes the curative care environment in detail in this model. Watson argues that care begins with the involvement of nurses in the existential field of the person. When the metaphysically existential fields of the nurse and the person come together, the field of care and healing is formed. In Human Care Theory, the focus of the sixth and eighth healing processes is the curative care environment.

The nurse develops a care environment that can only be possible with care awareness. In this context, it recommends the use of behaviors such as touching, authentic existence, artistic expressions, journaling, play-entertainment-humor, and improvisation in creating a healing environment (Velioğlu 2012).

**Ecological System Model:** The theoretical basis of this model is based on Ludwig Von Bertalanffy's General System Approach. According to this theory; Human is considered as a living being in a social network. Behaviors emerge as a result of a continuous interaction between the individual and the social environment. According to this model, which was first used by Roger Barker in 1965; human organism and environmental characteristics must be in mutual harmony. The most basic element in the approach is the "individual in his environment" (Velioğlu 2012).

## ENVIRONMENTAL PROBLEMS

Environmental problems are the effects of the environment created by humans on the natural environment, the negative effects of the artificial environment and the problems seen in both

environments. The main reason for environmental problems is the deterioration of the ecological system and the negative effects of the ecosystem with external effects.

The main environmental problems are listed below:

- The extinction of ecosystems, species and natural resources
- Classical environmental problems (environmental pollution)
- Drought and hunger
- Armament and wars
- Nuclear energy
- Health problems and drugs
- Acid rains

Air, soil and water pollution, coastal pollution, destruction of cultural and natural assets, reduction of flora and fauna, noise, slums, solid wastes, pesticides and energy problems are the main environmental problems in Turkey. In the fight against environmental problems, global and national organization, legal regulations, agreements and protocols are of great importance (Görmez 2018; Güney, 2004).

## **REFERENCES**

1. Akın, G. (2017). İnsan Çevre Etkileşimi. 1. Baskı, Ankara: Bilgin Kültür Sanat Yayınları.
2. Aştı, T.A., Karadağ, A. (2014). Hemşirelik Esasları Hemşirelik Bilim ve Sanatı. İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık.
3. Ay, F.A. (2018). Sağlık Uygulamalarında Temel Kavramlar ve Beceriler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
4. Barış, N., Karabacak, B.G., Alpar, Ş.E. (2015). Roy Adaptasyon Modeline Göre Bir Hemşirelik Bakım Planı. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 31, 130-139.
5. Boz, İ. (2018). İyileştirici Bakım Çevresi. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 7, 56-61.
6. Danış, Z. (2006). Davranış Bilimlerinde Ekolojik Sistem Yaklaşımı. Aile ve Toplum, 8, 45-53.
7. Erkul, H. (2012). Çevre Koruma. 1. Baskı, Ankara: Detay Yayıncılık.
8. Görmez, K. (2018). Çevre Sorunları. Ankara: Nobel akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık.
9. Güler, Ç., Akın, L. (2015). Halk Sağlığı Temel Bilgiler 2. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
10. Güney, E. (2004). Çevre Sorunları. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
11. Kaşot, N. (2017). Çevre Eğitimi. 1. Baskı, Ankara: Eğiten Kitap Yayıncılık.
12. Keleş, R. (2016). İnsan, Çevre, Toplum. 3. Baskı, Ankara: İmge Kitabevi Yayınları.

- 13.** Molu, B. (2017). İskemik İnme Geçiren Bireyin Roy Adaptasyon Modeline Göre Hemşirelik Bakımı. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi, 1-2-3, 167-177.
- 14.** Ocakçı, A.F., Alpar, Ş.E. (2013). Hemşirelikte Kavram, Kuram ve Model Örnekleri. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- 15.** Özkahraman, A., Özer, S., Alparslan, G.B. (2012). Romatoid Artritli Bir Vakanın Hemşirelik Bakımında Roy Adaptasyon Modelinin Kullanımı. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1, 138-152.
- 16.** Tosun, Ö., Kadiroğlu, T. (2016). Tip I Diyabetes Mellitusu Olan Adölesanın İnsülin Pompası Uyum Sorunlarının Çözümünde Model Kullanımı: Roy Adaptasyon Modeli. Sağlık Bilimleri Dergisi, 25, 165-169.
- 17.** Velioğlu, P. (2012). Hemşirelikte Kavram ve Kuramlar. İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık.
- 18.** Vicdan, A.K., Karabacak, B.G. (2014). Hemşirelik Modellerinden: Roy Adaptasyon Modeli. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 5, 255-259.

**ENVIRONMENTAL POLLUTION EFFECTS ON INFECTION TRANSMISSION**

**Yasaman Parsia**

Independent researcher, Gothenburg, Sweden

Countries are taking different strategies to respond to the COVID-19 crisis, and sharing the reasoning and consequences heightens future policies and health crisis management. Undoubtedly, the chief goal of public health management should be people's life/health and avoidance of upgrading a risk to a crisis, and/or a crisis to a disaster. Of necessity, eliminating the source of air pollution should be one of the top priorities in public health. Nonetheless, anthropogenic aerosols and infection transmission pattern is the concern of this paper to minimize a disaster likelihood. Based on qualitative research which is done in this paper, the exposure to some of the air pollutants could even lead to more infection, delay, and/or complicate the recovery of patients from COVID-19, and then communicated the potential airborne transmission of the virus. It should be stated that this pollution level could also affect the progression of the infection outbreaks by raising the vulnerability of the host to viral infection by independently increasing the baseline risk of cardiovascular events and complications, chronic obstructive pulmonary diseases, and other conditions known to increase the severity of the infection. In view of air polluted areas, it is required to revise the social distancing protocol and update public awareness. In addition, when individuals need to wear face masks, this lower air quality causes complexities; this predictable fewer masks usage requires urgent practical means.

**Key words:** COVID-19, public health, Air pollution, Airborne infection transmission.



**GENÇ YAŞ GRUBUNUN İSKEMİK SEREBROVASKÜLER  
HASTALIKLARINDA ANTİTROMBİN III, PROTEİN C,  
PROTEİN S VE ANTİKARDİOLİPİN ANTİKOR  
DÜZEYLERİ**

ANTITHROMBIN III, PROTEIN C, PROTEIN S AND ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY  
LEVELS IN ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASES OF YOUNG AGE GROUP

**Nesrin ERGİN**

Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,  
ORCID NO: 0000-0003-4948-685X (Sorumlu Yazar)

**Baki GÖKSAN**

Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,  
ORCID NO: 0000-0003-1776-769X

**ÖZET**

Bu çalışmada genç yaş grubu iskemik inme tanılı hastalarda koagülasyon inhibitör proteinlerinden Protein C (PC), Protein S (PS), Antitrombin III (A-III) ve antikardiyolipin antikorlarının iskemik tip inme etyopatogenezindeki rolü araştırıldı. Bu amaçla bir tıp fakültesi hastanesine yatırılarak izlenen ardışık 50 yaş altı 65 hasta ve aynı yaş grubundan 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalarda tedavi başlamadan önce kan alındı ve görüntüleme yöntemleri ile kafa içi kanamalar dışlandı. Hasta ve kontrollerde kalorimetrik yöntemle PC, PS, A-III ve ELISA yöntemiyle ACA-IgG ve M düzeylerine bakıldı. Kontrollerden elde edilen sonuçlar temelinde en düşük normal değer PC için %70, PS için %60, A-III için %65 ve ACA-IgG için en yüksek normal değer 23 ve ACA-IgM için en yüksek normal değer 11 olarak belirlendi. Buna göre koagülasyon inhibitör proteinlerinde en düşük normal değerlerin altındaki değerlere sahip hastalar patolojik değerli kabul edilirken, antikardiyolipin antikorları için ise en yüksek normal değer üstündeki değerlere sahip hastalar patolojik değerli olarak kabul edildi. Hastaların 26'sı (%40) ve kontrollerin 22'si (%55) kadındı. Hastaların 14'ü hemiplejik ve 51'i hemiparetikti. Hasta grubunda gelişteki PC ortalaması %93,4±27, PS %89,4±36, A-III %118,0±31, ACA-IgG %22,9±12 ve ACA-IgM %10,2±4,7 olarak bulundu. Kontrol grubunda PC düzeyi ortalaması %99,9±36, PS %91,8±21, A-III %119,2±12, ACA-IgG %18,6±11 ve ACA-IgM %5,5±2 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında PC, PS, A-III, ACA-IgG ve IgM ortalama değerleri bakımından anlamlı fark bulunmadı. Fakat kategorize edilmiş veriler kullanıldığında kontrol grubuna göre hasta grubunda PS değeri düşük hasta sayısı ve ACA-IgM değerleri yüksek hasta sayısı anlamlı olarak fazla bulundu. Patolojik ACA-IgM değerlerine sahip katılımcılar kadınlarda daha fazla idi. Diğer değerler cinsiyet açısından istatistiksel farklılık göstermedi. Koagülasyon inhibitör proteinlerinin değerleri hemiplejik ve hemiparetik hasta grupları arasında istatistiksel farklılık göstermedi. Fakat hemiplejik hastalarda ortalama değerler hemiparetik hastaların ortalama değerlerinden düşük bulundu. Öncesinde İKH öyküsü bulunanlarda patolojik A-III ve ACA-IgG değerlerine sahip hasta sayıları anlamlı olmamakla birlikte fazla bulundu. Sonuç olarak hem antikoagülan hem de profibrinolitik özellikleri bulunan PC, PS, A-III eksikliğinin iskemik serebrovasküler hastalıkların etiyojisinde önemli bir risk faktörü olabileceğini; yine trombozis mekanizmasında yer alan antikardiyolipin antikorlarının da iskemik serobrovasküler hastalıklarda rutinde araştırılması gerektiğini düşünülmektedir. Ayrıca akut

dönem SVH'da düşük bulunan PC, PS, A-III değerlerinin daha ağır bir klinik tablodan sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** İskemik İnme, Koagülasyon, Protein C, Protein S, Antitrombin

## ABSTRACT

In this study, the role of coagulation inhibitor proteins Protein C (PC), Protein S (PS), Antithrombin III (A-III) and anticardiolipin antibodies in the etiopathogenesis of ischemic stroke in young patients with ischemic stroke was investigated. For this purpose, 65 consecutive ischemic stroke patients under 50 years of age who were hospitalized in a medical school hospital and 40 healthy individuals from the same age group were included in the study. From all patients, blood was drawn before the start of treatment and intracranial hemorrhagic events were excluded by imaging methods. PC, PS, A-III levels were measured by ELISA and ACA-IgG and M levels were measured by calorimetric methods in patients and controls. Based on the results from the controls, the lowest normal value was setup 70% for PC, 60% for PS, 65% for A-III, and the highest normal value was 23 for ACA-IgG and 11 for ACA-IgM. Accordingly, patients with values below the lowest normal values for coagulation inhibitor proteins were considered pathological, while patients with values above the highest normal value for anticardiolipin antibodies were considered pathological. Twenty-six (40%) of the patients and 22 (55%) of the controls were female. Of the patients, 14 were hemiplegic and 51 were hemiparetic. The mean PC at admission was  $93.4\pm 27\%$ , PS  $89.4\pm 36$ , A-III  $118.0\pm 31$ , ACA IgG  $22.9\pm 12$ , and ACA IgM  $10.2\pm 4.7$  in the patient group. The mean PC level in the control group was  $99.9\pm 36$ , PS  $91.8\pm 21$ , A-III  $119.2\pm 12$ , ACA-IgG  $18.6\pm 11$ , and ACA-IgM  $5.5\pm 2$ . There was no significant difference between the patient and control groups in terms of PC, PS, A-III, ACA-IgG and IgM mean values. However, when categorized data were used, the number of patients with low PS values and high ACA-IgM values were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group. Participants with pathological ACA-IgM values were more common in women. Other values did not statistically differ by gender. The values of coagulation inhibitor proteins did not differ statistically between hemiplegic and hemiparetic patient groups. However, mean values in hemiparetic patients were lower than the mean values of hemiparetic patients. The number of patients with pathological A-III and ACA-IgG values in patients with a previous history of ICH was found to be higher, but not significant. In conclusion, PC, PS, and A-III deficiency, which have both anticoagulant and profibrinolytic properties, may be important risk factors in the etiology of ischemic cerebrovascular diseases; it is also thought that anticardiolipin antibodies, which are also involved in the mechanism of thrombosis, all should be routinely investigated in ischemic cerebrovascular diseases. In addition, we think that low PC, PS, and A-III values in an early stage of acute stroke may be responsible for a more severe clinical picture.

**Key Words:** Ischemic Stroke, Coagulation, Protein C, Protein S, Antithrombin

## 1. GİRİŞ

Serebrovasküler hastalık (SVH) ölüm nedenleri arasında üçüncü sırayı almaktadır (1). Değişik istatistiklerde insidansı yaklaşık olarak her yıl yüzbinde 30-120 arasında değişir (2). Fizyopatolojik özelliklerine göre iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana grupta toplanan SVH'ların %80'i iskemik olup, bunların %50'si trombotik ve yaklaşık %30'u emboliktir (2). Serebrovasküler hastalığın görüldüğü kişilerin yaklaşık %30 kadarını 50 yaş altından ki genç

yaş grubu oluşturmaktadır. Bu yaş grubunda görülen serebrovasküler hastalıklar da etyolojiyi belirlemedeki güçlüklerin yanısıra kişilerin yaşamlarının aktif dönemlerinde yardıma muhtaç hale gelmeleri genç yaş grubu SVH'ları araştırmanın önemini artırmaktadır. Elli yaş altındaki SVH'ların etyolojisinde birinci sırayı %12 ile kardiyembolik sebepler yer almaktadır. İkinci sırada servikal arter diseksiyonu gelmektedir. Genç yaş grubu SVH etyolojisinde önemli diğer sebeplerin başında %4 oranında görülen alta yatan hematolojik bozukluklar saptanmaktadır (3-5). Organizmada doğal olarak bulunan ve koagülasyon inhibitör proteinleri olarak tanımlanan Antitrombin-III (A-III), Protein C (PC) ve Protein S (PS) eksikliği genellikle venöz tromboza neden olmakla birlikte son bildirilen yazılar bunların eksikliğinde serebral arterlerin de etkilenebileceğini de göstermiştir (3,5-8). Koagülasyon inhibitör proteinleri farklı yollardan pıhtılaşma mekanizmasını inhibe ederler; A-III, endotel düzeyinde heparana bağlanarak onun trombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerini inhibe edici özelliğini artırır (9-12). Ayrıca, antifosfolipit antikoları (APA)'lar, in vitro laboratuvar testleriyle belirlenen bir immünglobulin ailesidir. Bu immunobülinler IgG, IgM veya IgA izotipinde olabilirler(13). Çeşitli araştırmalar, bu antikoların hem bireyler arasında hem de bireyin kendisinde belirgin heterojeniteye sahip olduğunu göstermiştir (13,14). Bu antikoların prothrombin'in trombine dönüşümünü engellediği, pıhtılaşma faktörleri VIII, IX, X ve XII'nin aktivitesini azalttığı, prekalikrein, PC, thrombomodulin ve prostoksiklini inhibe ettiği, A-III fonksiyonunun ve damar duvarındaki fibrinolitik aktivitenin azaltılması yolu ile tromboziste etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada genç yaş grubu iskemik inme tanılı hastalarda koagülasyon inhibitör proteinlerinden PC, PS, A-III ve antikardiyolipin antikolarlarının iskemik tip inme etyopatogenezindeki rolü araştırıldı.

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bir tıp fakültesi hastanesine yatırılarak izlenen ardışık 50 yaş altı 65 iskemik inme tanılı hasta ve aynı yaş grubundan 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalarda tedavi başlamadan önce kan alındı ve görüntüleme yöntemleri ile kafa içi kanamalar dışlandı. Hasta ve kontrollerde kalorimetrik yöntemle PC, PS, A-III ve ELISA yöntemiyle ACA-IgG ve M düzeylerine bakıldı. Kontrollerden elde edilen sonuçlar temelinde en düşük normal değer PC için %70, PS için %60, A-III için %65 ve ACA-IgG için en yüksek normal değer 23 ve ACA-IgM için en yüksek normal değer 11 olarak belirlendi. Buna göre koagülasyon inhibitör proteinlerinde en düşük normal değerlerin altındaki değerlere sahip hastalar patolojik değerli kabul edilirken, antikardiyolipin antikoları için ise en yüksek normal değer üstündeki değerlere sahip hastalar patolojik değerli olarak kabul edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildikten sonra, parametrik (t-testi, ANOVA) ya da non-parametrik (Mann-Whitney U, Kruskal Wallis) testleri uygulandı. Kategorize verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı.

## 3. BULGULAR

Hastaların 26'sı (%40) ve kontrollerin 22'si (%55) kadındı. Hastaların 14'ü hemiplejik ve 51'i hemiparetikti.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı ve hastaların geliş kliniğine göre dağılımı

	<b>Olgu n (%)</b>	<b>Kontrol n (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	26 (40)	22 (55)
Erkek	39 (60)	18 (45)
<b>Geliş Kliniği</b>		
Hemiparetik	14 (21,5)*	----

Hemiplejik	51(78,5)*	----
Toplam	65	42

\*Kolon yüzdesi

Hasta grubunda gelişteki PC ortalaması %93,4±27, PS %89,4±36, A-III %118,0±31, ACA-IgG %22,9±12 ve ACA-IgM %10,2±4,7 olarak bulundu. Kontrol grubunda PC düzeyi ortalaması %99,9±36, PS %91,8±21, A-III %119,2±12, ACA-IgG %18,6±11 ve ACA-IgM %5,5±2 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında PC, PS, A-III, ACA-IgG ve IgM ortalama değerleri bakımından anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarının tromboza eğilim yaratan faktörler açısından karşılaştırılması

	Olgu	Kontrol	t değeri	P değeri
PC, %	93,46 ± 27	99,93 ± 36	0,96	0,34
PS, %	89,40 ± 36	91,85 ± 21	0,31	0,76
A-III, %	118,09 ± 31	119,27 ± 12	0,19	0,86
ACA-IgG, %	22,94 ± 12	18,63 ± 11	1,75	0,08
ACA-IgM, %	10,27 ± 4,7	5,56 ± 2	0,8	0,42

Fakat kategorize edilmiş veriler kullanıldığında kontrol grubuna göre hasta grubunda PS değeri düşük hasta sayısı ve ACA-IgM değerleri yüksek hasta sayısı anlamlı olarak fazla bulundu.

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun sınıflanmış veriler ile tromboza eğilim yaratan faktörler açısından karşılaştırılması

	Olgu, n%	Kontrol, n%	$\chi^2$	p
↓ PC	14/61 23,0	4/40 10,0	1,95	0,16
↓ PS	6/31 19,0	0/27 ---	3,92	0,047
↓ A-III	27/60 45,0	14/39 35,9	0,47	0,49
↑ACA-IgG	16/59 27,0	12/40 30,0	0,007	0,93
↑ACA-IgM	6/59 10,0	0/39 ---	3,22	0,039

Patolojik ACA-IgM değerlerine sahip katılımcılar kadınlarda daha fazla idi. Diğer değerler cinsiyet açısından istatistiksel farklılık göstermedi.

**Tablo 4.** Hasta grubunun cinsiyet göre tromboza eğilim yaratan faktörler açısından karşılaştırılması

	Kadın, n%	Erkek, n%	$\chi^2$	p
↓ PC	4/24 16,7	10/37 27,0	0,88	0,34
↓ PS	1/10 10	5/21 23,0	0,82	0,36
↓ AIII	10/24 41	17/36 47,2	0,17	0,67

↑ACA IgG	7/23 30,4	9/36 25,0	0,20	0,64
↑ACA IgM	5/23 21,7	1/36 2,8	5,52	0,01

Koagülasyon inhibitör proteinlerinin değerleri hemiplejik ve hemiparetik hasta grupları arasında istatistiksel farklılık göstermedi. Fakat hemiplejik hastalarda ortalama değerler hemiparetik hastaların ortalama değerlerinden düşük bulundu. Hastalarda patolojik düşük PC değerlerine sahip hasta sayıları hemiparetik hastalardan anlamlı olarak fazla sayıda bulundu ( $\chi^2=2,99$ ,  $p=0,05$ ).

**Tablo 5.** Hasta grubunun geliş kliniğine göre tromboza eğilim yaratan faktörler açısından karşılaştırılması

	Hemiplejik, n%	Hemiparetik, n%
↓ PC *	5/12 41,7	9/49 18,4
↓ PS	1/5 20	5/26 19,2
↓ AIII	4/12 33,3	23/48 47,9
↑ACA Ig G	3/12 25	13/47 22,7
↑ACA Ig M	1/12 8,3	5/47 10,6

\* $p=0,05$

Öncesinde İKH öyküsü bulunanlarda patolojik A-III ve ACA-IgG değerlerine sahip hasta sayıları anlamlı olmamakla birlikte fazla bulundu.

#### 4. TARTIŞMA

Araştırmamızda kontrol grubuna göre hasta grubunda PS değeri patolojik düşük hasta sayısı ve ACA-IgM değeri patolojik yüksek hasta sayısı anlamlı olarak fazla bulundu. Bu sonuçlar literatürde birçok çalışma ile uyumlu olarak akut dönem SVH'da PS değerinin azalabileceğini desteklemektedir. Ancak bu PS seviyelerindeki düşüş SVH'nın nedeni mi, yoksa SVH'nın sonucu mu; henüz açık bir şekilde belirlenememiştir. Düşük PS'nin trombus formasyonunu kolaylaştırıp kolaylaştırmadığına dair bilgiler de literatürde açıklık kazanmamıştır. PS, C4bBP ve hücre yüzeylerine fosfolipidler ile bağlanır (5). Düşük PS değerlerine sahip hastaların yüksek sıklıkta bulunması iskemik olayların serbest PS seviyesinde rölaf olarak azalmaya ve bu da olasılıkla serbest PS'nin bağlı PS ile etkileşmesine bağlanılmıştır. Bu protein, akut faz reaktanı olarak bilinen kompleman sistemine ait olan C4b BP proteini tarafından taşınmaktadır. Dolayısıyla SVH gibi stres durumlarında akut faz reaktanları olan C4bBP artmaktadır. Bunun sonucunda serbest PS, C4bBP'ye bağlanarak inaktif forma dönüşür ve fonksiyonel PS düzeyi azalır. Böylece tromboz riski de artar (5,14,15). Bundan dolayı erken dönem SVH'da serbest PS seviyesinde düşme trombotik mekanizmanın spesifik aktivasyon belirleyicisi olmaktan daha çok, akut bir olaya karşı gelişen nonspesifik bir cevabı yansıtabilir. Bunu destekleyen bazı deliller vardır; ESR, CRP, fibrinojen ve diğer akut faz reaktanlarında yüksek seviyelerde seyretmesine dayandırılmaktadır. Oysa, Altes ve ark. (16) ise tam tersine akut iskemik SVH'da PS seviyesinde yükselme eğilimi bulmuşlardır. Bunu da yine aynı şekilde C4b BP nin artışına bağlı olarak bağlı-PS miktarında artma ile açıklamışlardır.

Yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan SVH'ların hematolojik bozukluklar sonucu ortaya çıktığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. Akut iskemik SVH'da prokoagülan sistemin



aktivasyonu söz konusu olabilir. Yine de iskemik SVH'lı hastalardaki hematolojik bozukluklar hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Sacco ve ark. (17) 103 ardışık SVH'lı hastanın %20'sin de anormal derece düşük PC, PS, ve A-III seviyeleri bulmuştur, fakat Chancellor ve ark. bu bulguları göstermede başarısız kalmıştır (6). Martinez ve ark. (18) 45 yaş altı akut SVH hastalarında PC, PS, A-III eksikliği insidansının yüksek olduğunu (%18) söylemişlerdir. Altes ve ark. (16) ise bunun aksi sonuçlar bulmuşlar ve literatür ile karşılaştırdıklarında farklı sonuç elde etmelerini hastalarının daha yaşlı olmalarına bağlamışlardır. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 50'nin üstünde idi. Bizim hasta grubumuzda 50 yaşın üstünde hasta olmamasına ve yaş ortalamasının 39 olmasına rağmen ortalama değerler kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmadı.

Çalışma grubunda patolojik değerlere sahip hasta sayılarının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; sadece ACA IgM'de anlamlı olarak kadınlar üstündü. Diğer, parametrelerde anlamlı herhangi bir cinsiyet farkı gözlenmemesine rağmen, patolojik değerler erkeklerde fazla idi.

Araştırmada hemiplejik hastalarda patolojik PC oranının hemiparalik hastalara göre belirgin yüksek olduğu bulundu. Ayrıca, hemiplejik ve hemiparalik gruplar kıyaslandığında ortalama değerler bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte, kliniği hemiplejik düzeyde olan hastaların koagülasyon inhibitör proteinlerinin ortalama değerleri hemiparalik hastaların ortalama değerlerden düşük bulundu. Buna dayanarak akut dönem SVH'da düşük bulunan PC, PS, A-III değerlerinin daha ağır bir klinik tablodan sorumlu olabileceğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak hem antikoagülan hem de profibrinolitik özellikleri bulunan PC, PS, A-III eksikliğinin iskemik serebrovasküler hastalıkların etiyolojisinde önemli bir risk faktörü olabileceğini; yine trombozis mekanizmasında yer alan antikardiyolipin antikollarının da iskemik serebrovasküler hastalıklarda rutinde araştırılması gerektiğini düşünülmektedir. Ayrıca akut dönem SVH'da düşük bulunan PC, PS, A-III değerlerinin daha ağır bir klinik tablodan sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011 Jul;8(3):319-29. doi: 10.1007/s13311-011-0053-1. PMID: 21691873; PMCID: PMC3250269.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18-e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. Epub 2010 Dec 15. Erratum in: *Circulation*. 2011 Feb 15;123(6):e240. Erratum in: *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):e426. PMID: 21160056; PMCID: PMC4418670.

3. Anzola GP, Magoni M, Ascari E, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein C and protein S. *Stroke*. 1993 Oct;24(10):1496-500. doi: 10.1161/01.str.24.10.1496. PMID: 8378953.
4. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology*. 1993 Oct;43(10):2069-73. doi: 10.1212/wnl.43.10.2069. PMID: 8413969.
5. Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke*. 1990 Aug;21(8):1111-21. doi: 10.1161/01.str.21.8.1111. PMID: 2202092.
6. Chancellor AM, Glasgow GL, Ockelford PA, Johns A, Smith J. Etiology, prognosis, and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1989 Apr;20(4):477-82. doi: 10.1161/01.str.20.4.477. PMID: 2494781.
7. Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ Jr. Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke*. 1989 May;20(5):592-7. doi: 10.1161/01.str.20.5.592. PMID: 2718198.
8. Finazzi G, Barbui T. Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thromb Haemost*. 1994 Jan;71(1):15-8. PMID: 8165635.
9. Giovannoni G, Fritz VU. Transient ischemic attacks in younger and older patients. A comparative study of 798 patients in South Africa. *Stroke*. 1993 Jul;24(7):947-53. doi: 10.1161/01.str.24.7.947. PMID: 8322394.
10. Gorelick PB. The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke*. 1989 Dec;20(12):1607-10. doi: 10.1161/01.str.20.12.1607. PMID: 2688193.
11. Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke*. 1983 Jan-Feb;14(1):110-4. doi: 10.1161/01.str.14.1.110. PMID: 6337424.
12. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, Merino J, Sedano C, Martín-Durán R, Alvarez C, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke*. 1993 Jun;24(6):792-5. doi: 10.1161/01.str.24.6.792. PMID: 8506549.
13. Koller RL. Recurrent embolic cerebral infarction and anticoagulation. *Neurology*. 1982 Mar;32(3):283-5. PMID: 7199639.
14. Chamley LW, McKay EJ, Pattison NS. Inhibition of heparin/antithrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: a mechanism for thrombosis. *Thromb Res*. 1993 Jul 15;71(2):103-11. doi: 10.1016/0049-3848(93)90176-o. PMID: 8362374.
15. Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke*. 1990 Aug;21(8):1111-21. doi: 10.1161/01.str.21.8.1111. PMID: 2202092.
16. Altès A, Abellán MT, Mateo J, Avila A, Martí-Vilalta JL, Fontcuberta J. Hemostatic



- disturbances in acute ischemic stroke: a study of 86 patients. *Acta Haematol.* 1995;94(1):10-5. doi: 10.1159/000203964. PMID: 7653207.
17. Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Stroke in the young: incidence and pattern in Benghazi, Libya. *Acta Neurol Scand.* 1986 Apr;73(4):434-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb03301.x. PMID: 3727919.
18. Sacco RL, Owen J, Mohr JP, Tatemichi TK, Grossman BA. Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke.* 1989 Dec;20(12):1657-61. doi: 10.1161/01.str.20.12.1657. PMID: 2531944.
19. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):19-25. doi: 10.1161/01.str.24.1.19. PMID: 8418545.

**EVALUATION OF APPENDECTOMY RESULTS IN THE GERIATRIC PATIENT GROUP**

**Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih EKİCİ**

<https://orcid.org/0000-0002-1247-1139>

Department of General Surgery, Kutahya Health Sciences University, Kutahya

**OBJECTIVE:** Acute appendicitis is the most frequently performed emergency abdominal surgery in general surgery. The lifetime incidence is 7%, 5-10% of patients are in the geriatric age range. We retrospectively evaluated patients with apanectomy in the geriatric age group performed in our clinic.

**MATERIALS AND METHODS:** The records of 33 cases aged 65 years and over who were operated for acute appendicitis between January 2018 and December 2020 were retrospectively reviewed. Two patients were excluded from the study due to missing data. Patients' age, gender, Alvarado, ASA scores, white blood cell, C-reactive protein values, histopathological reports, and number of days of hospital stay were evaluated.

**RESULTS:** 541 patients underwent appendectomy with a preliminary diagnosis of acute appendicitis. Of these patients, 31 patients aged 65 years and older were included in the study. Of the patients, 19 (61.2%) were male and 12 (38.7%) were female. The mean age was 71.4 (range 65-96). Mean C-reactive value is 14.9(5-32), mean leukocyte value is 16400(12000-23000) /mm<sup>3</sup>, Alvarado score is 7 and above in 23 (74.1%) patients, 4- in 8 (25.8%) patients It was calculated as 6. The ASA score was calculated as ASA 3 in 20 (64.5%) patients and ASA 2 in 5 (16.1%) patients. Before the operation, USG was performed in 17 patients, CT in 10 patients, and both USG and CT imaging were performed in 4 patients. Superficial wound infection was observed in 5 (16.1%) patients postoperatively. One patient had ileopsoas abscess due to retrocecal appendicitis. Mortality developed in 1 patient (aged 81 years with DM and heart failure) with a diagnosis of perforated appendicitis. The mean hospital stay was calculated as 7.9 days (4-14). In the histopathological examination, 19 (61.2%) patients were diagnosed with focal acute appendicitis, 5 (16.1%) patients with perforated appendicitis, 6 (19.3%) patients with phlegmonous appendicitis, and 1 (3.2%) patients with mucinous cystadenoma.

**CONCLUSION:** It is more difficult to diagnose appendicitis clinically in geriatric patients compared to other age groups. Additional diseases and increased complication rates due to late diagnosis increase the frequency of morbidity and mortality. Early evaluations with a prediagnosis of appendicitis will contribute to a significant reduction in mortality and morbidity in patients who present with abdominal pain or who have high infection markers, even without abdominal pain, without any source.

**KEYWORDS:** Appendicitis, emergency surgery, geriatric patients

**AMAÇ:** Akut apandisit, genel cerrahide en sık gerçekleştirilen acil abdominal ameliyattır. Yaşam boyu görülme insidansı %7'dir, hastaların %5-10'unu geriatric yaş aralığındadır. Kliniğimizde gerçekleştirilen geriatric yaş grubundaki apandektomi hastalarını retrospektif olarak değerlendirdik.

**GEREÇ VE YÖNTEM:**Ocak 2018- Aralık 2020 tarihleri arasında, akut apandisit tanısı ile opere edilen 65 yaş ve üzeri 33 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi. 2 hasta eksik veri nedeni ile çalışma dışında tutuldu. Hastaların yaşı, cinsiyeti, Alvarado,ASA skorları, beyaz küre, C-reaktif protein değerleri, histopatolojik raporları, hastanede kalış gün sayıları değerlendirildi.

**BULGULAR:**541 hastaya akut apandisit ön tanısı ile apandektomi yapıldı. Bu hastaların 65 yaş ve üzeri olan 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 19'u (%61,2) erkek, 12'ü (%38,7) kadın idi. Yaş ortalaması 71,4 (aralık 65-96) idi. Ortalama C-reaktif değeri 14,9(5-32), ortalama lökosit değeri 16400(12000-23000) /mm<sup>3</sup>, Alvarado skoru 23 (%74,1) hastada 7 ve üzeri, 8 (%25,8) hastada 4-6 arasında olarak hesaplandı. ASA skoru 20(%64,5) hastada ASA 3, 5 (%16,1) hastada ASA 2 olarak hesaplandı. Ameliyat öncesi 17 hastaya USG, 10 hastaya BT, 4 hastaya hem USG hem BT görüntüleme yapıldı. Ameliyat sonrasında 5 (%16,1) hastada yüzeysel yara yeri enfeksiyonu gözlemlendi. 1 hastada retroçekal apandisite bağlı ileopsoas apsesi mevcuttu. 1 perforate apandisit tanılı hastada (DM ve kalp yetmezliği 81 yaş) mortalite gelişti. Ortalama hastanede kalış süresi 7,9 gün (4-14) olarak hesaplandı. Histopatolojik incelemede 19 (% 61,2) hasta fokal akut apandisit, 5(%16,1) hasta perforate apandisit, 6 (%19,3) hasta flegmonöz apandisit, 1(%3,2) hastada musinöz kistadenom tanısı aldı.

**SONUÇ:** Geriatric hastalarda klinik olarak apandisit tanısı koymak diğer yaş gruplarına kıyasla daha zor olmaktadır. Ek hastalılar ve geç tanıya bağlı artan komplikasyon oranları

morbidite ve mortalite sıklığını artırmaktadır. Karın ağrısı ile başvuran veya karın ağrısı olmasa bile kaynak bulunmaksızın enfeksiyon belirteçleri yüksek olan hastalarda apandisit ön tanısı ile erken dönemde yapılacak değerlendirmeler mortalite ve morbidite de ciddi azalmaya katkı sunacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Apandisit, acil cerrahi, geriatric hasta grubu

**MEME KANSERİ HÜCRE HATTINDA KAFEİK ASİT FENETİL ESTER VE  
ERUFOSİNİN SİNERJİSTİK ANTI-KANSER ETKİLERİ**

SYNERGISTIC ANTI-CANCER EFFECTS OF CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER  
AND ERUFOSINE IN BREAST CANCER CELL LINE

**Arya LAL ERKİLİNÇOĞLU**

Lisans Öğrencisi, Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü,  
ORCID ID: 0000-0003-1231-0252 (Sorumlu Yazar)

**Fikrettin ŞAHİN**

Prof. Dr., Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü,  
ORCID ID: 0000-0002-7208-8967

**Ezgi AVŞAR ABDİK**

Dr., Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü,  
ORCID ID: 0000-0003-0132-3234

**ÖZET**

Meme kanseri, kadınlarda ikinci en çok görülen ölüm nedenlerinden biridir. Dünyada her yıl 2 milyondan fazla insana meme kanseri teşhisi konulmaktadır. Meme kanseri tedavisi için çeşitli klinik ve terapötik stratejiler mevcuttur. Ancak bu stratejiler tüm meme kanseri türleri için etkili değildir. Bu nedenle, yeni hedefe yönelik ilaç tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Kafeik asit fenetil ester (KAFE), bal kovanı propolisinde bulunan ve anti-kanser, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip doğal bir üründür. Akt inhibitörü Erufosin (ErPC3) yeni bir alkilfosfokolindir ve proapoptotik ve sitotoksik aktiviteler gösterir. Bu çalışmada, KAFE ile ErPC3 kombinasyonunun meme kanseri hücre dizisi T-47D'de apoptoz üzerindeki etkileri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisinin etkileri, hücre canlılığı, Annexin V, hücre döngüsü ve qRT-PCR analizi kullanılarak değerlendirildi. Hücre canlılığı analizinde, KAFE ve ErPC3 kombinasyonu hücre canlılığını 41,89'a düşürürken, tek başına KAFE (50 µM) ve ErPC3 (50 µM) hücre canlılığını sırasıyla %80,5 ve %70,7'ye düşürdü. Ek olarak, kombinasyon tedavisi, tek başına ilaç uygulamaları ile karşılaştırıldığında, apoptotik hücre oranını ve G0/G1 fazındaki hücre sayısını önemli ölçüde artırdı. qRT-PCR analizinde, tek başına ilaç uygulamaları ile karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi uygulanan grupta Akt ve NFκB ekspresyon seviyeleri belirgin şekilde azaldı ve Kaspaz 3 seviyesi önemli ölçüde arttı.

Bulgularımız, KAFE ve ErPC3 kombinasyonunun meme kanseri tedavisi için yeni bir terapötik potansiyele sahip olduğuna dair umut veren *in vitro* kanıtlar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: KAFE, ErPC3, Hedefe yönelik ilaç tedavisi, Meme kanseri

## ABSTRACT

Breast cancer is the second leading cause of death in women. More than 2 million people are diagnosed with breast cancer each year in the world. Several clinical and therapeutic strategies exist for the treatment of breast cancer. However, these strategies are not efficient for all breast cancer types. Thereby, novel targeted drug therapy strategies are needed. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) is a natural product which is found in honey hive propolis and has anti-cancer, anti-oxidant and anti-inflammatory properties. The Akt inhibitor Erufosine (ErPC3) is a novel alkylphosphocholine and shows pro-apoptotic and cytotoxic activities. In the present study, CAPE and ErPC3 combination was evaluated in breast cancer cell line T-47D in terms of their effects on apoptosis *in vitro*. The effects of the combination treatment was assessed by using Cell viability, Annexin V, Cell cycle and qRT-PCR analysis. In cell viability analysis, CAPE and ErPC3 combination decreased the cell viability to 41.89 whereas CAPE (50  $\mu$ M) and ErPC3 (50  $\mu$ M) alone decreased the viability to 80.5 % and 70.7 %, respectively. In addition, combination treatment significantly increased apoptotic cell ratio and the number of cells in G0/G1 phase compared to drugs alone. In qRT-PCR analysis, Akt and NF $\kappa$ B expression levels were markedly decreased while Caspase 3 level was significantly increased in combination-treated group compared to drugs alone. Our findings provide *in vitro* evidence that CAPE and ErPC3 combination has the potential to be a new therapeutic strategy for the treatment of breast cancer.

Keywords: CAPE, Erufosine, Targeted drug therapy, Breast cancer

**FAILURE PREVENTION IN MASS-VACCINATION PROGRAMS**

**Shahryar Sorooshian**

Department of Business Administration, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

As mass-vaccination efforts against coronavirus disease 2019 (Covid-19) begin across the world in which many individuals get vaccinated in a short time period. Experiences with influenza vaccine, N1H1, polio, measles, and other diseases in the past prepared us for better vaccination program management, as failure in this program is costly to human life. For this study, a mini-literature evaluation was conducted to identify failure risks of the program based on previous experiences. A cause and effect diagram is presented to visualize the literature analysis. Now, it is important to learn from experiences as well as utilizing a monitoring system in place during the mass-vaccination programs. Infectious diseases look to be a public health concern that will never truly go away, so documenting the experience of COVID-19 experiences will also benefit future vaccination programs.

**Keywords:** Vaccination programs, Risk, literature review.



**HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA YORGUNLUK VE ETKİLEYEN  
FAKTÖRLER**

**FATIGUE AND FACTORS AFFECTING FATIGUE IN PATIENTS RECEIVING  
HEMODIALYSIS TREATMENT**

**Safiye YANMIŞ**

Res. Assist. Dr., Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Health Sciences.  
orcid.org/0000-0002-9095-4048  
(Sorumlu Yazar)

**Gülcan BAHÇECİOĞLU TURAN**

Assist. Prof. Dr., Fırat University, Faculty of Health Sciences.  
orcid.org/0000-0002-0061-9490

**Fatma GÜNDÜZ ORUÇ**

Res. Assist. Dr., Giresun University, Faculty of Health Sciences  
orcid.org/0000-0003-3650-1926

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışma, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yorgunluk ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

**Yöntem:** Nicel araştırma desenlerinde tanımlayıcı türde olan araştırma, 5 Nisan - 20 Mayıs 2021 tarihleri arasında 18 yaşın üstünde olan, en az 6 aydır hemodiyaliz tedavisi alan, sözel iletişim engeli olmayan, tanılanmış psikiyatrik rahatsızlığı olmayan, bilişsel bir problemi olmayan ve araştırmaya katılmaya gönüllü 88 hemodiyaliz tedavisi alan hasta ile gerçekleştirildi. Veriler, yüz yüze görüşme yöntemiyle “Hasta Bilgi Formu”, “Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (YŞÖ)” kullanılarak toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde, frekans, yüzde hesapları ortalama, standart sapma, bağımsız gruplarda t testi, One-way ANOVA testi ve Pearson Korelasyon kullanıldı.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalamasının  $56.68 \pm 13.78$ , hemodiyaliz tedavisi alma süresinin  $6.54 \pm 5.88$  olduğu belirlendi. Hastaların %63.6’ının erkek, %79.5’inin evli, %63.6’ının ilköğretim mezunu, %100’ünün sosyal güvencesinin olduğu, %54.5’inin gelir düzeyinin orta olduğu, %12.5’inin sigara kullandığı, %85.2’inin ilaçlarını düzenli kullandığı, %87.5’inin haftada üç kez hemodiyaliz tedavisi aldığı, %77.3’ünün hastalığına ek kronik hastalığı olduğu saptandı. Araştırmada, hastaların yorgunluk puan ortalamalarının  $32.12 \pm 7.38$  olduğu bulundu. Buna hastaların yorgunluk düzeylerinin orta olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların YŞÖ puan ortalamaları ile yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, gelir düzeyi, sigara kullanma durumu, ilaçlarını düzenli kullanma durumu, hemodiyaliz tedavisi alma süresi, haftalık hemodiyalize girme sıklığı ve hastalığına ek kronik hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Araştırmada hemodiyaliz tedavisi alan hastaların yorgunluk düzeyi orta olarak bulunmuştur. Yorgunluk semptomunun hemodiyaliz tedavisi alan hastaları olumsuz yönde etkilemesini önlemek amacıyla, hemşireler tarafından yorgunluğun objektif ölçüm araçlarıyla değerlendirilmesi ve bireye uygun hemşirelik girişimlerinin planlanması önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimler:** Hemodiyaliz, Hemşire, Kronik Böbrek yetmezliği, Yorgunluk.

## ABSTRACT

**Aim:** This study was conducted to find out fatigue and the factors affecting fatigue in patients receiving hemodialysis treatment.

**Method:** The present descriptive study was conducted between April 5 and May 20, 2021 with 88 patients receiving hemodialysis treatment who were older than 18 years of age, who had been receiving hemodialysis treatment at least for 6 months, who did not have a verbal communication restraint, who did not have a diagnosed psychiatric disease or cognitive problem and who volunteered to participate in the study. The data were collected with online interview method by using "Patient Information Form" and "Fatigue Severity Scale (FSS)". Frequency, percentage, mean, standard deviation, independent groups t test, One-way ANOVA test and Pearson correlation were used to evaluate the data.

**Results:** Mean age of the patients in the study was found as  $56.68 \pm 13.78$  years, while mean duration of receiving hemodialysis treatment was found as  $6.54 \pm 5.88$  years. It was found that 63.6% of the patients were male, 79.5% were married, 63.6% were graduates of primary education, 100% had social security, 54.5% had moderate level of income, 12.5% were smokers, 85.2% used their medication regularly, 87.5% received hemodialysis treatment three times a week and 77.3% had a comorbid chronic disease. In the study, mean fatigue scores of the patients was found as  $32.12 \pm 7.38$ . No statistical significance was found between the patients' FSS mean scores and their age, gender, marital status, level of education, level of income, state of smoking, state of using medication regularly, duration of receiving hemodialysis treatment, weekly frequency of receiving hemodialysis and presence of comorbid chronic disease ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** In the study, patients who received hemodialysis treatment were found to have moderate level of fatigue. In order to prevent the symptom of fatigue from affecting patients receiving hemodialysis treatment negatively, it is important for nurses to evaluate fatigue with objective measurement instruments and to plan nursing interventions suitable for the individual.

**Key Words:** Chronic renal failure, Fatigue, Hemodialysis, Nurse.

## GİRİŞ

Yorgunluk, sürekli halsizlik hissiyle karakterize olan, fiziksel, zihinsel problemlerin veya her ikisinin bir kombinasyonu olarak ortaya çıkan bir durumdur (BetterHealth, 2020). Yorgunluk, her yaştan bireyi etkilemesi, sıklıkla görülmesi ve günlük yaşam aktivitelerinin çoğunluğunu olumsuz yönde değiştirmesi nedeniyle önemli bir semptomdur (Azak & Altundağ Dünder, 2012). Kronik hastalıkların birçoğunda olduğu gibi, kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda da yorgunluk önemli bir semptomdur. KBY' de sıvı-elektrolit dengesizlikleri, hematopoetik, metabolik ve endokrin fonksiyonların bozukluğu nedeniyle hasta grubu önemli ölçüde yorgunluk yaşayabilmektedir (Turgay, Tatal, & Sezer, 2018). Bunun sonucunda, bu hastalarda biyolojik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkmakta,

sosyal ilişkiler ve mesleki yaşam olumsuz yönde etkilenmektedir (Durmaz Akyol, 2016; Yıldırım Usta, Yasemin., Demir, 2014). KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi alan hastalar, yorgunluğu, içinde buldukları en sıkıntılı semptomlardan biri olarak tanımlamaktadır (Tuna, Ovayolu, & Kes, 2018). Literatürde hemodiyaliz hastalarında yorgunluk prevalansının %60-97 arasında değişmekte olduğu bildirilmektedir (Turgay et al., 2018; Zyga et al., 2015). Akgöz ve Arslan (Akgöz & Arslan, 2017) tarafından yapılan hemodiyaliz hastalarında yaşanan semptomların değerlendirildiği çalışmada hastalar tarafından en çok deneyimlenen ilk üç semptomun %74.3 yorgun hissetme veya enerjide azalma, %62.9 baş ağrısı, %61 kemik veya eklem ağrısı olduğu bulunmuştur. Görüş ve arkadaşlarının (Görüş, Ceyhan, Taşcı, & Doğan, 2016) tarafından yapılan çalışmada ise en sık görülen semptomlar; %85.5 yorgunluk ve enerji eksikliği, %59.6 kas krampları, %52.8 uykuya dalmada güçlük olarak belirlenmiştir.

Yorgunluk; bireyin mesleki yaşamını, günlük yaşam aktivitelerini, aile ve arkadaşlarıyla olan ilişkilerini, cinsel yaşamlarını ve tedavi periyodunu olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Bunun sıra hastaların fiziksel açıdan yeterliliklerini azaltarak, daha fazla bağımlı hale getirmekte, hasta ve ailesini ekonomik anlamda olumsuz yönde etkilemekte ve yaşam kalitesini azaltmaktadır (Durmaz Akyol, 2016; Yong et al., 2009). Bu açıdan düşünüldüğünde hemodiyaliz tedavisi alan hastaların yorgunluk düzeylerinin değerlendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Yorgunluk, sinsiz, görünmez doğası nedeniyle sağlık profesyonelleri tarafından yeterince değerlendirilememekte ve tedavi edilememektedir (Azak & Altundağ Dündar, 2012; Jhamb et al., 2009). Sağlık profesyonelleri, hemodiyaliz tedavisi alan hastaların deneyimlediği yorgunluk semptomunun onların günlük yaşam aktivitelerini sınırlandırmasını önlemek için, yorgunluğu değerlendirmeli, izlemeli ve uygun aktivite planlaması ile hastaların bu semptomla etkili bir şekilde baş etmesinde yardımcı olmalıdır (Senol Celik, Kapucu, Tuna, & Akkus, 2010). Bu nedenle çalışma, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yorgunluk ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

## **YÖNTEM**

### **Araştırmanın Modeli**

Bu araştırma nicel araştırma desenlerinde tanımlayıcı türde bir araştırmadır.

### **Araştırmanın Evren ve Örneklemi**

Bu çalışmanın evrenini, 5 Nisan - 20 Mayıs 2021 tarihleri arasında Fırat üniversitesi hastanesi Diyaliz ünitesinde hemodiyaliz tedavisi alan hastalar oluşturdu. Araştırmanın örneklemini ise,

bu tarihler arasında araştırma kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 88 hasta oluşturdu.

### **Örnekleme alınma kriterleri**

- 18 yaşın üstünde olmak,
- En az 6 aydır hemodiyaliz tedavisi alıyor olmak,
- Sözel iletişim engeli (işitme ve konuşma) olmamak,
- Tanılanmış psikiyatrik rahatsızlığı olmamak,
- Bilişsel bir problemi olmamak.

### **Verilerin toplanması**

Araştırmanın verileri, Hasta Bilgi formu ve Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ile toplandı. Çalışmaya başlamadan önce hastalara çalışmanın amacı açıklandı. Hastalar, çalışmaya katılımın gönüllülük esasına dayandığı, verdikleri cevapların tamamen gizli tutulacağı ve kimliklerini açık edici davranışlardan kaçınılacağı konusunda bilgilendirildi. Hastalara araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemiyle formlar uygulandı. Hastaların verdiği cevaplar kayıt altına alındı.

### **Veri Toplama Araçları**

Araştırmanın verileri, Hasta Bilgi formu ve Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) kullanılarak toplandı.

### **Hasta Bilgi Formu**

Formda hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, hastalık süresi vb. durumların sorgulandığı 11 soru bulunmaktadır.

### **Yorgunluk Şiddet Ölçeği**

Ölçek Krupp ve arkadaşları (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989) tarafından geliştirilmiş ve Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Armutlu ve arkadaşları (Armutlu et al., 2007) tarafından yapılmıştır. Ölçekte, bireylerin yorgunluk semptomlarının şiddetini ölçen dokuz soru bulunmaktadır. Her bir madde 1-7 arası puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 9, en yüksek puan ise 63' tür. Toplam puanın yüksek olması yorgunluk şiddetinin arttığını göstermektedir. Ölçek toplamının Cronbach's alpha değeri 0.89 olarak bulunmuştur (Armutlu et al., 2007). Bu çalışmada, ölçeğin Cronbach's alpha katsayısı 0.83 olarak saptandı.

### **Araştırmanın Etik Yönü**

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi' nin etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Araştırmayı yapılabilmek için bir XXX Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan (31/03/2021 tarihli 04/13 sayılı) izin alındı. Gönüllü katılımcılar çalışmaya dahil edilmiş ve kişisel kimlik bilgileri gizli tutuldu.

### Verilerin analizi

Araştırmada elde edilen verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sosyodemografik özellikler ve ölçek puan ortalamalarının çözümlenmesinde frekans, aritmetik ortalama, standart sapma ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiklerden faydalandı. Veriler normal dağılıma uyduğu için; parametrik testlerden iki bağımsız değişken için bağımsız guruplarda t testi, ikiden fazla bağımsız değişken için ANOVA testi kullanıldı. İlişki analizleri için Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Ölçeğin iç tutarlılık katsayılarını belirlemek için Cronbach alfa testi uygulandı. Veriler %95 güven aralığında anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  alınarak değerlendirildi.

### BULGULAR

**Tablo 1. Araştırmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri**

Özellikler		$\bar{X} \pm S.S.$	
Yaş		56.68±13.78	
Hemodiyaliz süresi		6.54±5.88	
		s	%
Cinsiyet	Kadın	32	36.4
	Erkek	56	63.6
Medeni Durum	Evli	70	79.5
	Bekar	18	20.5
Eğitim Durumu	Okur yazar	18	20.5
	İlköğretim	56	63.6
	Lise	14	15.9
Gelir Durumu	İyi	18	20.5
	Orta	48	54.5
	Kötü	22	25.0
Sosyal Güvence	Var	88	100
Sigara Kullanma Durumu	Evet	11	12.5
	Hayır	77	87.5
İlaçlarını düzenli alma	Evet	75	85.2
	Hayır	13	14.8
Haftalık hemodiyalize girme sıklığı	2 kez	11	12.5
	3 kez	77	87.5
Hastalığına ek kronik hastalık varlığı	Evet	68	77.3
	Hayır	20	22.7

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalamasının  $56.68 \pm 13.78$ , hemodiyaliz tedavisi alma süresinin  $6.54 \pm 5.88$  olduğu belirlendi. Hastaların %63.6' sının erkek, %79.5' inin evli, %63.6' sının ilköğretim mezunu, %54.5' inin gelir düzeyinin orta olduğu, %100' ünün sosyal güvencesinin olduğu, %12.5' inin sigara kullandığı, %85.2' sinin ilaçlarını düzenli kullandığı, %87.5' inin haftada üç kez hemodiyaliz tedavisi aldığı, %77.3' ünün hastalığına ek kronik hastalığı olduğu saptandı (Tablo 1).

**Tablo 2. Yorgunluk Şiddeti Ölçeğinin Puan Ortalaması**

Ölçek	$\bar{X}$	S.S	Min.	Max.
YŞÖ Toplam	32.12	7.38	20	45

Hastaların yorgunluk puan ortalamalarının  $32.12 \pm 7.38$  olduğu ve ölçekten alınan puanların 20 ile 45 arasında değişim gösterdiği saptandı (Tablo 2). Buna göre hastaların yorgunluk düzeylerinin orta olduğu sonucuna varılmıştır.

**Tablo 3. Araştırmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ile Yorgunluk Şiddeti Ölçeği Puan Ortalamasının Karşılaştırılması**

Özellikler		YŞÖ Toplam
Yaş		r=0.141 p=0.191
Hemodiyaliz Süresi		r=0.161 p=0.133
Cinsiyet	Kadın	31.31±6.32
	Erkek	32.58±7.94
t/p		t=-0.828 p=0.410
Medeni Durum	Evli	32.30±7.18
	Bekar	31.44±8.29
t/p		t=-0.436 p=0.664
Eğitim Durumu	Okur yazar	30.94±7.76
	İlköğretim	32.33±6.41
	Lise	36.14±6.82
F/p		F=2.595 p=0.081
Gelir Düzeyi	İyi	33.83±9.29
	Orta	31.50±7.18
	Kötü	30.27±7.59
F/p		F=1.198 p=0.307
Sigara Kullanma Durumu	Evet	30.00±6.48
	Hayır	32.42±7.49
t/p		t=-1.021 p=0.310
İlaçlarını düzenli alma	Evet	31.84±7.26
	Hayır	33.76±8.14
t/p		t=-0.868 p=0.388
Haftalık hemodiyalize girme sıklığı	2 kez	28.60±7.33
	3 kez	32.57±7.36

t/p		t=-1.605	p=0.112
<b>Hastalığına ek kronik hastalık varlığı</b>	Evet	32.95±7.48	
	Hayır	32.70±7.19	
t/p		t=-0.394	p=0.694

r = Pearson Korelasyon Testi  
F = One-Way ANOVA Testi  
t = Bağımsız Gruplarda t Testi  
p= Anlamlılık Düzeyi

Çalışmaya katılan hastaların YŞÖ puan ortalamaları ile yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, gelir düzeyi, sigara kullanma durumu, ilaçlarını düzenli kullanma durumu, hemodiyaliz tedavisi alma süresi, haftalık hemodiyalize girme sıklığı ve hastalığına ek kronik hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Hastaların yorgunluk puan ortalamalarının  $32.12\pm 7.38$  olduğu belirlenmiştir. Buna göre hastaların yorgunluk düzeylerinin orta olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların YŞÖ puan ortalamaları ile yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, gelir düzeyi, sigara kullanma durumu, ilaçlarını düzenli kullanma durumu, hemodiyaliz tedavisi alma süresi, haftalık hemodiyalize girme sıklığı ve hastalığına ek kronik hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ). Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada, kontrol grubundaki hastaların YŞÖ toplam puan ortalamasının  $55.62\pm 3.07$ , müdahale grubundaki hastaların YŞÖ toplam puan ortalamasının ise  $54.78\pm 6.39$  olduğu belirlenmiştir. Buna göre hastaların yorgunluk düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur (Gülçek, 2020). YŞÖ kullanılarak hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise hastaların yorgunluk düzeylerinin orta olduğu tespit edilmiştir (Aktürk & Gul, 2019).

## SONUÇ

Araştırmada hemodiyaliz tedavisi alan hastaların yorgunluk düzeyi orta olarak bulunmuştur. Yorgunluk KBY hastaları tarafından içinde buldukları en sıkıntılı durum olarak tanımlanmasına karşın, sağlık hemşire-hasta iletişiminde fazla ortaya konulmayan subjektif bir semptomdur. Yorgunluk semptom yönetiminin önemli bir parçası olması nedeniyle hemşirelerin yorgunluğu anlamaları ve buna yönelik önlem almaları kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, yorgunluk semptomunun hemodiyaliz tedavisi alan hastaları olumsuz yönde etkilemesini önlemek amacıyla, hemşireler tarafından yorgunluğun objektif ölçüm araçlarıyla değerlendirilmesi ve bireye uygun hemşirelik girişimlerinin planlanması önem taşımaktadır.



**KAYNAKLAR**

- Akgöz, N., & Arslan, S. (2017). Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Yaşanan Semptomların İncelenmesi. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 12(1), 20–28. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hemsire/issue/31999/349913>
- Akturk, U., & Gul, E. (2019). Investigation of Fatigue in Hemodialysis Patients, Severity and Influencing Factors. *Turkish Journal of Nephrology*, 28(3), 197–201. <https://doi.org/10.5152/turkjnephrol.2019.3433>
- Armutlu, K., Cetisli Korkmaz, N., Keser, I., Sumbuloglu, V., Irem Akbiyik, D., Guney, Z., & Karabudak, R. (2007). The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International Journal of Rehabilitation Research*, 30(1), 81–85. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e3280146ec4>
- Azak, A., & Altundağ Dünder, S. (2012). Acute Fatigue Syndrome and Affecting Factors in Patients on Hemodialysis Due to Chronic Renal Failure. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 32(6), 1623–1629. <https://doi.org/10.5336/medsci.2011-27205>
- BetterHealth. (2020). Fatigue. Retrieved May 20, 2021, from <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/fatigue>
- Durmaz Akyol, A. (2016). Hemodiyaliz Hastalarında Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 1, 17–33.
- Göriş, S., Ceyhan, Ö., Taşcı, S., & Doğan, N. (2016). Do Symptoms Related to Hemodialysis Affect Marital Adjustment? *Sexuality and Disability*, 34(1), 63–73. <https://doi.org/10.1007/s11195-016-9428-x>
- Gülçek, E. (2020). *Hemodiyaliz Hastalarında Müzik Terapisinin Yorgunluk ve Anksiyete Düzeylerine Etkisi*. İnönü Üniversitesi.
- Jhamb, M., Argyropoulos, C., Steel, J. L., Plantinga, L., Wu, A. W., Fink, N. E., ... Unruh, M. L. (2009). Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 4(11), 1779–1786. <https://doi.org/10.2215/CJN.00190109>
- Krupp, L., LaRocca, N., Muir-Nash, J., & Steinberg. (1989). *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. 46(10), 1121–1123.
- Senol Celik, S., Kapucu, S., Tuna, Z., & Akkus, Y. (2010). Views and attitudes of nursing students towards ageing and older patients. *Australian Journal of Advanced Nursing*, 27(4), 24–30.

- Tuna, D., Ovayolu, N., & Kes, D. (2018). Hemodiyaliz Hastalarında Sık Karşılaşılan Problemler ve Çözüm Önerileri. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, Vol. 13, pp. 17–25. Harzemşah sok. Eskişehir apt.No:25/7 34381 Şişli/İstanbul: Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireleri Derneği.
- Turgay, G., Tural, E., & Sezer, S. (2018). Restless Legs Syndrome, Sleep Quality and Fatigue in Hemodialysis Patients. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(2), 196–203. <https://doi.org/10.5262/tndt.2018.3095>
- Yıldırım Usta, Yasemin., Demir, Y. (2014). Hemodiyaliz hastalarında yorgunluğa etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 8(1), 21–27.
- Yong, D. S. P., Kwok, A. O. L., Wong, D. M. L., Suen, M. H. P., Chen, W. T., & Tse, D. M. W. (2009). Symptom burden and quality of life in end-stage renal disease: a study of 179 patients on dialysis and palliative care. *Palliative Medicine*, 23(2), 111–119. <https://doi.org/10.1177/0269216308101099>
- Zyga, S., Alikari, V., Sachlas, A., Fradelos, E. C., Stathoulis, J., Panoutsopoulos, G., ... Lavdaniti, M. (2015). Assessment of Fatigue in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Prevalence and Associated Factors. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 69(6), 376–380. <https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.376-380>

**HASTANE ÖNCESİ ACIL SAĞLIK HİZMETLERİNDE ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELİNİN PANDEMİ SÜRECİNDE COVID-19 (SARS-CoV-2) ENFEKSİYON ALGORİTMASI VE KİŞİSEL KORUYUCU EKİPMAN KULLANIMI HAKKINDA BİLGİ VE TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

EVALUATING THE KNOWLEDGE AND ATTITUDES OF HEALTHCARE PROFESSIONALS WORKING IN PRE-HOSPITAL EMERGENCY HEALTH SERVICES ABOUT THE COVID-19 (SARS-CoV-2) INFECTION ALGORITHM AND THE USE OF PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT DURING THE PANDEMIC PROCESS

**Fatma SÖZEN ÖZMEN**

(Sorumlu Yazar)

Yüksek Lisans Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı

ORCID NO: 0000-0001-8620-356X

**Hasan KARA**

Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Bölümü

ORCID NO: 0000-0002-3839-7651

**Özet**

Covid-19 enfeksiyonu dünya çapında sağlık hizmetlerini büyük ölçüde etkilemiş, sağlık kaynaklarına olan talepte benzeri görülmemiş bir artışa neden olmuş ve kişisel koruyucu ekipman ihtiyacını ve önemini artırmıştır. Çalışmamızda Konya İl Sağlık Müdürlüğü, Acil Sağlık Hizmetleri, Komuta Kontrol Merkezi ve Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonlarında görev yapan sağlık personelinin bilgi ve tutumları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tarama araştırma modellerinden biri olan kesitsel araştırma modeli kullanılmıştır. Veriler, 410 gönüllü katılımcıya araştırmanın amacı anlatıldıktan sonra yüz yüze anket tekniği kullanılarak toplanmıştır.

Hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinde görev yapan sağlık personelinin yaşına göre semptom görülme sıklığı incelenmiştir. Personelin yaşına göre belirtilerin toplamının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Yaşa göre semptomlardaki farklılıklar incelendiğinde, 40 yaş üstü personelde Covid-19 enfeksiyonu olduğunda semptomların daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Yaşın artmasıyla semptomların görülme sıklığının ise arttığı gözlenmiştir.

Personelin ünvan gruplarına göre kişisel koruyucu donanım kullanım bilgisini ölçen sorulara verilen toplam doğru cevap ortalamaları arasında kişisel koruyucu donanım kullanım bilgileri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, kişisel koruyucu ekipman, hastane öncesi acil sağlık hizmetleri

**Abstract**

The Covid-19 infection has greatly affected healthcare worldwide, causing an unprecedented increase in the demand for healthcare resources and increasing the need and importance of personal protective equipment. In our study, the knowledge and attitudes of the health personnel working in Konya Provincial Health Directorate, Emergency Health Services, Command Control Center and Emergency Health Services Stations were evaluated.

The cross-sectional research model, one of the survey research models, was used in our work. The data were collected using face-to-face survey technique after explaining the purpose of the research to 410 volunteer participants.

The incidence of symptoms according to the age of the health personnel working in the pre-hospital emergency health services was examined. It was observed that there was a statistically significant difference between the averages of the sum of symptoms according to the age of the personnel. When the differences in symptoms according to age were examined, it was observed that the symptoms were more common when the personnel over 40 years old had Covid-19 infection. It was observed that the incidence of symptoms increased with increasing age.

When the knowledge of the use of personal protective equipment examined, it was observed that there was no statistically significant difference between the total correct answer averages given to the questions measuring the knowledge of personal protective equipment use according to the title groups of the personnel.

**Keywords:** Covid-19, personal protective equipment, prehospital emergency health services

**FENNELL EVRE ENVANTERİ’NİN KRONİK SAĞLIK KOŞULLARI İÇİN  
TÜRKÇE UYARLAMASI**

**TURKISH ADAPTATION OF FENNELL PHASE INVENTORY FOR CHRONIC  
HEALTH CONDITIONS**

**Didem ACAR**

Arş. Gör., Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji, Bursa, Türkiye,  
(Sorumlu yazar)

**Özlem SERTEL BERK**

Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Psikoloji, İstanbul, Türkiye,

**ÖZET**

Kronik hastalıklara uyumu sonuç değil süreç olarak ele alan Fennell Dört Evre Modeli bireylerin hastalık deneyimleriyle uzlaşmak için kriz, stabilizasyon, çözülme ve bütünleşme evrelerinden geçtiklerini ileri sürmektedir (Jason ve ark., 1999). Bu evrelerin belirlenmesinde “Fennell Evre Envanteri’nden (FEE)” faydalanılmaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, FEE’yi Türkçeye uyarlamak ve psikometrik özelliklerini incelemektir. Çalışmanın örneklemini farklı kronik fiziksel hastalığa (örn. diyabet, romatoid artirit) sahip 170 (143 kadın, 27 erkek) katılımcıdan oluşmuştur. Katılımcılar çeviri-geri çeviri yöntemi ile Türkçe’ye uyarlanmış envanterin yanı sıra sosyo-demografik form, Üst Biliş-30 Ölçeği ve Kısa Form-36’yı doldurmuşlardır. Uyarlama sonrası elde edilen 17 maddelik formun temel bileşenler faktör analizi, modelle tutarlı olarak 3 evreye işaret etmiş ve bu üç faktörlü model varyansın %44.35’ini açıklamıştır. Bir araya gelen maddelerin ilişkilene sebepleri üzerinden kriz (17, 3, 7, 1, 9, 6, 4. maddeler), stabilizasyon (18, 2, 14, 11, 10. maddeler), bütünleşme (16, 12, 20, 15, 19. maddeler) evreleri belirlenmiştir. İç tutarlılık tüm ölçek için  $\alpha = .76$ , kriz için  $\alpha = .65$ , stabilizasyon için  $\alpha = .76$ , bütünleşme için  $\alpha = .64$  olarak hesaplanmıştır. Tek yönlü ANOVA sonuçları ise, sağlık sonuçlarının evrelere göre farklılaştığını, üst bilişlerde ise evrelere göre bir farklılık olmadığını göstermiştir.

Sonuçlar FEE’nin farklı kronik hastalıklarda kullanılabilir geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğuna işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hastalıklar, Hastalık evreleri, Sağlık sonuçları, Üst bilişler, Psikometri

**ABSTRACT**

The Fennell Four Phase Model, which considers adaptation to chronic illness as a process, not a result, suggests that individuals go through the stages of crisis, stabilization, resolution and integration in order to adapt their illness experiences (Jason et al. 1999). Fennell Phase Inventory (FPI) is use to define these phases.

The main aim of this study is to adapt Fennell Phase Inventory (FPI, Jason et al., 1999) to Turkish and investigate the psychometric properties. The sample consisted of 170 patients (143 women, 27 men) with different chronic illness (e.g. diabetes, romatoid arthrit). Participants

completed a socio-demographic form, FPI, Short Form-36 and Metacognition Scale-30 as well as the inventory that was adapted to Turkish by translation-back translation method. The principal components factor analysis of the 17-item form which is adapted, pointed to 3 phases consistently with the model, and this three-factor model explained 44.35% of the variance. Crisis (17, 3, 7, 1, 9, 6, 4th items), stabilization (18, 2, 14, 11, 10th items), integration (16, 12, 20, 15, 19th items) phases were determined. Internal consistency was calculated as  $\alpha = .76$  for total scale,  $\alpha = .65$  for crisis,  $\alpha = .76$  for stabilization, and  $\alpha = .64$  for integration. One-way ANOVA results showed that there was difference in health outcomes according to phases, but there was no difference in metacognitions.

The results indicate that FPI is a valid and reliable measurement tool that can be used in different chronic illness.

**Key words:** Chronic illness, Illness phases, Health outcomes, Metacognition, Psychometry

**FETAL KARDİYAK MÜDAHELELER (FETAL KARDİYAK STENOZ  
DİLATASYONU)**

FETAL CARDIAC INTERVENTIONS (DILATATION OF FETAL CARDIAC STENOSIS)

**Dr. Barış SEVER**

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı,  
Perinatoloji bölümü

ORCID NO: 0000-0002-9690-8819

**Özet:**

Fetal kardiyak anomaliler, santral sinir sistemi anomalilerinden sonra en sık görülen 2. malformasyon tipidir. Kalpte görülebilen anomaliler çok fazla sayıdadır ve fetal kardiyak muayene, daha intrauterin dönemde ayrıntılı bir şekilde yapılmalıdır. Geçmiş yıllarda, özellikle kardiyak anomalilerde yönetim şekli izlem şeklindeydi. Özellikle yaşamla bağdaşmayan anomali tiplerinde terminasyon tek seçenek olarak kullanılmaktaydı. Ancak günümüzde, halen sınırlı olsa, belli başlı fetal kardiyak anomalilerde tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır. Fetal kardiyak müdahaleler olarak adlandırılan bu işlemlerin yapılabilmesi için belli koşullar gerekmektedir. Özellikle aort stenozlarında, dilatasyon tedavisi umut vaat eden bir tedavi şeklidir. Aort stenozu erken haftalarda tespit edilirse fetal kardiyak müdahale bir seçenek olarak hastaya söylenmelidir. Özellikle erken haftalarda ortaya çıkan aort stenozunda, sekonder olarak sol ventrikülde yetersizlik durumları ortaya çıkabilmektedir. Bu yetersizlik durumları da sonuç olarak fetal sol hipoplastik kalp durumuna neden olabilmektedir. Sol hipoplastik kalp durumu gelişmeden önce aortik stenoz dilate edilebilirse, yenidoğanın yaşamda kalım ihtimali artacaktır. Sol hipoplastik kalp durumu geliştikten sonra, geri dönüşü olmayan bir durumdur ve yenidoğanda ciddi morbidite-mortalite oranları söz konusudur. Her ne kadar elde edilen sonuçlar iç açıcı olsa da, fetal kardiyak müdahaleler komplikasyon oranları nispeten yüksek işlemlerdir. İşleme bağlı olarak; preterm eylem, erken membran rüptürü, fetal bradikardi, intrauterin ex gibi birçok komplikasyon görülme ihtimali söz konusudur. Tüm bu komplikasyon göz önüne alındığında, yapılacak işlem öncesi iyi bir değerlendirme şarttır. Öncelikle kar-zarar oranı göz önünde bulundurularak, işlemten hastanın ne kadar fayda sağlayacağı ayrıntılı bir şekilde hesaplanmalıdır. Tüm olasılıklar aile ile ayrıntılı bir şekilde paylaşılmalı, gerekli tüm onamlar alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Fetal Kardiyak Müdahaleler, Aort stenozu, Hipoplastik Sol Kalp Senromu

**Abstract:**

Fetal cardiac anomalies are the second most common type of malformation after central nervous system anomalies. The anomalies that can be seen in the heart are very numerous and fetal cardiac examination should be done in detail in the intrauterine period. In the past years, the management style was follow-up, especially in cardiac anomalies. Especially in anomaly types



incompatible with life, termination was used as the only option. However, today, although still limited, treatment options have emerged in certain fetal cardiac anomalies. Certain conditions are required in order to perform these procedures, which are called fetal cardiac interventions. Dilatation therapy is a promising treatment modality, especially in aortic stenosis. If aortic stenosis is detected in the early weeks, fetal cardiac intervention should be advised as an option. Especially in aortic stenosis that occurs in the early weeks, secondary left ventricular failure may occur. These insufficiency conditions may also cause fetal left hypoplastic heart condition as a result. If the aortic stenosis can be dilated before the left hypoplastic heart condition develops, the probability of neonatal survival will be increased. Once the left hypoplastic heart condition develops, it is an irreversible condition and has serious morbidity-mortality rates in the newborn. Although the results are encouraging, fetal cardiac interventions are procedures with relatively high complication rates. Depending on the process, there are many complications such as preterm labor, premature rupture of membranes, fetal bradycardia, intrauterine ex. Considering all these complications, a good evaluation before the procedure is essential. First of all, considering the profit-loss ratio, the patient's benefit from the procedure should be calculated in detail. All possibilities should be shared with the family in detail, and all necessary consent signatures should be obtained.

Keywords: Fetal Cardiac Interventions, Aortic stenosis, Hypoplastic Left Heart Syndrome

**İNKARSERE İNGUİNAL HERNİ ONARIMINDA YAMA KULLANMAK CERRAHİ  
ALAN ENFEKSİYONU RİSKİNİ ARTTIRIR MI?**

**Bülent KOCA**

Doç.dr. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AB

Orcid no: 0000-0001-7614-122X

**Salih YILMAZ**

Dr.\_Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AB (Sorumlu yazar)

**ÖZET:**

**Amaç:** İnkarsere herni onarımında proprolen yama kullanımının cerrahi alan enfeksiyonu (CAİ) riskini artırıp artırmadığı sorusuna yanıt aramayı amaçladık.

**Hastalar ve yöntem:** Ocak 2018-ocak 2021 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan inguinal herni onarımları retrospektif olarak incelendi. Hasta kayıt dosyaları ve ameliyat raporları tarandı. Bilgilerinde eksiklik olmayan ve fitik onarımında propropilen yama kullanılan 165 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar inkarsere olan ve olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Postoperatif dönemde CAİ gelişenler kayıt edildi. İki grup arasında CAİ açısından fark olup olmadığını araştırmak için pearson  $\chi^2$  testi yapılarak,  $p<0,05$  anlamlı kabul edildi.

**Sonuçlar:** Yaşları ortalama 45 olan (Aralık: 24-90) 131 hasta inkarsere olmayan gruptaydı. İnkarsere grupta ortalama yaşları 49 (Aralık: 25-87) olan 34 hasta çalışmaya dahil edildi. İnkarsere olmayan 131 hastanın 4'ünde CAİ gelişmişken, inkarsere grupta 34 hastanın 2'sinde CAİ geliştiği görüldü. İki grup arasında CAİ gelişmesi açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,432$ ).

**Çıkarım:** İnkarsere herni onarımında propropilen yama kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** İnkarsere herni, yama onarım, cerrahi alan enfeksiyonu

**SUMMARY:**

**Objective:** We aimed to find an answer to the question of whether the use of propropylene patch in incarcerated hernia repair increases surgical site infection (CAI).

**Patients and methods:** Inguinal hernia repairs performed in our clinic between January 2018 and January 2021 were retrospectively analyzed. Patient record files and surgery reports were scanned. One hundred and fifty-sixty-five patients who were well informed and who would use propropylene patches for hernia repair were included. The patients were divided into 2 groups as incarcerated and non-incarcerated. Postoperative Pressure Those who developed CAI were recorded. Pearson's  $\chi^2$  test was used to investigate whether there was any difference between the two groups except for SSI, and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** 131 patients with a mean age of 45 (range: 24-90) were in the non-incarcerated group. Thirty-four patients in the incarcerated group with a mean age of 49 (range: 25-87) were included in the follow-up. While CAI developed in the distant 4 of 131 who were not incarcerated, it was observed that CAI developed in 34 of the incarcerated area. There was no difference between the two groups without developing CAI ( $p = 0.432$ ).

**Conclusion:** A propropylene patch can be used for incarcerated hernia repair.

**Keywords:** Incarcerated hernia, patch repair, surgical site infection

**DYNAMICS OF VALUES OF FREE-RADICAL ACTIVITY  
AND LIPOPEROXIDATION AT THE STAGES OF  
SURGICAL TREATMENT ESOPHAGAL CANCER**

**A.A. Geybulla  
S.F. Rafiev**

Department of Surgical Diseases-I, Azerbaijan Medical University

To elucidate the role of pathological impulses from the zone of tumor lesion and surgical trauma in 96 patients with esophageal cancer (66 men, 30 women) at the stages of surgical treatment, some biochemical parameters associated with free radical activity (FRA) and lipid peroxidation were studied.

In 52 patients (the main group), the stages of surgical treatment were carried out against the background of prolonged epidural blockade (PEB), in 46 (control group) using traditional methods.

The method is carried out as follows: PEB was installed 3-4 days before the operation at the level of the middle thoracic vertebrae (Th<sub>III-VI</sub>), taking into account the segmental innervation of the esophagus.

As an anesthetic, a trimecaine (2% solution) was used, which was combined with a fentanyl (0.005% solution) during the operation. The daily dose of 2% trimecaine solution in the preoperative period was 12-15 ml 3 times a day.

In the postoperative period, only local anesthetic - trimecaine (2% solution) and an average daily dose of 12-15 ml 3 times a day (every 8 hours 4-5 ml) was injected into the epidural space. With the introduction of the first doses of trimecaine into the epidural catheter, intravenous drip infusion of Rheopolyglucin was carried out at a dose of 200.0 ml.

2-4 hours after intravenous drip infusion of Rheopolyglucin, when the therapeutic concentration and its effect were pronounced, 2-5 single daily HBO sessions were performed at an oxygen pressure in the chamber of 1.4-1.6 ata with an exposure of 40-60 minutes.

The following indicators were studied: activity of superoxide dismutase (SOD), the content of sulfhydryl groups (SHG) and total peroxidase activity (TPA) by the method of Ch.Beanchamp, J. Fridovich.

The study showed that the content of non-protein SHG practically did not change during the entire study in the preoperative period.

Serum TPA before surgery was significantly increased in patients of both groups - 1.7 times in the main group, 2.0 times in the control group. In this case, we are inclined to think that the increase in blood serum TPA is also due to "preoperative stress".

The content of SOD in patients from the control group increased significantly before surgery, while in patients from the main group it tended to normalize. In our opinion, this is due to the "suppression of preoperative stress."

At the beginning of the operation (30 minutes after the skin incision) and at the stage of esophageal preparation in patients of both groups, no noticeable changes in the content of total and protein SHG were found in comparison with the initial one. However, at the end of the

operation, in the conditions of the use of PEB in combination with general anesthesia, their increase was observed on average, by 13-15%, i.e. there was a clear tendency towards their normalization. With the use of traditional general anesthesia during this period, no changes in the content of general and protein SHG were registered and the indicators did not differ significantly from the initial ones. The content of non-protein SHG in all periods of the study in patients practically did not change.

An increase in the volume of surgical trauma in patients from the control group was accompanied by an increase in blood serum TPA.

In patients of the main group, at the stage of preparation of the esophagus from the surrounding tissues, there was an insignificant increase in the TPA of blood serum in relation to the initial indicator, but by the end of the operation it had a clear tendency to normalization, which indicates the high efficiency of PEB in combination with general anesthesia in plastic surgery on the esophagus.

The SOD content, increased before surgery, in the control group patients tended to increase even more as the surgical intervention progressed, and in the main group patients, the initial SOD content in the blood did not differ significantly from normal values.

Summarizing the above, it can be emphasized that in patients with esophageal cancer, already in the preoperative period in patients with esophageal cancer, pronounced shifts in the initial parameters of TPA and lipid peroxidation are observed, which is largely due to the so-called "preoperative stress" underlying many pathological conditions and complications of the immediate postoperative period.

Traditional methods of preoperative preparation and management of the operating period do not lead to the correction of these changes at the stages of surgical treatment of these patients. Effective suppression of "preoperative stress" against the background of prolonged epidural blockade is accompanied by moderate shifts in these parameters, which tend to normalize by the end of such a severe surgical trauma.

**PODCASTING IN NURSING EDUCATION  
HEMŞİRELİK EĞİTİMİNDE PODCAST KULLANIMI**

**Lecturer Nursen KULAKAC**

Gümüşhane University, Faculty of Health Science Gümüşhane, TURKEY,  
ORCID: 0000-0002-5427-1063

**Research Assist. Sevda UZUN**

Gümüşhane University, Faculty of Health Science Gümüşhane, TURKEY,  
ORCID: 0000-0002-5954-717X

**Assoc. Prof. Dr. Nilgun ULUTASDEMİR**

Gümüşhane University, Faculty of Health Science Gümüşhane, TURKEY,  
ORCID NO: 0000-0002-2231-5236

**ABSTRACT**

All of the uses of technology in people's lives have changed the education of education in the field of education. In methods learned through education, usage and mobile learning (m-learning) began to be widely used. It is used to popularize the podcast from M-learning tools to learn and think about growth. Podcasts; audio files that can be enjoyed as internet lovers, such as smartphones, immediate and smart speakers, MP3 players. This method, which can be accessed over the Internet, provides the opportunity to download and benefit from the teaching elements free of charge. New use of podcasts in nursing education, educational training for adults, and as a useful useful-learning. Research shows that it can be kept in mind and facilitated healing with its use as podcasts. It is used as a pedagogical tool to support it with face-to-face educational-auditory content applied by educators. It offers the benefits of teaching the use of podcasts with educational materials, education and training and develops experience. Podcasts take advantage of their production costs and rapid discounts to grow care service's exposure to clinical cases and support their education. For this there is evidence of best practices with podcasts or showing as demonstrations of upcoming Podcasts. The literature should be short, short for podcasts, timing includes standard guides, proof, proof and full capacity specific qualities should be sufficient.

**Keywords:** Podcast, nursing, education, training

**ÖZET**

Teknolojideki ilerleme insanların yaşamlarının birçok yönünü etkilemiş ve özellikle eğitim alanında sunum seçeneklerinin dinamiklerini değiştirmiştir. Eğitim kurumları tarafından uygulanan e-öğrenme yönteminde, çevrimiçi ve mobil öğrenme (m-öğrenme) araçları yaygın

olarak kullanılmaya başlanmıştır. M-öğrenme araçlarından podcast birçok ülkede öğrencilerin öğrenmesini ve eleştirel düşünmesini teşvik etmek amacıyla kullanılmaktadır. Podcast; akıllı telefonlar, MP3 çalarlar, bilgisayarlar ve akıllı hoparlörler gibi hemen hemen tüm internet özellikli cihazlarda çevrimiçi olarak dinlenebilen ses dosyaları olarak tanımlanmaktadır. İnternet üzerinden ücretsiz olarak erişilebilen bu yöntem öğrencilere materyalleri istedikleri zaman indirme ve dinleme özelliği sağlamaktadır. Hemşirelik eğitiminde, eğitim materyallerine erişilebilirliği artırmak için yeni ve kullanışlı bir m-öğrenme aracı olarak podcast kullanımı artmıştır. Birçok ülkede hemşirelik eğitiminde podcast, eğitimciler tarafından geleneksel yüz yüze dersleri görsel-işitsel içerikle desteklemek için pedagojik bir araç olarak kullanılmaktadır. Podcastin bir öğrenme yöntemi olarak kullanılmasıyla bilginin akılda tutulması ve uygulanmasının kolaylaştığını belirtilmektedir. Podcastlerin çevrimiçi öğrenme materyalleriyle birlikte kullanılması, öğrencilere çok yönlü öğrenme yaklaşımlarının faydalarını sunmakta ve böylece deneyimlerini geliştirmektedir. Hemşirelik öğrencilerinin klinik vakalara maruz kalmalarını artırmak ve eğitimlerini desteklemek için düşük maliyeti, üretim kolaylığı ve hızlı dağıtımları nedeniyle podcastler avantaj sağlamaktadır. Bunun yanı sıra podcastlerin öğretim araçları olarak etkinliğini gösteren veya podcast yapımında en iyi uygulamalarla ilgili sınırlı kanıt vardır. Podcastlar eğitim materyali olarak kullanımını yaygınlaştırmak için nispeten kısa olması, hazırlanma sürecinde standart klavuzların olması, atıf, kanıt ve doğruluk açısından belirli kalite standartlarının oluşturulması gerektiği önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Podcast, hemşirelik, eğitim, öğretim

## **GİRİŞ**

Hemşirelik eğitimi son yıllarda akademik ve klinik ortamda öğrenci merkezli öğrenme, öğretme ve değerlendirmeyi amaç edinmeye başlamıştır. Kişisel bilgisayar, internet ve mobil cihazlardaki teknolojik gelişmeler eğitimin yönünün şekillenmesine yardımcı olarak eğitimcilerin her zaman her yerde erişilebilen, etkileşimli ve öğretici içerik tasarımlarını ve sunmalarını sağlamaktadır (O'Connor ve ark., 2020). Ayrıca bu elektronik araçlar öğrenciler ve mezuniyet sonrası uygulayıcıların mesleki gelişimi boyunca uzaktan öğrenmesini desteklemekte ve eğitim kaynakları oluşturan ve paylaşan öğrenme toplulukları için platformlar sağlamaktadır (Sinclair ve ark., 2016). Bununla birlikte, teknolojik değişimdeki hız çok sayıda yazılım uygulaması ve donanım cihazını beraberinde getirmiştir. Hemşirelik eğitiminde de birçok farklı teknoloji kullanılmaktadır. Blackboard, Moodle, Sakai ve Canvas gibi sanal öğrenme ortamları; elektronik iletişim (tartışma forumları, sohbet, e-posta), çevrimiçi destek, öğrenci analitiği ve entegre bir platform ile dış kaynaklara web bağlantıları sundukları için sıklıkla tercih edilen platformlardır (Hart ve ark., 2019). Bu platformların yanı sıra "Pew



Internet and American Life Project” tarafından yayınlanan bir raporda, mobil teknolojilerin “dijital uçurumu” azaltmaya katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Smith, 2010). Bu rapor m-öğrenme araçlarının yeterli teknolojiye sahip olmayan topluluklarda kaliteli eğitime erişim fırsatı sağlayabileceğini göstermektedir.

Bu bağlamda podcastler işitsel, görsel ve karma öğrenme yöntemlerini tercih eden öğrencilere hitap edebilen kullanışlı bir eğitim yöntemi olabilir (Zapalska ve Brozik, 2006). “Podcast” terimi taşınabilir medya oynatıcılarda indirilebilen ve aktarılabilen ses/video dosyalarını ifade etmektedir (Copley, 2007). “iPo” ve “broadcast-yayın” kelimelerinin birleşiminden oluşan podcast terimi “oluşturulan ve daha sonra başkalarıyla paylaşmak üzere çevrimiçi bir platforma yüklenen dijital bir ses dosyası” olarak tanımlanmaktadır.

Podcast, dijital ses ve video kayıtların oluşturulabilmesi, çevrimiçi paylaşılabilmesi, dinleme ve görüntüleme için bir cihaza kolayca aktarılabilmesi gibi avantajları nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir teknoloji haline gelmiştir (Hargett, 2018). Podcast başlangıçta eğlence için geliştirilmesine rağmen günümüzde tıp, dişçilik, hemşirelik ve veterinerlik eğitimi alanlarında da kullanılmaktadır (Walmsley ve ark., 2009; Kardong-Edgren ve Emerson, 2010; Schreiber ve ark., 2010; Gough, 2011).

### **HEMŞİRELİK EĞİTİMİNDE PODCAST KULLANIMI**

Podcasting hemşirelik eğitimi literatüründe ilk olarak 2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hemşire eğitimcilerin bu teknolojinin öğrenmeyi geliştirmek için nasıl kullanılabileceğini tartıştıkları zaman ortaya çıkmıştır (Maag, 2006).

Hemşirelik eğitiminde podcast, birçok ülkede eğitimciler tarafından geleneksel yüz yüze dersleri görsel-işitsel içerikle destekleyerek öğretim materyali sunmak için pedagojik bir araç olarak kullanılmaktadır (Strickland ve ark., 2012). Bu tür dijital dağıtım mekanizması, çevrimiçi uzaktan erişim sunarak bilgilerin daha erişilebilir olmasını sağlamaktadır. Öğrenciler, podcastleri yayınlamak veya bir mobil cihaza/masaüstü bilgisayara dosya olarak indirmek için web hizmetlerine abone olabilir. Podcast, etkileşimli ve öğrenen merkezli müfredat doğrultusunda ağırlıklı olarak çeşitli dijital okuryazarlık becerilerine sahip yeni nesil hemşirelik öğrencileri için uygun bir eğitim yöntemi olarak görülmektedir (Lee ve ark., 2004).

Bir eğitim teknolojisi olarak podcastin hemşirelik eğitimi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda podcast uygulamasının öğrencilerin bilgi ve beceri kazanımı gibi öğrenme çıktılarını üzerine etkileri incelenmiş ve bilgi, beceri ve özgüvende artma olduğu sonucu bulunmuştur (McKinney ve Page, 2009; Meade ve ark., 2009; Gipson ve Richards, 2011; Abate, 2013; Rogan ve San Miguel, 2013; Blum, 2014; Fenton, 2014; Price ve ark., 2015; Abedian ve ark., 2018; Blum, 2018; Hargett, 2018). Bununla birlikte bazı çalışmalarda katılımcılar geleneksel eğitimle karşılaştırıldığında podcastlerin öğrenmelerini etkilemediğini bildirmiştir (Johnston ve ark., 2010; Kemp ve ark., 2010; Vogt ve ark., 2010;

Gipson ve Richards, 2011; Meek ve ark., 2012). Lisans ve lisansüstü hemşirelik öğrencileri farmakoloji (Meade, Bowskill ve ark., 2009, 2011; Abate, 2013), patofizyoloji (McKinney ve Page, 2009) mikrobiyoloji (Foss ve ark., 2013) ve sağlık hizmetiyle ilgili hasta deneyimi (Fenton, 2014) konularını podcast yöntemini kullanarak daha iyi anladıklarını belirtmişlerdir. Hem sözlü hem de sözlü olmayan iletişim becerileri kazanımı, podcast kullanılarak elde edilen en fazla beceri kazanımı olmuştur (Rogan ve San Miguel, 2013; Fenton, 2014). Çalışma becerileri, araştırma, eleştirel düşünme ve stres yönetimi tekniklerinin hemşirelik öğrencileri tarafından podcast yöntemi ile öğrenilmesinde tercih edildiği belirtilmiştir (Greenfield, 2011; Lyons, 2013; McSwiggan ve Campbell, 2017; Blum, 2018; Hargett, 2018).

Podcast kullanımında başarıya ulaşmanın anahtarı, öğrencilerin onu benimsemesidir. Koole (2009) yaptığı bir çalışmada, m-öğrenme araçlarının teknolojik, bireysel ve sosyal yönleri kapsadığını savunmaktadır. Bu nedenle, podcast girişimlerinin öğrenci tarafından benimsenmesinde başarıya ulaşmak için eğitimcilerin podcast kullanımını benimseyerek ve onu bir eğlence aracından bir öğrenme aracına dönüştürerek, öğrencileri aktif bir öğrenme ortamına dahil etmelidir.

Podcastlerin başarısını etkileyebilecek faktörlerden biri podcastlerin uzunluğudur. Carvalho ve diğerleri tarafından yapılan bir sınıflandırmaya göre, podcastler uzunluklarına göre farklı türlerde olabilir: kısa (1-5 dakika), orta (6-15 dakika) ve uzun (>15 dakika) süre (Carvalho ve ark., 2009). Bazı üniversiteler podcastlere benzer şekilde uzun süreli ders oturumlarını kaydederek bu uygulamayı yaygınlaştırmışlardır (Sandars, 2009; Shaw ve Molnar, 2011; Horvarh ve ark., 2013). Ancak uzun süreli podcastlerin dinleyiciler tarafından daha az tercih edildiği bilinmektedir (Matava ve ark., 2013). Genel öneri, dinleyicilerin dikkat süresi dikkate alınarak podcastlerin uzunluğunu <15 dakika tutmaktır (Carvalho ve ark., 2009; Sandars, 2009; Lee ve Chan 2007). Literatürde çoğu araştırmacı araştırmaları için orta süreli podcastleri tercih etmiştir (Walmsley ve ark., 2009; Almeida-Aguiar ve Carvalho, 2016; White ve ark., 2011).

Kısa süreli podcastler daha az tercih edilmektedir ve bu konuda literatürde sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır (Aguiar ve ark., 2009; Narula ve ark., 2012; Almeida-Aguiar C, Carvalho, 2016). Aguiar ve ark. herhangi bir kavramsal bilgi sağlamadan öğrenme çıktıları için klavuzlar oluşturarak kısa süreli podcastler kullanmıştır (Aguiar ve ark., 2009). Narula ve ark, kliniklerde görev yapan sağlık profesyonelleri için her biri dahili alanda kısa bir bölümü içerecek şekilde tasarlanmış 5 dakikalık podcastler yayınlamıştır (Narula ve ark., 2012). Kısa süreli podcastler, öğrencilerin konuları hızlı bir şekilde gözden geçirmelerini sağlamak için yüksek verimli bilgi kapsülleri olarak tanımlanabilir.

## **SONUÇ VE ÖNERİLER**

Podcastlerin sağlık eğitiminde benimsenmesi konusunda eğitimciler arasında bazı farklı fikirler vardır. Bazı eğitimciler güvenilir kanıt eksikliği nedeniyle podcastlerin kullanımı konusunda tereddüt yaşamaktadır. Ayrıca bu teknolojinin başarısının podcastlerin amacı, podcast'lerin türü, dağıtım şekli, hedef kitle gibi birçok faktörlerden etkilendiği belirtilmektedir.

Podcast'lerin kullanımını destekleyen mevcut kanıtlara rağmen günümüzde sağlık eğitiminde uygulamanın tanımlanmış bir rolü olmaması nedeniyle eğitim materyali olarak kullanımına ilişkin tereddütler bulunmaktadır.

Bunun yanı sıra podcastlerin öğretim araçları olarak etkinliğini gösteren veya podcast yapımında en iyi uygulamalarla ilgili sınırlı kanıt vardır. Podcastlar eğitim materyali olarak kullanımını yaygınlaştırmak için nispeten kısa olması (20 dakikanın altında), hazırlanma sürecinde standart klavuzların olması, atıf, kanıt ve doğruluk açısından belirli kalite standartlarının oluşturulması gerektiği önerilmektedir (Cho ve ark., 2017).

Podcastlerin çeşitli öğrenci grupları ve ortamlar arasında öğrenme sonuçlarındaki etkilerini nesnel olarak ölçen ve etkinliğini test eden daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yapılacak olan çalışma sonuçları hemşirelik eğitiminde bu teknolojinin değerini netleştirmeye yardımcı olacaktır. Böylece profesyonel uygulama ve hasta bakımını olumlu yönde etkileyecek bir uygulama hemşirelik eğitime kazandırılacaktır. Uzmanlar, podcasting'in daha zengin bir öğrenme deneyimi için geleneksel öğretimin yerini almaktan ziyade tamamlamak için kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır (Prakash ve ark., 2017).

#### **KAYNAKLAR**

1. O' Connor S, Jolliffe S, Stanmore E, Renwick L, Booth R. Social media in nursing and midwifery education: a mixed study systematic review. *J. Adv. Nurs.* 2018;74(10):2273-2289.
2. Hart T, Bird D, Farmer R. Using blackboard collaborate, a digital web conference tool, to support nursing students placement learning: a pilot study exploring its impact. *Nurse Educ. Pract.* 2019;38:72-78.
3. Smith A. Government online, pew Internet and American life project, 2010. Retrieved from <http://pewinternet.org/Reports/2010/Government-Online.aspx>
4. Zapalska A, Brozik D. Learning styles and online education. *Campus Wide Inf Syst.* 2006;23(5):325-335. doi: 10.1108/10650740610714080
5. Copley J. Audio and video podcasts of lectures for campus-based students: production and evaluation of student use. *Innov Educ Teach Int.* 2007;44(4):387-399. doi: 10.1080/14703290701602805).
6. Strickland BK, Brooke JM, Zischke MT, Lashley MA. Podcasting as a tool to take conservation education online. *Ecol Evol.* 2021 Apr; 11(8): 3597-3606.
7. Hargett J.L. Podcasting in nursing education: using commercially prepared podcasts to spark learning. *Teach. Learn. Nurs.* 2018;13(1):55-57.
8. Walmsley AD, Lambe CS, Perryer DG, Hill KB. Podcasts--an adjunct to the teaching of dentistry. *Br Dent J.* 2009;206(3):157-160. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.58.
9. Kardong-Edgren S, Emerson R. Student adoption and perception of lecture podcasts in undergraduate bachelor of science in nursing courses. *J Nurs Educ.* 2010;49(7):398-401. doi: 10.3928/01484834-20100224-04.

10. Schreiber BE, Fukuta J, Gordon F. Live lecture versus video podcast in undergraduate medical education: A randomised controlled trial. *BMC Med Educ.* 2010;10:68. doi: 10.1186/1472-6920-10-68.
11. Gough KC. Enhanced podcasts for teaching biochemistry to veterinary students. *Biochem Mol Biol Educ.* 2011;39(6):421-425. doi: 10.1002/bmb.20543
12. Maag M. Podcasting and MP3 players: emerging education technologies. *Comput. Inf. Nurs.* 2006;24(1):9-13.
13. Strickland K, Gray C, Hill G. The use of podcasts to enhance research-teaching linkages in undergraduate nursing students. *Nurse Educ. Pract.* 2012;12(4):210-214.
14. Lee C, Tan D, Goh W. The next generation of e-learning: strategies for media rich online teaching and engaged learning. *The International Journal of Distance Education Technologies,* 2004;2(4):1-18.
15. McKinney A.A, Page K. Podcasts and videostreaming: useful tools to facilitate learning of pathophysiology in undergraduate nurse education? *Nurse Educ. Pract.* 2009;9(6):372-376
16. Meade O, Bowskill D, Lymn J.S. Pharmacology as a foreign language: a preliminary evaluation of podcasting as a supplementary learning tool for non-medical prescribing students. *BMC Med. Educ.* 2009;9(1):74-74.
17. Abate S.K. The effect of podcast lectures on nursing students' knowledge retention and application. *Nurs. Educ. Perspect.* 2013;34(3):182-185.
18. Abedian Z, Nosrati F, Sadeghi T, Hejazi S.A, Feizabadi M.J.J. Comparing the effect of workshop and podcast training on knowledge and performance of midwifery students regarding legal and religious aspects of egg donation. *J. Midwifery.Reprod. Health.* 2018;6(3):1319-1326.
19. Blum C.A. Evaluating preceptor perception of support using educational podcasts. *Int. J. Nurs. Educ. Scholarsh.* 2014;11(1):47-54.
20. Koole ML. A model for framing mobile learning. M. Ally (Ed.), *Mobile learning: Transforming the delivery of education and training,* Athabasca University Press, Athabasca, AB (2009), pp. 25-47.
21. Gipson M, Richards J. Student engagement through podcasting. *Nurse Educat.* 2011;36(4):161-164.
22. Fenton G. Involving a young person in the development of a digital resource in nurse education. *Nurse Educ. Pract.* 2014;14(1):49-54.
23. Price D.M, Strodtman L, Brough E, Lonn S, Luo A. Digital storytelling: an innovative technological approach to nursing education. *Nurse Educat.* 2015;40(2):66-70.
24. Rogan F, San Miguel C. Improving clinical communication of students with English as a second language (ESL) using online technology: a small scale evaluation study. *Nurse Educ. Pract.* 2013;13(5):400-406.
25. Johnston R, Hepworth J, Goldsmith M, Lacasse and C. Use of iPod™ technology in medical-surgical nursing courses: effect on grades. *Int. J. Nurs. Educ. Scholarsh.* 2010;7(1):1-6.

26. Kemp P.K, Myers C.E, Campbell M.R, Pratt A.P. Student perceptions and the effectiveness of podcasting in an Associate Degree Nursing program. *Teach. Learn. Nurs.* 2010;5(3):111-114.
27. Meek A.J, Lee A.M, Jones A.J, Mutea A.N, Prizevoits A.A. Using podcasts to help students apply health informatics concepts: benefits and unintended consequences. *Comput. Inf. Nurs.* 2012;30(8):426–439.
28. Vogt M, Schaffner B, Ribar A, Chavez R. The impact of podcasting on the learning and satisfaction of undergraduate nursing students. *Nurse Educ. Pract.* 2010;10(1):38-42
29. Foss B, Oftedal B.F, Lokken A. Rich media e-compendiums: a new tool for enhanced learning in higher education. *Eur. J. Open Dist. E Learn.* 2013;16(1):102.
30. Greenfield S. Podcasting: a new tool for student retention? *J. Nurs. Educ.* 2011;50(2):112-121
31. Lyons T. Omnipresent learning via interactive media. *J. Electron. Resour. Med. Libr.* 2013;10(3):119-131.
32. McSwiggan L.C, Campbell M. Can podcasts for assessment guidance and feedback promote self-efficacy among undergraduate nursing students? A qualitative study. *Nurse Educ. Today.* 2017;49:115-121
33. Carvalho AA, Aguiar C, Santos H, Oliveira L, Marques A, Maciel R. Podcasts in Higher Education: Students' and Lecturers' Perspectives. In: Tatnall A, Jones A, editors. *Education and Technology for a Better World: 9th IFIP TC 3 World Conference on Computers in Education, WCCE 2009, Bento Gonçalves, Brazil, July 27-31.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009; pp.417-426.
34. Sandars J. Twelve tips for using podcasts in medical education. *Med Teach.* 2009;31(5):387–389. doi: 10.1080/01421590802227958.
35. Shaw GP, Molnar D. Non-native English language speakers benefit most from the use of lecture capture in medical school. *Biochem Mol Biol Educ.* 2011;39(6):416-420. doi: 10.1002/bmb.20552.
36. Horvath Z, O'Donnell JA, Johnson LA, Karimbux NY, Shuler CF, Spallek H. Use of lecture recordings in dental education: assessment of status quo and recommendations. *J Dent Educ.* 2013;77(11):1431-1442.
37. Matava CT, Rosen D, Siu E, Bould DM. eLearning among Canadian anesthesia residents: a survey of podcast use and content needs. *BMC Med Educ.* 2013;13:59. doi: 10.1186/1472-6920-13-59.
38. Lee M, Chan A. Reducing the effects of isolation and promoting inclusivity for distance learners through podcasting. *Turk Online J Distance Educ.* 2007;8(1):85-104.
39. Walmsley AD, Lambe CS, Perryer DG, Hill KB. Podcasts--an adjunct to the teaching of dentistry. *Br Dent J.* 2009;206(3):157–160. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.58.
40. Almeida-Aguiar C, Carvalho AA. Exploring podcasting in heredity and evolution teaching. *Biochem Mol Biol Educ.* 2016;44(5):429-432. doi: 10.1002/bmb.20965.
41. White JS, Sharma N, Boora P. Surgery 101: evaluating the use of podcasting in a general surgery clerkship. *Med Teach.* 2011;33(11):941-943. doi: 10.3109/0142159X.2011.588975.

42. Aguiar C, Carvalho AA, Carvalho CJ. Use of short podcasts to reinforce learning outcomes in biology. *Biochem Mol Biol Educ*. 2009;37(5):287-289. doi: 10.1002/bmb.20319.
43. Narula N, Ahmed L, Rudkowski J. An evaluation of the '5 Minute Medicine' video podcast series compared to conventional medical resources for the internal medicine clerkship. *Med Teach*. 2012;34(11):e751–e755. doi: 10.3109/0142159X.2012.689446
44. Cho D, Cosimini M, Espinoza J. Podcasting in medical education: a review of the literature. *Korean J Med Educ*. 2017 Dec; 29(4): 229-239.
45. Prakash SS, Muthuraman N, Anand R. Short-duration podcasts as a supplementary learning tool: perceptions of medical students and impact on assessment performance. *BMC Med Educ*. 2017;17:167.



**AN ARDUINO BASED MULTI-CHANNEL ELECTROMYOGRAPHY (EMG)  
BOARD FOR USE IN HOME REHABILITATION**

**Oguz YETKIN**

Dr., Ege University Department of Bioengineering, Izmir/Turkey,  
ORCID NO: 0000-0001-8602-2339  
(Corresponding Author)

**William KITCHEN**

Mr., Dallas Makerspace, Carrollton, TX USA  
ORCID NO: 0000-0001-5763-7780

**Scott RENKES**

Mr., University of Texas at Arlington, Arlington, TX USA  
ORCID NO: 0000-0002-1672-7154

**Brian TERRY**

Mr, Dallas Makerspace, Carrollton, TX USA  
ORCID: 0000-0001-8132-416X

**Mehmet Onur SAVAS**

Student, Sanko University Gaziantep  
ORCID NO: 0000-0003-1550-3340

**Baris AKMESE**

Student, Karsiyaka Cihat Kora High School, Izmir/Turkey  
ORCID NO: 0000-0002-9027-0711

**Pelin PİSTAV AKMESE**

Assoc. Prof., Ege University Faculty of Education, Department of Special Education  
Izmir/Turkey ORCID NO: 0000-0001-8269-3899

**ABSTRACT**

**Purpose:** The priority given to COVID19 patients during the pandemic has limited the access to physical therapy and rehabilitation services. Due to this limitation, the importance of exercises which can be performed by the patients themselves has increased. Home-based rehabilitation systems utilizing biofeedback, and specifically Electromyography (EMG) technology is promising in this regard. We have developed a low-cost system which allows multiple muscle groups to be exercised simultaneously.

**Materials and Methods:** Two low-cost multi-channel EMG systems for use with the popular Arduino platform have been developed. One of them is a 16 channel Arduino Shield for the Arduino Mega platform (EMGDuino). The other one is a two-channel low cost EMG system for use with the popular Arduino Uno platform (EMGDuino 2). The EMGDuino 2 design is based on a Texas Instruments ADS1292 multi-channel Analog Digital Converter (ADC) chip and allows home based EMG systems to be rapidly prototyped. In order to demonstrate the useability of the device, we have modified an open source game originally developed in the Processing.org environment. The game we developed has been demonstrated on the *m. flexor*



*carpi ulnaris* and *m. extensor carpi ulnaris* muscles as well as other muscle groups, and the ability of the users to control the game using these muscles has been confirmed.

**Results:** The users have demonstrated that they can use the system on various muscle groups simply by moving the electrodes. In this way, the system allows the users to develop the ability to control various muscle groups.

**Discussion:** We have developed a device compatible with the popular Arduino microcontroller and Processing graphics development platforms. With the open source system we have developed, we aim to support the prototyping and development home-based rehabilitation services which have been interrupted during the pandemic.

**Keywords:** Electromyography, Feedback, Video Games, Biofeedback, Physiotherapy

## INTRODUCTION

Electromyography (EMG) systems can be used to create biofeedback systems and gamified rehabilitation systems which are appealing to the current generation (1). Commercial multi-channel EMG systems cost over ten thousand dollars and are generally prohibitively expensive for any purpose other than medical diagnostics or academic research. We have developed a system (EMGDuino) with the aim of allowing hobbyists and physiotherapy students to prototype new types of rehabilitation systems. Our system is relatively low cost, open source, and is intended to be used with the popular Arduino microcontroller platform. We present two versions of our device: a 16 channel version with on board amplifiers (EMGDuino), and a simpler to build 2 channel version utilizing a ADS1292 (Texas Instruments, Dallas TX) biosignal amplifier Analog to Digital Converter (ADC) chip (EMGDuino 2). We also demonstrate the use of the device in several configurations: with a simple game written in the Processing language and the use of the multi-channel capabilities of the system for sports training.

## MATERIAL AND METHODS

We present two low-cost multi-channel EMG board designs for use with the popular Arduino Microcontroller Platform.

The first incarnation of the EMGDuino system is meant to be used with an Arduino Mega (or compatible) board which has 16 analog input channels. This system allows for very easy programming (using Arduino's built in `analogRead()` function) and performs all pre-amplification and filtering in hardware.

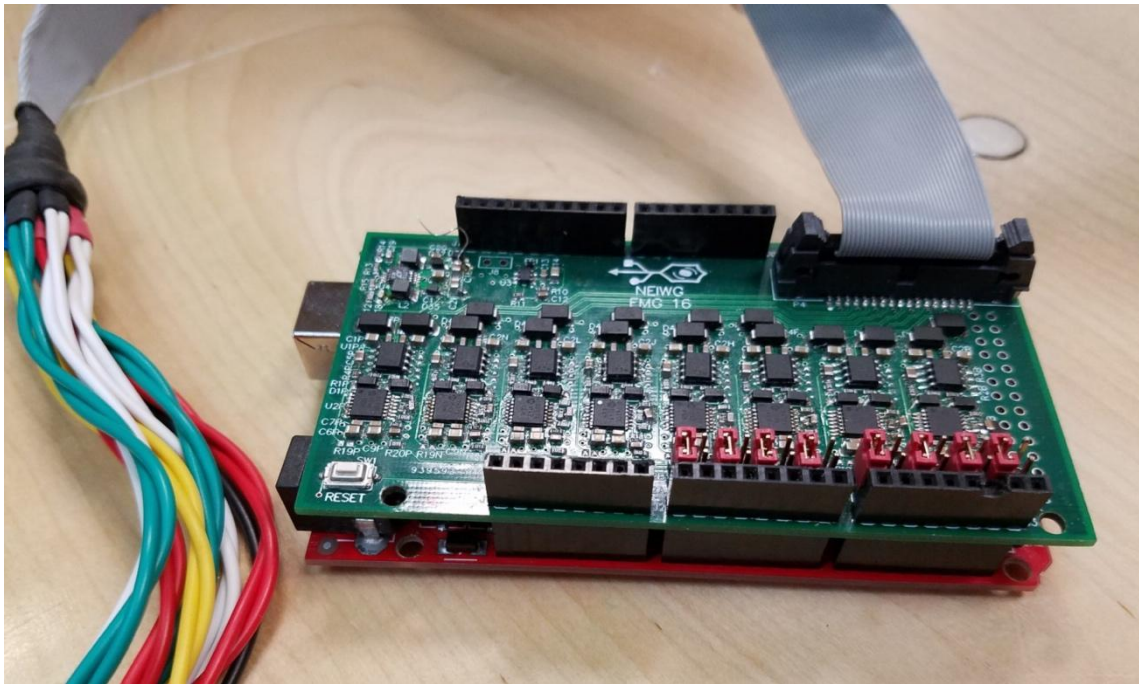


Figure 1 The original EMGduino system with 16 channels of on-board amplifiers

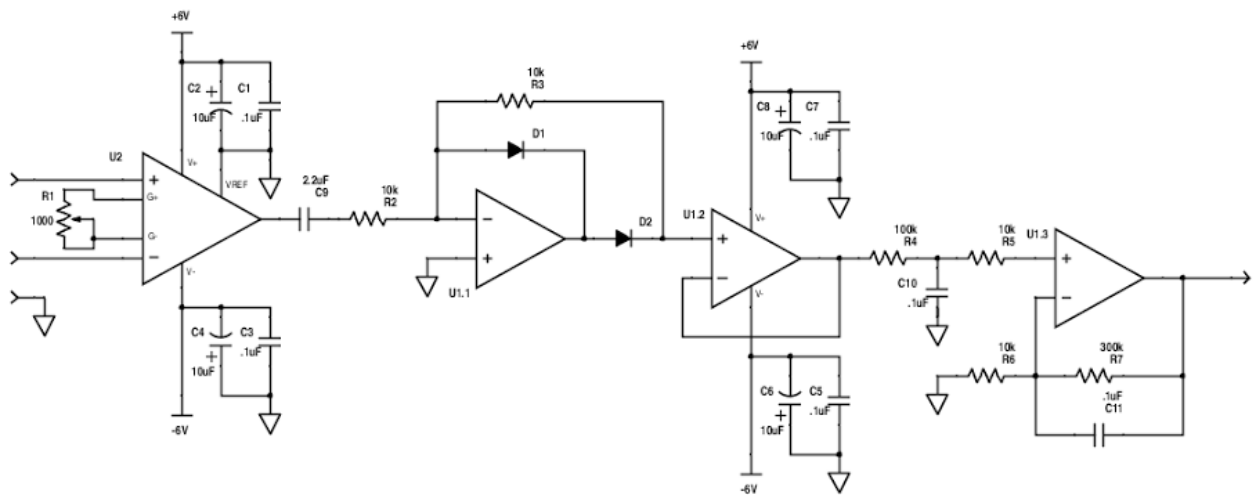


Figure 2: Design of a single EMG amplifier channel for the EMGduino

We have found the EMGduino system to perform well for its intended purpose of multi-channel recording, but it has several disadvantages for the hobbyist: it is relatively difficult to build and the 16 channels of electrodes must be connected to a ribbon cable. In order to address this need,

we have developed a second system that we anticipate will be simpler to build and us for the casual hobbyist.

The EMGduino 2 design is based on a Texas Instruments ADS1292 multi-channel Analog Digital Converter (ADC) chip and allows home based EMG systems to be rapidly prototyped. The ADS1292 chip is a 24 bit ADC with built-in pre-amplifiers which greatly simplifies the design. As a tradeoff, it does require communication using SPI and the code to interface with it is slightly more complicated.

The hardware design (in KiCAD) for the EMGduino 2 board and accompanying software (including the modified open source game) can be found in <https://github.com/NEIWG>. We recommend outsourcing the fabrication of the Printed Circuit Board (PCB) from the provided files using one of the many low cost PCB prototyping services available online.

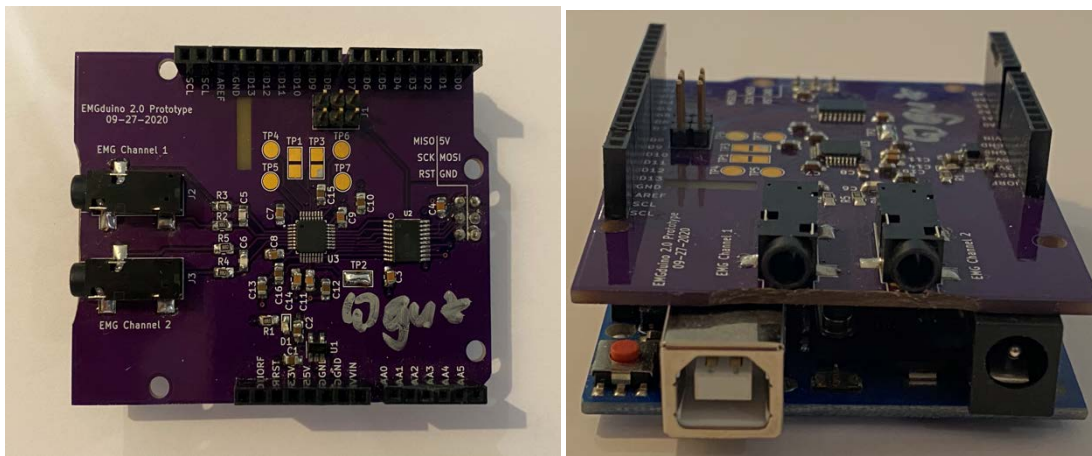


Figure 3. The EMGduino 2 Board with 2 Channels

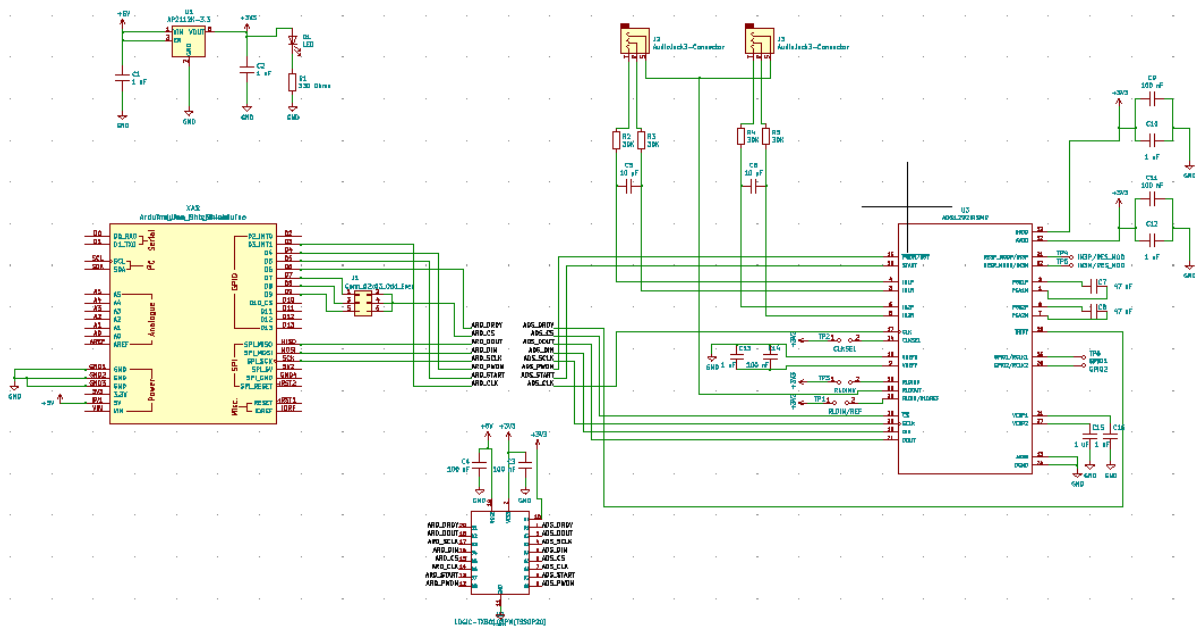
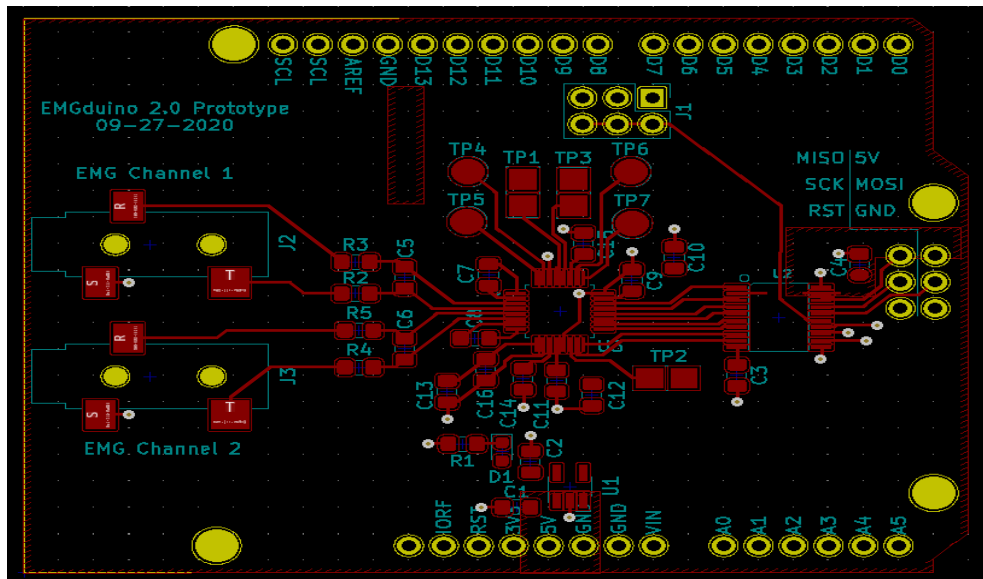


Figure 4. EMGduino 2.0 Schematic Diagram



**Figure 5.** EMGduino 2.0 PCB Layout

In order to demonstrate the usability of the device, we have modified an open source game (a clone of the “Flappy Bird” game) originally developed in the Processing.org environment. The game we developed has been demonstrated on various muscle groups (including the *m. flexor carpi ulnaris* and *m. extensor carpi ulnaris* muscles) and the ability of the users to control the game using these muscles has been confirmed.

## RESULTS

The users have demonstrated that they can use the system on various muscle groups simply by moving the electrodes. In this way, the system allows the users to develop the ability to control various muscle groups.

### Example Uses

We explore a few use cases for gamified rehabilitation using the 16 channel shield and an open source version of a popular app, Flappy Bird. Using a modified version of Flappy Bird written in the Processing.org environment and our own in-house developed EMG data analysis program, we connected the EMGduino board in a few configurations: Separate configurations to detect ring finger flexion, abdominal contraction, front of throat swallowing and pectoral muscles were individually tested in order to control the game. The game requires only a single input for control. The objective of the game is to keep an animated bird in the air (and avoiding obstacles) by issuing a control signal. In all cases we were successful in navigating the titular flappy bird through at least one, if not more, gates. The swallowing configuration was suggested by a speech pathologist as a method to encourage stroke victims to practicing swallowing



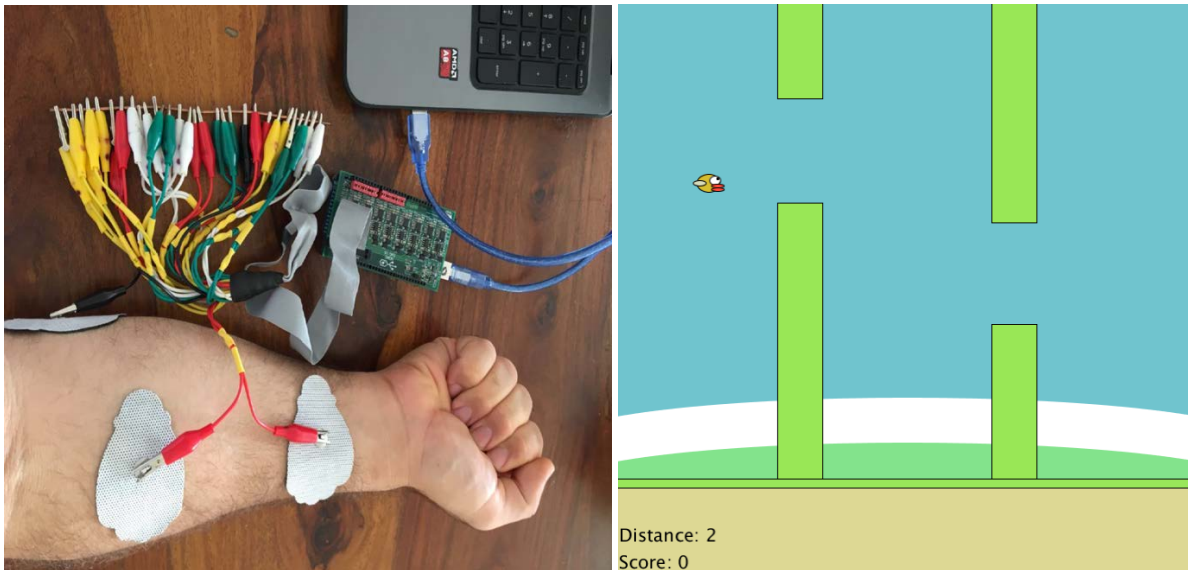


Figure 6. Left : Electrode placed on the *Flexor carpi radialis* muscle. Right: Computer Game controlled by Muscle Flexion

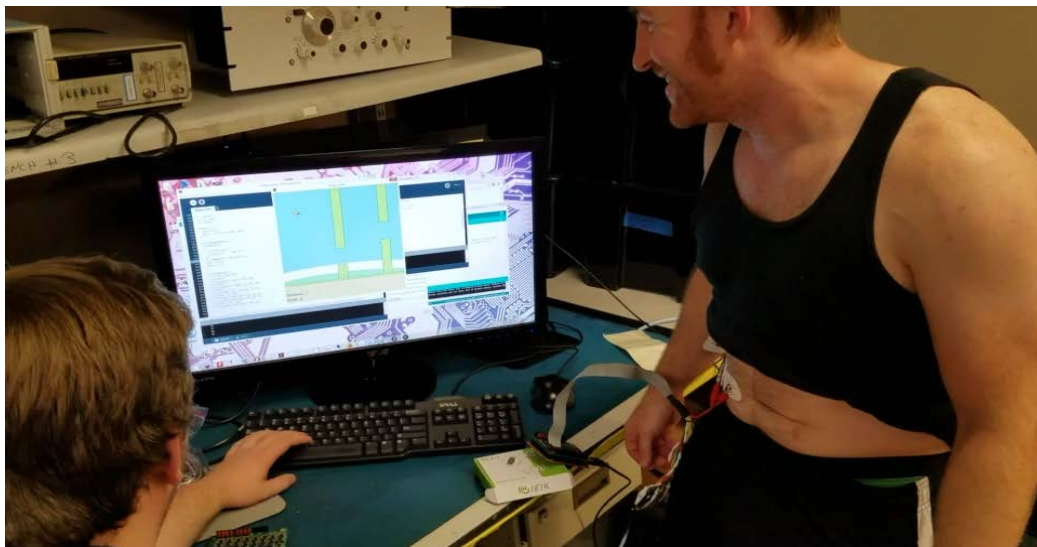


Figure 7: The game being played with the abdominal muscles.

Another application of the EMG shield that leverages both the modularity and extensibility of the Arduino platform was the instrumentation of athletic exercises to more precisely analyze form and technique. In our experiment we instrumented the upper and lower trapezius and the medial deltoid of a handstand to determine if we could determine if proper or improper handstand technique was being used. The Arduino (and our 16 channel EMG shield) was connected to a single board computer (Raspberry Pi) via USB and both devices were powered by battery. A wireless network was used to remotely access the Raspberry Pi to ensure no cabling was needed to record data during the handstand. This left the subject untethered to perform athletic movement. It should be noted that both the Arduino and the Raspberry Pi are readily available low cost devices with a large ecosystem of open source software. We did not need to develop any new software in order to accomplish this task.

Three positions were analyzed during the experiment. The first position was “hands by the side” to establish a baseline for the EMG signals. The second was “hands over head” to show an unloaded handstand. The final position was the actual handstand. As expected, the upper trapezius muscle was the primary actuator for keeping the hands overhead while both the lower

trapezius and deltoids assisted. However, the lower trapezius is more dominant in the handstand because the side to side movements are stabilized by the hands being firmly planted on the floor and the lower trapezius assisting in shoulder extension to maintain the handstand.

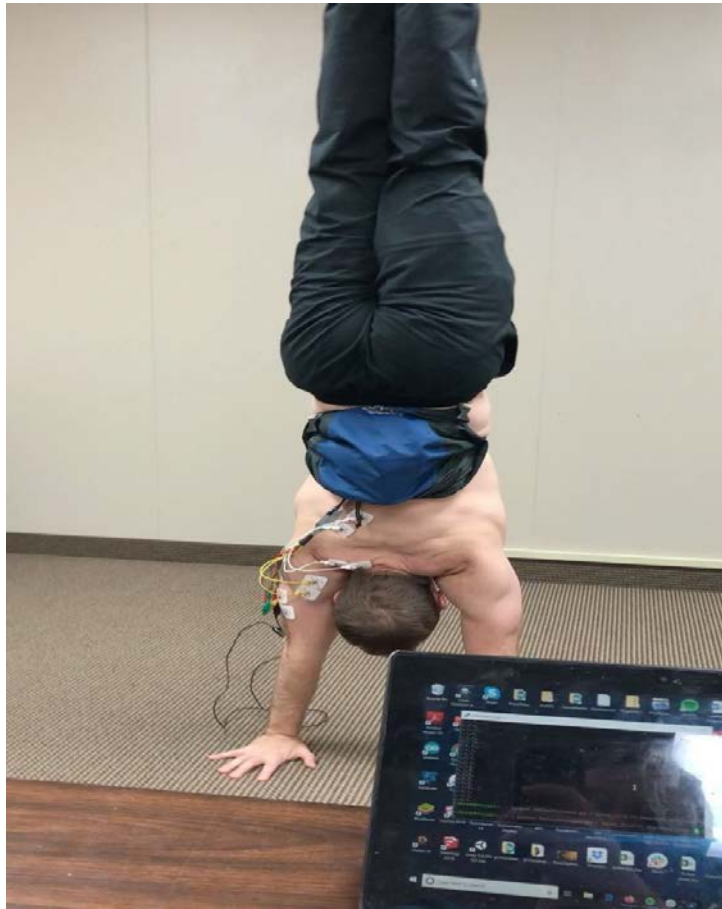


Figure 8. The handstand experiment

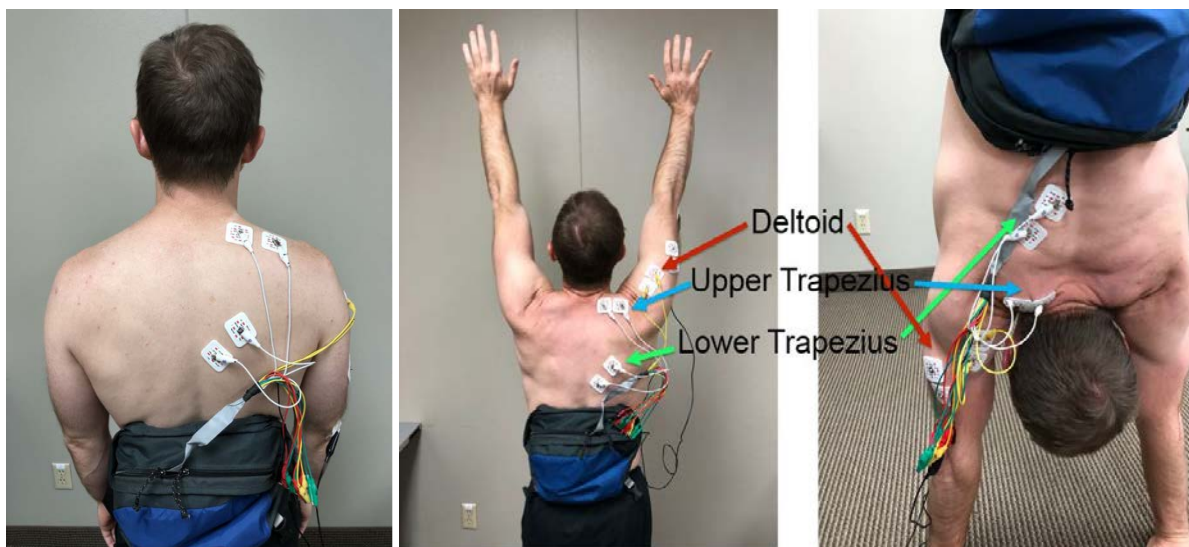


Figure 9. Use in Sports Training

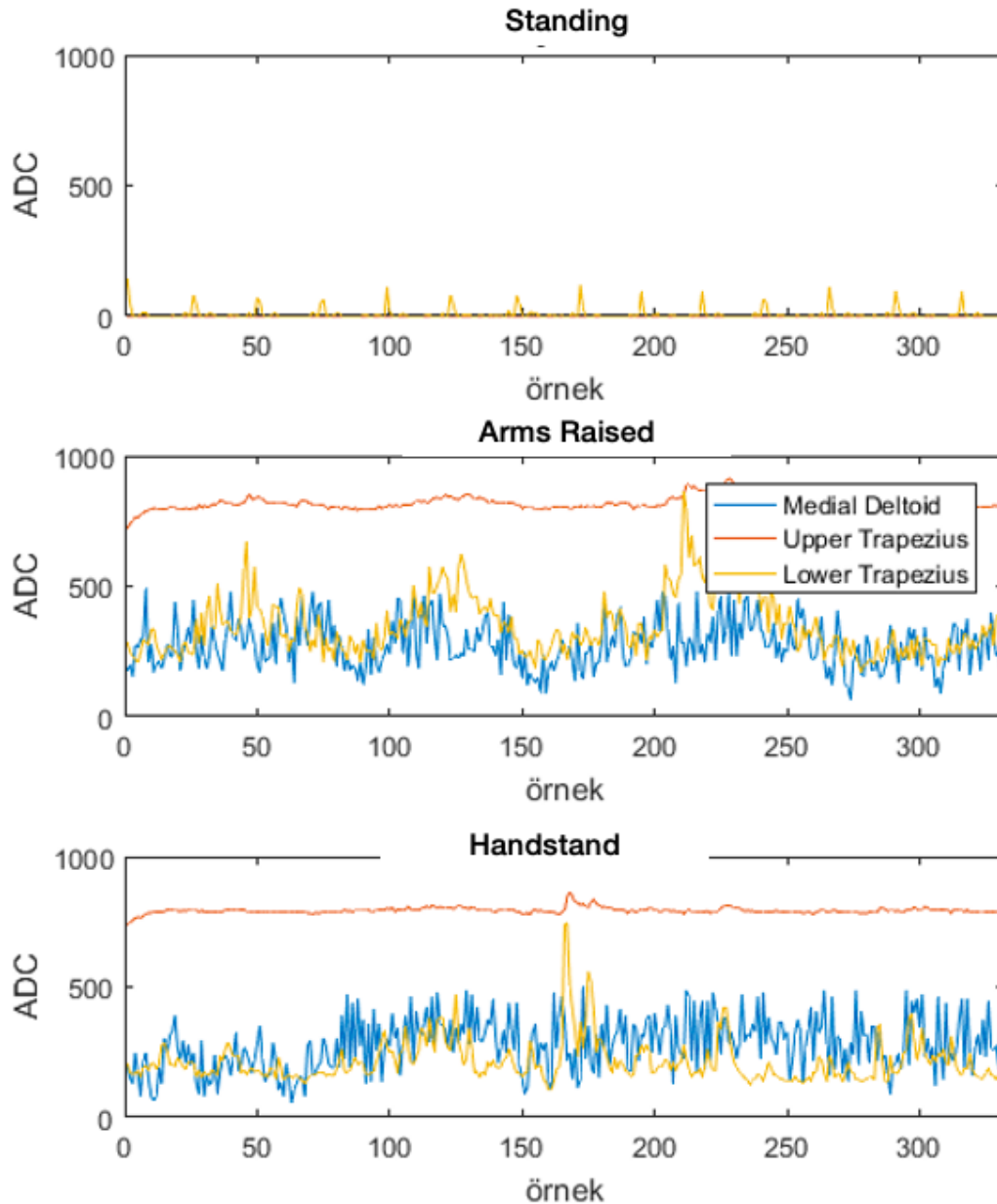


Figure 10. Data Obtained from Three Muscle Groups after a 15 second experiment. Top: subject standing with arms to the side, with no electrical activity recorded. Middle: Arms raised. Bottom: Handstand. It can be seen that different muscle groups are used at different times between the “standing” and “handstand” datasets.

## DISCUSSION

We have developed a device compatible with the popular Arduino microcontroller and Processing.org programming platforms (along with every other platform that is compatible with the Arduino, such as LabView or MATLAB). With the open source system we have developed, we aim to support home-based rehabilitation services which have been interrupted during the pandemic, as well as the development of other novel rehabilitation systems.



The handstand experiment can be extrapolated to other athletic movements where the body can be instrumented using a wireless, battery operated setup and remotely observed. Looking at the sequence of firing and the relative amplitudes can provide great insight into more nuanced techniques. Furthermore, observing the decrease in general amplitudes can be used as a general gauge of fatigue.

### **Future Work**

Work is currently under way to modify the system for use with dry electrodes instead of the current disposable AgCl gel electrodes in order to make it easier to use and prototype. Work is also under way to use the ADS1298 (Texas Instruments, Dallas TX) chip in the EMGduino 2 design in order to enable up to 8 channels.

### **Conclusion**

The Arduino based EMG shields are an excellent solution to fill the gap in low cost, high fidelity EMG signal collection that can be used in both a hobby and academic environment. We have proven their effectiveness for a few use cases such as gamified rehabilitation as well as improving niche athletic training. Further development of our boards will lead to larger arrays and more options for data processing.

**Acknowledgements:** We would like to acknowledge Mr. Chad Bonner for the original EMG amplifier design as well as the Dallas Makerspace Neural Electric Interface Working Group (NEIWG) for their contributions.

**Declaration of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Funding:** None

### **REFERENCES**

1. Ahsan, M. R., Ibrahimy , M. I., & Khalifa , O. O. (2009). EMG signal classification for human computer interaction: a review. *European Journal of Scientific Research* 33 (3), 480-501.
2. Woodford, H. J., & Price, C. I. (2007). EMG biofeedback for the recovery of motor function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
3. Yetkin, Oguz . "Intuitive Human Robot Interfaces for Upper Limb Prosthetics." PhD diss., 2016.

**A MECHANIZED SYSTEM FOR HAND REHABILITATION**

**Oguz YETKIN**

Dr., Ege University Department of Bioengineering, Izmir/Turkey  
ORCID NO: 0000-0001-8602-2339  
(Corresponding Author)

**Mehmet Onur SAVAS**

Student, Sanko University Gaziantep  
ORCID NO: 0000-0003-1550-3340

**Baris AKMESE**

Student, Karsiyaka Cihat Kora High School, Izmir/Turkey  
ORCID NO: 0000-0002-9027-0711

**Asli TEKGUL**

OCAD University, Toronto Canada  
ORCID NO: 0000-0003-3338-5296

**Pelin PİSTAV AKMESE**

Assoc. Prof., Ege University Faculty of Education, Department of Special Education  
Izmir/Turkey ORCID NO: 0000-0001-8269-3899

**ABSTRACT**

**Purpose:** Hand flexion and extension motions are of primary importance in hand rehabilitation programs. Our device allows the patient to use the healthy hand to safely guide the motion of the hand that is undergoing therapy via an electromechanical system that is under the patient's own control. This is accomplished via reflecting the movements (wrist flexion and extension) of the patient's healthy hand to the other hand via an electronic actuator. This device will allow patients to perform assisted hand flexion and extension exercises independently.

**Method:** The system resembles the handlebar of a bicycle and is comprised of a control apparatus which is rotated by the patient, and an actuator to which the hand undergoing therapy can be attached via a Velcro strap. The patient guides the motion of the system by rotating the control apparatus, whose motion is read by a rotary encoder. A microcontroller interprets this result and moves the actuator (either a servo or a stepper motor) in the exact same manner as the control apparatus. The system has physical safeguards to eliminate the possibility of undesired movements which might otherwise cause injury or discomfort to the patient.

**Results and Discussion:** We have constructed the device and verified its conceptual operation on healthy volunteers. Our long-term goal is to be able to symmetrically mirror the movements of the patient's healthy hand in all its degrees of freedom to aid in the movement of the hand undergoing therapy. Flexion and extension is only a single degree of freedom – but the hand has approximately 15 degrees of freedom. Future versions of the system are expected to also reflect motions such as radial/ulnar deviation, forearm internal/external rotation and symmetric movements of the fingers via full kinematic tracking of the healthy hand.

**Keywords:** Robotics, Rehabilitation, Kinematic Hand Tracking

## INTRODUCTION

Early therapy for hemiplegia includes flexion and extension of the hemiplegic hand when these movements are limited. We present a proof-of-concept system which will allow the patient to perform self-guided movements with the aid of a robotic system in order to increase the efficacy of rehabilitation

Hand flexion and extension motions are of primary importance in hand rehabilitation programs. Our device allows the patient to use the healthy hand to safely guide the motion of the hand that is undergoing therapy via an electromechanical system that is under the patient's own control. This is accomplished via reflecting the movements (wrist flexion and extension) of the patient's healthy hand to the other hand via an electronic actuator. This device will allow patients to perform assisted hand flexion and extension exercises independently.

## MATERIALS AND METHODS

The system resembles the handlebar of a bicycle and consists of a control apparatus which is rotated by the patient, and an actuator to which the hand undergoing therapy can be attached via a Velcro strap.

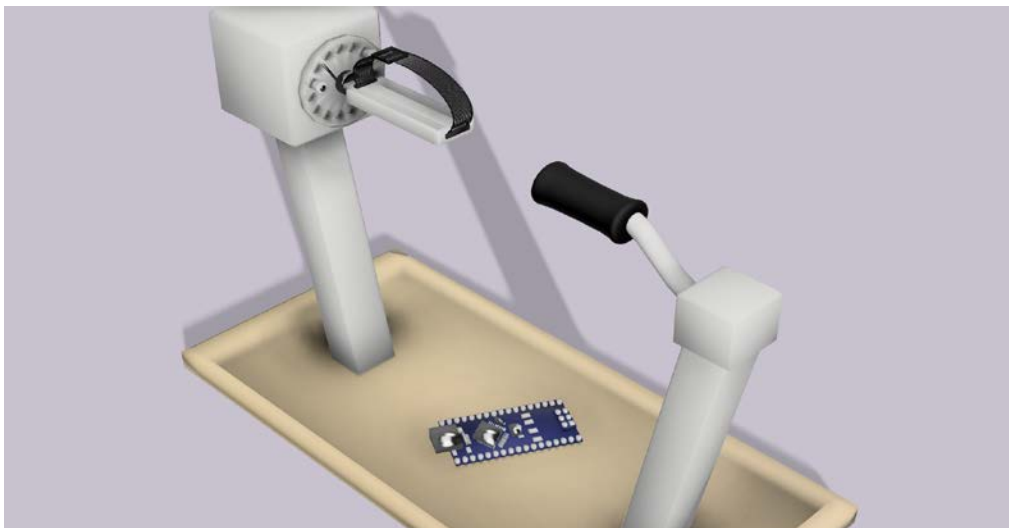


Figure 1: Rendering of the designed system

The movement made with the healthy hand is detected with a rotary encoder and interpreted by a microcontroller (Arduino Uno). The microcontroller commands the actuator (servo or stepper motor) to move in the same way as the control apparatus.

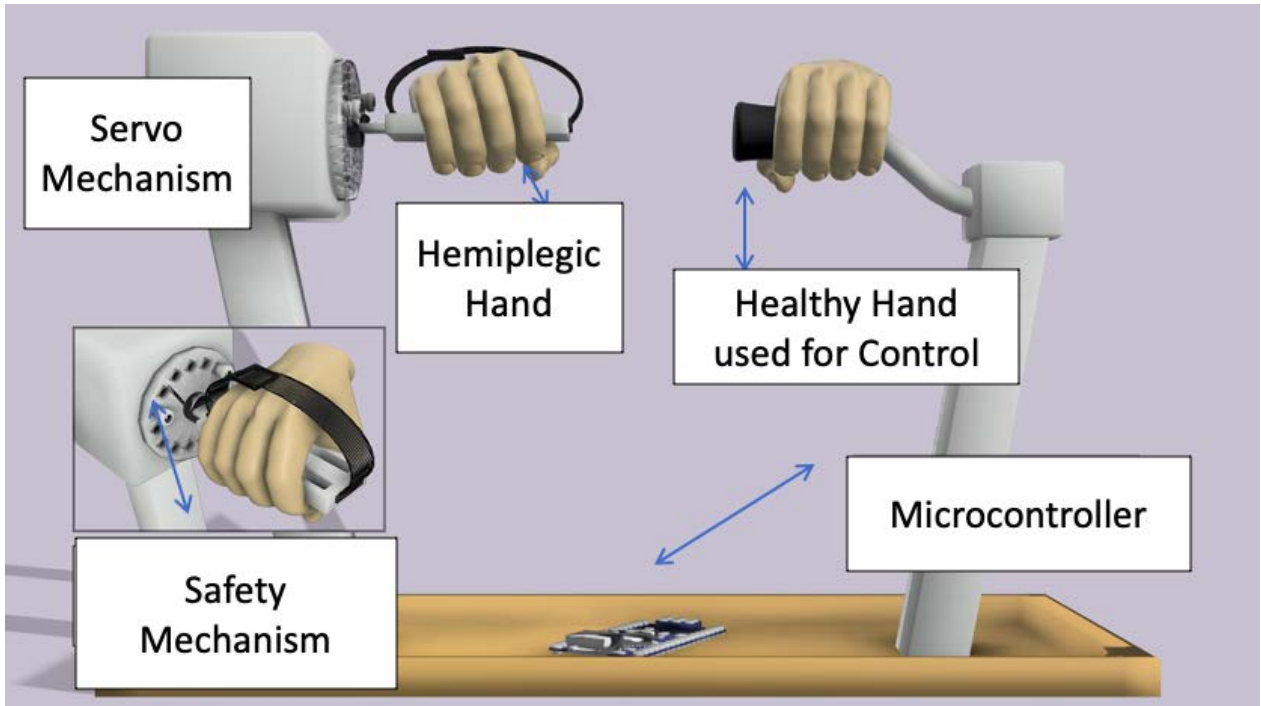


Figure 2. System components



Figure 3. User demonstrating constructed system

A microcontroller interprets this result and moves the actuator (either a servo or a stepper motor) in the same manner.

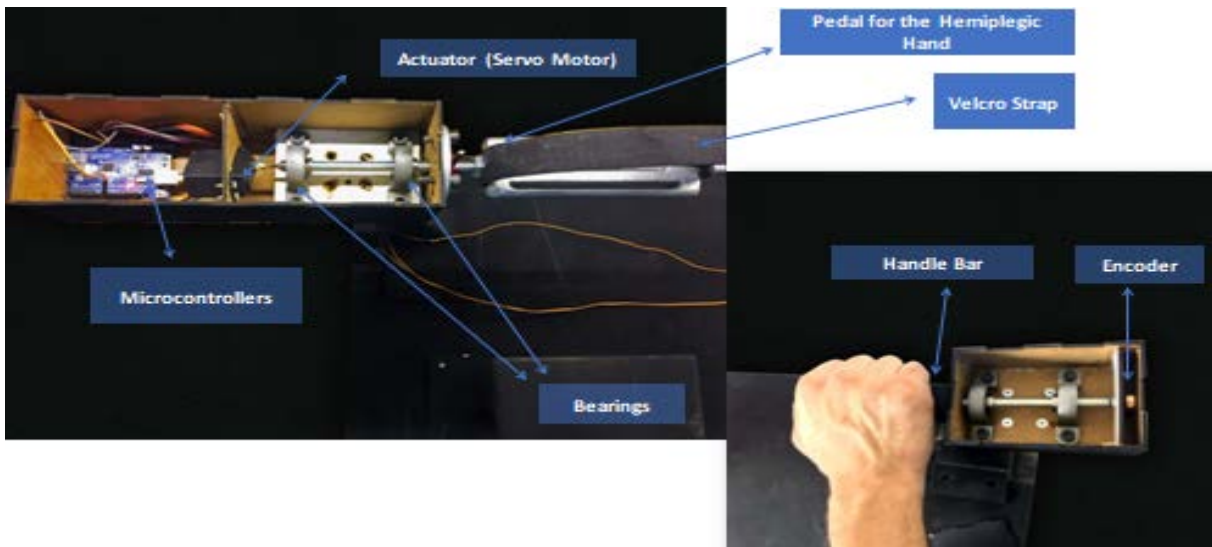


Figure 4: System component details

The system has physical safeguards to eliminate the possibility of undesired movements which might otherwise cause injury discomfort to the patient.

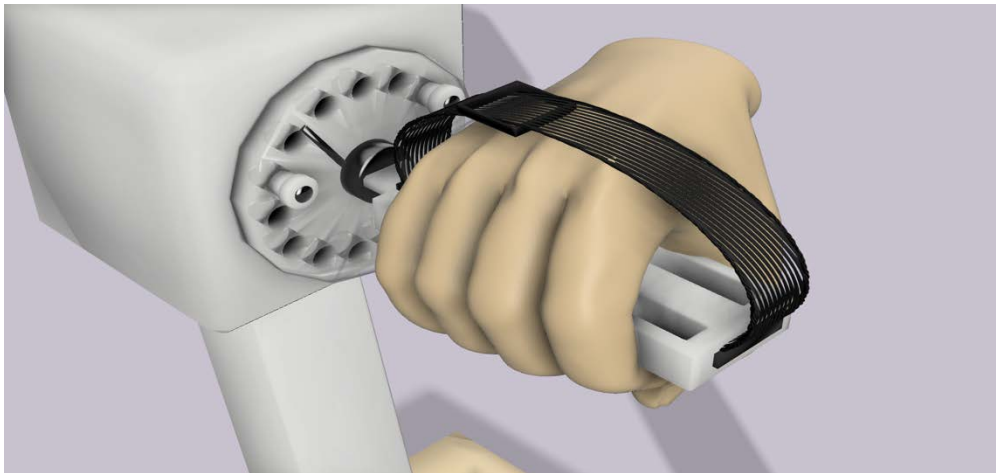


Figure 5. Conceptual render of the safety mechanism

The safety mechanism guides against extreme extension and flexion and prevents against any software or human errors.

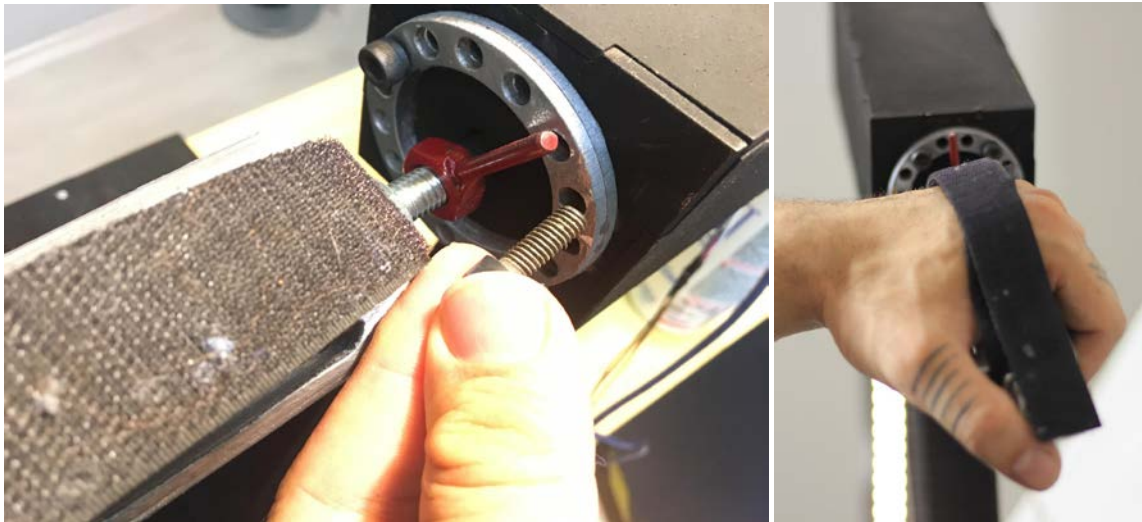


Figure 6. Implementation of the safety mechanism

## RESULTS

We have created a proof of concept demonstration system for patient-guided physiotherapy of the hemiplegic hand and verified its operation on healthy volunteers. Our system allows the patient to guide his/her own hand movements under the guidance of a physiotherapist. The safety mechanism physically prevents incorrect or harmful movements. The aim of our system is to use physiotherapy time more effectively and eventually adapt the system for home use.

## DISCUSSION

Flexion/extension is a single degree of freedom (DOF). The hand has approximately 15 DOFs. Our long-term goal is to be able to symmetrically mirror the movements of the patient's healthy hand in all its degrees of freedom to aid in the movement of the hand undergoing therapy.

Future versions of the system will also include radial/ulnar deviation, internal/external rotation, and the mirroring of individual finger movements on the hemiplegic side using kinematic hand tracking on the healthy hand. A robotic system will be used to move the fingers on the hemiplegic hand.

Additionally, a system to evaluate force exerted by the patient on the hemiplegic hand can be integrated





Figure 7: Left: A 15 DOF Tracking Glove. Right: A mechanical exoskeleton for force feedback (images from CyberGlove Systems)

**Acknowledgements:** We would like to thank Mr. Kaan Koksal from MakerZoneX in Izmir, Turkey for fabrication assistance.

**Declaration of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Funding:** None

## REFERENCES

- 1) Glove Based Virtual Reality (VR) Interaction for the Purpose of Rehabilitation Australian Journal of Basic and Applied Sciences 8(4):170-175
- 2) A Haptic Force Feedback Glove Using Magnetorheological Fluid  
DOI: 10.13140/RG.2.2.18639.59041 Mourad Bouzit



## FUTBOL TUTUM ÖLÇEĞİ GELİŞTİRİLMESİ (FUTÖ): GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI

**Prof. Dr. Fatma ÇELİK KAYAPINAR**

Prof. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi, Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor Bilimleri Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0002-2159-1706

**Kaan COMBUL**

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Bilimleri Anabilim Dalı, Tezli Yüksek Lisans Öğrencisi, ORCID: 0000-0001-8310-5243

### ÖZET

Bu çalışmada futbola ilişkin tutum ölçeğinin geçerli ve güvenilir olarak geliştirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma, 2019-2020 sezonunda aktif olarak futbol oynayan amatör ve profesyonel toplam 219 futbolcu üzerinde yürütülmüştür. Form maddelerini belirlemek için ilk deneme formunda 34 madde ortaya çıkmıştır. Açıklayıcı Faktör Analizi sonucunda, toplam varyansın %40,118'ini açıklayan, 26 madde ve 4 alt boyuttan oluşan bir ölçek elde edilmiştir. Alt boyutlar; Futbolun Bireysel Etkileri, Toplumsal Etkileşim, Performans ve Psikolojik Etkileri olarak adlandırılmıştır. Çalışmada, KMY değeri 0,728, değişkenlerin faktör analizi için uygunluğunun bir göstergesidir. Ölçekte yer alan faktör yük değerleri; 0,453 ile 0,741 arasında, faktör gücünü yeterince açıkladığı kabul edildi. Ölçeğin güvenilirliği iç tutarlılık katsayısı ve test tekrar test yöntemiyle incelenmiş, hesaplanan güvenilirlik katsayılarının kabul edilebilir sınırlar içerisinde yer aldığı belirlenmiştir. Madde analizi sonucunda ölçekte yer alan maddelerin tamamının ayırt edici olduğu ortaya koyulmuştur. Sonuç olarak; Futbol Tutum Ölçeği (FUTÖ)'nin yaş aralığı gözetmeksizin, tüm yaş aralığındaki amatör ve profesyonel futbolcular için geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Futbol, Tutum, Ölçek, Futbolcu

## DEVELOPMENT OF SOCCER ATTITUDE SCALE (FUTO): VALIDITY AND RELIABILITY STUDY

### ABSTRACT

In this study, it was aimed to develop the attitude scale regarding football as valid and reliable. The research was conducted on a total of 219 footballers, amateur and professional, who actively played football in the 2019-2020 season. To determine the form items, 34 items appeared on the first trial form. As a result of the Explanatory Factor Analysis, a scale consisting of 26 items and 4 sub-dimensions was obtained, which explained 40,118% of the total variance. Sub dimensions; The Individual Effects of Football are named as Social Interaction, Performance and Psychological Effects. In the study, KMO value 0.728 is an indicator of the suitability of variables for factor analysis. Factor weight values in the scale; Between 0.453 and 0.741, it was assumed to adequately explain factor power. The reliability of the scale was examined by the internal consistency coefficient and test-retest method, and it was determined that the calculated reliability coefficients were within the acceptable limits. As a result of item analysis, it was revealed that all of the items in the scale are distinctive. As a result; It is determined that the Football Attitude Scale (FUTO) is a valid and reliable measurement tool for amateur and professional footballers in all age ranges regardless of age range.

**Keywords:** Football, Attitude, Scale, Footballer

## GİRİŞ

Futbol, Türk Dil Kurumu (<https://sozluk.gov.tr>)’nda topu kafa veya ayak atışları ile rakip kaleye atmak kuralına ve amacına dayanan ve 11 kişiden oluşan iki takımın karşılıklı olarak oynadığı top oyunu, ayak topu olarak açıklanmaktadır. Geçtiğimiz yüzyılın en fazla ilgi gören spor branşı futbola olan ilgi 20. yüzyılda halen artarak devam etmektedir. Geçmişte birçok spor dalının çok büyük kitlelere yayıldığı, çok fazla katılımcı ve izleyiciye ulaşmış olduğu görülmüştür, fakat hiçbir spor branşı futbol kadar popüler bir duruma ulaşamamıştır (Öncü ve Güven, 2011). Bu günlerde futbol, her kesimden –mesleği fark etmeksizin- insanın hayatını renklendiren ve büyük bir coşkuyla izlemiş olduğu bir spor dalıdır (Spor Ansiklopedisi, 1991).

Günümüzde basketbol, voleybol ve hentbol gibi bilindik spor branşları da milyonlarca izleyici kitlesine ulaşıyor olsalar da futbol, diğer tüm spor branşlarından çok daha büyük katılımcı ve izleyici topluluğuna sahiptir (Ongan ve Demiröz, 2010). Futbol oynayabilmek için spesifik bir vücut tipine gerek olmamasının, diğer branşlara göre daha fazla kişi ile oynanmasının, insanlara seyir zevki vermesinin ve yaklaşık yüz yıldır değişmemiş oyun içi kurallarının futbolun bu kadar çok sevilmesinde önemli etkileri vardır (Spor Ansiklopedisi, 1991). Ayrıca içerisinde risk, dinamizm, heyecan, güç ve seyir zevki olan bir alan olma, binlerce hatta on binlerce bireyi aynı anda, aynı alana toplama ve seyretme imkânı vermesi de futbolu geliştiren ve büyüten diğer faktörler olarak söylenebilir (Küçük vd., 2009).

İnsanların bir kısmının, spor branşlarına katılmaları bir bölümünün katılmamaları, sporun bireyler üzerinde oluşturduğu sosyo-psikolojik etkileşime bağlı şekilde ortaya çıkmaktadır (Korkmaz, 2003). Literatür de yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde, bireylerin sportif faaliyetlere katılımı ve başlamaları üzerinde etki eden bazı faktörler vardır; aile, arkadaş grupları, yönlendirmeler, meslek, gelir seviyesi, yaş, cinsiyet ve boş zaman aktivitelerine imkân sağlayacak ortamın varlığı gibi etkenler sıralanabilir (Kut ve Koşar, 1998). Bunun dışında futbola karşı ilgilerin oluşumunda, toplumun büyük bir kesimi tarafından; bireylerin eğitim ve kültür düzeylerinin düşük olmasının, önemli bir etkisi olduğu vurgulanmaktadır (Öncü ve Güven, 2011).

Bilimsel olarak araştırılması 19.yüzyıla dayanan tutum, Latince de “harekete hazır” anlamında kullanılmaktadır (Arkanaç, 2001). TDK da tutum “bir sorunu ele alış biçimi, bir kimsenin bir sorun karşısında aldığı durum, tutulan yol ve davranış” olarak karşımıza çıkmaktadır (<https://sozluk.gov.tr>). Yapılan farklı bir tanımda ise tutum, psikolojik bir durumda herhangi bir değer yargısıyla nitelendirilmiş bir nesne veya durumla ilgili olarak bireyin pozitif mi yoksa negatif mi duygusal reaksiyon göstereceğini gösteren oldukça devamlılığı olan hazır olma durumudur (Atakay ve Yılmaz, 1996).

Literatür incelendiğin de futbola ilişkin tutum ölçen sadece bir ölçeğe rastlanmış ve incelenmiştir (Öncü ve Güven, 2011). İncelemeler sonucunda var olan ölçeğin üniversite öğrencilerinin futbola karşı tutumlarını ölçmek amacıyla geliştirildiği görülmüştür.

### **Araştırmanın Amacı ve Önemi**

Araştırmamızın amacı, amatör ve profesyonel olarak lisanslı futbol oynayan, yaş aralığı olmaksızın tüm futbolcu bireylerin futbola ilişkin tutumlarını ölçebilecek güvenilir ve geçerli bir ölçme aracı geliştirmektir. Literatürde bu alanda yapılmış ölçek sayısının az olması ve bulunan çalışmalarında eski tarihli olması sebebiyle bu çalışmanın yapılacak olan yeni araştırmalara önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## **YÖNTEM**

### **Araştırmanın Deseni**

Araştırma futbolcuların futbola karşı tutumlarının ne derecede olduğunu belirlemek amacıyla nicel araştırma yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Katılımcılardan Google Forms ile öncelikle kompozisyon yazmaları istendi. Gelen cevaplar doğrultusunda madde havuzu oluşturuldu ve dil uzmanlarının kontrolünden sonra sorular katılımcılara uygulandı. Gelen cevaplar neticesinde ölçek için geçerlik ve güvenilirlik analizleri SPSS programı ile yapılmıştır.

### **Evren Örneklem**

Bu araştırmanın çalışma grubunu, 14-41 yaş arasında amatör veya profesyonel olarak futbol oynayanlar oluşturmuştur. Çalışmamızın araştırma grubunu, basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile belirlenen ve gönüllü olarak katılan 219 amatör ve profesyonel futbolcu oluşturmuştur. Katılımcıların tamamı erkektir. Çalışma grubu “madde sayısının en az beş katı olmalıdır” (Tavşancıl, 2006) kuralı dikkate alınarak belirlenmiştir. Araştırmamıza katılan futbolcuların 92 tanesi (%42) 18 yaş ve altı, 127 tanesi (%58) 19 yaş ve üstü olarak karışımıza çıkmıştır.

### **Veri Toplama Araçları**

Ölçme aracının geliştirilme aşamasında, örneklem grubunda bulunan ve tesadüfi olarak seçilen 45 futbolcuya açık uçlu sorular sorulmuştur. Sorulmuş olan sorulara göre katılımcılardan konuya ilişkin görüşlerini belirtecekleri birer kompozisyon yazmaları istenmiştir. Elde edilen yanıtlardan tutum konusu ile ilgili olduğu düşünülen ifadeler anket çalışmamıza eklenmiş ve taslak formu oluşturmuşlardır. Oluşturulan taslak formu, konuda uzman öğretim elemanlarının görüş ve değerlendirilmelerine sunulmuş ve daha önce farklı branşlarda yapılan tutum ölçeklerinin maddeleri incelenerek karşılaştırma yapılmıştır.

FUTÖ başlangıçta 51 maddeden oluşmuş, fakat uzman görüşleri ve yapılan istatistiksel analizler doğrultusunda madde havuzu 26'ya düşürülmüştür. Ölçekte “(1) Hiçbir zaman”, “(2) Nadiren”, “(3) Ara sıra”, “(4) Çoğu zaman”, “(5) Her zaman” olmak üzere 5’li derecelendirme kullanılmıştır. Olumsuz ifadeler ise tersi kodlama ile puanlanmıştır.

### Verilerin Analizi

Toplamda 219 futbolcuya uygulanan FUTÖ'den elde edilen verilerin geçerlik ve güvenilirlik analizleri, SPSS 22 programında yapılmış, faktör analizine uygunluğunu belirlemek amacıyla, Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ve Barlett Sphericity testi yapılmıştır. Faktör analizi, değişkenler arasındaki ilişki için ön koşuldur. Barlett Testinin p değeri, faktör analizi için değişkenler arasında yeterli bir ilişkinin kanıtı olan 0,05'tir. Bu ölçek formunda ise bu değer 0,001 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada 0,728 KMO değeri, değişkenlerin faktör analizi için uygun olduğunu göstermektedir. Ölçeğe dâhil edilen faktör yük değerleri ise; 0,453 ile 0,741 arasında olduğu ve faktör yükünü yeterince açıkladığı kabul edilmiştir. Ölçeğin toplam varyansı %40,118 olarak bulunmuştur. Maddeler arası görüntü karşıtı korelasyon değerleri ise 0,395 ile 0,878 arasında değişmektedir. Faktör analizi sonucunda çoklu oranlar 0,10 olarak ayarlanmış ve toplam 4 boyut oluşturulmuştur. Ölçek 21 olumlu 5 olumsuz maddeden oluşmaktadır. Boyutlar; Bireysel Etkiler (11 madde), Toplumsal Etkileşim (8 madde), Performans (4 Madde), Psikolojik Etkiler (3 Madde) olarak adlandırılmıştır. Boyutların güvenilirlik kat sayıları ise 0,337 ile 0,760 arasında değişirken genel güvenilirlik katsayısı 0,738 olarak belirlenmiştir.

### BULGULAR

Tablo-1: Katılımcıların yaş grupları

Yaş	N	%
18 Yaş ve Altı	92	42
19 Yaş ve Üstü	127	58
Toplam	219	100

Tablo-1 incelendiğinde katılımcıların yaş gruplarının %42'sinin (92 kişi) 18 yaş ve altında olduğu, %58'inin (127 kişi) ise 19 yaş ve üstü olduğu tespit edilmiştir.

Tablo-2. Futbol Tutum Ölçeği (FUTÖ) Faktör Analizi Sonuçları Tablosu

NAME OF THE FACTOR	SECTIONS	FACTOR WEIGHT	ANTI-IMAGE CORRELATION	EXPLANATION OF FACTOR (%)	DIMENSIONS OF RELIABILITY
<b>Bireysel Etkileri</b>	Futbol, çevremin bana saygı göstermesine sebep olur.	,478	,706	19,128	,760
	Futbol bana sosyal statü kazandırdığı için gurur duyuyorum.	,600	,763		
	Futbol oynamaktan keyif alırım.	,453	,835		
	Futbol oynamak kendimi güçlü hissettirir.	,507	,808		
	Futbolun fizyolojik faydaları olduğuna inanırım.	,585	,642		
	Futbolun psikolojik faydaları olduğuna inanırım.	,476	,714		
	Futbol oynamak özgüvenimi artırıyor.	,583	,878		
	Maç esnasında hırslanırım.	,561	,758		
	Futbol oynarken eğlenirim.	,480	,855		
	Futbol oynadığımda kendimi sağlıklı hissediyorum.	,583	,778		
	Takımımı iyi yerlere taşıma gururunu yaşamak isterim.	,546	,776		
<b>Toplumsal Etkileşim</b>	Büyük futbol organizasyonlarını sahada izlemek beni heyecanlandırır.	,588	,744	8,277	,738
	Televizyonda yayınlanan futbol yayınlarını kaçırmam.	,741	,723		
	Kendime örnek aldığım oyunculara hayranlık duyarım.	,557	,778		
	Kendimi büyük liglerde futbol oynarken hayal ediyorum.	,613	,808		
	En sevdiğim spor branşı futboldur.	,634	,722		
	Farklı bir spor branşıyla uğraşmak isterdim.	,536	,615		
	Milli takımda oynama gururunu yaşamak isterim.	,518	,765		
	Spor ile ilgili gazete/dergileri keyifle okurum.	,576	,753		
<b>Performans</b>	Maçta iyi oynadıysam mutlu olurum.	,483	,598	7,185	,337
	Futbol oynarken sakatlanmaktan korkarım.	,648	,482		
	Kötü tezahüratlar beni gerer.	,626	,497		
	Sakatlanmak beni üzer.	,669	,512		
<b>Psikolojik Etkileri</b>	Maç esnasında çok sinirli olurum.	,609	,395	5,529	,347
	Futbol zararlı davranışlardan beni uzak tutuyor.	,516	,691		
	Antrenörümle olan ilişkim performansımı da etkiler.	,488	,439		

**TOTAL DESCRIPTION OF THE VARIANCE: 40,118**

**KMO Scale Validity: 0,728**

**Bartlett Sphericity Test Chi Square: 1392,883**

**Sd: 325**

**P <0.001**

**Reliability:0.738**

Tablo-2 incelendiğinde ölçeğin 4 alt boyut ve 26 madde olduğu görülmektedir. Birinci alt boyut (Bireysel Etkiler) 11 maddeden oluşmaktadır ve faktör yükü en yüksek ,585 ve en düşük ,453 olarak bulunmuştur. İkinci alt boyut (Toplumsal Etkileşim) 8 maddeden oluşmaktadır ve faktör yükü en yüksek ,741 ve en düşük ,518 olarak belirlenmiştir. Üçüncü alt boyut (Performans) 4 maddeden oluşmaktadır ve faktörü yükü en yüksek ,669 ve en düşük ,483 olarak bulunmuştur. Dördüncü alt boyutta (Psikolojik Etkiler) 3 madde bulunmakta, faktör yükü en yüksek ,609 ve en düşük ,488 olarak bulunmuştur.

### **TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER**

Araştırma amatör ve profesyonel olarak lisanslı futbol oynayan, yaş aralığı olmaksızın tüm futbolcu bireylerin futbola ilişkin tutumlarını ölçebilecek güvenilir ve geçerli bir ölçme aracı geliştirmek amacıyla yapılmıştır. Geçerlik çalışması için elde edilen verilere Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) değeri ve Barlett Küresellik Testi uygulanmıştır. Yapılan analizler sonucunda KMO değerinin 0,728 olduğu tespit edilmiştir.

Faktör analizi sonucunda ise ölçeğin toplam varyansın %40,118'ini açıklayan ve öz değeri 1'den büyük dört boyut elde edilmiştir. Boyutlardan birincisi ölçeğe ilişkin toplam varyansın %19,128'ini, ikinci boyut %8,277'sini, üçüncü boyut %7,185'ini ve dördüncü boyut %5,529'unu açıklamaktadır.

Dört boyutlu FUTÖ'nün faktörü yük değerleri ise 0,453 ile 0,741 arasında değiştiği ve ölçeğin tamamı için Cronbach Alpha değerinin ,738 olduğu tespit edilmiştir. Birinci alt boyutun Cronbach Alpha değeri ,760; ikinci alt boyutun Cronbach Alpha değeri ,738; üçüncü alt boyutun Cronbach Alpha değeri ,337; dördüncü alt boyutun Cronbach Alpha değeri ,347 olarak bulunmuştur.

FUTÖ'nün geçerlik ve güvenilirlik analizlerden elde edilen sonuçlara göre 26 madde ve 4 alt boyuttan oluşan bu ölçeğin futbola karşı tutumu ölçmede geçerli ve güvenilir bir araç olarak kullanılabilmesi sonucuna ulaşılmıştır.

Literatürde bu alanda yapılmış ölçek sayısının az olması ve bulunan çalışmalarında eski tarihli olması sebebiyle bu çalışmanın yapılacak olan yeni araştırmalara önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**KAYNAKÇA**

<https://sozluk.gov.tr/>

Ongan, H. Demiröz, M. (2010), Akademik Futbol: Futbolda rekabet-başarı ilişkisi. Hiperlink yayınları : 14

Öncü, E., Güven, Ö., (2011), Futbol Tutum Ölçeğinin Geliştirilmesi.

Spor Ansiklopedisi, (1991), Milliyet Yay., İstanbul

Küçük V. ve ark., (2009), “Türkiye Üniversitelerarası Salon Futbolu Şampiyonasına Katılan Futbolcuların Denetim Odağı Açısından Değerlendirilmesi” 3. Ulusal Futbol ve Bilim Kongresi. Pp. 67, 9-11

Korkmaz, F., (2003), “Voleybol Sporcularını Voleybola Yönelten Bazı Motivasyonel Faktörler”, Hacettepe Üniversitesi Voleybol Bilim ve Teknoloji Dergisi. 2. Pp. 31

Kut, S. Ve Koşar, N., (1998), Aile ve Çevre Sorunlarının Gencin Kişiliğine Etkisi, Milli Eğitim Gençlik ve Spor Bakanlığı Gençlik Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayını, Ankara.

Arkonaç, A., (2001), Sosyal Psikoloji, Değiştirilmiş ve Genişletilmiş 2. Baskı, Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul,

Sherif, M. ve Sherif, C.W., (1996), Sosyal Psikolojiye Giriş II (Çev: M. Atakay ve A. Yılmaz), Sosyal Yayınlar, İstanbul,.

Tavşancıl, E. (2006). Tutumların Ölçülmesi ve SPSS ile Veri Analizi. Ankara: Nobel



## FUTBOL TUTUM ÖLÇEĞİ

Sayı	Maddeler	Hiçbir zaman	Nadiren	Ara sıra	Çoğu zaman	Her zaman
1	Futbol, çevremin bana saygı göstermesine sebep olur.					
2	Futbol bana sosyal statü kazandırdığı için gurur duyuyorum.					
3	Futbol oynamaktan keyif alırım.					
4	Futbol oynamak kendimi güçlü hissettirir.					
5	Futbolun fizyolojik faydaları olduğuna inanırım.					
6	Futbolun psikolojik faydaları olduğuna inanırım.					
7	Futbol oynamak özgüvenimi artırıyor.					
8	Maç esnasında hırslanırım.					
9	Futbol oynarken eğlenirim.					
10	Futbol oynadığımda kendimi sağlıklı hissediyorum.					
11	Takımımı iyi yerlere taşıma gururunu yaşamak isterim.					
12	Büyük futbol organizasyonlarını sahada izlemek beni heyecanlandırır.					
13	Televizyonda yayınlanan futbol yayınlarını kaçırmam.					
14	Kendime örnek aldığım oyunculara hayranlık duyarım.					
15	Kendimi büyük liglerde futbol oynarken hayal ediyorum.					
16	En sevdiğim spor branşı futboldur.					
17	Farklı bir spor branşıyla uğraşmak isterdim.					
18	Milli takımda oynama gururunu yaşamak isterim.					
19	Spor ile ilgili gazete/dergileri keyifle okurum.					
20	Maçta iyi oynadıysam mutlu olurum.					
21	Futbol oynarken sakatlanmaktan korkarım.					
22	Kötü tezahüratlar beni gerer.					
23	Sakatlanmak beni üzer.					
24	Maç esnasında çok sinirli olurum.					
25	Futbol zararlı davranışlardan beni uzak tutuyor.					
26	Antrenörümle olan ilişkim performansımı da etkiler.					

1-11 arası sorular “Bireysel Etkiler” alt boyutunda, 12-19 arası sorular “Toplumsal Etkileşim” alt boyutunda, 20-23 arası sorular “Performans” alt boyutunda, 24-26 arası sorular ise “Psikolojik Etkiler” alt boyunda yer almaktadır. 17, 21, 22, 23, 24 numaralı sorular ise tersine kodlama ile puanlanmalıdır.

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASININ ƏHALİSİNDƏ MUKOPOLİSAXARİDOZ İRSİ XƏSTƏLİYİNİN GENETİK HETEROGENLİYİ, GEN XƏRİTƏSİ VƏ PROFİLAKTİKASI**

**Əlizadə S.A.**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası, Genetik Ehtiyatlar İnstitutu

**İşin məqsədi:** Azərbaycan Respublikasının əhalisində Mukopolisaxaridoz lizosom irsi mübadilə xəstəliyinin genetik müxtəlifliyinin öyrənilməsindən və bu xəstəliyin profilaktika yollarının işlənilib hazırlanmasından ibarətdir.

**Material və metodlar:** Azərbaycan Respublikasının rayonlarında ekspedisiyalar müddətində, MRX - da müalicə alan xəstə uşaqlar arasında aparılan genetik skrining zamanı aşkar edilmişdir. Genetik skrining məqsədilə fluorimetrik metoddan və maye xromatoqrafiyadan istifadə edilmişdir.

**Nəticələr:** Lizosomlarda  $\alpha$  - L - iduronidaza, İduronatsulfataza, Qeparan - N - sulfataza,  $\alpha$  - N - asetilqlukozaminidaza,  $\alpha$  - N - asetil - CoA: qlikozamin - asetiltransferaza, N - asetilqlukozamin - 6 sulfataza, Qalaktozamin - 6 sulfataza,  $\beta$  - qalaktozidaza1, Arilsulfataza B,  $\beta$  qlukuronidaza, N - asetilqlukozamin -1- fosfotransferaza fermentlərin çatışmaması turş qlikozaminoqlikanların (GAG) mübadiləsinin pozulmasına gətirib çıxarır. Bu fermentlərin rolu GAG - ları parçalamaqdan ibarətdir və bu fermentlərin çatışmazlığı autosom xromosomlarda yerləşən ressesiv genlərin mutasiyası nəticəsində yaranır. Yalnız xəstəliyin formalarından biri olan Hanter sindromu X xromosomla ilişikli ressesiv tipdə nəslə ötürülür. Mukopolisaxaridoz irsi xəstəliyinin genetik skriningi məqsədilə bu lizosom fermentlərinin aktivlikləri tədqiq edilmişdir.

İDS, HGSNA, GALNS və ARBS genlərinin birbaşa skvenləşdirilməsi Senqer üsulu ilə həyata keçirilmişdir. Metodun istifadəsilə İDS, HGSNA, GALNS və ARBS genlərinin daxilində xəstəliyə səbəb olan mutasiyalar identifikasiya edilmişdir. Metod GENTOGENE laboratoriyasında işlənilib hazırlanmışdır, Rostok şəh., Almaniya.

**Yekun:** Biokimyəvi və molekulyar - genetik tədqiqatlarımızın nəticələrinə əsasən Mukopolisaxaridoz xəstəliklərinin ayrıca hər bir tipi üçün müalicə və profilaktika yolları işlənilib hazırlanacaqdır.

**Açar sözləri:** mukopolisaxaridoz, lizosom fermentləri, genetik heterogenlik, irsi mübadilə xəstəliyi, turş qlikozaminoqlikanlar, GAG - larin mübadiləsi.

**DENTAL CAD/CAM SİSTEMLERİ ve KULLANILAN MATERYALLER**  
**DENTAL CAD/CAM SYSTEMS AND MATERIALS USED**

**Gülfem ERGÜN**

Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı,  
ORCID NO: 0000-0001-9981-5522  
(Sorumlu yazar)

**Bahar TEKLİ**

Arş. Gör. Dt., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı,  
ORCID NO: 0000-0003-2096-4571

**ÖZET**

CAD/CAM sistemleri, geometriyi bilgisayar tarafından işlenebilen verilere dönüştüren bir dijital tarayıcı, verileri işleyen ve üretilecek ürün için veri seti oluşturan bir yazılım (CAD) ve veri setini istenilen ürüne dönüştüren üretim teknolojisi (frezeleme cihazı, CAM) olmak üzere üç komponentten oluşmaktadır. Dijital bilgisayar teknolojisinin hızlı gelişimi ile birlikte diş hekimliğinde de CAD/CAM sistemlerinin kullanımı, önemli ölçüde artmıştır. CAD/CAM sistemleri, konvansiyonel yöntemlerin aksine dental restorasyonların üretiminde; daha kaliteli, hassas, pratik ve verimli bir yol sunmaktadır. Bu çalışmanın amacı dental CAD/CAM sistemlerini tanıtmak, bu sistemlerde kullanılan dental materyalleri incelemek ve bu konudaki gelişmeleri araştırmaktır.

CAD/CAM teknolojisinin zaman içinde önemli ölçüde gelişmesi, özellikle protez ve restoratif diş hekimliği alanlarında olmak üzere diş hekimliğinin tüm disiplinleri üzerinde pozitif bir etkiye yol açmıştır. Bu gelişim, diş hekimliğinde endüstriyel üretime olanak sağlamakta, dental restorasyonların (kron, veneer, inley, onley, köprüler), implant ve implant komponentlerinin, hareketli protezlerin, oral ve fasyal protezlerin tasarlanmasında, üretiminde kullanılmaktadır. Dental CAD/CAM sistemlerinde dijital tarayıcı, preparasyonu intraoral veya ekstraoral olarak tarayarak verileri toplamakta; CAD, restorasyonun bilgisayarda üç boyutlu olarak planlanması ve tasarımını sağlamaktadır. CAM ise, sanal olarak hazırlanmış restorasyonun üretimini gerçekleştirmektedir. CAD/CAM sistemlerinin kullanımlarının yaygınlaşması ile estetik ve fonksiyonel beklentiler de hızla artmaktadır. Bu nedenle farklı bileşimlere, yapısal ve fiziksel özelliklere sahip materyaller geliştirilmiştir. Üretimde kullanılan materyaller restorasyon tipine, restorasyonun ağızdaki konumuna, hastanın beklentilerine, sosyo-ekonomik durumuna ve hekimin tercihinine göre değişiklik göstermektedir. Günümüzde dijital üretim süreci içerisinde kullanılacak pek çok CAD/CAM materyali (seramikler, metaller, polimerler) diş hekimliği alanına tanıtılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** CAD/CAM, dijital, dental materyaller, seramikler, metaller, polimerler

## ABSTRACT

CAD/CAM systems consist of three components: a digital scanner that converts geometry into data that can be processed by a computer, a software (CAD) that processes the data and creates a data set for the product to be produced, and a production technology that converts the data set into the desired product (milling device, CAM). With the rapid development of digital computer technology, the use of CAD/CAM systems in dentistry has increased significantly. CAD/CAM systems, contrary to conventional methods, in the production of dental restorations; It offers a better quality, precise, practical and efficient way. The aim of this study is to introduce dental CAD/CAM systems, to examine the dental materials used in these systems and to investigate the developments in this field.

The significant development of CAD/CAM technology over time has had a positive impact on all disciplines of dentistry, especially in the areas of prosthetic and restorative dentistry. This development enables industrial production in dentistry and is used in the design and production of dental restorations (crowns, veneers, inlays, onlays, bridges), implant and implant components, removable prostheses, oral and facial prostheses. In dental CAD/CAM systems, digital scanner collects data by scanning the preparation intraorally or extraorally; CAD enables the three-dimensional planning and design of the restoration on the computer. CAM realizes the production of the virtually prepared restoration. Aesthetic and functional expectations are increasing rapidly with the widespread use of CAD/CAM systems. Therefore, materials with different composition, structural and physical properties have been developed. The materials used in production vary according to the type of restoration, the location of the restoration in the mouth, the patient's expectations, socio-economic status and the physician's preference. Today, many CAD/CAM materials (ceramics, metals, polymers) that can be used in the digital production process have been introduced to the field of dentistry.

**Keywords:** CAD/CAM, digital, dental materials, ceramics, metals, polymers

## 1.GİRİŞ

CAD/CAM ile üç boyutlu bir obje bilgisayar yazılımı kullanılarak tasarlanmakta ve tam otomatik bir süreçle üretilmektedir. CAD/CAM sistemlerinin hızlı gelişimi, özellikle protez ve restoratif diş hekimliği alanlarında olmak üzere diş hekimliğinin tüm disiplinleri üzerinde pozitif bir etkiye yol açmıştır [1]. Sistem; dental restorasyonların (kron, veneer, inley, onley, köprüler), implant ve implant komponentlerinin, hareketli protezlerin, oral ve fasiyal protezlerin tasarlanmasında, üretiminde kullanılmaktadır.

CAD/CAM teknolojisinin gelişimi, diş hekimliğinde endüstriyel üretime olanak tanımaktadır. Diş restorasyonlarının CAD/CAM ile üretimi, klinisyenin diş preperasyonu ve ağız içi

taramadan hemen sonra dental protez üretmesine imkan sağlamaktadır. Yüksek performanslı CAD/CAM protetik restorasyonlar, final restorasyonun imalatının hızlı olması nedeniyle geleneksel tekniklere alternatif oluşturmaktadır. Diş preperasyonu ile bitmiş protezin hastaya teslimi arasındaki bekleme süresini en aza indirmek ve hasta konforunu sağlamak için hızlı bir üretime ihtiyaç duyulmaktadır. CAD/CAM teknolojisinin zaman içinde önemli ölçüde gelişmesiyle, seramik restorasyonların üretiminde geleneksel yöntemlere göre yaklaşık %16 daha fazla zaman tasarrufu sağladığı görülmektedir [2], [3]. Aynı zamanda CAD/CAM teknolojisinin konvansiyonel yöntemlere göre daha hızlı, doğru, pratik ve tekrarlanabilir olduğu düşünülmektedir [4]. Dijital bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler CAD/CAM sistemi kullanımını yaygınlaştırmaktadır. Diş hekimliği alanında kullanımının başlaması ile konvansiyonel tekniklere oranla daha hatasız ve daha kaliteli dental restorasyonlar oluşturulabilmesine olanak sağlamıştır [5], [6].

## **2. ARAŞTIRMA VE BULGULAR**

Bu çalışmanın amacı dental CAD/CAM sistemlerini tanıtmak, bu sistemlerde kullanılan dental materyalleri incelemek ve bu konudaki gelişmeleri araştırmaktır.

### **2.1. Dental CAD/CAM Sistemlerinin Tarihçesi**

Mevcut dental CAD/CAM sistemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunan pek çok çalışmacı bulunmaktadır. Dr. Duret dental CAD/CAM gelişimi alanında ilk sırada yer almaktadır. 1971'den itibaren, ağızdaki dayanak dişin optik bir ölçüsüyle başlayan bir dizi sistem kullanarak okluzal yüzeyin fonksiyonel şekli ile kronlar üretmeye başlamıştır. Ardından fonksiyonel hareketi dikkate alarak dijital kontrollü freze makinesi kullanarak optimal bir kron tasarlamıştır. Daha sonra dünyadaki dental CAD/CAM sistemlerinin gelişimi üzerinde etkisi olan Sopa Sistemini geliştirmiştir [7], [8].

Dr. Mormann ise, 1985 yılında bu teknolojiyi kliniğe taşıyarak hasta başında uygulamaya imkan sağlayan CEREC sistemini sunmuştur. Hazırlanan kaviteyi ağız içi kamera ile tarayıp, kompakt makine ile inley tasarımını ve seramik bloktan üretimini klinik içinde gerçekleştirmiştir. Bu sayede aynı gün içerisinde seramik restorasyonun tamamlanabildiği inovatif bir sistem ortaya çıkmıştır [9].

Bir diğeri ise, Procera sisteminin geliştirici Dr. Andersson'dır. 1980'lerin başında altın fiyatlarındaki artış nedeniyle altın alaşımlarının yerine nikel-krom alaşımları kullanılmıştır. Özellikle Kuzey Avrupa'da metal alerjilerinin bir sorun haline gelmesi ile birlikte titanyuma geçiş önerilmiştir. Titanyumun hassas dökümü hala zor olduğundan, Dr. Andersson kıvılcım erozyonu ile titanyum kopingler üretmeye çalışmıştır. Kompozit restorasyon üretim sürecine CAD/CAM teknolojisini dahil etmiştir. Bu sistem daha sonra tam seramiklerin üretimi için dünya çapında uydu dijitalize edicileri ile ağa bağlı bir işleme merkezi olarak geliştirilmiştir.

Bu tür ağa bağlı üretim sistemleri şu anda dünya çapında bir çok şirket tarafından sunulmaktadır [8], [10].

## **2.2. Dental CAD/CAM Sistemlerinin Sınıflandırılması**

CAD/CAM sistemleri üretim yöntemlerine göre üç grupta değerlendirilmektedir.

### **2.2.1. Ofis Sistemi**

Diş hekiminin klinikte dijital ağız içi taramayı gerçekleştirip restorasyon üretimini klinikte gerçekleştirdiği sistemdir. Bu sistem sayesinde protez üretiminin tek seansta tamamlanabilmesi ile zaman tasarrufu sağlanmaktadır [11]. Cerec (Sirona Dental), E4D (D4D Teknolojileri) sistemleri ile üretim yapılabilmektedir [12].

### **2.2.2. Laboratuvar Sistemi**

Laboratuvarda teknisyenlerin ağız içinden alınan ölçüleri ve alçı modelleri tarayıp restorasyon üretimini gerçekleştirdiği sistemdir. Cerec Inlab (Sirona Dental), DCS Precident (DCS Dental), Cercon (Dentsply), Everest (KaVo Dental) sistemleriyle üretim yapılabilmektedir [12].

### **2.2.3. Merkezi Üretim Sistemi**

Diş hekiminin klinikte ağız içi taramayı gerçekleştirip internet aracılığı ile verileri laboratuvara ilettiği sistemdir. Ardından CAD/CAM cihazı ile yapılacak restorasyonlar için dental laboratuvarda üretilen veri setleri üretim merkezine gönderilmektedir. Son olarak ise, üretim merkezi protezi sorumlu laboratuvara göndermektedir [11]. Nobel Procera (Nobel Biocare), TurboDent (U-Best Dental Teknoloji) ve Lava (3M ESPE) sistemleriyle üretim yapılabilmektedir [12]–[15].

## **2.3. Dental CAD/CAM Sistemlerinin Tekniği**

Bütün CAD/CAM sistemleri, geometriyi bilgisayar tarafından işlenebilen verilere dönüştüren bir dijital tarayıcı, verileri işleyen ve üretilecek ürün için veri seti oluşturan bir yazılım (CAD) ve veri setini istenilen ürüne dönüştüren üretim teknolojisi (frezeleme cihazı, CAM) olmak üzere üç komponentten oluşmaktadır [14]. Dental CAD/CAM sistemlerinde dijital tarayıcı, preparasyonu intraoral veya ekstraoral olarak tarayarak verileri toplamakta; CAD, restorasyonun bilgisayarda 3 boyutlu olarak planlanması ve tasarımını sağlamakta; CAM ise, sanal olarak hazırlanmış restorasyonun üretimini gerçekleştirmektedir [16].

CAD süreci tamamlandığında, oluşturulan dosyalar üretim için CAM ünitesine transfer edilmektedir. CAM süreci; eksiltilek yapılan üretim (örn: frezeleme) ve ilave edilerek yapılan üretim (örn: lazer sinterleme) olarak iki kategoriden oluşmaktadır [17].

### **2.3.1. Eksiltilek Yapılan Üretim Tekniği**

Diş hekimliğinde CAD/CAM öncelikle eksiltilecek yapılan üretim sürecine dayanmaktadır. Çoğu insanın bildiği testere, torna, freze makinesi ve matkap presi gibi güç tahrikli makinelerin materyali kesmek ve istenen geometriye ulaşmak için bir bilgisayar programı tarafından kontrol edildiği teknolojidir. Böylece malzeme bir blok halinde iken makine istenmeyen parçaları kesmektedir. Bu teknoloji, elektrik deşarjı işleme, elektrokimyasal işleme, elektron demeti işleme, fotokimyasal işleme ve ultrasonik işleme gibi yeni teknolojilerle yüksek derecede kapsamlılaşmıştır. Günümüzde tüm bu işleme yöntemleri eksilterek yapılan üretim çatısı altında toplanmaktadır [17]. Dental CAD/CAM sistemleri restorasyonun prefabrik bloklardan frez, elmas veya elmas diskler kullanılarak frezelenmesi sayesinde üretilmesine olanak tanımaktadır. Bu yöntem kullanılarak toplam üretim süresinin önemli ölçüde azalacağı ve geleneksel diş hekimliği işlemleriyle yapılması zor veya imkansız olan karmaşık modellerin kolayca oluşturulabileceği tespit edilmiştir. Fakat bu teknikte istenilen şekle ulaşmak için blok materyalden eksiltme yapılmaktadır. Bu yöntem etkin olsa da, tipik bir dental restorasyon elde edebilmek için prefabrik blokların %90'ı uzaklaştırılmakta ve dolayısıyla malzeme israf olmaktadır [18].

### 2.3.2. İlave Edilerek Yapılan Üretim Tekniği

Amerikan Test ve Malzeme Derneği (American Society for Testing and Materials) tarafından eksilterek yapılan üretim yönteminin aksine, genellikle katman üzerine katman olan üç boyutlu (3D) model verilerinden nesnelere yapmak için materyallerin birleştirilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Prensipte süreç bir 3D bilgisayar dosyası olarak ve bir dizi kesitsel dilimler oluşturularak işlemektedir. 3D nesne oluşturmak için her dilim diğerinin üzerine yazdırılır. Bu sürecin avantajlı özelliklerinden biri de atık olmamasıdır. Geleneksel olarak ilave edilerek yapılan üretim, 1980'lerde prototip, model ve döküm modelleri üretmek için kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle, ilave katman üretimi kullanarak modellerin hızlı üretimine verilen ad olan hızlı prototipleme (HP) kökenine dayanmaktadır. İlave edilerek yapılan üretimin her bir hastaya özgü özel parçalar üretme avantajıyla diş hekimliği için ideal olduğu düşünülmektedir [17].

Seçici lazer sinterizasyonu seramik veya metal restorasyonların üretimi için kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu yöntemde (örn: Medifactory, Bego Medical AG), bilgisayar tasarımına uygun restorasyon; kesme işlemi yerine, seramik veya metal toz havuzundaki materyalin sürekli ilavelerle sinterize edilmesiyle tamamlanmaktadır. Böylece boşa harcanan, artık materyal kalmamaktadır. Diğer bir ilave edilerek yapılan üretim yöntemi olan stereolitografi kullanılarak akrilikten 3D okluzal splintler ve benzer komponentler, selektif olarak görünür ışıkla katmanlar halinde akrilik monomer ile likitin birleşmesiyle üretilmektedir [18].

### 2.4. Dental CAD/CAM Sistemlerinde Kullanılan Materyaller

CAD/CAM sistemlerinin kullanımlarının yaygınlaşması ile estetik ve fonksiyonel beklentiler de hızla artmaktadır. Bu nedenle farklı birleşimlere, yapısal ve fiziksel özelliklere sahip



materyaller geliştirilmiştir ve geliştirilmeye devam edilmektedir. Üretimde kullanılan blok materyalleri restorasyon tipine, restorasyonun ağızdaki konumuna, hastanın beklentilerine, sosyo-ekonomik durumuna ve hekimin tercihine göre değişkenlik göstermektedir [19], [20].

Dental CAD/CAM sistemlerinde kullanılan materyaller ile ilgili literatürde pek çok sınıflama bulunmaktadır [5], [19]–[24].

Genel olarak dental CAD/CAM sistemlerinde kullanılan materyaller:

1. Feldspatik seramikler
2. Mika bazlı cam seramikler
3. Lösitle güçlendirilmiş cam seramikler
4. Lityum disilikatla güçlendirilmiş cam seramikler
5. Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum silikat cam seramikler (Lityum Silikat / Fosfat Cam-Seramik)
6. Alümina veya Zirkonya ile Güçlendirilmiş Seramikler
  - a) Cam infiltre seramikler
  - b) Polikristalin seramikler
    - Alumina bazlı polikristalin seramikler
    - Stabilize zirkonya bazlı polikristalin seramikler
  - *İtriy tetragonal zirkonya polikristalin*
  - *Magnezya ile yarı stabilize zirkonya*
  - *Serya tetragonal zirkonya/alumina nanokompozitler*
7. Rezin matriks seramikler
  - a) Rezin nanoseramikler
  - b) Rezin matriksi içerisinde cam seramikler
  - c) Rezin matriksi içerisinde zirkonya silika seramikler

8. Metaller

9. Polimerler

dir [5], [19]–[24].

#### 2.4.1. Feldspatik Seramikler

Feldspatik seramikler, sodyum feldspar ( $\text{Na}_2\text{Al}_2\text{Si}_6\text{O}_{16}$ ) ve potasyum feldsparın ( $\text{K}_2\text{Al}_2\text{Si}_6\text{O}_{16}$ ) karşımı gibi doğal olarak ortaya çıkan materyallerden ve geleneksel seramiğin iç yapısında bulunan kuartz ve kaolin minerallerinin karşımı ile oluşmaktadır [25].

Endüstriyel olarak vakum uygulanıp sinterlenerek üretilen feldspatik bloklar, laboratuvardaki konvansiyonel üretimle karşılaştırıldığında daha homojen bir yapıya sahiptir. Feldspatik seramik malzemeler mükemmel estetik özelliklere sahiptir [26]. Veneer [27], inley/onley [28], tek anterior [29], ve posterior [30] kronların üretiminde kullanılabilir. [26].

Feldspatik seramik içerikli bloklar diş hekimliğinde CAD/CAM sistemlerinde kullanılan ilk bloklardır. Bu bloklarla yapılan 10 yıllık bir çalışmada, %90.4 gibi oldukça yüksek bir başarı elde edildiği ve hasta memnuniyeti ile birlikte klinik pratik için kabul edilebilir sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmiştir [28].

CAD/CAM ile üretilen ilk inley 1985 yılında, ince grenli feldspatik seramik Vita™ Mark I (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen) kullanılarak üretilmiştir [31]. Bu bloklar sert frezeleme ile uyumlu tam sinterize bloklardır. 1991 yılında CEREC sistemine özel olarak tanıtılan Vita™ Mark II blokları, ince kristallerle neredeyse gözeneksiz bir seramik olarak ince taneli tozlar kullanılarak üretilmektedir. Bu durum, daha iyi cilalanabilirlik, azalan mine aşınması ve artan mukavemet ile sonuçlanmaktadır. Glaze uygulandığı zaman gösterdiği yaklaşık 100-160 MPa'lık bükülme dayanımı ile daha iyi mekanik özellikler sergilemektedir [26]. Vita™ Mark II monokromatiktir (tek renkli); ancak polikromatik (çok renkli) renk seçeneğine sahip çeşitleri de mevcuttur. Vitablocs™ TriLuxe™, Triluxe™ Forte ve RealLife™ blokları polikromatik olanlara örnektir ve translusensi ile birlikte renk çeşitliliği sunmaktadır. 2007 yılında Sirona Dental Sistemleri, CEREC™ Block'u tanıtmıştır. Cerec™ bloklar da yapı olarak Vita™ Mark II'ye benzerdir. Ancak farklı bir renklendirme sistemi bulunmaktadır. İlave olarak estetik açıdan tatmin edici renk seçenekleri de mevcuttur. CEREC™ blokları translusens, opak, orta olmak üzere üç farklı yapıda bulunabilmektedir. Polikromatik olan CEREC™ PC bloklar da bulunmaktadır [24], [32].

#### 2.4.2. Mika Bazlı Cam Seramikler

Mika mineralleri, çeşitli karmaşık Si, K, Na, Ca, F, O, Fe ve Al formüllerinden oluşan bir grup silikat (fillosilikat) mineralleridir. Dicor™ (Dentsply) hem laboratuvar hem de frezeleme için üretilen mika esaslı bir cam seramiktir. Frezeleme için üretilen Dicor™ MGC versiyonu endüstriyel olarak üretilmektedir. %45 kristalin Dicor™ içeriğine kıyasla %70'e varan kristalin faza sahip cam seramiktir [24]. Bu durum bükülme mukavemetinin yaklaşık 229 MPa'ya çıkarmaktadır. Frezelebilirliği, camsı matris içinde yüksek oranda birbirine kenetlenmiş olan tetrasilik fluormika ( $K_2Mg_5Si_8O_{20}F$ ) kristallerinin varlığı ile mümkün olmaktadır [33]. İnley, onley, veneer ve kron yapımında kullanılmaktadır. Bununla birlikte posterior kronlarda kullanıldığı takdirde okluzal kuvvetlere yeterince dayanıklı değildir [15], [34]. Bu materyaller artık piyasada bulunmamaktadır [24].

#### 2.4.3. Lösitle Güçlendirilmiş Cam Seramikler

Lösit ile güçlendirilmiş seramikte cam matris bir alümino-silikat camına dayanmaktadır [33]. IPS Empress® (Ivoclar), lösit ile üretilen ilk cam seramiktir. % 40 infiltré lösit camdan oluşmaktadır. İlk lösitle güçlendirilmiş cam seramik CAD/CAM bloğu olan ProCAD® (Ivoclar) bloğunun temelini oluşturmaktadır [19], [32]. ProCAD blokları yapı ve özellik bakımından 150 ile preslenebilen lösit ile güçlendirilmiş IPS Empress seramiklerine benzerdir. 5 ile 10 um arasında değişen lösit kristallerine sahip lösit ile güçlendirilmiş

cam-seramik olan ProCAD yerine IPS Empress® CAD (Ivoclar) de kullanılmaktadır [26]. IPS Empress CAD yaklaşık 1-5 µm ebatında daha ince partikül boyutuna sahip olup %45 oranında lōsit içermektedir. Lōsit kristalleri materyal dayanıklılığını arttırmakta, çatlak oluşumunu yavaşlatmakta ve kristal faz kırılma enerjisini emmektedir. Blok üretimi sırasında toz, maksimum homojenlik elde etmek için otomatik olarak preslenmektedir. Cam fazı ve kristal fazı arasındaki termal genişleme katsayısının yanı sıra sinterleme aşamasını takip eden soğutma işlemindeki fark, direncini ve bükülme dayanımını arttırmaktadır [5], [35]. Yaklaşık 160 MPa bükülme dayanımına sahiptir. Yüksek translüsens, düşük translüsens ve polikromatik seçenekleri bulunmaktadır. Anterior ve posterior bölgedeki kronlar, parsiyel kronlar, laminate veneerler olmak üzere tek üye restorasyonlarda kullanılması önerilmektedir [20], [24]. 2003 yılında ağırlıkça %30 lōsit içeren cam seramik CAD/CAM bloğu (Paradigm™ C, 3M ESPE) tanıtılmıştır. İki fazlı lōsit seramikten yapılmakta, altı farklı renkte (A1, A2, A3, A3.5, B3, Bleach) ve beş farklı boyutta sunulmaktadır [5], [32].

#### 2.4.4. Lityum Disilikatla Güçlendirilmiş Cam Seramikler

Üst yapı materyali olarak kullanılan IPS e.max® CAD (Ivoclar), 2006 yılında tanıtılmış yapısal ve estetik özelliklere sahip lityum disilikatla ( $\text{Li}_2\text{SiO}_5$ ) güçlendirilmiş seramiktir [32]. IPS e.max CAD blokları  $\text{SiO}_2$  (ağırlıkça %57,0-80,0),  $\text{Li}_2\text{O}$  (ağırlıkça %11,0-19,0),  $\text{K}_2\text{O}$  (ağırlıkça %0,0-13,0),  $\text{P}_2\text{O}_5$  (ağırlıkça %0,0-11,0),  $\text{ZrO}_2$  (ağırlıkça %0,0-8,0),  $\text{ZnO}$  (ağırlıkça %0,0-8,0),  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (ağırlıkça %0,0-5,0),  $\text{MgO}$  (ağırlıkça %0,0-5,0) ve renklendirici oksitlerden (ağırlıkça %0,0-8,0) oluşmaktadır [36]. Lityum disilikat cam seramiklerin 350-450 MPa arasında bükülme dayanımları vardır. Bükülme dayanımları lōsitle güçlendirilmiş dental seramiklerden daha yüksektir [24].

Bloklar, cam endüstrisinde kullanılan basınçlı döküm prosedürüne dayanan bir işlemlerle üretilmektedir. Bu şekilde blok içinde defekt oluşumu (gözenekler, pigment birikimi vb.) önlenmektedir. Kısmi kristalizasyon işlemiyle, materyale iyi kenar uyumu, kolay işlenebilirlik, yüksek mukavemet gibi özellikler kazandıran lityum metasilikat kristallerinin ( $\text{Li}_2\text{SiO}_3$ ) oluşumu sağlanır. Bu işlemin sonunda prekristalize formda bulunan mavi fazda bloklar elde edilmektedir. Mavi seramik, camsı matriksin içinde gömülü halde 0,2-1,0 µm granül büyüklüğünde %40 lityum metasilikat kristalleri içermekte ve  $130 \pm 30$  MPa bükülme dayanımı sergilemektedir [36]. Böylece blok kolayca frezelenmektedir. Daha sonra restorasyon, klinik kullanıma uygun seramik fırınında  $850^\circ\text{C}$ 'de, vakum altında 20-25 dakika boyunca tam kristalize edilmektedir. Bu ısıl işlem sırasında, metasilikatlar çözülmekte ve materyale istenilen yüksek dayanıklılık özelliğini kazandıran lityum disilikat ( $\text{Li}_2\text{Si}_2\text{O}_5$ ) kristalleri oluşmaktadır. Blok ayrıca maviden seçilen sonuç rengine ve translüsensiye dönüşmektedir. Bu durumda, seramik camsı matriksin içinde gömülü yaklaşık 1,5 µm büyüklüğünde ve hacimce %70 ince granüllü lityum disilikat kristalleri içermektedir ve materyal dayanımını 360 MPa'ya yükselmektedir [37], [38].

Restoratif diş hekimliğinde, renk ve optik özellikler hasta memnuniyeti ve restorasyon başarısında önemli bir rol oynamaktadır. Mevcut seramiklerin mekanik özellikleri geliştikçe, renk ve diş yapısı gibi optik özelliklere olan ilgi de ön plana çıkmaktadır. Çeşitli tonlarda ve şeffaflık derecelerinde IPS e.max CAD blokları bulunmaktadır [39]. A-D renkleri ve beyazlatma renklerine ilave olarak düşük translüsensi, orta translüsensi ve yüksek translüsensi gibi üç translüsentlikte (şeffaflık derecesinde) blokları bulunmaktadır. Malzeme ince lamineler, inleyler, onleyler, kaplamalar, anterior, posterior ve implant üstü kronların üretiminde kullanılmaktadır. Üç üyeli köprülerde kullanımının ise, ancak en gerideki köprü ayağı ikinci premolar olacak şekilde uygulanması önerilmektedir [26], [36], [40].

#### **2.4.5. Zirkonya ile Güçlendirilmiş Lityum Silikat Cam Seramikler**

Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum silikat cam seramikler Vita Suprinity ve Celtra Duo yeni geliştirilen cam seramik malzemelerdir. Zirkonya ve cam seramiklerin olumlu materyal özelliklerini birleştirmektedirler. Lityum silikat fosfat seramikleri, 500 ile 800 nm'lik ince taneli bir cam matrikse gömülü ağırlıkça %10 dağılmış zirkonya parçacıkları içermektedir [21], [41].

Her iki malzemenin de cam seramikler ve zirkonya ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, cam seramikler ve zirkonya arasında karakteristik güç (Celtra Duo, 565.87 MPa; Suprinity, 537.03 MPa) sergilediği gösterilmiştir [42]. Mikroyapı ve faz karakterizasyonu her iki malzemenin de esas olarak iki kristal fazdan oluşan çok benzer mikro yapılara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Celtra Duo ve Suprinity arasındaki belirgin farkın ise, Celtra Duo'da (~1 um uzunluğa kadar), Suprinity'den (~0,5 µm) daha büyük olduğu görülen lityum metasilikat (Li<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) fazının boyutu olduğu vurgulanmıştır [43].

Vita Suprinity bloklar pre-kristalize (yarı kristalize) formdadır. Üretim aşamasından sonra ikinci bir sinterizasyona ihtiyaç duymaktadır. Celtra bloklar ise hem yarı kristalize (Celtra CAD) hem de tam kristalize (Celtra DUO) formda üretilmektedir. Veneer, inley, onley, anterior ve posterior kronların üretiminde kullanılabilirler [43].

#### **2.4.6. Alümina veya Zirkonya ile Güçlendirilmiş Seramikler**

##### **Cam infiltre seramikler**

Alçı kalıba döküm (slip cast) tekniği ile üretilen, iç içe geçmiş en az iki faz içeren cam infiltre seramikler (Vita™ InCeram Classic seramik grubu), InCeram™ Alümina, InCeram™ Spinell ve InCeram™ Zirkonya materyallerinden oluşmaktadır [24].

Günümüzde konvansiyonel alçı kalıba döküm tekniği yerine CAD/CAM ile de üretilmektedirler. Bloklar, seramik tozunun kuru preslenmesi ile açık gözenekli mikroyapıya ulaşana kadar sıkıştırılmakta, daha sonra sinterize edilip, mikroyapının açık

gözeneklerine lantan cam infiltrasyonu ile gücünü kazanmaktadır. InCeram bloklarında bulunan makro gözeneklerin sayısı, alçı kalıba döküm tekniğine kıyasla daha düşüktür. Bununla birlikte açık gözenekli yapı InCeram blok malzemede alçı kalıba döküm malzemelere göre daha homojendir. Bu da bükülme dayanımlarının artmasını sağlamaktadır [44].

InCeram Alumina, Spinell ve Zirkonya'nın bükülme dayanımları sırasıyla 450-600 MPa, 350 MPa, 700 MPa'dır. Yüksek oranda sinterlenmiş poröz alümina altyapı materyaline, düşük viskoziteli sodyum lanthan oksit cam infiltrasyonu ile elde edilen InCeram<sup>TM</sup> Alümina, orta translüsentliktedir. Anterior ve posterior tek kronlarda veya anterior köprülerde kullanılması önerilmektedir. InCeram Alümina materyaline estetik açıdan daha başarılı bir alternatif olarak üretilen ve içeriğindeki magnezyum ve alümina karışımından magnezyum alüminattan ( $MgAl_2O_4$ ) dolayı en translüsent grup olan InCeram<sup>TM</sup> Spinell blokların özellikle anterior kronlarda kullanılması önerilmektedir. En düşük translüsentlikte fakat en yüksek dayanıma sahip, alüminyum oksit içeriğine ilave olarak %33 oranında seryum oksit ( $CeO_2$ ) yarı stabilize zirkonyum katılarak piyasaya sürülen cam infiltre edilmiş zirkonyanın alümina ile güçlendirilmiş şekli (InCeram<sup>TM</sup> Zirkonya) ise, anterior ve posterior köprülerde veya tek kronlarda kullanılabilir [26], [45], [46].

### **Polikristalin seramikler**

Polikristalin yapıda olan alümina ve zirkonya seramikleri, cam matrise herhangi bir işlem yapılmadan yoğun düzenli diziler halinde paketlenmekte ve daha sonra sinterlenmektedir. Yoğun kristal yapı çatlak yayılımını azaltarak materyale üstün mekanik özellikler kazandırmaktadır. Tamamen sinterlenmiş malzeme, seramik tozunun içinde olduğu kapsüllenmiş sisteme yüksek bir izostatik basınç uygulanarak yürütülen sıcak izostatik presleme tekniği ile üretilmektedir [24].

Alümina ve zirkonya bazlı sistemler, posterior kronlar ve sabit bölümlü protezler gibi yüksek stres konsantrasyonuna maruz kalan restorasyonlar üretmek için alt yapı malzemeleri olarak tanıtılmışlardır [47]. Bununla birlikte polikristalin seramik, doğası gereği nispeten opaktır. Veneer seramiği ile tabakalandığı takdirde kron ve köprü alt yapıları için üstün estetik sonuçlar elde edilebilmektedir. Polikristalin seramikleri ile iyi uyumlu protezlerin pratik olarak elde edilebilmesi için CAD/CAM sistemlerinin kullanılması gerekmektedir [48].

### ***Alümina bazlı polikristalin seramikler***

1993 yılında üretilen ilk tam yoğunlukta polikristalin seramik Procera<sup>TM</sup> AllCeram (Nobel Biocare)'dır. Alt yapı materyali olarak %99,9 oranında alümina içermektedir. Bükülme dayanımı 600 MPa'dır [10]. Zirkonyadan düşük olmakla birlikte yüksek bir dayanıklılığa sahip olan Procera, termal ekspansiyon katsayısı uyumlu bir veneer porseleni ile kaplanmaktadır [46]. Procera<sup>TM</sup> AllCeram sabit protezlerin üretiminde anterior ve posterior

tek kron [49], [50], lamine [51], köprü [52], implant üstü restorasyonlarda dayanaklar üzerinde metal içermeyen üst yapı [53] olarak kullanılmaktadır.

2005 yılında tanıtılan CAD/CAM alumina bazlı polikristalin seramikleri ise, Vita™ InCeram AL (Vita Zahnfabrik) bloklardır. Bununla birlikte, cam içermemesi, yapısında polikristalin olması ve farklı bir işleme üretilmesi nedeniyle InCeram™ Klasik Alümina'dan ayrılmaktadır [24].

### ***Stabilize zirkonya bazlı polikristalin seramikler***

Zirkonya, alaşım oluşturmamış halde polimorfik bir seramik malzemedir. Üç kristalografik forma sahiptir: oda sıcaklığından 1170°C'ye kadar monoklinik, 1170°C'den 2370°C'ye kadar tetragonal ve 2370°C'den 2680°C erime noktasına kadar kübik formda bulunmaktadır [46].

Genel bir teorik yaklaşımla, %8 mol  $Y_2O_3$  içeriği, kübik faz zirkonyumunun tam stabilizasyonu ile sonuçlanacaktır. Tamamen stabilize zirkonya (TSZ) zirkonyum oksite, %16 molden fazla CaO (ağırlıkça %7,9), %16 molden fazla MgO (ağırlıkça %5,86) veya %8 molden fazla  $Y_2O_3$  (ağırlıkça %13,75) ilave edilerek üretilmektedir. Kübik bir forma sahiptir. %8 mol  $Y_2O_3$  içerikli zirkonya olarak Prettau Anterior (Zirkonzahn), DD küp X2 (Dental Direkt), Katana Zirkonya St ve Katana Zirkonya Ut Noritake (Kuraray) piyasada bulunan ultratransludent materyallerdir [54], [55].

Daha az miktarda serya ( $CeO_2$ ), magnezya (MgO) veya itriya ( $Y_2O_3$ ) gibi stabilize edici oksit ilavesiyle zirkonya, parsiyel stabilize zirkonya (PSZ) olarak bilinen çok fazlı bir formda oluşmaktadır. Kısmen stabilize edilebilmektedir. % 4-5 mol  $Y_2O_3$  içeriği (4Y-PSZ, 5-YPSZ) ile %50 kübik faza sahip kısmen stabilize kübik faz zirkonya elde edilmektedir. %5 mol  $Y_2O_3$  içerikli zirkonya olarak Prettau (Zirkonzahn), BruxZir (Glidewell), Zenostar (Ivoclar), Katana Ht ve Katana ML Noritake (Kuraray) piyasada bulunan yüksek transludent materyallerdir [54]–[56].

### ***İtriya tetragonal zirkonya polikristalin***

Tetragonal kristal içeren tek fazlı materyal ise, tetragonal zirkonya polikristalin (TZP) olarak isimlendirilmektedir [24]. Dental zirkonyumlar TZP tipidir. En yaygın kullanılan itriya tetragonal zirkonya polikristalin (Y-TZP)'dir. Çünkü bu form üretim ve sinterleme sonrası en yüksek dayanım ve kırılma dayanıklılığına sahiptir [22].

Tetragonal-monoklinik faz dönüşümü 1170°C'nin altında gerçekleşmekte ve yüksek iç gerilmelere neden olan % 3-5'lik bir hacim genişlemesini de beraberinde getirmektedir. Hacim genişlemesini kontrol etmek ve oda sıcaklığında tetragonal fazda stabilize etmek için stabilize edici oksit tane büyüklüğü 0,8 mm'den az ve miktarı %3 mol'den fazla olmamalıdır [55]. Bu nedenle saf zirkonyaya  $Y_2O_3$  %3 mol ilave edilir ve üç itriya stabilize tetragonal zirkonya



polikristalin (3Y-TZP) oluşturulur. Bu şekilde oluşan zirkonya yüksek başlangıç bükülme ve kırılma dayanımına sahiptir. Çatlak ucundaki gerilme stresleri, tetragonal fazı % 3-5 lokalize hacim genişlemesi ile monoklinik faza dönüştürür. Hacim artışı, çatlak ucunda dış gerilme streslerine karşı koyan baskı stresleri meydana getirir. Bu fenomen, transformasyon sertleşmesi olarak bilinir ve çatlak ilerlemesini geciktirir. Sertleşme mekanizması bir çatlağın ilerlemesini engellemez; fakat çatlağın yayılmasını zorlaştırır [46].

Y-TZP, yüksek sertlikte olması, aşınma direnci ve biyouyumluluğu gibi pek çok iyi özellikler sergilemektedir. Özellikleri yüksek gerilimlere maruz kalan çok üyeli köprülerde tercih edilmesine imkan sağlar [57], [58]. Bununla birlikte, opak olması, Y-TZP restorasyonlarının önemli bir dezavantajıdır. Kor materyali olarak kullanılmaktadır. Farklı derecelerde translusensiyeye sahip olan Y-TZP materyalleri olmasına rağmen zirkonyum esaslı seramiklerin saydamlığı hala cam seramiklerinkinden daha düşüktür [59].

Y-TZP içerikli restorasyonlar, öncesinde sinterleme işlemi uygulanmış blok materyallerinin hafif bir şekilde şekillendirilmesinin sonrasında çok yüksek sıcaklıkta sinterlenmeyle ya da tam sinterizasyon yapılmış bloklarda sert şekilde kazıma yöntemiyle imal edilmektedir. Y-TZP restorasyonların üretimi için kullanılan CAD/CAM sistemlerinden, DCS-President™ (DCS Dental), DC Zirkon™ (Smartfit Austenal) alt yapılar tam sinterize zirkonya bloklardan üretilirken; LAVA™ (3M ESPE), Cercon™ (Dentsply), e.max™ ZirCAD (Ivoclar), Procera™ Zirconia (Nobel Biocare) ve Vita™ YZ (Vita) bloklar yarı sinterize bloklardan üretilmektedir [24].

#### **Magnezya ile yarı stabilize zirkonya**

Magnezyum ile stabilize edilen zirkonyum seramikleri (Magnesium partial stabilized zirconia, Mg-PSZ), kübik bir matristeki tetragonal kristallerden oluşan iki fazlı malzemelerdir. Ticari malzemelerin bileşimindeki MgO miktarı genellikle %8 ile 10 mol arasında değişmektedir [60]. Bu materyal rezidüel poröziteler nedeniyle daha yüksek bir aşınma oranına sahiptir. Materyal magnezya ile stabilize edilmekte ancak Mg-PSZ (Magnesium partial stabilized zirconia) öncüllerini elde etmedeki zorluklar, ıslak ortamda tetragonal fazda stabilitenin azalmasına ve veneerleme sonrası Y-TZP ile karşılaştırıldığında daha düşük mekanik özelliklere neden olmaktadır. Mg-PSZ seramiklerin tam sinterlenmiş blokları CAM ünitesinde kullanılabilir. Denzir-MTM (Dentronic) bu materyale örnek olarak verilebilir [24], [60].

#### **Serya tetragonal zirkonya/alumina nanokompozitler**

Serya tetragonal zirkonya polikristalin (Ce-TZP), Y-TZP ile karşılaştırıldığında daha yüksek kırılma tokluğu ( $10\pm 20$  MPa m<sup>1/2</sup>) fakat daha düşük bükülme dayanımı ( $600\pm 800$  MPa) ve sertlik (8 GPa) göstermişlerdir [61]. Buna karşılık malzemenin alümina eklenen nanokompozit formu serya tetragonal zirkonya/alumina nanokompozitler (Ce-TZP/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>);



Ce-TZP grenlerinin arasına dağılmış nanometre boyutunda  $Al_2O_3$  partikülleri ve  $Al_2O_3$  grenleri arasına dağılmış nanometre boyutunda Ce-TZP partikülleri içerir. Ce-TZP ve alüminanın malzeme içindeki bu homojen dağılımı çatlak ilerleyişini engellemekte, zirkonyanın dayanımını korurken sertliğini, bükülme direncini ve hidrotermal stabilitesini artırmaktadır [62].

Ce-TZP/ $Al_2O_3$ , 19 MPa  $m^{1/2}$  kırılma tokluğu ve 1400 MPa bükülme dayanımı sahiptir. Ce-TZP/ $Al_2O_3$  (Nanozir, Hint-Els)'in bu gelişmiş özellikleri sayesinde diş hekimliğinde tam seramik restorasyonlar dışında implant abutmentlarının ve hareketli protez kısımlarının üretiminde yaygın olarak kullanılabilmesi öngörülmektedir [63].

#### 2.4.7. Rezin Matriks Seramikler

Rezin matriks seramikler, kırılğan olmayan polimerlerin olumlu avantajlarını, seramiklerin üstün estetik özellikleri ile birleştirmek için geliştirilen yeni bir CAD/CAM seramik restoratif materyaller grubunu oluşturur. Literatürde bu yeni materyal grubunun doğru sınıflandırılması konusunda bir fikir birliği yoktur. Rezin matriks seramikler, pazarlama nedenleri ile “hibrit seramik” veya “nanoseramik” olarak da adlandırılmaktadır. Bununla birlikte, bu ticari isimler, malzemeye özgü doğru kimyasal bileşimi yansıtmamaktadır [21].

Tanımla ilişkili tartışmalara rağmen, üreticilerin rezin matriks seramik malzemeleri geliştirme mantığı; geleneksel seramiklere kıyasla dentin esneklik modülünü daha yakından taklit eden bir malzeme elde etmek, malzemenin cam seramiklerden veya polikristalin seramiklerden daha kolay frezelenmesi ve ayarlanması sağlamak ve kompozit rezin ile tamirini veya değiştirilmesini kolaylaştırmaktır. Rezin matriks seramik bileşimi önemli ölçüde değişebilmektedir; ancak bunlar CAD/CAM için özel olarak formüle edilmiştir. Rezin matriks seramik malzemeler, inorganik bileşimlerine göre, birkaç alt gruba ayrılabilir [22].

#### Rezin nanoseramikler

Nanoseramikler, nanoboyutta seramik partikülleri ve üretan dimetakrilat (UDMA) içerikli rezin matriksten oluşmaktadır. Kompozit ve seramik materyallerinin fiziksel ve estetik özelliklerini içermektedir. Bu gruba ait olan Lava Ultimate (3M ESPE), 2011 yılında CAD/CAM ile frezelenabilir blok olarak piyasaya sürülmüştür. Ağırlıkça yaklaşık %80 nanoseramik parçacıklar ile güçlendirilmiş bir rezin matriksten oluşmaktadır. Silika nanopartiküllerinin (20 nm çap), zirkonyum nanopartiküllerinin (4-11 nm çap) ve zirkonyasilika nanokristallerinin kombinasyonu, yüksek nanoseramik içeriğini oluşturmaktadır [22]. Ağırlıkça %80/%20 seramik/polimer oranı sergilemektedir. Bu grubun diğer bir yeni örneği ise Cerasmart bloklardır (GC Corporation) [21].

İlave olarak, matrisin polimer olmasından dolayı materyal aşınabilmekte, bu durum geleneksel seramiklere kıyasla karşıt dişleri aşındırma potansiyellerini düşürmektedir. Bu

materyaller, veneerler, inley/onley, anterior ve posterior tek kronlar, anterior ve posterior köprüler için kullanılabilir [23].

#### **Rezin matrisi içerisinde cam seramikler**

Bu gruba ait VITA Enamic (Vita), feldspatik bir seramik ağ (ağırlıkça %86/hacimce %75) ve bir polimer ağ (ağırlıkça %14/hacimce %25) olmak üzere tipik olarak çift ağ hibritinden oluşmaktadır. Üretici tarafından “hibrit seramik” olarak isimlendirilen bu materyalin her iki ağ da seramik ve kompozitlerin olumlu özelliklerini birleştirmek için birbirine girmektedir. (1) Seramik ağın spesifik bileşimi %58-%63 SiO<sub>2</sub>, %20-% 23 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, %9-%11 Na<sub>2</sub>O, %4-%6 K<sub>2</sub>O, %0,5-%2 B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, %1'den az Zr<sub>2</sub>O ve CaO'dan oluşmaktadır. Polimer ağ ise, UDMA ve trietilen glikol dimetakrilattan (TEGDMA) oluşmaktadır. Çift ağ yapısı nedeniyle, çatlak ilerlemesi birbirine bağlı polimer ağ tarafından hafifletilir [21], [22].

Polimer infiltre seramik ağ (Polymer Infiltrated Ceramic Network, PICN) materyali olarak da isimlendirilen bu materyal; veneer, inley/onley, anterior ve posterior tek kronlar, implant üstü kronlar için kullanılabilir [23].

#### **Rezin matrisi içerisinde zirkonya silika seramikler**

Bu gruba örnek olarak Shofu Block HC (Shofu) verilebilir. Farklı organik matrisler ve seramik ağırlık yüzdesindeki değişim ile, silika tozu, zirkonyum silikat, UDMA, TEGDMA, mikro-füme silika, pigmentler ile özel olarak hazırlanmıştır. Ağırlık olarak inorganik içeriği %60'tan fazladır. Başka bir örnek ise, bisfenol A glisidil metakrilat (bisGMA), TEGDMA ve patentli üçlü başlatıcı sistemine ait bir polimer matris içine gömülü ağırlıkça %85 inorganik ultra ince, küresel tanecik büyüklüğü 0,6 um olan zirkonya-silika seramik parçacıklarından oluşan kompozit olan Paradigm™ MZ-100 (3M ESPE) bloklardır [22].

İnce parçacık boyutlu bir mikroyapıya sahip olması frezeleme hasarına direnmeye, mekanik özellikleri iyileştirmeye, parlatma süresini azaltmaya ve bitmiş restorasyonun aşınma özelliğini iyileştirmeye yardımcı olmaktadır [26]. Böylece hem üstün freze edilebilme özelliğine hem de doğal dişe benzer aşınma özelliğine sahip olan bu blokların inley, onley, laminate veneer ve kron yapımında kullanımı endikedir [64].

#### **2.4.8. Metaller**

Sabit veya hareketli protezlerde kullanılmak üzere, freze ile işlenebilen metaller arasında kobalt-krom (CoCr) alaşımları ve titanyum yer almaktadır. Maliyet de dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle değerli metal alaşımları işlenememektedir. Titanyum bloklar üzerinde çalışmalar devam etmektedir [65]–[68].

Biyolojik ve mekanik üstün özellikleri ile tercih edilen titanyum materyalinin geleneksel döküm tekniklerinin yanı sıra CAD/CAM ile üretilmesi sayesinde titanyumun yüzeyinde

reaktif bir tabaka oluşmaması avantajları arasındadır. Copra Ti-5 milling blank (Whitepeaks Dental Sistemleri) günümüzde CAD/CAM ile freze edilebilen titanyum bloklara örnek olarak verilebilir [69].

Mevcut CoCr bloklar, hızlı işleme ve düşük frezeleme hasarı sağlamak için çok yumuşak olan önceden sinterlenmiş (pre-sinterize) formdadır. Bu bloklar, katı fakat yumuşak ve bir materyal elde etmek üzere izostatik basınçla metal tozunun sıkıştırılması ile oluşturulur. Pre-sinterlenmiş metal bloklar, sinterlendikten sonra gösterdikleri büzülme miktarı göz önünde bulundurularak %110 oranında daha büyük üretilmektedir [65]. Frezelendikten sonra protez materyaline gerekli son mekanik özelliklerini kazanmasına izin vermek için sinterleme adı verilen son bir ısı işleminin yapılması gereklidir [70].

İşlenmiş CoCr alaşımları, kayıp mum tekniği ile oluşan CoCr alaşımları ile aynı endikasyonlara sahiptir. Bu CAD/CAM bloklar ile sabit ve hareketli protez alt yapı materyalleri üretilebilmektedir. Sintron (Amann Girrbach), Crypton (Dentsply/ DeguDent), In Coris CC (Sirona), Coron (Straumann) CoCr bloklara örnek olarak verilebilir [23], [65], [71].

#### 2.4.9. Polimerler

Polimetilmetakrilat (PMMA), doldurucusuz metilmetakrilat polimerlerinden oluşan termoplastik bir polimerdir. Şeffaf olan bu materyale diş hekimliğinde kullanılmak üzere pigmentler ilave edilmektedir. Doldurucularının olmaması, düşük bir mekanik dayanıma sahip olmalarına sebep olmaktadır. Rezin bazlı polimerlerin kalıcı sabit restorasyon olarak kullanım endikasyonu bulunurken, PMMA bazlı polimerik materyallerin daha fazla aşınma potansiyeli olması sebebiyle sadece geçici sabit restorasyonlar için kullanım endikasyonu mevcuttur [72]. Uzun süreli geçici restorasyonlar için kullanılan CAD/CAM PMMA materyali, hassas yapısı ile kolay freze edilebilmektedir. Her türlü geçici sabit protezin (vener, inley/onley, kron, köprü) yapımına izin vermektedir [23].

CAD/CAM polimerik bloklar, geleneksel polimerizasyona kıyasla malzeme özelliklerini geliştirmek için yüksek sıcaklık ve basınçta standart koşullar altında endüstriyel olarak polimerize edilmektedir. Geleneksel olarak polimerize edilmiş geçici malzemelerle karşılaştırıldığında, yüksek yoğunluklu CAD/CAM polimerler daha geniş bir translusensi aralığı ve renk değişimine karşı daha yüksek bir stabilite sunmaktadır. CAD-Temp (Vita), Telio CAD (Ivoclar) PMMA içerikli CAD/CAM bloklarına örnek olarak verilebilir [72].

Diş hekimliğinde geleneksel olarak tam protez üretiminde de yaygın olarak kullanılan PMMA, son zamanlarda, konvansiyonel yöntemlerle tam protez üretimi aşamasında oluşabilecek komplikasyonları ortadan kaldırmak amacıyla daha güncel bir yöntem olan CAD/CAM sistemlerinde kullanımına yönelik geliştirilmiştir. Bilgisayar destekli tam protez üretimi için kullanılan CAD/CAM PMMA diskleri yüksek sıcaklık ve basınç altında

enjeksiyon yöntemiyle elde edilip, polimerize edilmektedir [73]. Bu üretim şeklinin konvansiyonel yöntemlere oranla birçok avantajı bulunmaktadır. Artık monomer miktarının azalması, yüzey pürüzlülüğünün azalmasına bağlı ağız içi bakteri ve mantar tutulumunun en aza indirgenmesi, artmış yüzey sertliği ve yüksek elastik modülü sayesinde mekanik olarak daha güçlü olmaları CAD/CAM PMMA disklerin en önemli avantajlarından [74]–[76]. IvoBase CAD (Ivoclar Vivadent), AvaDent PMMA Puck (Avadent Global Dental Science), Tizian Blank PMMA (Schutz Dental), Polident Pink CAD/CAM disk (Polident) total protez üretiminde kullanılan CAD/CAM PMMA materyallerine örnektir [74], [75], [77].

Son zamanlarda PAEK ailesine yüksek sıcaklık termoplastik polimerleri PEEK ve PEKK de diş hekimliğine ait birçok endikasyon için kullanıma sunulmuştur [78]. Bu yüksek performanslı polimerler CAD/CAM ile kolayca tasarlanabilmekte, seramik ve titanyuma göre daha düşük ağırlık, optimal biyouyumluluk, düşük plak birikimi ve elastikiyet gibi avantajlı özellikleri ile diş implantları, implant dayanakları, hareketli protezler ve sabit protezler gibi dental uygulamalarda kullanılabilir [79].

### 3. SONUÇ

Günümüzde CAD/CAM teknolojisinin gelişimi ile diş hekimliğinde endüstriyel üretime olanak tanınmıştır. CAD/CAM ile protetik restorasyonların üretilmesi, geleneksel tekniklere alternatif olarak daha hızlı, doğru, pratik ve tekrarlanabilir bir yöntem sunmuştur. CAD/CAM sistemlerinin kullanımlarının yaygınlaşması ile estetik ve fonksiyonel beklentilerdeki artışın karşılanması söz konusudur. Böylece farklı birleşimlere, yapısal ve fiziksel özelliklere sahip dental CAD/CAM materyallerinin geliştirilmesi hızla artmaktadır.

### KAYNAKÇA

1. Alghazzawi TF. Advancements in CAD/CAM technology: Options for practical implementation. *J Prosthodont Res.* 2016;60(2):72-84.
2. Rodrigues SB, Franken P, Celeste RK, Leitune VCB, Collares FM. CAD/CAM or conventional ceramic materials restorations longevity: a systematic review and meta-analysis. *J Prosthodont Res.* 2019;63(4):389-395.
3. Chavali R, Nejat AH, Lawson NC. Machinability of CAD-CAM materials. *J Prosthet Dent.* 2017;118(2):194-199.
4. Parkash H. Digital dentistry: Unraveling the mysteries of computer-aided design computer-aided manufacturing in prosthodontic rehabilitation. *Contemp Clin Dent.* 2016;7(3):289-290.
5. Sannino G, Germano F, Arcuri L, Bigelli E, Arcuri C, Barlattani A. CEREC CAD/CAM chairside system. *ORAL Implantol.* 2014;7(3):57-70.
6. Al-Mussawi RMa, Farid F. Computer-Based Technologies in Dentistry: Types and

- Applications. *J Dent (Tehran)*. 2016;13(3):215-222.
7. Duret F PJ. CAD/CAM imaging in dentistry. *Curr Opin Dent*. 1991;1(2):150-154.
  8. Miyazaki T, Hotta Y, Kunii J, Kuriyama S, Tamaki Y. A review of dental CAD/CAM: Current status and future perspectives from 20 years of experience. *Dent Mater J*. 2009;28(1):44-56.
  9. Mormann WH. Chairside computer-aided direct ceramic inlays. *Quintessence Int*. 1989;20:329-339.
  10. Andersson M, Odén A. A new all-ceramic crown: A dense-sintered, high-purity alumina coping with porcelain. *Acta Odontol Scand*. 1993;51(1):59-64.
  11. Beuer F, Schweiger J, Edelhoff D. Digital dentistry: An overview of recent developments for CAD/CAM generated restorations. *Br Dent J*. 2008;204(9):505-511.
  12. Jain R, Takkar R, Jain G, Takkar R, Deora N, Jain Professor R. CAD-CAM the future of digital dentistry: a review. *Ann Prosthodont Restor Dent*. 2016;2(2):33-36.
  13. Baroudi K, Ibraheem SN. Assessment of Chair-side Computer-Aided Design and Computer-Aided Manufacturing Restorations: A Review of the Literature. *J Int oral Heal JIOH*. 2015;7(4):96-104.
  14. Sajjad A. Computer-assisted design/computer-assisted manufacturing systems: A revolution in restorative dentistry. *J Indian Prosthodont Soc*. 2016;16(1):96.
  15. Abdullah AO, Muhammed FK, Zheng B, Liu Y. An Overview of Computer Aided Design/Computer Aided Manufacturing (CAD/CAM) in Restorative Dentistry. *J Dent Mater Tech*. 2018;7(1):1-10.
  16. Çelik G, Üsümez A, Sari T. Bilgisayar destekli dis hekimligi ve güncel CAD/CAM sistemleri. *Cumhur Dent J*. 2013;16(1):74-82.
  17. Van Noort R. The future of dental devices is digital. *Dent Mater*. 2012;28(1):3-12.
  18. Strub JR, Rekow ED, Witkowski S. Computer-aided design and fabrication of dental restorations: Current systems and future possibilities. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(9):1289-1296.
  19. Fasbinder DJ. Materials for chairside CAD/CAM restorations. *Compend Contin Educ Dent*. 2010;31(9).
  20. Fasbinder DJ. Chairside CAD/CAM: an overview of restorative material options. *Compend Contin Educ Dent*. 2012;33(1):50-52.
  21. Spitznagel FA, Boldt J, Gierthmuehlen PC. CAD/CAM Ceramic Restorative Materials for Natural Teeth. *J Dent Res*. 2018;97(10):1082-1091.
  22. Gracis S, Thompson V, Ferencz J, Silva N, Bonfante E. A New Classification System for All-Ceramic and Ceramic-like Restorative Materials. *Int J Prosthodont*. 2015;28(3):227-235.

23. Lambert H, Durand J-C, Jacquot B, Fages M. Dental biomaterials for chairside CAD/CAM: State of the art. *J Adv Prosthodont*. 2017;9(6):486-495.
24. Li, R. W. K., Chow, T. W., Matinlinna JP. Ceramic dental biomaterials and CAD/CAM technology: State of the art. *J Prosthodont Res*. 2014;58(4):208-216.
25. Anusavice KJ, Shen C, Rawls HR. Dental ceramics. In Phillip's, Science of Dental Materials,. In: *Elsevier Inc*. 12th ed. ; 2013:418-473.
26. Giordano R. Materials for chairside CAD/CAM-produced restorations. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(9 SUPPL.):14S-21S.
27. Igiel C, Weyhrauch M, Mayer B, Scheller H, Lehmann KM. Effects of ceramic layer thickness, cement color, and abutment tooth color on color reproduction of feldspathic veneers. *Int J Esthet Dent*. 2018;13(1):110-119.
28. Otto, T., De Nisco S. Computer-aided direct ceramic restorations: a 10-year prospective clinical study of Cerec CAD/CAM inlays and onlays. *Int J Prosthodont*. 2002;15(2):122-128.
29. Bindl, A., Mörmann WH. Survival rate of mono-ceramic and ceramic-core CAD/CAM-generated anterior crowns over 2–5 years. *Eur J Oral Sci*. 2004;112(2):197-204.
30. von Maltzahn NF, Meniawy OE, Breitenbuecher N, Kohorst P, Stiesch M, Eisenburger M. Fracture Strength of Ceramic Posterior Occlusal Veneers for Functional Rehabilitation of an Abrasive Dentition. *Int J Prosthodont*. 2018;31(5):451-452.
31. Mörmann WH, Bindl A. All-ceramic, chair-side computer-aided design/computer-aided machining restorations. *Dent Clin North Am*. 2002;46(2):405-426.
32. Poticny DJ, Klim J. CAD/CAM in-office technology: innovations after 25 years for predictable, esthetic outcomes. *J Am Dent Assoc*. 2010;141 Suppl(June):5S-9S.
33. Denry IL. Recent advances in ceramics for dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1996;7(2):134-143.
34. Uzun G. An Overview of Dental CAD/CAM Systems. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2008;22(1):530-535.
35. Giordano R, McLaren EA. Ceramics overview: classification by microstructure and processing methods. *Compend Contin Educ Dent (Jamesburg, NJ 1995)*. 2010;31(9):682.
36. Fischer DK, Bühler-Zemp P, Völkel DT. IPS e. max CAD Scientific Documentation. *Ivoclar Vivadent AG*. 2011.
37. Culp L, McLaren EA. Lithium disilicate: the restorative material of multiple options. *Compend Contin Educ Dent (Jamesburg, NJ 1995)*. 2010;31(9):716-720.
38. Denry I, Holloway JA. Ceramics for dental applications: A review. *Materials (Basel)*.



- 2010;3(1):351-368.
39. Willard A, Gabriel Chu TM. The science and application of IPS e.Max dental ceramic. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34(4):238-242.
  40. Tysowsky GW. The science behind lithium disilicate: a metal-free alternative. *Dent Today.* 2009;28(3):112-113.
  41. Elsaka SE, Elnaghy AM. Mechanical properties of zirconia reinforced lithium silicate glass-ceramic. *Dent Mater.* 2016;32(7):908-914.
  42. Wendler M, Belli R, Petschelt A, et al. Chairside CAD/CAM materials. Part 2: Flexural strength testing. *Dent Mater.* 2017;33(1):99-109.
  43. Belli R, Wendler M, de Ligny D, et al. Chairside CAD/CAM materials. Part 1: Measurement of elastic constants and microstructural characterization. *Dent Mater.* 2017;33(1):84-98.
  44. Apholt W, Bindl A, Lüthy H, Mörmann WH. Flexural strength of Cerec 2 machined and jointed InCeram-Alumina and InCeram-Zirconia bars. *Dent Mater.* 2001;17(3):260-267.
  45. Guazzato M, Albakry M, Ringer SP, Swain M V. Strength, fracture toughness and microstructure of a selection of all-ceramic materials. Part II. Zirconia-based dental ceramics. *Dent Mater.* 2004;20(5):449-456.
  46. Conrad HJ, Seong WJ, Pesun IJ. Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: A systematic review. *J Prosthet Dent.* 2007;98(5):389-404.
  47. Borba M, De Araújo MD, Fukushima KA, et al. Effect of the microstructure on the lifetime of dental ceramics. *Dent Mater.* 2011;27(7):710-721.
  48. Kelly JR, Benetti P. Ceramic materials in dentistry: Historical evolution and current practice. *Aust Dent J.* 2011;56(SUPPL. 1):84-96.
  49. Ödman P, Andersson B. Procera AllCeram crowns followed for 5 to 10.5 years: a prospective clinical study. *Int J Prosthodont.* 2001;14(6):504-509.
  50. Fradeani M, D'Amelio M, Redemagni M, Corrado M. Five-year follow-up with Procera all-ceramic crowns. *Quintessence Int (Berl).* 2005;36(2):105-113.
  51. Hager B, Odén A, Andersson B, Andersson L. Procera AllCeram laminates: A clinical report. *J Prosthet Dent.* 2001;85(3):231-232.
  52. Raigrodski AJ. Contemporary materials and technologies for all-ceramic fixed partial dentures: A review of the literature. *J Prosthet Dent.* 2004;92(6):557-562.
  53. Andersson B, Ödman P, Carlsson L, Brånemark PI. A new Brånemark single tooth abutment: handling and early clinical experiences. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992;7(1):1-15.
  54. Ghodsi S, Jafarian Z. A Review on Translucent Zirconia. *Eur J Prosthodont Restor*



- Dent.* 2018;26(2):62-74.
55. Vagkopoulou T, Koutayas SO, Koidis P, Strub JR. Zirconia in dentistry: Part 1. Discovering the nature of an upcoming bioceramic. *Eur J Esthet Dent.* 2009;4(2):130-151.
  56. Bona A Della, Pecho OE, Alessandretti R. Zirconia as a dental biomaterial. *Materials (Basel).* 2015;8(8):4978-4991.
  57. Della Bona A, Kelly JR. The clinical success of all-ceramic restorations. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(9 SUPPL.):S8-S13.
  58. Ryan DPO, Fais LMG, Antonio SG, Hatanaka GR, Candido LM, Pinelli LAP. Y-TZP zirconia regeneration firing: Microstructural and crystallographic changes after grinding. *Dent Mater J.* 2017;36(4):447-453.
  59. Vichi A, Carrabba M, Paravina R, Ferrari M. Translucency of ceramic materials for CEREC CAD/CAM system. *J Esthet Restor Dent.* 2014;26(4):224-231.
  60. Denry I, Kelly JR. State of the art of zirconia for dental applications. *Dent Mater.* 2008;24(3):299-307.
  61. Nawa M, Nakamoto S, Sekino T, Niihara K. Tough and Strong Ce-TZP/Alumina Nanocomposites Doped with Titania. *Ceram Int.* 1998;24(7):497-506.
  62. Tanaka K, Tamura J, Kawanabe K, et al. Ce-TZP/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanocomposite as a bearing material in total joint replacement. *J Biomed Mater Res.* 2002;63(3):262-270.
  63. Miyazaki T, Nakamura T, Matsumura H, Ban S, Kobayashi T. Current status of zirconia restoration. *J Prosthodont Res.* 2013;57(4):236-261.
  64. Şen N, Tuncelli B. Materials Used for CAD/CAM Restorations: Review. *Turkiye Klin J Dent Sci.* 2017;23(2):109-115.
  65. Zimmermann M, Mehl A, Reich S. New CAD / CAM Materials and Blocks for Chairside Procedures Neue CAD / CAM-Werkstoffe und -Blöcke für das Chairside-Verfahren. *Int J Comput Dent.* 2013;16:173-181.
  66. AlHelal A, AlBader B, Kattadiyil MT, Garbacea A, Proussaefs P. CAD-CAM implant-supported fixed complete dental prosthesis with titanium milled molars: A clinical report. *J Prosthet Dent.* 2017;117(4):463-469.
  67. Turkyilmaz I, Hariri NH. Four-year outcomes of full-arch fixed dental prostheses using CAD/CAM frameworks: A retrospective review of 15 cases. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(10):e1045-e1048.
  68. Ohkubo C, Sato Y, Nishiyama Y, Suzuki Y. Titanium removable denture based on a one-metal rehabilitation concept. *Dent Mater J.* 2017;36(5):517-523.
  69. Gürel K, Toksavul S, Toman M, Tamac E. In vitro Marginal and Internal Adaptation of Metal- Ceramic Crowns with Cobalt- Chrome and Titanium Framework Fabricated

- with CAD/CAM and Casting Technique. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(6):812-816.
70. Al Jabbari YS, Barmpagadaki X, Psarris I, Zinelis S. Microstructural, mechanical, ionic release and tarnish resistance characterization of porcelain fused to metal Co–Cr alloys manufactured via casting and three different CAD/CAM techniques. *J Prosthodont Res.* 2019;63(2):150-156.
71. Mehl C, Harder S, Byrne A, Kern M. Prosthodontics in digital times: A case report. *Quintessence Int (Berl).* 2013;44(1):29-36.
72. Wiegand A, Stucki L, Hoffmann R, Attin T, Stawarczyk B. Repairability of CAD/CAM high-density PMMA- and composite-based polymers. *Clin Oral Investig.* 2015;19(8):2007-2013.
73. Janeva NM, Kovacevska G, Elencevski S, Panchevska S, Mijoska A, Lazarevska B. Advantages of cad/cam versus conventional complete dentures-a review. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(8):1498-1502.
74. Al-Dwairi ZN, Tahboub KY, Baba NZ, Goodacre CJ, Özcan M. A Comparison of the Surface Properties of CAD/CAM and Conventional Polymethylmethacrylate (PMMA). *J Prosthodont.* 2019;28(4):452-457.
75. Murat S, Alp G, Alatalı C, Uzun M. In Vitro Evaluation of Adhesion of *Candida albicans* on CAD/CAM PMMA-Based Polymers. *J Prosthodont.* 2019;28(2):e873-e879.
76. De Mendonça AF, Furtado De Mendonça M, White GS, Sara G, Littlefair D. Total CAD/CAM Supported Method for Manufacturing Removable Complete Dentures. *Case Rep Dent.* 2016;2016.
77. Perea-Lowery L, Minja IK, Lassila L, Ramakrishnaiah R, Vallittu PK. Assessment of CAD-CAM polymers for digitally fabricated complete dentures. *J Prosthet Dent.* 2021;125(1):1-7.
78. Yuan B, Cheng Q, Zhao R, et al. Comparison of osteointegration property between PEKK and PEEK: Effects of surface structure and chemistry. *Biomaterials.* 2018;170:116-126.
79. Jahandideh Y, Falahchai M, Pourkhalili H. Effect of surface treatment with Er:Yag and CO<sub>2</sub> lasers on shear bond strength of polyether ether ketone to composite resin veneers. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(2):153-159.

**РОЛЬ ГАЛОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ COVID-19.**

**Аднаев С.А.<sup>1</sup>**

**Мамедов Э.А.<sup>2</sup>**

**Ахундова И.М.<sup>2</sup>**

*«MediClub» ООО; ул Ислама Сафарли, 73А, Баку, AZ1009, Азербайджан.<sup>1</sup>*

*Национальный Научно- Практический Институт Спортивной Медицины и Реабилитации Министерства Молодежи и Спорта; ул Олимпия 4А, Баку, AZ1072.<sup>2</sup>*

**ВВЕДЕНИЕ:** В условиях пандемии коронавирусной инфекции актуальны не только меры профилактики и адекватной терапии тяжелой инфекции, как правило, сопряженной с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), но и меры реабилитации реконвалесцентов. К сожалению, даже при успешном лечении ОРДС достаточно долго сохраняется выраженный астенический синдром и могут сохраняться нарушения мукоцилиарного клиренса. Основными задачами реабилитации больных, перенесших COVID-19, являются ликвидация очага воспаления, достижение равномерности вентиляции легких, устранение диссоциации между альвеолярной вентиляцией и легочным кровотоком, улучшение бронхиальной проходимости, предотвращение раннего экспираторного закрытия дыхательных путей, «экономизация» работы дыхательной мускулатуры. В этой ситуации могут быть весьма полезны ингаляции мелкодисперсного сухого солевого аэрозоля (галотерапия). Эта процедура, как показали более ранние исследования, благоприятно влияет на выраженность астенического синдрома и на эффективность мукоцилиарного клиренса.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Изучить влияние галотерапии на процесс реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции, а также противовоспалительное, бронходрирующее иммунокорректирующее действие этого метода.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Мы проанализировали медицинскую документацию 69 пациентов (42-мужчины, 26-женщины) с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Они проходили медицинское обследование после перенесенного COVID-19 в Медицинском центре «MediClub» в период 05.01.2021 - 05.06. 2020 года. Главным критерием включения в исследование являлось «выздоровление», которое оценивалось по отрицательному ПЦР анализу на COVID-19. Все больные имели те или иные клинические проявления: от сухого кашля до выраженной одышки со сниженным показателем насыщения крови кислородом (сатурацией) до 90%. Течение болезни оценивалось от легкого, когда лечение проводилось амбулаторно, в домашних условиях, до тяжелого и очень тяжелого, когда больные лечились в стационарах и наряду с медикаментозным лечением получали кислородотерапию. В комплексе реабилитационного лечения исследуемым пациентам был назначен курс галотерапии, состоящий из 10-15 сеансов (II режим, 40 минут). Данное лечение пациенты проходили в госпитале «MediClub», где создано специально оборудованное помещение (Галокамера), в котором создаются условия соляной пещеры (спелеошахты), т.е. лечебная среда, насыщенная сухим аэрозолем хлорида натрия. У всех пациентов улучшалась дренажная функция дыхательных путей, уменьшался отек слизистой

оболочки . За счет снижения вязкости мокрота отходила легче. Это способствовало облегчению кашля и дыхания.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Учитывая вышеизложенное, в программу по реабилитации больных, перенесших COVID-19 , рекомендовано включение лечебных курсов галотерапии. Это способствует комплексному восстановлению больных с легочной патологией, в результате которого можно добиться стойкого излечения больного и возвращения его к полноценной жизни.

#### **ROLE OF GALOTHERAPY IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH COVID-19**

**PURPOSE OF THE STUDY:** To study the effect of halotherapy on the process of rehabilitation of patient after suffering a coronavirus infection, as well as anti-inflammatory, bronchodilating, immunocorrective effect of this method.

**CONCLUSION:** In the program for the rehabilitation of patients who suffered COVID-19, it is recommended to include therapeutic courses of halotherapy. This contributes to the comprehensive recovery of patients with pulmonary pathology, as a result of which it is possible to achieve a stable cure and improving the patient's quality of life.

**HEPATOBIAR ZONANIN CƏRRAHI XƏSTƏLİKLƏRİNİ MÜŞAYİT EDƏN  
MALABSORBSIYA SINDROMUNUN DIAQNOSTİKASI VƏ MÜALİCƏSİ**

**Qasımova K.F.  
Cəfərova G.Ə.**

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı.

Hepatobiliar sistemin (HBS) cərrahi xəstəlikləri həzm traktının patologiyaları arasında əsas yerlərdən birini tutur. Bu xəstəliklər metabolik pozulmalara, immun sistemin zəifləməsinə, antimikrob mühafizəsinin və detoksikasiya prosesinin ləngiməsinə səbəb olur. HBS-nin cərrahi xəstəliklərinin gedişi və müalicəsi bir sıra ağırlaşmalarla müşayiət olunur və əldə edilən ciddi uğurlara baxmayaraq əməliyyatdan sonra fəsadların rastgəlmə tezliyi yüksək olaraq qalmaqda davam edir. Bu ağırlaşmalar arasında qəbul edilmiş qida maddələrinin həzminin, sorulmasının və transportunun müştərək pozulmaları şəklində təzahür edən malabsorbsiya sindromunun (MS) diaqnostikası və müalicəsi xüsusilə aktualdır. MS zülalların, karbohidratların və yağların həzminin və fermentopatiya nəticəsində onların monomerləri olan amin turşuları, monosaxaridlərin və yağ turşularının sorulması və transportunun pozulması, eləcə də mədənin, qaraciyərin, öd kisəsinin, mədəaltı vəzinin və nazik bağırsağın zədələnmələri, iltihabi və şiş prosesləri, postrezeksion sindromları ilə şərtləndiyi üçün onların diaqnostikasında və müalicəsində əsas səbəb-etioloji amil prioritet olaraq götürülür. Başqa sözlə desək, MS-nin diaqnostikası bu patologiyaya səbəb olan konkret xəstəlikdən asılıdır.

Tədqiqat işinin məqsədi HBS-nin cərrahi xəstəliklərini müşayiət edən MS zamanı əməliyyatdan sonra aparılan müalicənin nəticələrinin klinik qiymətləndirilməsi olmuşdur. Tədqiqatlar ATU-nun tədris cərrahiyyə klinikasında HBS-nin cərrahi xəstəliklərinə görə müayinə edilmiş xəstələr üzərində aparılmışdır. HBS-nin cərrahi xəstəliklərinin və MS -nin diaqnostikası şüa, endoskopik və laboratoriya müayinə üsullarından istifadə edilməklə kompleks şəkildə aparılmış, qida həzminin pozulması nəticəsində formalaşan simptomların qiymətləndirilməsi həyata keçirilmişdir.

HBS-nin cərrahi xəstəliklərinə görə əməliyyat olunmuş xəstələrdə medikamentoz terapiyanın məqsədi həzm traktı orqanlarının yeni şəraitə uyğunlaşmasının təmin edilməsidir. Həzm pozulmaları hepatobiliar və qastrodoudenal zonaların funksiyalarının zəifləməsinə səbəb olduğu üçün fəaliyyəti həzm proseslərinin təşkilinin effektivliyinin təmin olunmasına yönəldilmiş bu orqanların normal işinin bərpa edilməsi çox vacibdir.

Alınmış nəticələr göstərir ki, MS ilə ağırlaşmış HBS-nin cərrahi patologiyaları olan xəstələrdə əməliyyatdan sonra aparılmış fermentəvzləyici kompleks konservativ müalicə qaraciyərin, öd yollarının və mədəaltı vəzinin funksiyasının bərpasına, həzm proseslərinin normallaşmasına, qidalanma ilə əlaqədar yaranmış diskomfortun aradan qaldırılmasına və xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırılmasına gətirib çıxarır.

**ABSTRACT**

Diagnosics and treatment of malabsorption syndrome in surgical diseases of the hepatobiliary zone.

The course and treatment of surgical diseases of the hepatobiliary zone is accompanied by a number of complications, and despite the significant successes achieved, the frequency of preoperative and postoperative complications remains high. Among these complications, the diagnosis and treatment of malabsorption syndrome (MS), which is associated with self-digestion, absorption, and nutrient transport, is particularly relevant.

The aim of the study was to provide a clinical evaluation of the results of postoperative treatment of MS in patients with hepatobiliary surgery.

The study was conducted in patients with surgical diseases of the hepatobiliary zone at the AMU Training and Surgery Clinic.

The results show that postoperative conservative treatment with enzymatic complex of patients with surgical pathology of the hepatobiliary zone aggravated by MS leads to the restoration of the liver, bile ducts and pancreas, normalization of digestive processes, elimination of nutritional disorders and improvement of patients' quality of life.

**INCIDENCE AND DEPTH OF DEPRIVATION IN TERMS OF HEALTH**

**Sukanta Chandra Swain**

School of Humanities, KIIT Deemed to be University, Bhubaneswar, Odisha, India

**Abstract**

Children in India are vulnerable to many distortions and deprivation is one of such distortions that is very common among children in the country. As it comes to the children of the Odisha state, the intensity of deprivation seems to be very loud. The scope of this paper is about deprivation among children in rural areas with respect to their health. This paper seeks to measure deprivation in terms of physical development, i.e., physical growth as reflected in weights vis-a-vis age of children in three villages of Odisha. It focuses on retardation in the physical growth of children. Although there are two international benchmarks regarding health of any individual are available; weights vis-a-vis age and weight vis-a-vis height, the latter is not appropriate in Indian context as the average height of Indians is much below the average height of the benchmark. Thus, in this study, weights vis-a-vis age has been considered for measuring deprivation. The analysis is based on a framework that is typically used in measuring income poverty but is rarely used in the measurement of physical underdevelopment of children. The study is taken up to unfold the incidence and depth of deprivation among children with respect to their weight vis-a-vis age. Incidence of deprivation enumerates the number of children who falls short of the ideal weight with regard to their age. In fact, it spells out the head count of health deprivation among the children. Depth of deprivation among children presents the extent of shortfall of a weight-deprived individual from the ideal weight of that individual as prescribed in medical specification. It is found that both the incidence and depth of weight deprivation of children in Odisha are at a higher side.

Key words: Physical Deprivation, Health, Incidence, Depth, Weight vis-a-vis age, Odisha



**SUBKSİFOİDAL PERİKARDİYAL EFÜZYON BOŞALTIMASINDA ANESTEZİ  
YAKLAŞIMI**  
ANESTHETIC APPROACH IN SUBXIPHOID DRAINAGE OF PERICARDIAL  
EFFUSIONS

**Dr. Öğr. Üyesi Hülya YILMAZ AK**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı, ORCID NO: 0000-0002-8682-6254  
(Sorumlu yazar)

**Uzm. Dr. Mehmet Ali YEŞİLTAŞ**

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi  
Anabilim Dalı, ORCID NO: 0000-0002-5208-0626

**ÖZET**

**Giriş:** Perikard yaprakları arasında yaklaşık 15-50 ml kadar interstisyel sıvı ve lenf drenajından oluşan sıvı bulunur ve bu sıvının üretiminde veya drenajında çeşitli patolojilerden kaynaklı artış olması perikardiyal efüzyon olarak tanımlanır (1). Cerrahi perikardiyal efüzyon boşaltılmasında anestezi yöntemi seçimi konusunda fikir birliği yoktur. Anestezi prosedürünü seçiminde hastanın klinik durumu, hemodinamik stabilitesi, eşlik eden komorbiditeleri, efüzyonun etiyojisi ve gerçekleştirilen işleme göre karar verilmelidir. Kliniğimizdeki subksifoidal yöntem ile perikardiyal efüzyon boşaltılması (SPEB)'nda kullanılan anestezi yöntemlerini sunmayı amaçladık.

**Materyal-metot:** Çalışmamız etik kurul onayı alınarak İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada son 5 yılda SPEB yapılmış 18'i acil toplam 118 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastane veri sistemi, anestezi gözlem formu, hemşire takip formları incelenerek tüm hastaların cinsiyet, yaş, etiyojisi, preoperatif ve postoperatif ekokardiyografi bulguları, ekstübasyon süreleri ve hastanede yatış süreleri kaydedildi.

**Bulgular:** Subksifoidal perikardiyostomi yöntemi ile opere edilen hastalardan bir hastada median sternotomi ve 2 hastada torakotomiye geçilmiştir. Hastaların 72 (%61)'sine genel anestezi, 46 (%39)'sına ise lokal anestezi-sedasyon uygulanmıştır. Genel anestezi uygulamasında 50 (%69.4) hastada laringeal maske (LMA) kullanılmışken 18 (%25) hastada endotrakeal tüp kullanılmıştır. Hastane yatış süreleri kullanılan anestezi prosedürüne göre istatistiksel olarak farklılık göstermedi ( $p=0.38$ ).

**Tartışma ve sonuç:** Bazı cerrahi raporlarda, SPEB'nda lokal anestezi ve sedo-analjezi kombinasyonunun genel anesteziye üstünlüğü gösterilmişken bazı çalışmalarda ise bu iki anestezi prosedürünün perioperatif hemodinami ve komplikasyon oranları benzer saptanmıştır (1, 2). Kliniğimizde ağırlıklı olarak genel anestezi prosedürü uygulanmış olsa da her iki anestezi prosedürü de SPEB hastalarında uygulanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Perikardiyal efüzyon, anestezi, genel anestezi

**ABSTRACT**

**Introduction:** There is approximately 15-50 ml of fluid consisting of interstitial fluid and lymph drainage between the pericardial leaves, and an increase in the production or decrease in the drainage of this fluid due to various pathologies is defined as pericardial effusion (1).

There is no consensus on the choice of anesthesia method in surgical pericardial effusion drainage. The choice of anesthesia procedure should be decided according to the patient's clinical condition, hemodynamic stability, accompanying comorbidities, etiology of the effusion, and the procedure performed. We aimed to present the anesthesia methods used in the subxiphoidal method of pericardial effusion drainage (SPED) in our clinic.

**Material-method:** Our study was carried out in Istanbul University-Cerrahpaşa, Institute of Cardiology, with the approval of the ethics committee. In the study, a total of 118 patients, 18 of whom were emergency patients, who underwent SPED in the last 5 years were examined retrospectively. The hospital data system, anesthesia form, nurse follow-up forms were examined and all patients' gender, age, etiology, preoperative and postoperative echocardiography findings, extubation times and hospitalization periods were recorded.

**Results:** Among the patients who were operated with the subxiphoidal pericardiostomy method, median sternotomy was performed in one patient and thoracotomy was performed in 2 patients. General anesthesia was applied to 72 (61%) of the patients, and local anesthesia-sedation was applied to 46 (39%) of them. While laryngeal mask (LMA) was used in 50 (69.4%) patients in general anesthesia, endotracheal tube was used in 18 (25%) patients. The duration of hospitalization did not differ statistically according to the anesthesia procedure used ( $p=0.38$ ).

**Discussion and conclusion:** In some surgical reports, the combination of local anesthesia and sedo-analgesia in SPED has been shown to be superior to general anesthesia, while in some studies, the perioperative hemodynamics and complication rates of these two anesthesia procedures were found to be similar (1, 2). Although the general anesthesia procedure is mainly applied in our clinic, both anesthesia procedures can be applied in SPED patients.

**Key words:** Pericardial effusion, anesthesia, general anesthesia

**HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN COVID-19 PATIENTS WITH MENTAL DISORDERS: RETROSPECTIVE ANALYSIS FROM HEALTH RECORDS**

**Ulduz HASHIMOVA**

Qarayev Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences,

**Alihasan RASULOV**

Republican Psychiatric Hospital No1,

Khatira **SAFIKHANOVA**

Qarayev Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences,

**Aliya GAISINA**

Qarayev Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences,

**Larisa BOYTSOVA**

Republican Psychiatric Hospital No2

There is a growing concern that persons with a pre-existing mental disorder may represent a population at increased risk for COVID-19 infection and have a higher likelihood of adverse outcomes of the infection, but there is no systematic research evidence in this respect. This study assessed the hematological parameters of COVID-19 infection in patients with mental disorders. We performed a retrospective analysis of database of health records of adult patients with mental disorders at the Republican Psychiatric Hospital No1 who have had COVID-19 a positive PCR test. The following hematological parameters were assessed: hemoglobin, the number of red blood cells, white blood cells, leukocyte types, neutrophil-lymphocyte index, platelets count and ESR, at the time of admission and discharge to and from the infectious disease department. The findings have shown that in the majority of the cases the hematological parameters were within the reference ranges characteristic for general population. At the stage of COVID-19 infection onset, the neutrophilic leucocytosis was determined in 18.4% of patients, and, a remarkably elevated neutrophil-lymphocyte index (NLI) was registered mainly in males. Noteworthy that at the COVID-19 onset stage, in most of the patients, the lymphocyte count corresponded to the lower limit of the norm. With disease progressing, a notable elevation of WBC, an average by 28% was reported for 57.5% of patients, in most cases at expense of neutrophils. Also, NLI has shown a tendency to increase, mainly in females. The average count of platelets in most of the patients did not deviate from the norm, with a slight tendency to increase in content by the time of recovery from disease. In 10% of the patients the platelet count exceeded the reference values, in 20% this indicator was at the lower limit of the norm. The average ESR value at the onset of the disease and at time of recovery was elevated in comparison with the reference data,  $19.94 \pm 2.24$  and  $19.17 \pm 2.36$ , respectively. The RBC count and hemoglobin level, both at the time of the COVID-19 onset and during the recovery period, were below the reference norm. In the overall, the findings indicate a weak inflammatory response to COVID-19 infection in patients with mental disorders.

**Key words:** COVID-19, mental disorders, hematological parameters

**COVID GUIDE: ALLOCATING HEALTH SERVICES IN REAL TIME**

**Erika Mazurkiewicz**

**Amal Abdel-Raouf**

Southern Connecticut State University

**Abstract**

The impacts of COVID-19 have changed the day-to-day lives of everyone. Grocery stores, gyms, and restaurants have implemented reduced hours and limited capacities, and hospitals have been overcrowded, leaving many who need medical attention with nowhere to go. The surge in COVID-19 cases in 2020 has caused many people to need days of hospital attention on ventilators and other medical equipment. However, when the rooms are full, hospitals have no choice but to turn people away. This work provides a solution: A mobile and web app that serves as an interactive search for hospitals. The app is created in React, and Cordova is used to seamlessly connect both web and mobile aspects. The app, COVID Guide, relies on Firebase to provide live updates on crowding, distance, and wait times for nearby hospitals. Using Google Maps and Places API, users will be able to visualize the hospitals closest to them, the hospital's open status, the number of beds available, and the wait time. By having a real-time count of the beds available, users will be able to select the location that will be able to fit their needs. Hospital workers will be able to create accounts and log in to the app on a web browser, select their hospital, and edit the number of beds available to accurately reflect the hospital. From there, the wait time will change automatically. We hope this app will allow users to feel comfortable and safe when deciding the locations to visit. Future work includes usability testing to provide the best user experience of the app. Effectiveness, efficiency and user satisfaction will be used as quality metrics during the evaluation process.

**PREPARATION, PHARMACOKINETICS AND ANTITUMOR POTENTIAL OF MILTEFOSINE-LOADED NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS**

**Zakir Ali<sup>1</sup>**

**Fakhar ud Din<sup>1\*</sup>**

Department of Pharmacy, Faculty of Biological Sciences, Quaid-I-Azam University  
Islamabad.

ORCID NO:0000-0002-7262-909X

ORCID NO:0000-0001-9537-4897

**Abstract**

The purpose of this study was to investigate the suitability of nanostructured lipid carriers (NLCs) loaded with miltefosine (HePC) as an anticancer drug for the treatment of breast cancer. HePC-NLCs were prepared using a microemulsion technique and then evaluated for particle size, polydispersity index (PDI), incorporation efficiency, in vitro release of entrapped drug, and hemolytic potential. Furthermore, pharmacokinetic, biodistribution, and liver toxicity analyses were performed in Sprague–Dawley rats, and antitumor efficacy was evaluated in Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) and squamous cell carcinoma-7 (SCC-7) cells in vitro and in tumor-bearing BALB/c mice in vivo. Advanced analyses including survival rate, immunohistopathology, and terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labelling (TUNEL) assays were performed to evaluate apoptosis in vivo. The average particle size of the HePC-NLCs was  $143 \pm 16$  nm, with a narrow PDI ( $0.104 \pm 0.002$ ), and the incorporation efficiency was found to be  $91 \pm 7\%$ . The NLCs released HePC in a sustained manner, and this release was significantly lower than that of free drug. The in vitro hemolytic assay demonstrated a significantly reduced hemolytic potential ( $\sim 9\%$ ) of the NLCs compared to that of the test formulations. The HePC-NLCs demonstrated enhanced pharmacokinetic behavior over free drug, including extended blood circulation and an abridged clearance rate in rats. Furthermore, the HePC-NLCs exhibited higher cytotoxicity than the free drug in MCF-7 and SCC-7 cells. Moreover, the HePC-NLCs showed significantly enhanced ( $P < 0.005$ ) antitumor activity compared to that of the control and free drug-treated mouse groups. Tumor cell apoptosis was also confirmed, indicating the antitumor potential of the HePC-NLCs. These findings demonstrate the ability of NLCs as a drug delivery system for enhanced pharmacokinetic, antitumor, and apoptotic effects, most importantly when loaded with HePC.

**Keywords:** breast cancer, miltefosine, nano lipid carriers, bioavailability, pharmacokinetics, antitumor efficacy

## HİPERKALSEMİ İLE SEYREDEN AKCİĞER KARSİNOMLU OLGULAR

**Murat ÇELİK**

Dörtyol Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Hatay  
Orcid no: 0000-0002-8164-1322

**Burcu ÖZDEMİR**

İskenderun Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları, Hatay  
Orcid no: 0000-0003-4678-7729

**Levent ÖZDEMİR**

Dörtyol Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları, Hatay  
Orcid no: 0000-0002-3478-5454

Paraneoplastik sendromlar (PNS'ler), vücut yapısında veya işlevinde veya her ikisinde tümörden uzakta meydana gelen neoplazm ile ilişkili değişikliklerdir. Tümörün invazif olmayan etkileri ile ilişkili çok çeşitli klinik anormallikler oluşturabilirler. En yaygın ilişkili kanserler arasında akciğer kanseri, meme kanseri, jinekolojik tümörler ve hematolojik tümörler yer alır. Hiperkalsemi birçok spesifik olmayan semptomlara neden olabilir. Şiddetli hiperkalsemi böbrek hasarını şiddetlendirebilir ve komaya yol açabilir. Bu olgu sunumları ile klinik olarak en sık karşılaşılan paraneoplastik sendromlardan hiperkalseminin tanı ve tedavisine odaklanmaktadır.

Materyel metod: Biz de evre 4 akciğer kanseri tanısı olan ve hiperkalsemi nedeni ile yoğun bakımda tedavi uygulanan 5 olguyu sunmak istedik. Öykülerinde akciğer kanseri mevcut olan hastaların yoğun bakıma alındıktan sonra biyokimya testlerinde hiperkalsemi mevcuttu. Albumin değerlerine göre kalsiyum değerleri yeniden hesaplandı. Tedavi de hidrasyon, loop diüretikleri, steroid, zoledronik asit kullanıldı. Tedavi sonrası kalsiyum değerleri takip edildi ve normal sınır değerlerine getirildi.

Tartışma: Kanser hastalarının yaklaşık % 10 ' da hiperkalsemi görülür ve kötü prognoz işareti olarak kabul edilir. Hastaların yaklaşık % 50 de 30 gün içerisinde mortalite görülebilir. Hiperkalsemi bulantı kusma, letarji, böbrek yetmezliği ve koma ya neden olabilir. Bu açıdan bu hastaların agresif bir şekilde tedavi edilmeli ve hiperkalsemi değerleri normal sınırlara getirilmelidir. Akciğer karsinomlu hastalarda mortal seyredabilen şiddetli hiperkalsemi tedavisi yapılabilmektedir ancak daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer karsinomu, paraneoplastik sendrom, hiperkalsemi

## CASES OF LUNG CARCINOMA WITH HYPERCALCEMIA

Paraneoplastic syndromes (PNSs) are neoplasm-related changes in body structure or function, or both, that occur away from the tumor. They can produce a wide variety of clinical abnormalities associated with the non-invasive effects of the tumor. The most common associated cancers include lung cancer, breast cancer, gynecological tumors, and hematological tumors. Hypercalcemia can cause many nonspecific symptoms. Severe

hypercalcemia can exacerbate kidney damage and lead to coma. These case reports focus on the diagnosis and treatment of hypercalcemia, one of the most clinically encountered paraneoplastic syndromes.

**Material method:** We wanted to present 5 cases diagnosed with stage 4 lung cancer and treated in the intensive care unit due to hypercalcemia. Patients with a history of lung cancer had hypercalcemia in biochemistry tests after they were admitted to the intensive care unit. Calcium values were recalculated according to albumin values. Hydration, loop diuretics, steroid, zoledronic acid were used in the treatment. Calcium values were followed up after the treatment and were brought back to the normal limit values.

**Discussion:** Hypercalcemia is seen in approximately 10% of cancer patients and is considered a poor prognosis sign. Mortality can be seen in approximately 50% of patients within 30 days. Hypercalcemia can cause nausea, vomiting, lethargy, renal failure and coma. In this respect, these patients should be treated aggressively and hypercalcemia values should be brought to normal limits. Severe hypercalcemia, which can be fatal, can be treated in patients with lung carcinoma, but we believe that more clinical studies are needed.

**Key words:** Lung carcinoma, paraneoplastic syndrome, hypercalcemia



**THE IMPACT OF LIFESTYLE ON THE AGING PROCESS**

**Huseynova Elnara Jabrail kyzy**

Candidate of Biological Sciences.

Ganja State University, Department of Anatomy, Physiology and Zoology, Azerbaijan Ganja

Orcid.no /0000-0002-8386-6445

The importance of lifestyle in changing the rate of aging is quite strong. Their effects are exacerbated by harmful habits that develop in early childhood and last a lifetime. In addition to these habits, changes in one's attitude towards oneself, others, family, and age-related diet can slow down or accelerate the aging process.

External factors, lifestyle and nutrition have a strong influence on the appearance of external manifestations of aging. People who live in big cities, spend most of their time in offices, breathe harmful gases in the streets, age faster than people who live in nature, breathe fresh air and often spend time in nature.

Among the people we involved in the research are people born and raised in Kalbajar, Lachin and Jabrayil districts. They have been living in Ganja since 1993. These people, who lived in mountainous areas, ate a healthy diet and led an active lifestyle, associated their longevity with a healthy lifestyle. Genetic factors also play an important role here. Expulsion from their native lands, loss of loved ones, stress and unfavorable conditions did not pass unnoticed to the health of these people.

Older people prefer more fruits and vegetables and dairy products in their diet.

Lack of physical activity, bad habits, constant stress, fatigue, insomnia have a very negative impact on health. One of the main factors is malnutrition - excessive consumption of semi-finished products, carbonated beverages, coffee has a direct impact on human health. The above factors play a key role in the development of oxidative stress - the aging process at the cellular level.

Maintaining good health is very important at any age. It is possible to increase life expectancy by eating effectively, avoiding harmful habits and leading an active lifestyle.

**Key words:** longevity, aging, lifestyle, nutrition, stress.

**İMMOBİL HASTALARIN YATAKLA SEDYE ARASINDAKİ TRANSFERLERİNDE  
KULLANILABİLEN YENİ BİR MEKANİK SEDYE TASARIMI**

A NEW MECHANICAL STRETCHER DESIGN THAT CAN BE USED FOR THE  
TRANSFER BETWEEN BED AND STRETCHER OF IMMOBILE PATIENTS

**Sinan KÖSE**

Dr. Öğr. Üyesi, Tarsus Üniversitesi, Organize Sanayi Bölgesi Meslek Yüksekokulu,

ORCID NO: 0000-0002-6224-3388

**Tuğba ÖZCAN**

Arş. Gör., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, (Sorumlu yazar)

ORCID NO: 0000-0002-9890-0642

**Demet KARAIŞMAİLOĞLU**

Arş. Gör., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,

ORCID NO: 0000-0002-1617-4078

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışma ile hastaların yatakla sedye arasındaki transferleri sırasında gelişebilecek sorunların önlenmesi amacıyla geliştirilmiş hasta transfer sisteminin tanıtılması ve statik analizlerinin sunulması amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Hastaların yatakla sedye arasındaki transferi sırasında gelişebilecek düşme ve yaralanmaya ilişkin problemler ve hastanın transferini gerçekleştiren sağlık çalışanlarında oluşan yük nedeniyle gelişen sağlık sorunları literatürde taranmış ve bu kapsamda tasarımın sınır şartları belirlenmiştir. Hastaların yatak-sedye arasındaki transferinde mekanik sistemler SolidWorks (v2016) yazılımı kullanılarak tasarlanmıştır. Tasarım sonucunda elde edilen 3 ana bileşen (sedye ana gövdesi, 2 parçadan oluşan sedye üst gövdesi ve bu üst gövdenin yatay hareketini sağlayan teleskobik kızak-kayıt sistemi) sonlu elemanlar yöntemi kullanılarak von-Mises gerilme değerleri incelenmiştir. Statik durum için (120 kg hasta koşullarında, hastanın transferi sırasında parçalar üzerinde maksimum gerilmelerin oluşabileceği pozisyon) sistemin emniyet katsayısı ve parçalardaki maksimum gerilme değerleri yorumlanmıştır.

**Bulgular:** 3 temel bileşenden oluşan mekanik sedye tasarlanmıştır. Sedye ana gövdesi tekerlekler üzerinde hareket edebilirken sedye üst gövdesi hastanın yatmakta olduğu 2 parçalı ve ayrılabilir özelliklerde mekanik bir sistemdir. Tasarımda üst gövde teleskobik kızak kayıt sistemi üzerine konumlandırılmıştır. Sedye üzerindeki hasta yatağa yaklaştırılır ve teleskobik kızaklar yatağın üzerine uzatılarak sedye üst gövdesinin sedye ana gövdesinden ayrılarak horizontal hareketle yatak üstüne konumlandırılması sağlanır. Üst gövdenin ayrılabilir yapısı ile hastanın kişiden (hasta bakıcısı, hemşire vb.,) bağımsız ve kontrollü şekilde sedyeden yatağa transferi sağlanmaktadır. Sistemin sonlu elemanlar analizinde sistem bileşenlerinin en düşük emniyet katsayısının (kızak sisteminin) 2,8 olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Tasarımın hastaların yatak-sedye arasında transferinde hastada gelişebilecek düşme ve yaralanma riskini önleyerek hasta güvenliğini sağlayabileceği, ayrıca sağlık çalışanlarının iş

yükünü azaltarak, fiziksel güçlüklerden kaynaklı yaşanan sağlık sorunlarının en aza indirilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Tasarlanan mekanik sedyeyle insan gücünden bağımsız olarak hastalar yatakla sedye arasında kolaylıkla transfer edilebilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Mekanik sedye, sedye tasarımı, immobil hasta, hasta transferi, hasta güvenliği, çalışan güvenliği

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to introduce the patient transfer system developed to prevent problems that may occur during the transfer of patients between the bed and the stretcher and to present its static analysis.

**Methods:** Problems related to falling and injury that may develop during the transfer of patients between the bed and the stretcher, and health problems due to the burden on the healthcare professionals who transfer the patient have been scanned in the literature and the boundary conditions of the design have been determined in this context. Mechanical systems for transferring patients between bed and stretcher were designed using SolidWorks (v2016) software. Von-Mises stress values were examined by using the finite element method of 3 main components (stretcher main body, stretcher upper body consisting of 2 parts and telescopic slide-recording system that provides horizontal movement of this upper body) obtained as a result of the design. For the static situation (At 120 kg patient conditions, the position where maximum stresses may occur on the parts during the transfer of the patient), the factor of safety of the system and the maximum stress values on the parts were interpreted.

**Results:** A mechanical stretcher consisting of 3 basic components are designed. While the main body of the stretcher can move on wheels, the upper body of the stretcher is a 2-part and detachable mechanical system in which the patient lies. In the design, the upper body is positioned on the telescopic slide recording system. The patient on the stretcher is brought closer to the bed and the telescopic slides are extended over the bed and the upper body of the stretcher is separated from the main body of the stretcher and positioned on the bed with horizontal movement. With the detachable structure of the upper body, the patient is transferred from the stretcher to the bed in an independent and controlled manner from the person (patient caregiver, nurse, etc.). In the finite element analysis of the system, it was seen that the lowest factor of safety (skid system) of the system components was 2.8.

**Conclusion:** It is thought that the design can provide patient safety by preventing the risk of falls and injuries that may develop in the transfer of patients between the bed and stretcher, and also contribute to minimizing health problems caused by physical difficulties by reducing the workload of healthcare professionals. With the designed mechanical stretcher, patients can be easily transferred between the bed and the stretcher, regardless of manpower.

**Keywords:** Mechanical stretcher, stretcher design, immobile patient, patient transfer, patient safety, employee safety

**IMOS: INTELLIGENT MOSQUITOES SPRAY DISPENSER MOBILE APPS**

**Mustafa Man**

Faculty of Ocean Engineering Technology & Informatics, Universiti Malaysia Terengganu (UMT), 21030 Kuala Nerus, Terengganu, Malaysia.

**Mohd Kamir Yusof**

Faculty of Informatics & Computing, Universiti Sultan Zainal Abidin (UNiSZA), Tembila Campus, 22200 Besut, Terengganu, Malaysia.

**Wan Aezwani Wan Abu Bakar**

Faculty of Informatics & Computing, Universiti Sultan Zainal Abidin (UNiSZA), Tembila Campus, 22200 Besut, Terengganu, Malaysia.

**Abstract:**

Mosquito control manages the population of mosquitoes to reduce their damage to human health, economies, and enjoyment. Mosquito control is a vital public-health practice throughout the world and especially in the tropics because mosquitoes spread many diseases, such as malaria, dengue and the Zika virus. Mosquito-control operations are targeted against three different problems: nuisance mosquitoes bother people around homes or in parks and recreational areas; economically important mosquitoes reduce real estate values, adversely affect tourism and related business interests, or negatively impact livestock or poultry production; public health is the focus when mosquitoes are vectors, or transmitters, of infectious disease. Disease organisms transmitted by mosquitoes include West Nile virus, Saint Louis encephalitis virus, Eastern equine encephalomyelitis virus, Everglades virus, Highlands J virus, La Crosse Encephalitis virus in the United States; dengue fever, yellow fever, Ilheus virus, malaria, Zika virus and filariasis in the American tropics; Rift Valley fever, Wuchereria bancrofti, Japanese encephalitis, chikungunya and filariasis in Africa and Asia; and Murray Valley encephalitis in Australia. Depending on the situation, source reduction, biocontrol, larviciding (killing of larvae), or adulticiding (killing of adults) may be used to manage mosquito populations. These techniques are accomplished using habitat modification, pesticide, biological-control agents, and trapping. The advantage of non-toxic methods of control is they can be used in Conservation Areas. This paper introduced new method for the control system by using auto mosquitoes spray dispenser and software tools as alert and auto reminders that call iMOS. iMOS is an application for controlling and monitoring the usage of mosquito's spray and battery for the spray dispenser using mobile apps application. This mobile apps was developed using open-source technology via flutter software tools. Several modules inside this apps such as QR scanning technology for spray dispenser identification, spray setting module and battery. Alert and reminder module and dashboard interfaces for the users and administrators. This apps will show the reminder for the spray and battery level for next spray and battery replacement via auto push mobile phone message notification alert.

**Keywords:**

iMOS, Mosquitoes Spray Dispenser, Mobile Apps, Open Source Technology, Auto Push Message Notification.

**IMPACT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA ON POSTURE AND BALANCE OF  
THE HUMAN BODY – A LITERATURE REVIEW**

**Miroslav Stoykov Stoykov,**

**Mario Petrov Milkov**

Faculty of Dental medicine, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov” – Varna  
Address: Varna, Bulgaria; 84 Tsar Osvoboditel blvd., Faculty of Dental medicine, Medical  
University – Varna

**Abstract:**

Vestibular system – constantly engaged system – provides the human brain with information about the angular and linear deviation of the head and body in space, as well as the sense of gravity. It is essential for maintaining adequate body position, orientation and performance of motor acts. Disorientation, staggering, dizziness and other symptoms of a vestibular disorder are provoked by a conflict of the information received from the different sensors. Information is analyzed in the cerebellum and brain cortex. Obstructive sleep apnea can be stated a “Pandemic disease” with its connections and complications, inflicting damage on body’s cardio-vascular, endocrine, central nervous system, cognitive capabilities and others. We aimed to review the literature and enlighten again the consequences of obstructive sleep apnea on the body systems, especially – the audio-vestibular.

Scientific databases - PubMed, SCOPUS and MEDLINE were used to find appropriate studies in English and other languages on the topic of this review, with the following keywords - vestibular disorder, balance, posture, obstructive sleep apnea, hearing loss. A time period of 2000-2021 was set to trace the latest discoveries in the scientific field. Fundamental pieces of scientific research from the second half of the 20th century were included as well. The aim was clinical surveys with at least 20 patients to be included.

It can be clearly concluded, based on the analyzed literature, that the ability to maintain balance is due to specific information acquired through several sensory processing systems. As vision is important for posture and balance, so the ability to hear, the absence of vestibular deficits, quality of sleep contribute to the fine control and regulation of balance. Sleep deprivation, including due to sleep apnea consequences, may lead to changes in parietal cortex of the human brain, responsible for the vestibular control. There is a connection between obstructive sleep apnea and dizziness as a symptom. Patients should be offered a comprehensive diagnosis, improving quality of life and reducing the consequences of the disease.

## Introduction

The intensive development and improvement of existing technologies, as well as the emergence and development of new ones, places ever higher demands not only on the qualification of people working in these fields, but also on their health status. One of the areas of human health, violations of which are becoming increasingly important for the proper and safe performance of highly specialized activities in a number of professions is the "Excessive daytime sleepiness" – EDS, one of the main reasons for which is the obstructive sleep apnea syndrome(OSAS) important. Obstructive sleep apnea (OSA) affects approximately 10% - 20% of adults, but often - in about 80% of cases it is not diagnosed in the general population. Not a small number of patients who realize that it is a disease, reluctantly report and not talk about it for fear of losing their job, because they do not know that OSA is treatable. This in turn leads to delayed treatment and in some cases to severe motor vehicles accidents. (1), (2), (3), (4)

OSA is defined as a state of severe drowsiness, cognitive-behavioral, respiratory, cardiac, metabolic, and inflammatory disorders that are secondary to recurrent airway obstruction during sleep. Such episodes are assessed by respiratory disturbance index (RDI), with values greater than or equal to 5 being associated with disease symptoms. OSA is characterized by the occurrence of recurrent episodes of respiratory pauses (apneas) during sleep as a result of anatomical or functional obstacles in the upper respiratory tract. The likelihood of airway collapse and difficulty breathing increases. (1)

Apnea is defined as a temporary cessation of breathing for more than 10 seconds. Patients with OSA continuously experience similar episodes of respiratory arrest, leading to hypoventilation, desaturation and respiratory stress in response to hypoxia and hypercapnia. These periods of asphyxia range in duration from a few seconds to more than a minute and can occur hundreds of times at night. Cessation of airflow is due to obstruction of the upper respiratory tract. It usually occurs at the level of the throat, which is the only area of the respiratory tract without a "rigid" frame. And the anatomical features of the soft tissues in this region make them a predisposing place for collapse. (1), (2), (3)

During sleep, mainly in the REM phase, the tone of the pharyngeal muscles decreases. Muscle hypotension is observed. Normal motor balance, which coordinates the respiratory muscles, diaphragm and throat, is lost. This relaxation during sleep and its association with upper airway occlusion has not yet been fully studied. Pharyngeal collapse causes interruptions in breathing, apnea, and hypopnea associated with recurrent awakenings during sleep. This immediately has a significantly negative effect on the normal type of sleep and fragments it. Excessive

drowsiness occurs during the day, which is directly related to the inability to reach a state of deep sleep. Moreover, sleep apnea has been linked to reduced quality of life and a high incidence of accidents while working and driving. (4), (5) Insufficient and poor quality sleep also affects behavior, as there are changes in personality, reduced cognitive and intellectual abilities, increased irritability, depression. And although OSA itself is not a fatal disease, there is a clear increase in mortality from diseases that lead to or contribute to their further development and deterioration. Even with the emergence of the concept associated with the symptoms of apnea in 1973, with the publication of Guilleminault (6), it is clear that the newly discovered syndrome will be strongly discussed due to the variety of additional symptoms and the extensive impact on other systems of the human body. One of the key factors for the development of OSA is obesity, which is found in a large percentage of patients. Other favorable factors are diseases of the oro - and nasopharynx, such as tonsillar hyperplasia, nasal polyps, nasal septal deviation, retrognathia, macroglossia, etc. (1), (7)

Frequent alcohol use, smoking, and the presence of first-degree relatives with sleep apnea are factors that also increase the risk. The two obligatory symptoms of obstructive sleep apnea syndrome are: noisy and uneven snoring with periods of sleep apnea and easy fatigue, daytime sleepiness with a tendency to fall asleep when performing monotonous work. Other symptoms that may be present are impaired concentration and memory, morning headache, morning dry mouth, nocturia, potency disorders and a tendency for entering depression states. Obstructive sleep apnea is a chronic disease that, if not timely diagnosed and adequately treated, leads to serious complications. These complications include hypertension, which in some patients with OSA is resistant to treatment, the development of early atherosclerosis, which increases the risk of cardiovascular events (myocardial infarction, heart failure and various types of arrhythmias) and ischemic stroke. (8) Untreated patients have impaired metabolism, including impaired glucose tolerance, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and metabolic syndrome. (9), (10), (11) Patients with sleep disorders are less productive workers than those without sleep disorders and have a higher level of absence and reduced productivity due to fatigue. Occupational injuries are also more common in patients with OSA. It is extremely important to pay attention to drivers suffering from OSA as it has been proven that in these patients the risk of motor vehicles accidents increases from 3 to 7 times. (1), (5) Excessive daytime sleepiness while driving (EDS) can be increased by a number of additional factors, such as sleep deprivation, night shifts and others.

The "gold standard" in the diagnosis of OSA is still the polysomnographic study of overnight sleep and when performed in a laboratory, it gives the most reliable results. (12), (13) The



diagnostic minimum requires monitoring of airway flow through the upper airways, chest respiratory movements, saturation and pulse rate during sleep. The test can be performed both in the laboratory and at the patient's home. Polysomnographic diagnostics gives different values and indices, the most important of which, determining the severity of the case, is the apnea / hypopnea index (AHI), which represents the number of all recorded apnea and hypopnea pauses throughout the record, divided by one hour of sleep. The value obtained is quite accurate and correlates to a large extent with the severity of the disease, giving an idea of how many times in one hour the patient's breathing stops (apnea) or is ineffective (hypopnea). Like any other disease, OSA cases may be mild, moderate or severe. (14), (15) It is generally assumed that mild disease may give a rise to complaints or symptoms (like loud habitual snoring) but will not lead to health consequences. By contrast, moderately severe disease will affect health, even in the absence of symptoms, and this will be more prominent in severe disease. Mild disease is usually defined with an Apnoea-Hypopnoea Index between 5 and 15 events per hour. An AHI of 16 to 29 events per hour characterizes a moderate disease, whereas severe OSA is defined by an AHI of 30 or more events per hour. (14), (15)

Treatment is determined by the value of the apnea-hypopnea index and the degree of OSA and its individual according to the case. It includes control of risk factors: weight reduction, which improves symptoms and reduces apnea / hypopnea index; detection and removal of respiratory obstructions (nasal septal deviation, polyps, tonsillar hypertrophy). In patients with more severe obstructive sleep apnea syndrome, the “gold standard” for treatment remains continuous positive airway pressure (nCPAP) through a nasal mask during sleep. Positive pressure keeps the upper airways open during sleep by counteracting the negative pressure during inhalation, which leads to the collapse of upper respiratory tract in patients with sleep apnea. (16) Treatment of OSA with CPAP reduces the risk of car accidents by providing good sleep, reducing daytime sleepiness and improving alertness and concentration. (17), (18), (19)

We aimed to review the literature and enlighten again the consequences of obstructive sleep apnea on the body systems, especially – the audio-vestibular system.

### **Material and methods**

Scientific databases - PubMed, SCOPUS and MEDLINE were used to find appropriate studies in English and other languages on the topic of this review, with the following keywords - vestibular disorder, balance, posture, obstructive sleep apnea, hearing loss. A time period of 2000-2021 was set to trace the latest discoveries in the scientific field. Fundamental pieces of

scientific research from the second half of the 20th century were included as well. The aim was clinical surveys with at least 20 patients to be included.

**Results and discussion**

Eleven articles met our criteria. They were analyzed, as can be seen in Table 1.

Table 1. – Analysis of the chosen articles.

Article title	Authors	Year	Type of the study	Aim of the study	Material and methods	Results	Conclusions
Feature of semicircular canal function in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome	Han X. et al. (20)	2006	Prospective	To study the effects of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on semicircular canal function.	77 patients, who underwent PSG and caloric tests; Maximal slow-phase velocity (SPV) and unilateral weakness were used to measure the vestibular function; the lowest oxygen saturation and AHI were used to determine the severity of OSAHS.	Abnormal vestibular findings in 52 patients. Of those 52 patients with vestibular abnormalities, 16 were with unilateral vestibular hyporeflexia and 36 revealed a bilateral vestibular hyporeflexia. No linear connection between AHI, age, BMI with SPV. SPV was significantly different in patients with lower	Long-term intermittent hypoxia in patients with OSAHS can disturb the vestibular organs and reduce semicircular canal function. The heavier hypoxemia will lead to the lower reflex of semicircular canal.

						and higher oxygen saturation. Oxygen saturation was lower in patients with bilateral hyporeflexia.	
Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system	Gallina S., et. al. (21)	2010	Prospective	To evaluate the effects of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) on the peripheral and central vestibular system	45 patients, suffering from OSAS compared with a control group of 30 volunteer. Cardio function monitoring used during sleep, AHI calculated. Both groups underwent head and neck exams; fibre-optic examination; pure tone audiometry; eye movement evaluation, VNG; caloric tests; ABR	The peripheral vestibular system may become asymmetric due to hypoxic damage while the central vestibular system corrects this disequilibrium..	Vestibular function evaluation in OSAS patients points the effects of it and the associated hypoxia on the peripheral part of the vestibular system. These findings may help to better identify some vertiginous symptoms, classified as idiopathic dizziness.
Obstructive sleep apnea syndrome as a novel cause	Nakayama M., Kabay	2013	Review and a case report	To investigate whether OSAS affects	2 case reports: <u>1<sup>st</sup> case</u> – 60 y.o. male with BMI 24,7, moderate OSAS, vertigo	<u>In 1<sup>st</sup> case</u> – the next day vertigo attacks and tinnitus	OSAS causes vestibular and auditory

<p>for Ménière's disease</p>	<p>a K. (22)</p>			<p>Ménière's disease or other neurological diseases</p>	<p>attacks and tinnitus for 2 years, left hearing 83.8 dB, Ménière's disease diagnosed. AHI 24,7. CPAP therapy with manual titration prescribed.</p> <p><u>2<sup>nd</sup> case</u> – 50 y.o. female with BMI 22,2, moderate OSAS, with vertigo attacks and left hearing loss for 11 months. Average left hearing 38,8 dB. Ménière's disease diagnosed. CPAP therapy with manual titration prescribed. Instructions for losing weight</p>	<p>disappeared, average hearing improved. Caloric tests improved. CPAP therapy controls the Ménière's disease.</p> <p><u>In 2<sup>nd</sup> case</u> – all vertigo attacks and tinnitus disappeared the next day. 5 kg lost for 1 year, AHI dropped from 20 to 1,2. Average hearing improved to 13,8 dB. Caloric tests improved.</p>	<p>dysfunction.</p> <p>Insufficient supply of blood via the vertebral basilar artery, supplying the inner ear, may cause hydroptic distension of the endolymphatic system and lead to Ménière's disease.</p> <p>In OSAS cases this insufficient supply may be worsened in the night.</p> <p>Prescribed benzodiazepines for treating insomnia aggravate OSAS symptoms. CPAP or surgery in OSAS</p>
------------------------------	------------------	--	--	---	--	---	---

							cases can be useful for treating Ménière's disease patients with OSAS.
Vestibular evoked myogenic potential responses in obstructive sleep apnea syndrome	Mutlu M. et. al. (23)	2015	Prospective, randomized, double-blinded	To determine brainstem damage in severe OSAS patients with the help of vestibular evoked myogenic potential (VEMP) responses	Authors compared cervical vestibular evoked myogenic potential (cVEMP) responses between severe OSAS patients and a control group. 54 patients were included and divided into severe OSAS group and a control group. Both groups underwent cVEMP.	The VEMP response rate was lower in severe OSAS patients, and all amplitudes were shorter than in healthy subjects. VEMP recordings in severe OSAS subjects demonstrated abnormalities in brainstem pathways.	Brainstem damage in severe OSAS can be detected by cVEMP recordings.
A Pilot Study on the Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure on the Manifestations of Ménière's	Nakayama M.et. al. (24)	2015	Prospective	To evaluate the effect of CPAP therapy on Ménière's disease patients with concomitant	20 consecutive patients, 14 male and 6 female with active cochleovestibular Ménière's disease, all had OSAS as well. Patients were selected to undergo CPAP	No significant difference in caloric test. Audiometry and DHI were significantly improved only with CPAP	Authors suggest that solitary CPAP therapy may become a new effective treatment

<p>Disease in Patients with Concomitant Obstructive Sleep Apnea Syndrome</p>				<p>obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)</p>	<p>therapy. Audiometry, caloric tests and DHI were done before and after CPAP treatment. Comparison was made on the effectiveness of the CPAP therapy.</p>	<p>therapy, without the standard treatment for Ménière's disease.</p>	<p>strategy for Ménière's disease patients with OSAS. It not only controls dizziness and vertigo but also for benefits hearing.</p>
<p>Vestibular functions were found to be impaired in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea</p>	<p>Kayabasi S. et. al. (25)</p>	<p>2015</p>	<p>Cross-sectional clinical study</p>	<p>To evaluate vestibular functions in individuals with OSA.</p>	<p>Referred patients (34 male and 16 female) to the clinic were divided into 2 groups according to a PSG test – a moderate-to-severe group and a mild OSA group. Vestibular system assessments were done – subjectively – with DHI survey and objectively – with a VNG testing.</p>	<p>Apnea-hypopnea index was significantly correlated with age and body mass index, whereas it was not correlated with Epworth Sleepiness Scale scores. Significant differences in study groups in terms of DHI - Moderate-to-severe OSA patients had higher scores in the</p>	<p>Authors concluded that abnormal vestibular responses are common in individuals suffering from severe OSA, and dizziness has negative effects on the quality of life in these individuals.</p>

						<p>physical subgroup of DHI. Nystagmus and canal paresis rates were significantly higher in the moderate-to-severe OSA group when compared to the mild OSA group. Results of the Romberg test, tandem Romberg test, cerebellar examinations, and positional tests were normal in both.</p>	
<p>Sleep-disordered breathing and daytime postural stability.</p>	<p>Degache F. et. al. (26)</p>	<p>2016</p>	<p>Clinical study</p>	<p>To assess the effects of sleep-disordered breathing (SDB) on postural stability</p>	<p>158 subjects (98 men and 60 women) were referred for suspected SDB. All had overnight sleep study and a posturographic platform study.</p>	<p>In patients with AHI&gt;5/h versus those with AHI&lt;5/h – increase in LFS ratio (length of CoP displacement/surface of CoP trajectory) A positive</p>	<p>SDB severity, especially the mean nocturnal SpO2 level, is associated with impaired daytime postural stability.</p>



						association between all nocturnal breathing parameters (specifically : mean SpO <sub>2</sub> , AHI, oxygen desaturation index 3% and % time with SpO <sub>2</sub> <90%) and the main stability outcomes, after controlling for age, BMI, sleepiness.	
Integrating postural and vestibular dimensions to depict impairment in moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome patients	Micarella A. et. al. (27)	2017	Clinical study	To integrate: VOR changes via vHIT implementation; postural arrangement by studying both classical parameters and frequency spectra (PS); correlation between these	32 moderate-to-severe OSAS patients and 32 healthy subjects were included. All underwent PG, DHI and ESS, vHIT and static posturographic assessments.	Authors found: OSAS group demonstrated a significant decay of VOR gain and an increase in both frequency spectra values, especially within the low-frequency interval, and in classical	For screening under physiological conditions postural and vestibular detriments in OSAS subjects, especially exposed at risk settings, and among PG parameters, such as mean

				findings, polygraphic (PG) and subjective scores along Dizziness Handicap Inventory (DHI) and Epworth Sleepiness Scale (ESS).		posturographic SP parameters. Further, positive and negative correlations between mean SaO2 and gain and low frequency interval spectra PS were found.	SaO2, to propose further reliable tools in monitoring postural and vestibular decay in these patients demonstrating PG parameters detriments.
Postural and vestibular changes related to CPAP treatment in moderate-to-severe OSA patients: a 12-month longitudinal study	Alessandrini M. et al. (28)	2018	Clinical study	To assess whether vestibulo-ocular reflex (VOR) gain, posturography parameters and related clinical outcomes can improve in OSA patients after 12 months of CPAP treatment, taking into consideration that a certain degree of vestibular	In 32 OSA patients authors implemented vHIT, static posturography tests, DHI, ESS, AHI.	After the 12-month period of treatment, OSA patients demonstrated a significant reduction in AHI values, in both opened and closed eyes conditions of surface and length. Positive correlations between the differences between pre- and post-treatment AHI, ESS,	Postural instability and dizziness-related conditions due to OSA may improve after 12 months of CPAP treatment. VOR gain did not improve significantly.

				dysfunction has been identified in these subjects.		and PS values were found.	
Association of Obstructive Sleep Apnea With the Risk of Ménière's Disease and Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Study Using Data From the Korean National Health Insurance Service	Kim J., et al. (29)	2019	National sample cohort study	Authors aimed to investigate the prospective link between OSA and Ménière's disease or SSNHL	A nationwide cohort sample of data for 2002-2013, app. 1 million patients. OSA group and a comparison group.	Authors found no overall association between patients with OSA and the risk of subsequent Ménière's disease or SSNHL. In a subgroup analysis, female and middle-aged patients with OSA were independently associated with a two-fold higher incidence of subsequent Ménière's disease, compared to those without OSA.	Authors concluded that female or middle-aged patients with OSA are associated with an increased incidence of Ménière's disease. However, there was no association between OSA and SSNHL.
Individuals with peripheral vestibulopathy and poor quality of	De Andrade M. et al. (30)	2019	Clinical study	Authors aimed to assess the impact of the sleep quality on	52 individuals with peripheral vestibulopathies underwent sleep quality assessment,	14 individuals with vestibulopathy had good quality of	Individuals with peripheral vestibulopathies and poor

<p>sleep are at a higher risk for falls</p>				<p>the balance and quality of life of individuals with peripheral vestibulopathies.</p>	<p>using PSQI, neurological examination, using DHI and Tetrax posturography. 32 healthy individuals were added to the control group.</p>	<p>sleep, 38 showed poor quality of sleep. DHI showed worse impact on the quality of life. In the vestibulopathy groups, the worse the sleep quality, the higher the risk of falling and the worse the quality of life.</p>	<p>quality of sleep demonstrate worse balance evidenced by increased postural instability, higher risk of falls and worse perceived quality of life. The quality of sleep is a predictive factor for worse perceived quality of life and for higher risk of falls in individuals with peripheral vestibulopathies.</p>
---	--	--	--	---	--	---	--

The results we reached, based on the cited results from the articles (20-30), were as follows:

- ✓ Hypoxia in patients with OSA affects the vestibular system and the semicircular canals.
- ✓ OSA causes vestibular and auditory dysfunction.
- ✓ CPAP treatment in OSA patients can alleviate the audio-vestibular pathologic symptoms – it can benefit hearing, alleviate dizziness and postural disorders.
- ✓ Damage to the brainstem, caused by severe OSA can be detected with vestibular electrophysiological examinations.
- ✓ It is common to find abnormal responses from the vestibular system in patients with severe OSA. Dizziness can worsen the already deteriorated by the OSA quality of life.

- ✓ Patients with sleep-disordered breathing, some of whom with OSA, have impaired postural control and problems with the body balance.
- ✓ Patients with peripheral vestibulopathies and poor quality of sleep have worse balance and postural control, therefore higher risk of falls.

### **Conclusions**

It can be clearly concluded, based on the analyzed literature, that the ability to maintain balance is due to specific information acquired through several sensory processing systems. As vision is important for posture and balance, so the ability to hear, the absence of vestibular deficits, quality of sleep contribute to the fine control and regulation of balance. Sleep deprivation, including due to sleep apnea consequences, may lead to changes in parietal cortex of the human brain, responsible for the vestibular control. There is a connection between obstructive sleep apnea and dizziness as a symptom. More studies, most importantly of clinical type on the topic concerned are needed so to establish better diagnostic pathways for the stated groups of patients. Patients should be offered a comprehensive diagnosis, delivered by an interdisciplinary team of clinicians with the aim to improve quality of life and reduce the consequences of the disease.

### **References:**

1. Herold, G et. al. Internal diseases, part 1. Medical publishing house “Sharov”, Sofia, 2011
2. <https://inspiro-bg.com/tsentar-za-belodrobni-bolesti-i-meditsina-na-sanya/kakvo-totchno-e-sanna-apneya/> - What exactly is sleep apnea? – article in Bulgarian
3. <https://www.medbio-bg.eu/bg/statii/sindrom-sanna-apnea> - Obstructive sleep apnea syndrome – article in Bulgarian
4. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 618–262.
5. Stoohs RA, Bingham LA, Itoi A, Guilleminault C, Dement WC. Sleep and sleep-disordered breathing in commercial long-haul truck drivers. *Chest* 1995; 107: 1275–1282.
6. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465–484.
7. Alexandros N. Vgontzas. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Archives of Physiology and Biochemistry* 2008; 114(4): 211–223.

8. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156–178.
9. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3): 1151–1158.
10. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep Heart Health Study I. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160(6): 521–530.
11. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 670–676.
12. American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee: Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20: 406–422.
13. Bloch KE: Polysomnography: A systematic review. *Technol Health Care* 1997; 5: 285–305.
14. "Understanding the Results: Sleep Apnea". [med.harvard.edu](http://med.harvard.edu). Harvard Medical School, Harvard University. Retrieved 5 September 2014.
15. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT (1 February 2009). "The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index". *Sleep*. 32 (2): 150–7. doi:10.1093/sleep/32.2.150. PMC 2635578. PMID 19238801.
16. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862–865
17. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):573-581.
18. Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG, Man-Son-Hing M. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2006 Apr 15;2(2):193-200. PMID: 17557495.
19. Philip P, Sagaspe P, Lagarde E, Leger D, Ohayon MM, Bioulac B, Boussuge J, Taillard J. Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers. *Sleep Med*. 2010 Dec;11(10):973-9. doi: 10.1016/j.sleep.2010.07.010. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20961809.

20. Han X, Lu H, Chen T, Xu K, Lin P, Wen C, Li Q, Cheng Y, Wang W. [Feature of semicircular canal function in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015 Jun;50(6):482-7. Chinese. PMID: 26695800.
21. Gallina S, Dispenza F, Kulamarva G, Riggio F, Speciale R. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010;30(6):281-284.
22. Nakayama M, Kabaya K. Obstructive sleep apnea syndrome as a novel cause for Ménière's disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Oct;21(5):503-8. doi: 10.1097/MOO.0b013e32836463bc. PMID: 23989598.
23. Mutlu M, Bayır Ö, Yücege MB, Karagöz T, Fırat H, Özdek A, Akın İ, Korkmaz H. Vestibular evoked myogenic potential responses in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Nov;272(11):3137-41. doi: 10.1007/s00405-014-3294-x. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25288372.
24. Nakayama M, Masuda A, Ando KB, Arima S, Kabaya K, Inagaki A, Nakamura Y, Suzuki M, Brodie H, Diaz RC, Murakami S. A Pilot Study on the Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure on the Manifestations of Ménière's Disease in Patients with Concomitant Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2015 Oct 15;11(10):1101-7. doi: 10.5664/jcsm.5080. PMID: 26094927; PMCID: PMC4582051.
25. Kayabasi S, Iriz A, Cayonu M, Cengiz B, Acar A, Boynuegri S, Mujdeci B, Eryilmaz A. Vestibular functions were found to be impaired in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2015 May;125(5):1244-8. doi: 10.1002/lary.25021. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25388224.
26. Degache F, Goy Y, Vat S, Haba Rubio J, Contal O, Heinzer R. Sleep-disordered breathing and daytime postural stability. *Thorax*. 2016 Jun;71(6):543-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207490. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26892395.
27. Micarelli A, Liguori C, Viziano A, Izzi F, Placidi F, Alessandrini M. Integrating postural and vestibular dimensions to depict impairment in moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Sleep Res*. 2017 Aug;26(4):487-494. doi: 10.1111/jsr.12516. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28318060.
28. Alessandrini M, Liguori C, Viziano A, Izzi F, Capoccia D, Lanzillotta A, Placidi F, Mercuri NB, Micarelli A. Postural and vestibular changes related to CPAP treatment in moderate-to-severe OSA patients: a 12-month longitudinal study. *Sleep Breath*. 2019 Jun;23(2):665-672. doi: 10.1007/s11325-018-1754-z. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30456739.



29. Kim JY, Ko I, Cho BJ, Kim DK. Association of Obstructive Sleep Apnea With the Risk of Ménière's Disease and Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Study Using Data From the Korean National Health Insurance Service. *J Clin Sleep Med*. 2019 Sep 15;15(9):1293-1301. doi: 10.5664/jcsm.7922. PMID: 31538600; PMCID: PMC6760412.
30. Andrade Junior MC, Stefanini R, Gazzola JM, Haddad FLM, Ganança FF. Individuals with peripheral vestibulopathy and poor quality of sleep are at a higher risk for falls. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 Dec 10:S1808-8694(19)30150-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.10.013. Epub ahead of print. PMID: 31882378.

SEARCH FOR PHYTOCOMPOUND INHIBITORS OF THE BETA-LACTAMASE  
(BLAC) ENZYME CAUSING ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS*, THE AGENT RESPONSIBLE FOR TUBERCULOSIS:  
COMPUTATIONAL APPROACH

Khaled TAÏBI

Leila AIT ABDERRAHIM

Mohamed BOUSSAID

Sabah DAHMANE

Faculty of Life and Natural Sciences, Ibn Khaldoun University of Tiaret, Algeria

**Abstract**

Tuberculosis, caused by the bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, is one of the principal causes of death in the world. The drug resistance mechanisms developed by the bacterium against the limited number of antibiotics leads to multi- or ultra-drug-resistant tuberculosis. Plant compounds may eventually augment the current therapeutic options or become an alternative since they are considered safe with little or no side effects. The present work consists of a search for active molecules derived from some selected medicinal plants, used traditionally by local populations, that can constitute potential inhibitors of  $\beta$ -lactamase (BlaC) enzymes responsible for bacterial resistance to antibiotic in *M. tuberculosis* via a computational approach.

In the search for new  $\beta$ -lactamase inhibitors we employed the online server Pharmit to discover new 3-D pharmacophores and search different databases of chemical libraries, and commercial compounds. Autodock Vina was employed to perform molecular docking of selected compounds from ChEMBL/MolPort/ZINC databases using the *M. tuberculosis*  $\beta$ -lactamase 3NC8.pdb as the target protein. This combination of 3-D pharmacophore screening and molecular docking lead to the discovery of natural products, and novel, small molecules inhibitors.

The obtained results were able to highlight the feasibility of research and use of active phytochemicals to counteract bacterial antibiotic resistance. Ceftazidime has been shown to be the beta-lactam antibiotic with the highest binding affinity for beta-lactamase (BlaC) compared to the other nine recognized antibiotics. However, among the ten tested phytochemicals that could exert a potential inhibition of the enzyme BlaC, diosgenin exhibited a better affinity for the active site of BlaC compared to the reference antibiotic ceftazidime. In addition, carpain, catechin and berberine showed also potential inhibition of this enzyme, but to a lesser degree.

The bioactive phyto-molecules identified in the present study have shown very interesting *in silico* results as potential inhibitors of BlaC. It is therefore expected that the identified inhibitors

will serve as a starting point for experimental studies aimed at the design and discovery of BlaC inhibitors.

**Keywords**

Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, antibiotic resistance,  $\beta$ -lactamase,  $\beta$ -lactams, computational approach, in silico, natural products.

**EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY PREVALENCE  
with SOME EATING HABITS and DAILY ACTIVITIES in CHILDREN**

**Ozlem TERZİ\***

Assoc. Prof Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD,  
Samsun/TURKEY

**Cihad DÜNDAR,**

Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Samsun/TURKEY

**Hatice Nilden ARSLAN**

Assist Prof Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Samsun/TURKEY

**ABSTRACT**

**Introduction**

Childhood obesity is one of the most serious public health problems affecting every country in the world today. This study, it was aimed to determine the prevalence of obesity in a sample representing primary school students living in Samsun and to evaluate some eating habits and daily activities that may be associated with obesity.

**Material-Method**

The population of the cross-sectional study consisted of 70660 primary school students in Samsun. The minimum sample size was calculated as 6370. Students were selected by the multi-stage stratified sampling method. Necessary institutional permissions and ethical approval were obtained.

The height-weight measurements of the students were made by the health personnel and their body mass indexes (BMI) were calculated. The questionnaire prepared by the researchers was sent to their parents through the students. The survey was answered by 6947 parents. The data were evaluated with the SPSS.21 program. In statistical tests, the level of significance was accepted as  $p<0.05$ .

**Results**

It was determined that the prevalence of obesity was 10.2%, while the prevalence of overweight was 17.3%. There was no difference between BMI groups in terms of gender and age. The frequency of having breakfast at home was lower in obese children ( $p:0.002$ ). It was determined that as BMI values increased, the frequency of skipping the main meal and the frequency of eating with parental insistence decreased ( $<0.001$ ), daily insufficient fruit and vegetable consumption ( $p:0.04$ ), and the frequency of eating in front of the TV increased ( $p:0.009$ ). There was no difference in terms of sportive activity and TV watching times. However, the duration of playing games with computers and mobile phones was higher in children with obesity ( $p<0.001$ ).

**Conclusion**

Negative eating behaviors such as skipping the main meal, having breakfast outside the home, eating in front of the TV, and playing games on devices with screens for long hours were important factors for obesity. It is recommended that parents' awareness of these issues be increased.

Key words: Childhood obesity, overweight, eating habits, daily activities, primary school

## **INTRODUCTION**

Childhood obesity is one of the most serious public health problems affecting every country in the world today. Only in the last 40 years, the number of school-aged children and adolescents with obesity has increased more than 10-fold, from 11 million to 124 million, in addition to an estimated 216 million school-age children who are not obese but classified as overweight (1). Most of the obese children continue to be obese adults in their lives. Obesity causes type 2 diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular diseases, osteoporosis, and some cancers. Also, obese children have low self-esteem and have some social problems (2).

A very large percentage of childhood obesity is exogenous obesity. Exogenous obesity basically; is due to the fact that the calories taken are more than the energy consumed and it is a preventable condition. It is thought that obesity develops with the interaction of genetic factors with some environmental factors. Changing lifestyle, increased calorie intake, and decreased physical activity as a result of urbanization are environmental factors that pull the trigger (2, 3). Parents are directly influential in the formation of obesity, and play a role in determining the physical and social environments offered to their children. Studies indicate the importance of parents' physical activity and nutritional behaviors in the development of childhood obesity, and the importance of home environments on children's nutrition and physical activity behaviors (4, 5). Various factors in the current 'obesogenic' environment, such as the use of sugar-sweetened beverages, sweet snacks, high-fat fast foods, large portion sizes, and high-glycemic foods, have resulted in increased calorie consumption and obesity. Consumption of sugar-sweetened beverages and fruit juices is hypothesized to be an important contributor to the development of obesity in children (6).

According to the results of the "Turkey Nutrition and Health Survey" conducted in Turkey in 2010, the prevalence of obesity in the 6-18 age group was 7%, 7% in girls and 9% in boys, while the prevalence of overweight in the same age group was 14% (7). Another large-scale study is the "Childhood Obesity Survey (COSI)" for primary school students aged 6-9 years and was conducted by the World Health Organization (WHO) European Region. According to the results of this study, the prevalence of school-age overweight and obesity in Turkey was % While it was 22.5, this rate increased to 24.5% in 2016 (8).

In order to combat the problem of childhood obesity, first of all, healthy eating and regular physical activity habits should be gained at an early age. In this, it is important to identify the

population at risk and to develop various intervention programs for risk factors. The aim of this study is to determine the prevalence of obesity and overweight in a sample representing primary school students living in Samsun and to reveal the associated factors.

## **MATERIALS-METHODS**

The data of the cross-sectional study were obtained from a project carried out within the scope of combating obesity in cooperation with Samsun Provincial Health Directorate, Directorate of National Education and Ondokuz Mayıs University. The population of the research consisted of 70,660 students from all public and private primary schools in Samsun province and its districts. The minimum sample size was calculated as 6370, taking into account  $\alpha=0.05$ ,  $d=0.01$  and the prevalence 24% (overweight and obesity prevalence determined in the 2016 COSI study) (8). It was aimed to reach at least 7000 students and their parents with an increase of approximately 10%, taking into account possible data losses. Students were selected by multi-stage stratified sampling method. Necessary institutional permissions and ethical approval were obtained.

The height-weight measurements of the students were made by the health personnel in their classrooms. Body mass index (BMI) was calculated by dividing the children's body weight (kg) by the square of their height (m<sup>2</sup>). Based on the body mass index scores of the WHO according to age and gender, children with 2 standard deviations below the mean were classified as "underweight", those above one standard deviation as "overweight", and those above 2 standard deviations as "obese". Children within the range of (-1)-(+1) of the mean value were evaluated in the "normal" category.

The questionnaire developed by the researchers included questions about the child's nutritional and physical activity status and the time spent sedentary. The questionnaires were sent to their parents through the students and collected back within two days. In the study, 6947 (99%) parents answered the survey questions.

After the data obtained from the research were coded, they were transferred to the computer and analyzed in SPSS (Version 21 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) package program. In statistical analyses, the conformity of the measurement variables to the normal distribution was evaluated with the Kolmogorov Smirnov test. While expressing the data, continuous variables that fit the normal distribution were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation, and those that did not fit the normal distribution were expressed as the median (minimum-maximum). In frequency data, number and percentage (%) were used. Comparisons of the measurement variables that did not fit the normal distribution were made using the Kruskal-Wallis test. Chi-square tests were used to compare frequency data. Statistical significance level was accepted as  $p<0.05$  for all tests.

**RESULTS**

Out of 6947 students, 3448 (49.6%) were boys, and 3499 (50.4%) were girls, and the mean age in both groups was 8.4±1.2 years. The distribution of age groups between genders was not statistically different (p: 0.45)

The prevalence of obesity was calculated as 12.1% in boys, and 8.3% in girls, totaling 10.2%. As shown in Table 1, while the prevalence of obesity increases with age in boys; the prevalence of obesity, which tends to increase up to the age of 8 in girls, stabilizes at the age of 9 and tends to decrease at the age of 10. However, there was no linear relationship between age and BMI groups in both genders (Linear by linear X2: 0.08, p: 0.77).

Table 1. Distribution of BMI groups by age and gender of children (N=6947)

Age (Year)		BMI groups				Total n (%)**
		Underweight n (%)*	Normal n (%)*	Overweigh n (%)*	Obese n (%)*	
<b>Boy</b>	6	2 (0.4)	350 (66.8)	126(24.0)	46(8.8)	524(15.2)
	7	8(1.0)	551(69.3)	146(18.4)	90(11.3)	795(23.1)
	8	11(1.2)	634(71.6)	130 (14.7)	111(12.5)	886(25.7)
	9	14(1.6)	618(71.3)	122(14.1)	113(13.0)	867(25.1)
	10	7(1.9)	237(63.0)	74(19.7)	58(15.4)	376(10.9)
<b>Total</b>		<b>42(1.2)</b>	<b>2390(69.3)</b>	<b>598(17.3)</b>	<b>418(12.1)</b>	3448(100.0)
<b>Girl</b>	6	29(5.6)	360(69.6)	93(18.0)	35(6.8)	517(14.8)
	7	6(0.7)	644(76.0)	128(15.1)	69(8.1)	847(24.2)
	8	13(1.5)	635(73.8)	142(16.5)	70(8.1)	860(24.6)
	9	8(0.9)	609(70.8)	154(17.9)	89(10.3)	860(24.6)
	10	12(2.9)	295(71.1)	79(19.0)	29(7.0)	415(11.9)
<b>Total</b>		<b>68(1.9)</b>	<b>2543(72.7)</b>	<b>596(17.0)</b>	<b>292(8.3)</b>	3499(100.0)

\*Row percentages \*\* Column percentages



Eighty-one percent of all children had regular breakfast every morning. The frequency of those who had their breakfast at home was 91.6% and 58.7% of the children consumed tea with breakfast foods. The frequency of those consuming milk and dairy products for breakfast was 26 %.

Frequencies of having breakfast regularly in overweight and obese children in the study group were 81% and 84% respectively while it was 77% in thin and 79% in normal-weight children. There was no statistically significant difference in the comparison between BMI groups (X<sup>2</sup>: 10.4 p: 0.107). While the frequency of having breakfast at home was 85% in underweight, 84% in normal weight, and 83% in overweight. 80% of obese children had breakfast at home and the difference between the groups was statistically significant (X<sup>2</sup>: 25.5. p: 0.002). When the breakfast types of children were examined according to BMI groups; Consumption of tea and pastries such as pastries, toast, cake, and bagel for breakfast was observed in 11% of the obese while this frequency was 8% other three groups. However, there was no statistically significant difference between the groups according to the type of breakfast (X<sup>2</sup>:15.6, p: 0.108). The distribution of children's breakfast eating characteristics according to BMI groups shown in Table 2.

**Table 2. Distribution of BMI groups according to children's breakfast eating characteristics**

	BMI									
	Underweigh t*		Normal*		Overweight*		Obese*		Total**	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Breakfast Frequency ( No Answer: 70)</b>										
Regular	85	1.5	3914	70.3	968	17.4	597	10.7	5564	81.1
Irregular	24	1.8	969	73.8	213	16.2	107	8.1	1313	19.1
<b>Breakfast place (No Answer: 580)</b>										
Home	94	1.6	4166	71.5	994	17.1	574	9.8	5828	91.6
School	5	0.9	339	64.0	105	19.8	81	15.3	530	8.3
Other	0	0.0	6	66.7	3	33.3	0	0.0	9	0.1
<b>Breakfast type (No Answer:212)</b>										
Tea and breakfast foods such as cheese, olives, eggs	65	1.6	2946	72.2	684	16.8	384	9.4	4079	58.7
Pastries such as pastries, toast, cake, bagel with tea	9	1.6	396	68.6	93	16.1	79	13.7	577	8.3
Breakfast foods such as milk and	27	1.6	1142	68.5	313	18.8	184	11.0	1666	24.0

cheese, olives, eggs										
Instant cereal with milk	4	2.8	94	66.7	27	19.1	16	11.3	141	2.0
Other	5	1.0	355	73.3	77	15.9	47	9.7	484	0.7

\*Row percentages \*\* Column percentages

When some behaviors of children regarding their eating habits were analyzed according to BMI groups. Fifty-seven percent of the children skipped any main meal, 35% of them consumed less than 2 servings of fruit and vegetables daily and 50.7% of them ate in front of the TV. It was determined that 41% of them required the insistence of their parents to eat. The frequency of eating habits in overweight people was 52%, 35%, 47% and 27% respectively, while it was 47%, 38%, 45% and 15% in children with obesity. When the study groups were compared with the chi-square analysis of the slope according to their BMI values from the underweight to the obese ones; the frequency of skipping any main meal decreased (<0.001). The frequency of those who consumed less than 2 servings of fruit and vegetables per day increased (p: 0.04). The frequency of eating in front of the TV increased (p: 0.009). The frequency of the parent's insistence to eat decreased (p<0.001).

**Table 3. The distribution of BMI groups according to children's eating habits**

	BMI									
	Underweight*		Normal*		Overweight*		Obese*		Total**	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Skipping any main meal (no answer: 163)</b>										
Yes	70	1.8	2855	73.5	622	16.0	336	8.7	3883	57.2
No	40	1.4	1963	67.7	541	18.6	357	12.3	2901	42.8
<b>Two servings of fruit and vegetables per day (no answer:185)</b>										
Yes	79	1.8	3156	71.8	747	17.0	416	9.5	4398	65.0
No	30	1.3	1651	69.8	412	17.4	271	11.5	2364	35.0
<b>eating in front of the TV (no answer: 133)</b>										
Yes	59	1.7	2511	72.7	566	16.4	320	9.3	3456	50.7
No	49	1.5	2320	69.1	613	18.3	376	11.2	3358	49.3
<b>Parent's insistence to eat (no answer:168)</b>										
Yes	66	2.4	2311	82.4	322	11.5	106	3.8	2805	41.3
No	42	1.1	2490	62.7	852	21.4	590	14.8	3974	58.7

\*Row percentages \*\* Column percentages

When asked about the average total time their children spend with sports activities in a week, 765 (11%) parents stated that their children never did sports, while 1584 (23%) parents did not answer this question. The median of children's weekly sportive activity times were calculated

as 3.5 (0-38) hours. The median daily time spent using screen game equipment such as computers, tablets and mobile phones was 1 (0-9) hours, and 1194 (17%) parents could not answer this question. Daily television viewing time was 2 (0-10) hours, and 238 (3%) parents did not answer this question (Table 4).

**Table 4. The distribution of activity durations of children according to BMI groups**

Type of activity	Underweight*	Normal*	Overweight*	Obese*	p
Weekly exercise time (hour)	3 (0-18)	3.5 (0-31)	3 (0-30)	3.2 (0-38)	0.545
Game time with daily screen tools (hour)	1 (0-5)	1 (0-9)	1 (0-7)	1.5 (0-8)	<0.001
Daily TV-video watching time (hour)	2 (0-8)	2 (0-10)	2 (0-10)	2 (0-10)	0.667

\*median (min-max)

## CONCLUSION

Negative eating behaviors such as skipping the main meal, having breakfast outside the home, eating in front of the TV and playing games on devices with screens for long hours were determined as important factors for obesity. Childhood nutrition and lifestyle habits are the most influential factors in growth and development. What shapes both is the knowledge and attitude of parents on these issues. It is recommended that multi-dimensional and multi-level programs be developed and disseminated to increase the awareness of parents about childhood obesity.

## REFERENCES

1. World Health Organization. (2018). Taking action on childhood obesity. Geneva: World Health Organization; 2018. (No. WHO/NMH/PND/ECHO/18.1). [cited 2021 Jul 2]
2. Yılmazbaş. P. & Gökçay. G. (2018). Childhood Obesity and its Prevention. *J Child*; 18(3):103-112. doi: 10.5222/j.child.2018.59389
3. Ludwig DS. (2007) Childhood obesity-the shape of things to come. *N Engl J Med*. 357:2325-2327.
4. Golan, M., Crow, S. (2004) Parents Are Key Players in the Prevention and Treatment of Weight-Related Problems. *Nutrition Reviews*, 62:39-50.
5. Davison, K.K., Birch, L.L. (2002) Obesigenic Families: Parents' Physical Activity and Dietary Intake Patterns Predict Girls' Risk of Overweight. *International Journal of Obesity* 26:1186-93.

6. Malik, V. S., Pan, A., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2013). Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of Clinical Nutrition*. 98(4):1084-1102.
7. Pekcan, A., Samur, G., Dikmen, D., Kızı1, M., Rakıcıoğlu, N., Yıldız, E., ... & Besler, H. (2017). Population based study of obesity in Turkey: results of the Turkey Nutrition and Health Survey (TNHS)-2010.
8. Özcebe H. Bağcı AT. Yardım N. et al. (2017) Türkiye çocukluk çağı (ilkokul 2.sınıf öğrencilerde) şismanlık araştırması (COSI-TUR 2016). 1 Baskı. Ankara. Efe Matbaacılık.;117-150.

МОЛЕУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕНА *rpoB* В ШТАММАХ  
*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Гадирова Агигат<sup>1</sup>

Директор Научно-Исследовательского Института Легочных Заболеваний,  
профессор, доктор медицинских наук,

Исазаде Гюнай<sup>1</sup>

Врач лаборант, gunayisazadeh@gmail.com

(Ответственный автор)

Сейфадинова Мехрибан<sup>1</sup>

Глава Национальной референс-лаборатории (НРЛ),

Абузаров Рафик<sup>1</sup>

Руководитель научного отдела Научно-Исследовательского Института Легочных  
Заболеваний, кандидат медицинских наук,

<sup>1</sup>Научно-Исследовательского Институт Легочных Заболеваний ,г. Баку, Азербайджан

**Введение**

Туберкулез (ТБ) вызывается бактериями *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), которые чаще всего поражают легкие. Туберкулез излечим и предотвратим. В 2019 году от туберкулеза умерло 1,4 миллиона человек (в том числе 208000 человек с ВИЧ). Во всем мире туберкулез является одной из 10 основных причин смерти и главной причиной смерти от одного инфекционного агента [1].

ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) остается кризисом общественного здравоохранения и угрозой безопасности здоровья. Всего в мире было выявлено и зарегистрировано 206 030 человек с туберкулезом с множественной лекарственной или рифампицин-устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ), что на 10% больше по сравнению с 186 883 в 2018 году [1].

Устойчивость *M. tuberculosis* к рифампицину (RIF) в 95–97% изолятов обусловлена мутациями в горячей точке (HSR) из 81 пары оснований (п.н.) гена *rpoB* (HSR-*rpoB*). Распространенность спорных (обычно пропускаемых методами быстрого фенотипического ТЛЧ) мутаций *rpoB*, которые в основном включают L511P, D516Y, H526N, H526L, H526S и L533P в HSR-*rpoB* и I572F в области кластера II гена *rpoB*, в значительной степени неизвестна. Изоляты *M. tuberculosis* с каноническими (беспорными) мутациями HSR-*rpoB*, а также изоляты с мутациями (такими как V146F) в N-конце гена *rpoB* демонстрируют высокий уровень устойчивости к RIF, который легко обнаруживается с помощью быстрых методов тестирования на лекарственную чувствительность ТЛЧ [3,4,5,6,7,8]. Мутации в кодонах 526–531 *rpoB* проявляют самую высокую частоту и придают высокий уровень устойчивости к RIF [2, 16].

Низкоуровневые устойчивые к RIF штаммы с повышенными значениями MIC ниже критической концентрации в основном содержат специфические мутации внутри HSR-*rpoB*, особенно в кодоне 511 (таком как L511P), кодоне 516 (таком как D516Y), кодоне 526 (таком как H526N, H526L и H526S) и кодоне 533 (например, L533P) [3,4,5,6,7,8].

В настоящее время в Азербайджане туберкулез остается одной из актуальных проблем здравоохранения, в том числе, лекарственно-устойчивый туберкулез, бремя которого продолжает оставаться высоким [1].

Несмотря на то, что резистентные к рифампицину штаммы туберкулезной палочки выделяются в стране более 15 лет, характер мутаций в гене *rpoB* до конца не изучен, что и послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования.

### **Цель работы**

Обнаружение мутаций гена *groB* в штаммах *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Азербайджане, молекулярно-генетическими методами.

### **Материалы и методы**

В исследовании использовались мокрота, лаваж, плевральная жидкость и др. патологический материал 179 пациентов, поступивший в Национальную референс-лабораторию Научно-Исследовательского Института легочных заболеваний в 2019-2020 годах.

Из 179 пациентов 124 (69%) были мужчины и 55 (31%) женщины. По типу заболевания: 115 (64%) пациентов были первичными, 64 (36%) – повторными.

В ходе исследования использовался метод GeneXpert MTB/RIF и Анализы с линейным зондом (HAIN, Line probe assays-LPA).

Анализы с линейными зондами (LPA) в основном представляют собой анализы гибридизации ДНК-ДНК, которые позволяют одновременно обнаруживать различные мутации с использованием нескольких зондов [2,11]. В настоящее время LPA, рекомендованные ВОЗ для первоначального скрининга лекарственной устойчивости образцов, включают GenoType MTBDRplus, GenoType MTBDRsl (Hain LifeScience GmbH, Германия) и Nipro NTM + MDR-TB (Nipro Co., Осака, Япония). GenoType MTBDRplus VER2.0 демонстрирует более точную обнаружения МЛУ изолятов в образцах с положительным мазком (чувствительность от 83,3 до 96,4%, а специфичность от 98,6 до 100%). После выделения ДНК и амплификации-мишени ампликоны гибридизируются со специфическими олигонуклеотидными зондами, которые комплементарны последовательностям-мишеням, и иммобилизуются на поверхности полоски. После нескольких промывок после гибридизации для удаления неспецифического связывания гибриды ампликон-зонд визуализируются на глаз в виде цветных полос на полоске. Время выполнения всего анализа 5–7 ч. [2,12,13,15].

Xpert MTB/RIF (Cepheid, США), быстрый молекулярный тест, одобренный ВОЗ для выявления комплекса МТВ и скрининга устойчивости к RIF в подозреваемых случаях (ВОЗ, 2017b). В анализе Xpert MTB/RIF используется полуколичественная вложенная ПЦР в реальном времени для амплификации фрагмента, содержащего горячую точку 81 п.н. гена *groB* (кодоны 507–533), который затем гибридизируется с пятью зондами молекулярных маяков. [2,12,13,14].

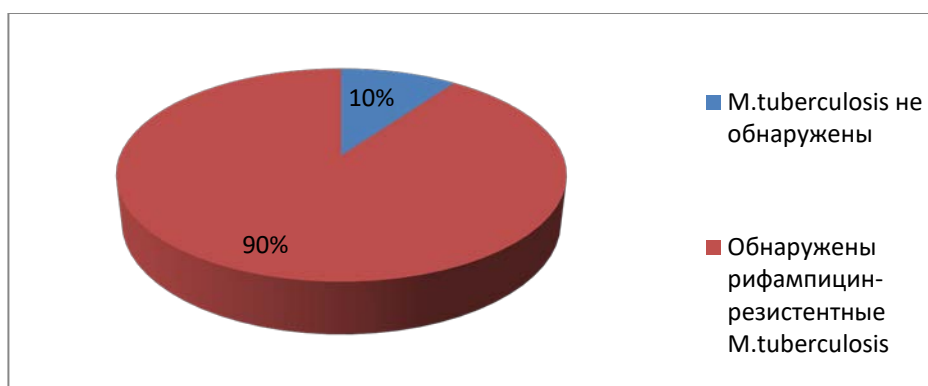
Однако в некоторых исследованиях сообщалось о ложноположительных результатах с Xpert MTB/RIF из-за молчаливых мутаций (например, в кодоне 514 *groB*) и о ложноотрицательных результатах из-за невозможности определить устойчивость к RIF- мутации вне области горячей точки (например, мутации в кодоне 572) [2,9,10].

### **Результаты исследования.**

Исследования проводились следующим образом: на 1 этапе образцы, поступившие в лабораторию, изучались методом Xpert MTB/RIF. На 2-й стадии образцы засевались на жидкую (Midbrook 7H9) и твердую (Левенштейн-Йенсен) питательные среды. Затем выросшие культуры были исследованы методом HAIN, Line probe assays-LPA и обнаружены мутировавшие гены.

Из 179 образцов, исследованных методом Xpert MTB/RIF, в 18 (10%) случаях микобактерии туберкулеза не были обнаружены, у 161 (90%) пациента были выявлены рифампицин резистентные микобактерии туберкулеза (график 1).

**График 1.** Выявление чувствительности к рифампицину методом GeneXpert MTB/RIF.



При исследовании образцов методом LPA были выявлены следующие мутации в гене *rpoB* (таблица 2).

**Таблица 2:** Частота мутаций гена *rpoB*

<i>Мутации</i>	<i>Количество мутаций</i>
<i>rpoB</i> WT1 / WT3 / WT4	1
<i>rpoB</i> WT3	1
<i>rpoB</i> WT3 / WT8	1
<i>rpoB</i> WT3 / WT4 / WT5 / MUT1	1
<i>rpoB</i> WT4	1
<i>rpoB</i> MUT1 / MUT3	1
<i>rpoB</i> MUT2A / MUT2B / MUT3	1
<i>rpoB</i> WT1 / WT6 / WT8	2
<i>rpoB</i> WT3 / WT4 / WT8	2
<i>rpoB</i> WT4 / WT5	2
<i>rpoB</i> WT6 / WT8 / MUT3	2
<i>rpoB</i> MUT 2B	2
<i>rpoB</i> WT2	3
<i>rpoB</i> WT3 / WT4 / MUT1	3
<i>rpoB</i> WT3 / WT4	4
<i>rpoB</i> MUT2A	4
<i>rpoB</i> WT7 / MUT 2A	5
<i>rpoB</i> WT8	5
<i>rpoB</i> WT5 / WT6	6
<i>rpoB</i> WT7	7
<i>rpoB</i> MUT3	8
<i>rpoB</i> WT7 / MUT 2B	13
<i>rpoB</i> WT8 / MUT3	104
<b><i>Всего</i></b>	<b>179</b>

Как видно из таблицы, наиболее часто (104 образца) была обнаружена мутация в локусе *rpoB* WT8/MUT3, в 13 случаях выявлена мутация *rpoB* WT7/MUT 2B, в 8-5



образцах обнаружены мутации *rpoB* MUT3, *rpoB* WT7, *rpoB* WT5/WT6, *rpoB* WT8 и *rpoB* WT7/MUT 2A. Остальные мутации были выявлены менее, чем в 5 образцах.

### Резюме

1. Мутации в гене *rpoB* чаще встречались в локусе *rpoB* WT8/MUT3.
2. Сочетание двух молекулярно-генетических методов более эффективно при определении резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину.

### Литература:

1. Global Tuberculosis Report 2020
2. Thi Ngoc Anh Nguyen, etc. Molecular Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis; A Literature Review. Front Microbiol. 2019; 10: 794. Published online 2019 Apr 16. doi: [10.3389/fmicb.2019.00794](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00794) )
3. Noura M. Al-Mutairi, Suhail Ahmad, etc. Occurrence of disputed *rpoB* mutations among *Mycobacterium tuberculosis* isolates phenotypically susceptible to rifampicin in a country with a low incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *BMC Infectious Diseases* volume 19. Article number: 3 (2019)
4. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*. 1993;341:647–50.
5. Van Deun BL, Bastian I, Fattorini L, Hoffmann H, Kam KM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains with highly discordant rifampin susceptibility test results. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3501–6.
6. Van Deun A, Aung KJ, Bola V, Lebeke R, Hossain MA, de Rijk WB, et al. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2633–40.
7. Rigouts L, Gumusboga M, de Rijk WB, Nduwamahoro E, Uwizeye C, de Jong B, et al. Rifampin resistance missed in automated liquid culture system for *Mycobacterium tuberculosis* isolates with specific *rpoB* mutations. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2641–5.
8. Yakrus MA, Driscoll J, Lentz AJ, Sikes D, Hartline D, Metchock B, et al. Concordance between molecular and phenotypic testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates for resistance to rifampin and isoniazid in the United States. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1932–7.
9. *Bunsow E, Ruiz-Serrano MJ, López Roa P, Kestler M, Viedma DG, Bouza E*. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in clinical specimens. *J Infect*. 2014 Apr; 68(4):338-43
10. *Sanchez-Padilla E, Merker M, Beckert P, Jochims F, Dlamini T, Kahn P, Bonnet M, Niemann S*. Detection of drug-resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19; 372(12):1181-2.
11. Comparison of two commercially available DNA line probe assays for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Mäkinen J, Marttila HJ, Marjamäki M, Viljanen MK, Soini H. *J Clin Microbiol*. 2006 Feb; 44(2):350-2.
12. WHO (2017b). *Global Tuberculosis Report 2016*. Geneva: WHO.

13. Bai Y, Wang Y, Shao C, Hao Y, Jin Y, GenoType MTBDRplus Assay for Rapid Detection of Multidrug Resistance in Mycobacterium tuberculosis: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0150321.
14. WHO (2017b). *Global Tuberculosis Report 2016*. Geneva: WHO.
15. Mäkinen J, Marttila HJ, Marjamäki M, Viljanen MK, Soini H. Comparison of two commercially available DNA line probe assays for detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2006 Feb; 44(2):350-2.
16. Mohammad Khaja Mafij Uddin, Arfatur Rahman, Md Fahim Ather, Tanvir Ahmed, Syed Mohammad Mazidur Rahman, Shahriar Ahmed and Sayera Banu Distribution and Frequency of *rpoB* Mutations Detected by Xpert MTB/RIF Assay Among Beijing and Non-Beijing Rifampicin Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Bangladesh. *Infect Drug Resist*. 2020 Mar 10;13:789-797.doi: 10.2147/IDR.S240408. eCollection 2020.

**RELAPSING-REMITTING MULTİPL SKLEROZ'LU HASTALARDA  
FONKSİYONEL KAPASİTE VE SOLUNUM FONKSİYONLARI ARASINDAKİ  
İLİŐKI**

THE RELATIONSHIP BETWEEN FUNCTIONAL CAPACITY AND RESPIRATORY  
FUNCTIONS IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

**Tuba CAN AKMAN**

Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu,

**Gürkan DEMİRTAŞ**

Öğr. Görevlisi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Bor Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, (Sorumlu Yazar)

Bu çalışma Relapsing-Remitting Multipl Skleroz'lu (RRMS) hastalarda fonksiyonel kapasite ve solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla planlanmıştır.

Çalışmaya 18-60 yaş aralığında ambulator 45 RRMS tanılı birey dâhil edildi. Katılımcıların demografik ve hastalık bilgileri Demografik bilgi formu ile alındı. Fonksiyonel kapasiteyi ölçmek için 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve solunum fonksiyonlarını ölçmek için Solunum Fonksiyon Testleri yapıldı.

Multipl Skleroz'lu bireylerin yaş ortalaması  $38,64 \pm 9,34$  yıl, hastalık süresi  $9,02 \pm 4,61$  yıl, Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) ortalaması  $1,40 \pm 0,69$  idi. 6DYT skorları ile zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm ( $FEV_1$ ), inspiratuar kapasite (IC), vital kapasite (VC) arasında orta düzeyde ilişki tespit edilmiştir ( $r= 0.388$ ;  $r= 0.321$ ;  $r= 0.320$ ;  $r= 0.424$ ) ( $p<0.05$ ).

Relapsing-Remitting Multipl Skleroz'lu hastalarda fonksiyonel kapasite ile solunum fonksiyonları korele bulunmuştur. RRMS'li bireylerde yapılacak olan değerlendirme, tıbbi tedavi, fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarında fonksiyonel kapasite ve solunum parametrelerinin ilişkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** multipl skleroz, 6 dakika yürüme testi, pulmoner fonksiyon

**ABSTRACT**

This study was planned to examine the relationship between functional capacity and respiratory functions in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS).

Forty-five ambulatory individuals diagnosed with RRMS between the ages of 18-60 were included in the study. Demographic and disease information of the participants were obtained

with the demographic information form. A 6-minute walk test (6MWT) was performed to measure functional capacity and Pulmonary Function Tests were performed to measure respiratory functions.

The mean age of individuals with Multiple Sclerosis was  $38.64 \pm 9.34$  years, the disease duration was  $9.02 \pm 4.61$  years, and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) mean was  $1.40 \pm 0.69$ . A moderate correlation was found between 6MWT scores and forced vital capacity (FVC), first second forced expiratory volume (FEV1), inspiratory capacity (IC), vital capacity (VC) ( $r = 0.388$ ;  $r = 0.321$ ;  $r = 0.320$ ;  $r = 0.424$ ) ( $p < 0.05$ ).

Functional capacity and respiratory functions were found to be correlated in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. The relationship between functional capacity and respiratory parameters should be considered in evaluation, medical treatment, physiotherapy and rehabilitation programs in individuals with RRMS.

**Keywords:** multiple sclerosis, 6-minute walk test, pulmonary function

**COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ  
FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYLERİ, YORGUNLUK VE YAŞAM KALİTESİ:  
KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

PHYSICAL ACTIVITY LEVELS, FATIGUE AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS  
WITH MULTIPLE SCLEROSIS DURING THE COVID-19 PANDEMIC: CONTROLLED  
STUDY

**Tuba CAN AKMAN**

Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu,

**Gürkan DEMİRTAŞ**

Öğr. Görevlisi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Bor Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, (Sorumlu Yazar)

Multipl Skleroz'lu hastaların pandemi sürecinde fiziksel aktivite, yorgunluk ve yaşam kalitesini değerlendirmek, kontrol grubu ile karşılaştırmak ve birbirleri arasındaki ilişkileri incelemektir.

Çalışmaya 18-60 yaş aralığında ambulator 50 Multipl Skleroz tanılı birey ile benzer demografik özelliklere sahip 40 sağlıklı birey dâhil edildi. Fiziksel aktivite seviyesinin belirlenmesi için Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ), yorgunluk düzeyini belirlemek için Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği (MFIS), yaşam kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-36 (SF-36) kullanıldı.

Multipl Skleroz ve sağlıklı bireylerin yaş ortalaması sırasıyla  $39,56 \pm 9,59$ ;  $37,88 \pm 11,7$  yıldır ( $p>0.05$ ). MS'li hastaların %48'i, sağlıklı bireylerin ise %52'si inaktiftir ( $p>0.05$ ). Ancak IPAQ ortalamalarına göre her iki grup arasında fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). MFIS fiziksel, kognitif, psikolojik ve toplam skorlar MS'li hastalarda yüksek ( $p<0.05$ ), ek olarak yaşam kalitesi skorları düşüktür ( $p<0.05$ ). Sağlıklı grupta IPAQ skorları ile MFIS ve SF-36 arasında ilişki bulunmazken, MS'li grupta MFIS fiziksel ve psikolojik alt gruplarında negatif ( $r=-0.383$ ,  $r=-0.291$ ;  $p<0.005$ ), SF-36 fiziksel fonksiyon ve sosyal fonksiyon alt gruplarında ise pozitif ( $r=-0.291$ ,  $r=0.360$ ;  $p<0.005$ ) ilişki saptanmıştır.

Pandemi süreci hem sağlıklı hem de MS'li kişilerde fiziksel aktiviteyi kısıtlamıştır. Özellikle MS'li hastalarda azalmış fiziksel aktivite yorgunluklarını artırmakta ve yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz, fiziksel aktivite, yorgunluk, yaşam kalitesi.

## ABSTRACT

The aim of our study is to evaluate physical activity, fatigue and quality of life of patients with Multiple Sclerosis during the pandemic, to compare with the control group and to examine the relationships between each other.

Fifty ambulatory Multiple Sclerosis individuals between the ages of 18-60 and 40 healthy individuals with similar demographic characteristics were included in the study. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to determine the level of physical activity, the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) was used to determine the level of fatigue, and the Short Form-36 (SF-36) was used to evaluate the quality of life.

The mean age of Multiple Sclerosis and healthy individuals was  $39.56 \pm 9.59$  and  $37.88 \pm 11.70$  years respectively ( $p > 0.05$ ). 48% of MS patients and 52% of healthy individuals are inactive ( $p > 0.05$ ). However, there was no difference between the two groups according to the IPAQ averages ( $p > 0.05$ ). MFIS physical, cognitive, psychological and total scores were high in MS patients ( $p < 0.05$ ), and in addition, quality of life scores were low ( $p < 0.05$ ). There was no relationship between IPAQ scores and MFIS and SF-36 in the healthy group. While a positive relationship was found in the physical function and social function subgroups of SF-36 ( $r = -0.291$ ,  $p < 0.005$ ), a negative relationship was found in the physical and psychological subgroups of MFIS in the MS group ( $r = -0.383$ ,  $r = -0.291$ ;  $p < 0.005$ ).

The pandemic process has limited physical activity in both healthy and MS patients. Especially in patients with MS, decreased physical activity increases their fatigue and negatively affects their quality of life.

**Keywords:** Multiple sclerosis, physical activity, fatigue, quality of life.

## İNSÜLİN DİRENCİ GELİŞMİŞ HAYVAN MODELLERİNDE P2Y12 ANTOGONİST ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION THE BIMODAL EFFECTS OF P2Y12 ANTAGONISM ON INSULIN RESISTANT HEART PREPARATIONS

Yusuf OLGAR

Dr. Araştırma Görevlisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

Anormal matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesi, kardiyak kompliyansını azaltır ve Metabolik Sendrom (MetS) dahil olmak üzere kardiyak yeniden şekillenme sürecinde diyastolik disfonksiyona neden olur. Çalışmalar, P2Y12 reseptörleri antogonisti olan tikagrelorun (Tica) trombositlerdeki üzerindeki anti-platelet etkisinin ötesinde kardiyoprotektif etkilerinin olabileceğini, ancak nihai mekanizmanın hala tam olarak anlaşılmadığını rapor etmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda Tikagrelorun insülin direnci gelişmiş MetS sıçan kalplerinde MMP (MMP-2 ve MMP-9) ekspresyonu ve buna bağlı olarak kasılma aktivitesi üzerindeki olası faydalı etkilerini test ettik. Tica tedavisi, Langendorff ile perfüze edilmiş MetS sıçan kalplerindeki baskılanmış kasılma aktivitesi üzerine pozitif iyonotropik etki göstermemiştir. Vasküler sisteme bakıldığında MetS sıçanlarından izole edilen aortik halka preparatlarda kasılma üzerinde benzer şekilde etki gösterememiştir. Ancak gevşeme yanıtlarına bakıldığında Tica tedavisinin gevşemeyi arttırdığı görülmüştür. Histolojik incelemeler, tedavi uygulanmamış MetS grubuna kıyasla Tica ile tedavi edilen MetS sıçanlarından alınan miyokard histolojisinde dikkate değer gelişmeler gösterdi. Bunlar arasında daha az sitoplazmik vakuolizasyonun yanı sıra kollajen liflerinin birikmesinde önemli bir azalma ve sitoplazmik düzensizlikte belirgin bir azalmalar gözlenmiştir. Ayrıca vasküler histolojik bulgularımız tunika intimadaki kalınlaşmayı önemli ölçüde tersine çevirmiştir. Bununla birlikte Tica, MetS kalp homojenatlarında MMP-2 ve MMP-9'un azalmış protein seviyelerinde önemli derecede düzeltme yapamamıştır. Öte yandan, hücre kültürü çalışmalarımız insülin direnci oluşturulmuş H9c2 hücre hatlarında artan hücre içi çinko  $[Zn^{2+}]_i$  seviyesini önemli derecede azaltamamıştır. Sonuç olarak artan  $[Zn^{2+}]_i$  miktarının MMP homeostazını bozabileceği ve P2Y12 reseptörleri antogonizminin bu değişime yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** kalp fonksiyonu, ticagrelor, matriks metalloproteinaz, çinko.

### Abstract

Matrix metalloproteinase (MMP) abnormal activity reduces cardiac compliance and cause diastolic dysfunction in the process of cardiac remodeling including Metabolic Syndrome (MetS). Studies emphasize the cardioprotective effect of ticagrelor (Tica), beyond its action on platelet P2Y12 receptors antogonism while the exact mechanism still poorly understood. We tested possible beneficial effects of ticagrelor on MMPs (MMP-2 and MMP-9) expression and contractile activity of insulin resistant Mets rat hearts. Tica treatment did not reverse the depressed contractile activity in Langendorff-perfused MetS rat hearts. It has also no effect on



aortic contraction of aortic rings in MetS. Tica treatment provided a significant recovery in the reduced relaxation of aortic rings in MetS. Histological examinations exhibited remarkable improvements in the histology of myocardium from the Tica-treated MetS rats in comparison to non-treated MetS, including less cytoplasmic vacuolization as well as significant decrease in collagen fibers deposition and marked alleviation in cytoplasmic disorganization. It is also reversed significantly the thickening in tunica intima including foamy cells as well as irregular media in MetS. However, Tica was not sufficed to recover the depressed protein expression of MMP-2 and MMP-9 in MetS heart homogenates. On the other hand, MetS mimicked insulin resistant H9c2 cell lines revealed a significant  $[Zn^{2+}]_i$  elevation while Tica also depicted no effects.

Overall, chronic Tica treatment has a significant impact on vascular relaxation tone and significant improvement in the structural alterations while it is failed to change the MMP remodeling and  $[Zn^{2+}]_i$  dyshandling in MetS subjects. One can hypothesize that at least, in part, elevated  $[Zn^{2+}]_i$  precipitates in cleavage of extracellular matrix cause contractile dysfunction in MetS hearts.

**Keywords:** heart dysfunction, ticagrelor, matrix metalloproteinase, zinc.

**COVID-19 PANDEMİSİNDE TÜRK DIŞ HEKİMLERİNİN DEPRESYON,  
ANKSİYETE, STRES DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

DETERMINATION OF DEPRESSION, ANXIETY, STRESS LEVELS OF TURKISH  
DENTISTS IN THE COVID-19 PANDEMIC

**Dr. Öğr. Ü. Tuğba Aydın**

Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

ORCID NO: 0000-0002-9675-5509

**ÖZET**

**Amaç:** Koronavirüs (COVID-19) salgını sırasında ön saflarda yer alan sağlık çalışanları olarak diş hekimleri, potansiyel olarak enfekte kişilerle yakın teması nedeniyle risk altında olanlar arasındadır. Covid-19 pandemisinin benzeri görülmemiş zorluklarının psikolojik etkilerini izlemek, incelemek ve anlamak önemlidir. Bu çalışmanın amacı COVID-19 hastalığının diş hekimleri üzerinde yarattığı depresyon, anksiyete ve stres düzeylerini incelemektir.

**Yöntem:** Ekim 2020’de gerçekleştirilen araştırmamıza özel, fakülte veya kamu kurumlarında çalışan 308 diş hekimi katıldı. Veri toplama aracı olarak; sosyodemografik özellikler, klinik çalışma durumu ve Depresyon-Anksiyete-Stres Ölçeği’nden (DASS-21) oluşan bir form kullanıldı. Formlar, diş hekimlerine “Google Form” aracılığı ile online olarak ulaştırıldı ve yanıtlar da bu şekilde toplanarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda kadın diş hekimlerinin depresyon, anksiyete ve stres puanlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Medeni durum ve çocuk sayısına göre diş hekimlerinin DASS-21 ölçeğinden aldıkları puanlar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ). Uzman olmayan diş hekimlerinin depresyon, anksiyete ve stres puanları, uzmanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde kamuda çalışan diş hekimlerinin DASS-21 puanlarının, fakülte ve özelde çalışan diş hekimlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Filyasyon görevi veya klinikte hasta bakıp, bakmama durumuna göre diş hekimlerinin DASS-21 puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız; COVID-19 pandemisinde diş hekimlerinin depresyon, anksiyete ve stres durumlarının etkilendiğini işaret etmektedir. Bu nedenle, salgın sürecinde diş hekimlerinin stres ve anksiyete düzeylerini azaltacak önlemlerin alınması ile bu süreci en az hasarla atlatalmaları sağlanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, DASS-21, Diş hekimliği

## ABSTRACT

**Aim:** As health care workers on the front line during the coronavirus (COVID-19) pandemic, dentists are amongst those at risk due to their close contact with potentially infected individuals. It is important to monitor, study and understand the psychological effects of the unprecedented challenges of the Covid-19 pandemic. The aim of this study is to examine the depression, anxiety and stress levels caused by COVID-19 disease on dentists.

**Method:** 308 dentists working in private, faculty or public institutions participated in our research carried out in October 2020. As a data collection tool; A form consisting of sociodemographic characteristics, clinical working status and Depression-Anxiety-Stress Scale (DASS-21) was used. The forms were delivered to dentists online via “Google Form” and the answers were collected in this way and analyzed.

**Results:** In our study, it was determined that the depression, anxiety and stress scores of female dentists were statistically significantly higher ( $p < 0.05$ ). Dentists' scores on DASS-21 scale did not show statistically significant difference according to marital status and number of children ( $p > 0.05$ ). Depression, anxiety and stress scores of non-specialist dentists were found statistically significantly higher than specialists ( $p < 0.05$ ). Similarly, the DASS-21 scores of dentists working in the public sector were found to be statistically significantly higher than the dentists working in the faculty and private sector ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between dentists' DASS-21 scores according to the filiation task or whether the patient looked or not in the clinic ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Our findings indicate that depression, anxiety and stress conditions of dentists in the COVID-19 pandemic were affected. For this reason, it should be ensured that dentists overcome this process with the least damage by taking measures to reduce stress and anxiety levels during the epidemic process.

**Keywords:** COVID-19, DASS-21, Dentistry

**SİPROFLOKSASİN + UÇUCU YAĞ KOMBİNASYONUN  
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE'YE KARŞI LÖKOSİT AKTİVİTESİNİN  
BELİRLENMESİ**  
DETERMINATION OF LEUKOCYTE ACTIVITY AGAINST STREPTOCOCCUS  
PNEUMONIAE  
AFTER BRIEF EXPOSURE TO CIPROFLOXACIN+ESSENTIAL OIL COMBINATION

**Dr. Öğr. Üyesi Berrak DUMLUPINAR,**  
İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi  
ORCID NO: 0000-0002-0898-3043

**ÖZET**

Antimikrobiyal etkili uçucu yağ ve uçucu yağ+antibiyotik kombinasyonlarının insan lökosit hücreleri üzerindeki fagositik aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. *Pelargonium endlicherianum* türünden elde edilen uçucu yağ+ siprofloksasin kombinasyonunun insan lökosit hücreleri üzerinde antibakteriyel etkisi lökosit hücreleri varlığında bakterilerin canlılığındaki değişiklikler izlenerek incelenmiştir. *P. endlicherianum* uçucu yağının insan lökosit hücrelerinin fagositik aktivitesi üzerindeki doğrudan etkisini araştırmak için, *P. enlicherianum* uçucu yağının tespit edilen MİK değerleri çalışılan antibiyotikler ile kombine halde verilerek *in vitro* fagositik aktivitesi test edilmiştir. *In vitro* lökosit hücre modeli olarak WBC 264-9C ATCC HB-8902 insan lökosit hücreleri kullanılmıştır. Lökositlerin antibiyotikle muamele edilmiş ve edilmemiş, deney ve kontrol bakterilerini öldürme miktarını bulmak için, 0., 2., 4., 8. ve 12. saatlerde örnekler alınmış ve lökositlerce öldürülen bakteri sayıları tespit edilmiştir. Bulgulara göre 2. saatte siprofloksasin+uçucu yağ kombinasyonuna maruz bırakılan *S. pneumoniae*'nin logaritmik büyümesi lökosit hücreleri tarafından engellenmiştir. Test edilen uçucu yağ+antibiyotik kombinasyonlarında uçucu yağ ve antibiyotik arasında sinerjizm gözlenmiş, lökosit hücrelerinin fagositik aktivitesi artarak canlı bakteri sayısında belirgin bir düşüş belirlenmiştir. Bu türden elde edilen uçucu yağın antibiyotikler ile kombine edilerek sinerjistik bir etki ile patojenlere karşı antimikrobiyal etkisi ile insan lökosit hücrelerinde fagositik aktiviteyi arttırdığının tespit edilmesi literatüre önemli katkı sağlayacağı beklenmektedir.

\*Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 216S666 proje numarası ile desteklenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Pelargonium endlicherianum* Fenzl., uçucu yağ, siprofloksasin, fagositik etki

## ABSTRACT

It was aimed to determine the phagocytic activities of antimicrobial essential oil and essential oil + antibiotic combinations on human leukocyte cells. The antibacterial effect of the combination of essential oil obtained from *Pelargonium endlicherianum* and ciprofloxacin on human leukocyte cells was investigated by observing the changes in the viability of bacteria in the presence of leukocyte cells. In order to investigate the direct effect of *P. endlicherianum* essential oil on the phagocytic activity of human leukocyte cells, the *in vitro* phagocytic activity of this oil was tested by giving the detected MIC values of this oil in combination with the studied antibiotics. WBC 264-9C ATCC HB-8902 human leukocyte cells were used as an *in vitro* leukocyte cell model. Samples were taken at 0, 2, 4, 8 and 12 hours to determine the amount of antibiotic treated and non-treated leukocytes, experimental and control bacteria, and the number of bacteria killed by leukocytes was determined. According to the findings, the logarithmic growth of *S. pneumoniae* exposed to ciprofloxacin + essential oil combination at the 2nd hour was prevented by leukocyte cells. In the tested essential oil + antibiotic combinations, synergism was observed between essential oil and antibiotics, increasing the phagocytic activity of leukocyte cells and a significant decrease in the number of viable bacteria. It is expected that the fact that the essential oil obtained from this type, combined with antibiotics, increases the phagocytic activity in human leukocyte cells with a synergistic effect and antimicrobial effect against pathogens is expected to contribute to the literature.

\* The authors wish to thanks to the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) for financial supporting to the 216S666 project.

**Keywords:** *Pelargonium endlicherianum* Fenzl., Essential oil, ciprofloxacin, phagocytic effect

**TIKAGRELOR EKSOZOMAL MODULASYON YOLU İLE HİPERGLİSEMİDE  
KARDİYOPROTEKSİYON SAĞLAR**

TICAGRELOR PROVIDES CARDIOPROTECTION IN HYPERGLYCEMIA VIA  
EXOSOMAL MODULATION

**Dr. Ceylan Verda Bitirim**

Ankara Üniversitesi, Kök Hücre Enstitüsü, Ankara, Türkiye

**Özet**

Diyabetik hastalarda belirgin olarak görülen mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) kontrolsüz üretimine bağlı gelişen diyabet, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği gibi çok sayıda kalp hastalığı ile ilişkilidir. Oksidatif stres, hücrelerin insüline karşı metabolik tepkilerini zayıflatır. Bu durum da ve mitokondrinin yapısında ve işlevinde, kardiyak büyümesinin yeniden şekillenmesine ve işlev bozukluğuna yol açan önemli hasarlara neden olur. Ticagrelor başarılı farmakolojik bir antioksidandır Miyokardiyumun, sol ventrikül yeniden şekillenmesine karşı korunması için klinik kullanımları yaygın olmakla birlikte, tikagrelorundiyabetik kardiyomiyopati üzerindeki durdurucu etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda, ticagrelor ile muamele edilmiş kardiyomiyositlerden izole edilen eksozomların antioksidatif ve kardiyoprotektif etkilerini araştırdık. Bu çalışmada, diyabetik kardiyomiyosit modelini kullandık. Verilerimize göre, tica ile ön-muamele edilmiş H9C2'den salgılanan eksozomlar, diyabetik kardiyomiyositlerinde apoptozis, ER-stress ve atofaji sinyal yollarını kontrol eden genleri baskılamaktadır. Ek olarak, eksozom tedavisi, diyabetik kardiyomiyositlerinde oksidatif stresle ilişkili microRNA(miRNA) ifade profilini değiştirerek ROS üretimini önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca bu çalışmada, anti-oksidan uygulaması üzerine kardiyomiyositlerden türetilen eksozomların kardiyoprotektif şekilde düzenlenmesini fonksiyonel olarak tanımladık. H9C2'den salgılanan eksozomlar, endotel hücre göçünü ve tüp oluşumunu arttırmaktadır. Bu sonuçlar da anti-oksidan tedavisinin kardiyomiyositlerdeki eksozom profilini modülasyonu üzerindeki etkisini göstermektedir. Çalışmamız, anti-oksidanların eksozomal modülasyon yoluyla diyabetik kardiyomiyopati üzerindeki düzenleyici etkisinin gösterileceği ilk çalışma olması açısından özgün değer taşımaktadır. Ayrıca doğrudan yüksek dozda ilaç kullanımına alternatif olarak geliştirilebilecek metotlar arasında görülen eksozom temelli uygulamaların da özellikle kardiyak hastalıklar üzerinde denenmesi bu bağlamda umut verici olacaktır.

Anahtar kelimeler: eksozom, ROS, kardiyomiyopati, diyabet, miRNA

**Abstract**

Mitochondrial dysfunction which is markedly observed in in elderly-populations and patients with diabetes mellitus is strongly related with the development of. numerous cardiac diseases

such as diabetes, cardiac hypertrophy and heart failure due to the uncontrolled production of reactive oxygen species (ROS). Oxidative stress attenuates the metabolic responses of cells to insulin and causes significant defects in the structure and function of mitochondria leading to cardiac growth remodelling and dysfunction. Ticagrelor is a successful pharmacological *antioxidant*. Although the clinical use is widespread for the protection of the myocardium against ischemic left-ventricle remodeling, the inhibitory effect of ticagrelor on diabetic cardiomyopathy is poorly elucidated. Here, we investigated the anti-oxidative and cardioprotective effect of exosomes derived from ticagrelor pretreated-cardiomyocytes. In this study, we used diabetic cardiomyocyte model. Our data demonstrated that, tica pretreated-H9C2 derived exosomes suppresses genes which regulate apoptosis, ER-stress and autophagy signaling pathways in diabetic cardiomyocytes. In addition, exosome treatment dramatically decreases ROS production through changing oxidative stress associated miRNA expression profile. Moreover, we functionally identified the regulation of cardiomyocyte-derived exosomes in cardioprotective manner upon anti-oxidant application. H9C2-derived exosomes enhanced endothelial cell migration and tube formation, suggesting that ticagrelor treatment modulates the exosome profile in cardiomyocytes. Our data, for the first time, indicated that ticagrelor exerts its regulatory effect on diabetic cardiomyopathy through exosomal modulation. In addition, it will be promising to test exosome-based applications, which are among the methods that can be developed as an alternative to direct high-dose drug use, especially on cardiac diseases.

Keywords: exosome, ROS, cardiomyopathy, diabetes, miRNA



**ETHNOBOTANY OF LOCAL USED OF MEDICINAL PLANTS IN  
AZERBAIJAN**

**SAYYARA J. IBADULLAYEVA**

Institute of Botany of ANAS, Baku, Azerbaijan

Local used of medicinal plants and indigenous knowledge about their aims and forms of utilization in folk medicine in western part of Azerbaijan, called Lesser Caucasus region.

The study was conducted at Shahbuz, Ordubad, Babek, Julfa, Ganja, Goygol, Terter, Shamkir, Dashkesen, Gedebey and Tovuz-Gazakh districts in Lesserl Caucasus and Nakhchivan AR regions of Azerbaijan for four years. Additionally some more records were obtained from districts of other regions of Azerbaijan (Guba, Zaqatala, Shaki, Lenkeran, Yardimli). Population of these regions have more information about medicinal plants.

The plants used as medicinal, the utilization forms and aims were determined by Trained Extension Services staff and also project staff. They collected the information and herbarium of the plant species used in districts and send the collected material and information. Excursions were organized to the districts of the study regions and specimens and information were collected by the project staff. Both project staff and extension services staff collected the information and herbarium specimens from people by face to face interviewing and using standard information collection forms developed by project staff.

In the study, various information were recorded, such as the age of the person giving information of medicinal plants, education level, the local names of the plants, where the plants were supplied, and used parts and forms of the plants for medicinal purposes and the way and aim of usage, the source of information on medicinal plants people learnt.

The herbarium specimens were identified scientifically and scientific names of plants were also recorded.

Azerbaijan has a rich flora due to its variable climate and many ecological zones. This diversity in flora provides a rich source of medicinal plants that has been long utilized by national cultures; and hence, accounts for the remarkable accumulation of medicinal folk knowledge in Nakhchivan Azerbaijan. The study was conducted mostly at west part of Azerbaijan (Lesser Caucasus and Nakhchivan Autonomous Republic regions) and some districts from other regions of Azerbaijan - Shahbuz, Ordubad, Sharur, Babek, Julfa (Nakhchivan AR) and Ganje, Shamkir, Samukh, Dashkesen, Gedebey, Goygol, Tovuz, Gazakh, Agstafa, Goranboy, Tartar (Lesser Caucus) districts for four years. Total of 600 samples were collected and utilization information recorded from 230 people during the study period. The highest number of samples with 160 accessions was taken from Nakhchivan regione. Ganje district followed with 130 samples. Most plants (70%) used in folk medicine were wild crafted. The number of 33.0% of the used plant parts was green herbage, 12.8% were flowers and 10.3% were fruits. While some plants had single sample, oregano, thymus and mentha had 41, 21 and 19 accessions, respectively. One or more than one plant was reported for almost treatment of all illnesses. A number of 240 plant species form 76 families used in folk remedies were identified in this study.

The obtained results once again show both from a medical and historical point of view value ethnobotanical studies directly linking scientists and the local population. In the future, the development of ethnobotanical research will serve to ravage and use medicinal plants to an even greater extent in clinical medicine and ethnopharmacological use of plants will play an important role in the production of new drugs.

**Key Words:** Ethnobotany, folk medicine, Nakhchivan Autonomous Republic, Lesser Caucasus region, Azerbaijan

**DİSPARONİSİ OLAN VE OLMAYAN MENOPOZLU KADINLARIN PELVİK TABAN SEMPTOMLARININ, SİGARA, ALKOL VE KAFEİN TÜKETİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

COMPARISON OF PELVIC FLOOR SYMPTOMS, CONSUMPTION OF CIGARETTES, ALCOHOL, CAFFEINE IN MENOPAUSAL WOMEN WITH AND WITH OUT DYSpareunia

**Hanife DOĞAN**

Yozgat Bozok Üniversitesi, Sarıkaya Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu, Yozgat

ORCID Number: 0000-0002-2294-2483

(Sorumlu Yazar)

Hanife ABAKAY

Yozgat Bozok Üniversitesi, Sarıkaya Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu, Yozgat

ORCID Number: 0000-0003-4047-7965

**ÖZET**

**Amaç:** Post menopozal dönemde kadınların en sık karşılaştığı problemlerden biri cinsel hayatın değişimidir. Cinsel problemlerden biri olan dispareuni, cinsellik sırasında yaşanan ağrıyı ve rahatsızlık hissini ifade eder. Dispareuninin hangi faktörlerle ilişkisi olduğu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, dispareuni olan ve olmayan menopozlu kadınların pelvik taban semptomlarını, sigara, alkol, kafein tüketimlerini karşılaştırmak ve bu faktörler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya katılan menopozlu kadınlar, dispareuni olanlar (n=169) ve olmayanlar (n=132) olarak 2 gruba ayrıldı. Kadınların pelvik taban semptomlarının varlığı ve şiddeti Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi ile (GPTRA), konstipasyon varlığı, vajinal kuruluk hissi, alkol, sigara ve kafein kullanımı kendi hazırladığımız form ile (evet/hayır olarak) değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamız yaş ortancası 51 (40-69) yıl olan dispareuni ve 50 (41-63) yıl olan dispareuni olmayan menopozlu kadınlar ile tamamlandı. Dispareuni ve dispareuni olmayan menopozlu kadınların vücut kütle indeksi (VKİ), konstipasyon varlığı, alkol, sigara ve kafein tüketim oranları benzerdi. Dispareuni olan menopozlu kadınların sigara kullanım oranları, vajinal kuruluk hissi ve GPTRA total skorları dispareuni olmayan kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0,005). Ayrıca dispareuni ile vajinal kuruluk ve GPTRA total skor ortalaması arasında pozitif yönde yüksek oranda bir ilişki vardı (r=0,699; r=1, p<0,001). Dispareuni ile sigara kullanımı arasında ise pozitif yönde düşük düzeyde bir ilişki bulundu (r=0,160, p<0,005).

**Tartışma:** Çalışmanın sonucunda dispareuni olan menopozlu kadınların vajinal kuruluk hissi, pelvik taban semptom şiddetleri ve sigara kullanım miktarları daha fazlaydı. Bu sonuç, menopozlu kadınlarda dispareuniye en fazla vajinal kuruluk hissini ve pelvik taban

semptomlarının sebep olabileceğini göstermektedir. İlerde daha büyük örneklem grubu içeren menopozlu kadınlarda dispareniyi etkileyebilecek daha fazla faktörün incelenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alkol, dispareni, konstipasyon, pelvik taban semptomları, sigara.

## ABSTRACT

**Objective:** One of the most common problems faced by women in the postmenopausal period is the change in sexual life. Dyspareunia, one of the sexual problems, which refers to the pain and discomfort experienced during sexual intercourse. There are not enough studies on which factors are associated with dyspareunia. The aim of our study was to compare the pelvic floor symptoms, smoking, alcohol and caffeine consumption of menopausal women with and without dyspareunia and to investigate the relationship between these factors.

**Methods:** Menopausal women participating in the study were divided into 2 groups as those with dyspareunia (n=169) and those without (n=132). The severity of pelvic floor symptoms of the women were evaluated with the Global Pelvic Floor Bother Questionnaire (GPFQB), the presence of constipation, vaginal dryness, alcohol, cigarette and caffeine use with a form (yes/no) we prepared.

**Results:** Our study was completed with menopausal women with a median age of 51 (40-69) years with dyspareunia and 50 (41-63 years) without dyspareunia. Body mass index (BMI), constipation status, alcohol, cigarette and caffeine consumption rates of menopausal women with and without dyspareunia were similar. Smoking rates, vaginal dryness and GPTRA total scores of menopausal women with dyspareunia were statistically higher than women without dyspareunia ( $p<0.005$ ). In addition, there was a high level of positive correlation between dyspareunia with vaginal dryness and GPTRA total scores ( $r=0.699$ ;  $r=1$ ,  $p<0.001$ ). A low positive correlation was found between dyspareunia and smoking ( $r=0.160$ ,  $p<0.005$ ).

**Discussion:** As a result of the study, vaginal dryness, pelvic floor symptom severity and smoking rates were higher in menopausal women with dyspareunia. This result shows that vaginal dryness and pelvic floor symptoms may be the most common cause of dyspareunia in menopausal women. In the future, more factors that may affect dyspareunia in menopausal women with a large sample should be examined.

**Keywords:** Alcohol, constipation, dyspareunia, pelvic floor symptoms, smoking.

**EFFECT OF HELIOGEOMAGNETIC DISTURBANCES ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE BRAIN OF OLDER WOMEN DURING MENTAL STRESS**

**Ali Ragim ALLAKHVERDIEV**

Professor, doctor of medical Sciences, Institute of Physiology n.a. A.I. Karaev of National Academy of Science of Azerbaijan,

**Ulduz Faizi HASHIMOVA**

Professor, doctor of biological sciences, Institute of Physiology n.a. A.I. Karaev of National Academy of Science of Azerbaijan,

**Aysel Ali ALLAKHVERDIEVA**

Associate Professor, candidate of Medical Sciences, Institute of Physiology n.a. A.I. Karaev of National Academy of Science of Azerbaijan,  
Institute for Physical Problems of Baku State University Baku, Azerbaijan.

**ABSTRACT**

In the present work personalized and the total group analysis of the bioelectric activity of brain (EEG) of almost healthy females of 50-60 years old in tranquil days and the days of weak geomagnetic perturbations were carried out. Computer programs "Neuron-Spectrum NET" analysed 10 second EEG segments of both hemispheres with a definition of frequency-amplitude characteristics and index of the frontal, central, parietal, occipital and temporal areas in the state of quiet wakefulness with closed eyes and when counting in the mind. The state of counting in the mind was created by presenting to tested people with closed eyes solutions of arithmetic tasks. The study revealed that the restructuring of the structural organization of the EEG observed during mental activity in calm days and days of magnetic storms indicates a shift in the balance of the synchronizing and desynchronizing mechanisms of nonspecific brain systems towards strengthening bottom-up influences of the activating link. At the same time in tranquil days activation processes in a range of high-frequency beta spectrum are of local character, affecting the frontal and temporal areas, in the days of the geomagnetic disturbances activation is diffuse and affects both low-frequency and high-frequency spectra of beta-band EEG. Diffuse reduction of index and slowing its theta rhythm frequency in the days of magnetic storms, in the contrast of the increase of theta rhythm index in tranquil days indicate of less extent of successful solution of the task.

**Keywords:** elektroencefalography, frequency-amplitude, index analysis, mental activity, women

**1. INTRODUCTION**

Questions related to the study of the influence of environmental factors on the physiological systems of the human body ( Samsonov S.N., et all 2016., Azcárate T.2016 ) and especially on brain activity attracted and continue to attract the attention of researchers various scientific areas. Among these factors, a special role is given to disturbances of the Earth's geomagnetic field that occur during periods of increasing solar activity. During maximum activity on the

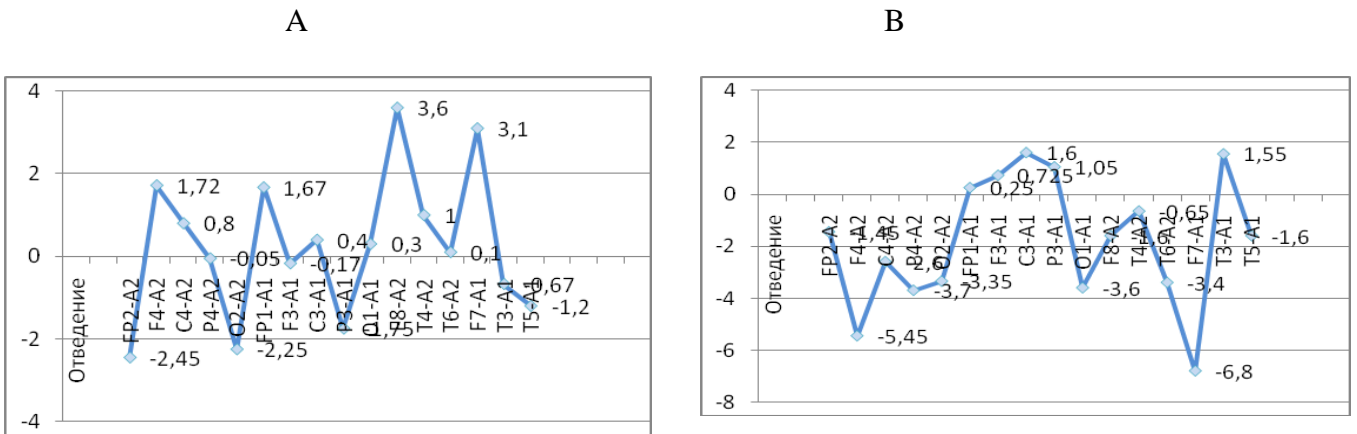
Sun, flashes occur, accompanied by the release of charged particles into the atmosphere, affecting the planet's magnetic field and causing a change in its characteristics. Weak and strong geomagnetic disturbances are distinguished depending on the strength of the flow and the degree of change in the Earth's magnetic field. The human brain, with electrical activity produced by neurons and the resulting electric and magnetic fields, is a screen that responds to changes in the Earth's magnetic environment. A number of researchers point to the relationship between the functional state of the human brain and geomagnetic activity (Novik O.B., Smirnov F.A., 2013) and the emerging clinical and physiological reactions on the part of the brain when changing the geomagnetic environment (Rozhkov V.P., 2016). At the same time, in the available literature, information about the age-gender aspects of the problem and the effect of magnetic storms on the activity of the brain in various functional states is scarce. In the continuum of functional states of the brain, the solution of arithmetic problems is considered as a state of intense wakefulness (Polikanova I.S., Sergeev A.V. 2014) which differs from the rest state by the structural organization of the frequency-amplitude components of brain electrical activity (electroencephalogram EEG). Considering peace as a state of readiness for action, and stressful as the implementation of mental activity, by a comparative analysis of their EEG, one can also characterize the states themselves and the peculiarities of the restructuring of the structures of bioelectric activity, reflecting the adaptive capabilities of the brain. In this work, in order to elucidate the nature of the rearrangements of the structural organization of the bioelectrical activity of the brain in response to mental stress on calm and geomagnetically disturbed days, personalized studies of the structural organization of the EEG of women 50-60 years old.

## **2.METHODOLOGY**

The survey involved women aged 50-60 years (15 women). The electrical activity of the brain (EEG) was recorded from the frontal, central, parietal, occipital anterior temporal, middle temporal and posterior temporal regions of the right and left hemispheres on computer encephalograph according to the international scheme 10-20%, on days with calm ( $KP = 1-2$ ) and weakly perturbed geomagnetic conditions ( $KP = 4$ ). The elimination of the influence of the variability of individual characteristics on the research results was achieved by conducting personalized studies. The forecast of the heliogeomagnetic situation in the survey region (Baku) was presented by the Shamakhi Astrophysical Observatory of the National Academy of Sciences of Azerbaijan. The cognitive load (mental count) was created by presenting subjects with arithmetic problems. Each subject was presented with the same set of tasks. We processed non-artifact EEG segments (10 seconds) in a state of relaxed wakefulness with eyes closed and counted in the mind according to the Neuron-Spectrum-NET programs of Neurosoft (Russia). Frequency-amplitude and index indicators for delta, theta, alpha, beta-1 (low-frequency) and beta-2 (fast-frequency) EEG rhythms were analyzed. Further, using the Microsoft Excel program, a comparative analysis of the EEG characteristics was carried out when solving arithmetic problems with a rest state, for days with  $KP = 1-2$  and  $KP = 4$

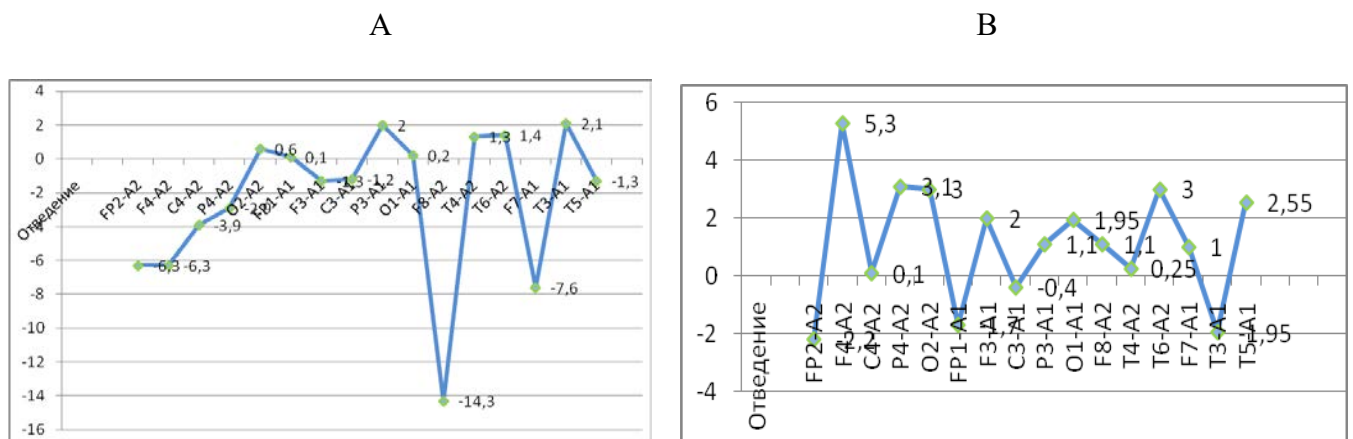
3.RESULTS

To reflect the dynamics of changes in EEG characteristics when giving computational operations to subjects in the mind, we conducted a comparative analysis of the data obtained, which consists of the difference in the values between the state of the account in the mind and the state of rest. The most significant changes were the index and frequency characteristics of theta, beta-1 and beta-2 rhythms. In geomagnetic-calm days, the account in the mind marks a diffuse increase in the theta index, with some emphasis in the temporal areas. As can be seen from (Pic.1) in the days of perturbation of the geomagnetic situation, the picture is different - there is a dynamic to the decrease in the percentage representation of theta-rhythm, including in the temporal regions.



Pic.1 Histogram of the distribution of theta rhythm indices during the transition from a state of rest to a state of mental counting on quiet days (A) and on days with weak geomagnetic disturbance (B) in women 50-60 years old. Along the abscissa - cortical areas, along the axis ordinate - dynamics, expressed as the difference between the values of the theta rhythm index when counting in the mind and at rest.

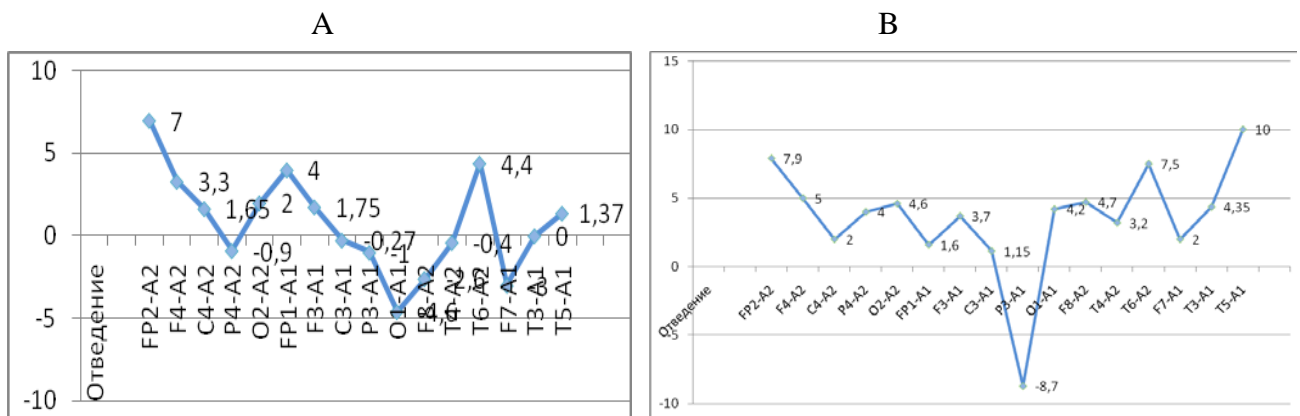
As seen from the histogram (Pic 2) on quiet days there is a decrease in the beta-1 index - rhythm, mainly in the temporal regions. In the days of weak geomagnetic disturbances there is a diffuse increase in the index of low-frequency beta-1 - rhythm.





Pic. 2 Histogram of the distribution of beta-1 rhythm indices during the transition from a state of rest to a state of mental counting on quiet days (A) and on days with weak geomagnetic disturbance (B) in women 50-60 years old. on the ordinate - dynamics, expressed as the difference between the values of the theta rhythm index during mental counting and at rest.

As seen from the histogram (Pic 3) on quiet days, the increase in the beta-2 rhythm index was observed mainly in the frontal and right temporal regions, and in the days of weak geomagnetic disturbances, an increase in the percentage representation of fast-frequency beta-2 rhythm was observed in all cortical regions.



Pic. 3 Histogram of the distribution of beta-2-rhythm indices during the transition from a state of rest to a state of mental counting on quiet days (A) and on days with weak geomagnetic disturbance (B) in women 50-60 years old. Along the abscissa - cortical areas, on the ordinate - dynamics, expressed as the difference between the values of the theta rhythm index during mental counting and at rest.

Frequency characteristics of rhythms also reflect different dynamics when moving to a state of account in the mind, depending on the geomagnetic environment. Thus, in quiet days, when moving from a state of rest to solving an arithmetic problem, there was an increase in beta-2-rhythm frequency and in the days of geomagnetic perturbation there was an increase in the frequency of both low-frequency and high-frequency beta rhythms. The data obtained as a result of research allow us to come to the following conclusions. Observed in the process of mental activity, changes in the structural organization of the EEG, both on calm and geomagnetically disturbed days, indicate a shift in the synchronizing and desynchronizing mechanisms of non-specific brain systems in the direction of strengthening the ascending effects of the activating link. Moreover, on days with a quiet geomagnetic situation at the level of the cerebral cortex, local activation processes are traced in the high-frequency beta spectrum, affecting the frontal and temporal regions. On days with disturbed geomagnetic conditions, diffuse activation is observed, including both the low-frequency and high-frequency spectra of the beta range. Along with this, on calm days in the process of mental activity there is a diffuse increase in the theta rhythm index. In the days of geomagnetic disturbance, mental stress is accompanied by a decrease in the index and a decrease in the frequency of the theta rhythm in all areas. Given the literary evidence, it can be assumed that



the increase in mental activity of the percentage representation of theta-rhythm, apparently reflects the optimal structure of the EEG for the success of the job, the decrease in the same theta index perturbation of the heliogeomagnetic environment, indicates less well-established ratios of characteristics of brain activity.

#### **4. CONCLUSION**

Thus, the results of personalized studies of the bioelectrical activity of the brain of practically healthy women aged 50-60, suggest that on days of weak disturbance of the geomagnetic situation, in comparison with calm days, a less optimal version of the existing structure of cortical activity in the process of mental activity is necessary to achieve the goals.

#### **REFERENCE**

1. Azcárate T., Mendoza B., Levi J. R, «Influence of geomagnetic activity and atmospheric pressure on human arterial pressure during the solar cycle 24» *Advances in Space Research*, Volume 58, Issue 10, 15 November 2016, p. 2116-2125.
2. Novik O.B., Smirnov F.A., A geomagnetic storm reduces the coherence of electrical oscillations of the brain when working on a computer in 2013. *BIOPHYSICS*, 2013, vol. 3, p. 554-560). The effect of magnetic storms on the electrical potentials of the brain. Novik. O. B., Smirnov F.A. lab 337 onovik@online.ru fasmirnov-1@mail.ru onovik@online.ru. - Presentation, "A geomagnetic storm reduces the coherence of the electrical vibrations of the brain when working on a computer" O.B. Novik, F.A. Smirnov, *Biophysics*, 2013, Volume 58, no. 3, p. 554-560 ")
3. Polikanova I.S., Sergeev A.V. The effect of long-term cognitive load on the EEG parameters // *National Psychological Journal* -2014.-№1-p.86-94.
4. Rozhkov V.P., Trifonov M.I., Bekshaev S.S., Belisheva N.K., Pryanichnikov S.V., Soroko S.I. Assessing the influence of geomagnetic and solar activity on the bioelectric processes of the human brain using structural functions // *Russian Physiological Journal named after Sechenov*. // 2016.T.102.№12, p.1479-1494
5. Samsonov S.N., Strekalovskaya A.A., Malysheva L.A., Petrova P.G., Zakharova F.A. The connection of geomagnetic disturbance with the state of the human cardiovascular system at high latitudes during the growth phase of the 11-year cycle of solar activity // *Yakutsk Medical Journal*. 2016. Issue. 2 (54). S. 52-54.

**PESTİSİTLERİN NEDEN OLDUĞU KARACİĞER TOKSİSİTESİNE KARŞI  
DOĞAL BİLEŞİKLER BAZLI NANO-ANTIOKSİDANLARIN UYGULANMASI  
NATURAL COMPOUNDS BASED NANO-ANTIOXIDANTS AGAINST PESTICIDES-  
INDUCED LIVER TOXICITY**

**Aziz Eftekhri**

1. Health innovation & acceleration center,  
Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran
2. Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center of  
Nanobiotechnology & Functional Nanosystems, Drohobych, Ukraine, Baku, Azerbaijan

**Irada Huseynova**

Institute of Molecular Biology & Biotechnologies, Azerbaijan National Academy of  
Sciences, 11 Izzat Nabiyev, Baku AZ 1073, Azerbaijan

**Mutlu AYTEMİR**

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy,  
Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey

**Soodabeh Davaran**

1. Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center  
of Nanobiotechnology & Functional Nanosystems,  
Drohobych, Ukraine, Baku, Azerbaijan
2. Health innovation & acceleration center,  
Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran

**Aygun Nasibova**

1. Department of Biophysics & Biochemistry, Baku State University, Baku, Azerbaijan
2. Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center of  
Nanobiotechnology & Functional Nanosystems, Drohobych, Ukraine, Baku, Azerbaijan
- 3 Institute of Radiation Problems, Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku,  
Azerbaijan

**Rovshan Khalilov**

1. Department of Biophysics & Biochemistry, Baku State University, Baku, Azerbaijan
2. Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center of  
Nanobiotechnology & Functional Nanosystems, Drohobych, Ukraine, Baku, Azerbaijan
- 3 Institute of Radiation Problems, Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku,  
Azerbaijan

**ÖZET**

Toksinlerin neden olduğu hepatotoksisite karşı yenilikçi ve doğal bazlı antioksidan nanopartiküllerin geliştirilmesi biyotıpta büyük ilgi görmektedir.

Pestisitler çevresel kirleticiler olarak toksisiteleri nedeniyle önemleri giderek artmaktadır.

Pestisitlerle zehirlenme insidansı, riskli elleçleme uygulamaları ve kullanımları nedeniyle yüksek oranda bildirilmektedir. Sağlık tehlikeleri çoğunlukla Reaktif Oksijen Türleri (ROS) üretme veya endojen antioksidan savunmasını değiştirme etkilerine göre tartışılıyor.

Çok sayıda çalışma, pestisitlere maruz kalmanın neden olduğu toksisitelerden korumak için çekici bir plan olarak nano-antioksidanların olası rolünü göstermiştir. Nanotıp temelli uygulamalar, suda çözünmeyen zayıf antioksidanların emiliminin artmasında değerli etkiler gösterir ve ayrıca farmakolojik etkilere ulaşmak için terapötik doz gereksinimini azaltır. Bu

çalışma, pestisitlerin neden olduğu toksisitelerin tedavisi için yeni nanoteknolojik tekniklerin rolünü vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Nanotıp, Hepatotoksisite, Pestisitler, Antioksidan

**ABSTRACT**

Development of innovative and natural based antioxidant nanoparticles against toxins-induced hepatotoxicity is of great interest in biomedicine. Pesticides as environmental pollutants with increasing importance due to their toxicities.

The incidence of poisoning with pesticides is highly reported due to risky handling practices and their usage. Their health hazards mostly discussed according to their ability to produce of Reactive Oxygen Species (ROS) or alter endogen antioxidant defense. Numerous studies have shown the probable role of nano-antioxidants as an attractive plan to protect human from the toxicities caused by exposure to the pesticides.

Nanomedicine-based practices show valuable effects in an increasing absorption of poor water-soluble antioxidants and also decrease the therapeutic dose requirement to reach pharmacological effects. This study highlights the role of novel nanotechnological techniques in order to treatment of pesticides induced toxicities.

**Keywords:** Nanomedicine, Hepatototoxicity, Pesticides, Antioxidant

**TORLU QIŞANIN DİSTROFİYASI FONUNDA GÖRMƏ ANALİZATORUNUN  
STRUKTURLARININ FUNKSİYASINA HİPOTALAMUSUN TƏNZİMLƏYİCİ  
TƏSİRİNİN MONOAMİNOERGİK EFFETLƏRİNİN MÜQAYİSƏLİ ANALİZİ**  
COMPARATIVE ANALYSIS MONOAMINOERGIC EFFECTS REGULATORY  
INFLUENCE OF THE HYPOTHALAMUS ON THE FUNCTION OF VISUAL  
ANALYZER STRUCTURES IN RETINAL DYSTROPHY

**Xuraman MIRYUSIFOVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Ulduz HƏŞİMOVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Elmira PƏNAHOVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Arzu ALLAHVERDIYEVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Nigar HÜSEYNOVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**XÜLASƏ**

Elmi tədqiqatlar hipotalamusun supraxiazmatik nüvəsinin və monoaminoergik sistemin komponentlərinin görmə analizatorun periferik və mərkəzi strukturları ilə funksional əlaqələri, həmçinin torlu qişanın eksperimental distrofiyası zamanı yaranmış disfunksiyanın korreksiyasına hipotalamusun supraxiazmatik nüvəsini təsirinin neyrofizioloji mexanizmlərinin və bu proseslərdə monoaminoergik sistemin ayrı-ayrı komponentlərinin rolunu tədqiq etmək məqsədi ilə aparılmışdır.

Elektrofizioloji tədqiqatlar zamanı tədqiq edilən strukturlara steriotaksis atlasın kordinatları üzrə nixrom elektrodlar yerləşdirilmişdir. Qabıqaltı strukturların elektrik stimulyasiyası parametrləri hər bir heyvan üçün fərdi olaraq seçilmişdir. Torlu qişada eksperimental distrofiya monoyodsirkə turşusunun qulaq venasına inyeksiyası ilə yaradılmışdır. Əldə edilmiş nəticələr "Brainsis" proqramı paketinin vasitəsi ilə analiz edilmişdir. Hər bir elektrofizioloji tədqiqatın sonunda torlu qişa histoloji olaraq tədqiq edilmişdir.

Tədqiqatların nəticələrinə əsasən müəyyən edilmişdir ki, serotonin və noradrenalin görmə analizatorunun strukturlarının elektrogenezinə birmənalı resiprok təsir göstərərək, elektrik aktivliklərini tənzimləyir. Belə ki, noradrenergik sistemdən fərqli olaraq, serotonergik neyrotransmissiya görmə analizatorun periferik və mərkəzi strukturlarında çağırılmış potensialların amplitud parametrlərini artırır.

Torlu qişanın eksperimental distrofiyası zamanı görmə analizatorun strukturları arasında funksional əlaqələr dəyişir. Nəticədə görmə analizatorunun nəinki periferik, eyni zamanda mərkəzi strukturlarının reaktiv xüsusiyyətləri zəifləyir. Torlu qişanın distrofiyası fonunda supraxiazmatik nüvənin elektrik stimulyasiyası hipotalamik tənzimləyici sistemi aktivləşdirərək retinal cavabların parametrlərinin bərpasına kömək edir. Monoaminergik sistemin komponentlərinin aktivliyi fonunda Supraxiazmatik nüvənin elektrik stimulyasiyası

zamanı müəyyən edilmişdir ki, bərpa proseslərinin intensivliyi və müddəti serotonergik neurotransmissiyanın aktivliyindən asılıdır.

**Açar sözlər:** Torlu qişa, torlu qişanın distrofiyası, Hipotalamusun supaxiazmatik nüvəsi, Noradrenalin, Serotonin

### **ABSTRACT**

Scientific research has been dedicated to study the functional connections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus and components of the monoaminoergic system with the peripheral and central structures of the visual analyzer, as well as the neurophysiologic mechanisms of action of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus on the correction of dysfunction and the role of individual components of the monoaminoergic system in these processes in experimental dystrophy

In electrophysiological studies on investigated structures by coordinate's stereotaxis atlas survived nichrome electrodes. The parameters of electrical stimulation of the subcortical structures were selected individually for each animal. Experimental retinal dystrophy is caused by the injection of monoacetic acid into the ear vein. The results were analyzed using the Brainsis software package. At the end of each electrophysiological study, the retina was examined histological.

Studies have shown that serotonin and norepinephrine regulate electrical activity, having an unambiguous mutual effect on the electrogenesis of the structures of the visual analyzer. Thus, in contrast to the noradrenergic system, serotonergic neurotransmission increases the amplitude parameters of the potentials evoked in the peripheral and central structures of the visual analyzer.

During experimental retinal dystrophy, the functional relationships between the structures of the visual analyzer change. As a result, the reactive properties of not only the peripheral, but also the central structures of the visual analyzer are weakened. In retinal dystrophy, electrical stimulation of the suprachiasmatic nucleus helps to restore the parameters of retinal responses by activating the regulatory system of the hypothalamus. With the activity of the components of the monoaminergic system during electrical stimulation of the suprachiasmatic nucleus, it was found that the intensity and duration of recovery processes depend on the activity of serotonergic neurotransmission.

**Keywords:** Retina, Retinal dystrophy Supachiasmatic nucleus of the hypothalamus, noradrenaline, serotonin

**ALT OBLİK KAS TENOTOMİ CERRAHİSİ SONRASI RETİNAL VE KOROIDAL  
MİKROVASKÜLER DEĞİŞİMİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ  
ANJİYOĞRAFİ İLE GÖRÜNTÜLENMESİ**

**Müjdat KARABULUT**

Uzm Dr, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları AD,

ORCID ID: 0000-0002-7844-5638

**ÖZET**

Bu çalışmada, izole olarak alt oblik kası tenotomi cerrahisi geçiren gözlerde retinal ve koroidal mikrovasküler değişimlerin saptanması amaçlanmıştır.

Longitudinal, gözlemsel olarak tasarlanan çalışmaya Ekim 2019 ve Kasım 2020 tarihleri arasında izole alt oblik tenotomi cerrahisi yapılan 17 hastanın 17 gözü alınmıştır. Tam oküler muayene sonrasında ek oküler patoloji saptanmayan, ipsilateral süperior oblik felci ve anormal baş pozisyonuna sahip hastalara, 6.00 × 6.00 mm tarama çapında, makula merkezli, RTVue-XR Avanti (Optovue, Inc., CA, USA) cihazı ile optik koherens tomografi anjiyografi çekimleri yapılmıştır. Ameliyattan bir gün öncesi ve ameliyat sonrası birinci ayda ölçümler yapılmış, derin ve yüzeysel kapiller ağlardaki vasküler yoğunluk, foveal avasküler alan, foveal kalınlık, koryokapiller akım alanı değişimleri saptanmıştır. Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım analizi yapıldıktan sonra veriler Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların 10'u (%59) erkek, 7'si (%41) kadındı ve yaş ortalaması 13.5 ±1.9 (11-16 yıl aralığında) yıldı. Bütün hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 1.00 decimal idi. Hiçbir hastanın oküler cerrahi öyküsü yoktu ve göz içi basıncı cerrahi öncesi ve sonrasında 20 mmHg üzerinde değildi. Bütün hastaların preop vertikal kayma miktarı ortalama 12.18 ± 1.51 (10-14 prizma diyoptri aralığında) prizma diyoptriydi. Birinci ayda, yüzeysel kapiller ağda parafoveal (p=0.560), perifoveal (p=0.362), foveal (p=0.492) ve tüm alan (p=0.392) vasküler yoğunluklarında, foveal kalınlıkta (p=0.385), foveal avasküler alanda (p=0.475) anlamlı fark saptanmadı. Ancak, derin kapiller ağda, parafoveal (p=0.001), perifoveal (p=0.001) ve tüm alan (p=0.001) vasküler yoğunluğunda ve koryokapiller akım alanında (p=0.046) anlamlı azalma saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmada komplikasyonsuz izole alt oblik tenotomi cerrahisinin, koryokapiller kan akımında ve derin kapiller ağda vasküler yoğunlukta anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Optik koherens tomografi anjiyografi ile alt oblik tenotomi cerrahisinin retinal ve koroidal mikrovasküleriteye etkisi noninvaziv olarak görüntülenebilir.

Bilindiği gibi alt oblik kasının tendonu dış rektus kasının altında, makulanın yaklaşık 1-2 mm önünde skleraya yapışmaktadır. Makulaya olan yakınlığından dolayı tenotomi cerrahisinin retinal ve koroidal vasküler yapılara etkisi olabileceği düşünülmüştür. Optik koherans tomografi anjiyografi gibi yeni görüntüleme yöntemi ile noninvaziv olarak alt oblik kas cerrahisinin retinal ve koroidal mikrovasküleriteye etkisi ve yeni çalışmalarla şaşılık cerrahisi sonrası ön segment iskemisinin kantitatif görüntülenmesi yapılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Alt oblik tenotomi, derin kapiller ağ, koryokapiller akım alanı, optik koherens tomografi anjiyografi.

IMAGING RETINAL AND CHOROIDAL MICROVASCULAR CHANGES WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY AFTER INFERIOR OBLIQUE MUSCLE TENOTOMY SURGERY

## ABSTRACT

This study was designed to detect retinal and choroidal microvascular changes in eyes that underwent inferior oblique muscle tenotomy surgery.

Seventeen eyes of 17 patients who underwent isolated inferior oblique muscle tenotomy surgery between October 2019 and November 2020 were included in this longitudinal, observational study. After a complete ocular examination, patients with ipsilateral superior oblique palsy and abnormal head position without additional ocular pathology were imaged with RTVue-XR Avanti (Optovue, Inc., CA, USA) device. Images had 6.00 × 6.00 mm scan size and centered to the macula. Images were undertaken one day before the surgery and in the first month after the surgery, and changes in the vessel density in deep and superficial capillary plexuses, foveal avascular zone area, foveal thickness, and choriocapillaris flow area were detected. After performing normal distribution analysis with the Shapiro-Wilk test, the data were compared with the Wilcoxon signed-rank test.

Ten patients (59%) were male, and 7 (41%) were female. The mean age was  $13.5 \pm 1.9$  years (range, 11 to 16 years). The best-corrected visual acuity of all patients was 1.00 decimal. None of the patients had a history of ocular surgery and intraocular pressure more than 20 mmHg before and after the surgery. The mean preoperative vertical deviation was  $12.18 \pm 1.51$  prism diopter (range, 10-14). In the first month, there was no significant change in vessel density of parafoveal ( $p = 0.560$ ), perifoveal ( $p = 0.362$ ), foveal ( $p = 0.492$ ), and whole area ( $p = 0.392$ ) sectors of the superficial capillary plexus, and foveal thickness ( $p = 0.385$ ), foveal avascular zone area ( $p = 0.475$ ). However, vessel density in parafoveal ( $p = 0.001$ ), perifoveal ( $p = 0.001$ ) and whole area ( $p = 0.001$ ) sectors of the deep capillary plexus, and choriocapillaris flow area ( $p = 0.046$ ) were significantly reduced.

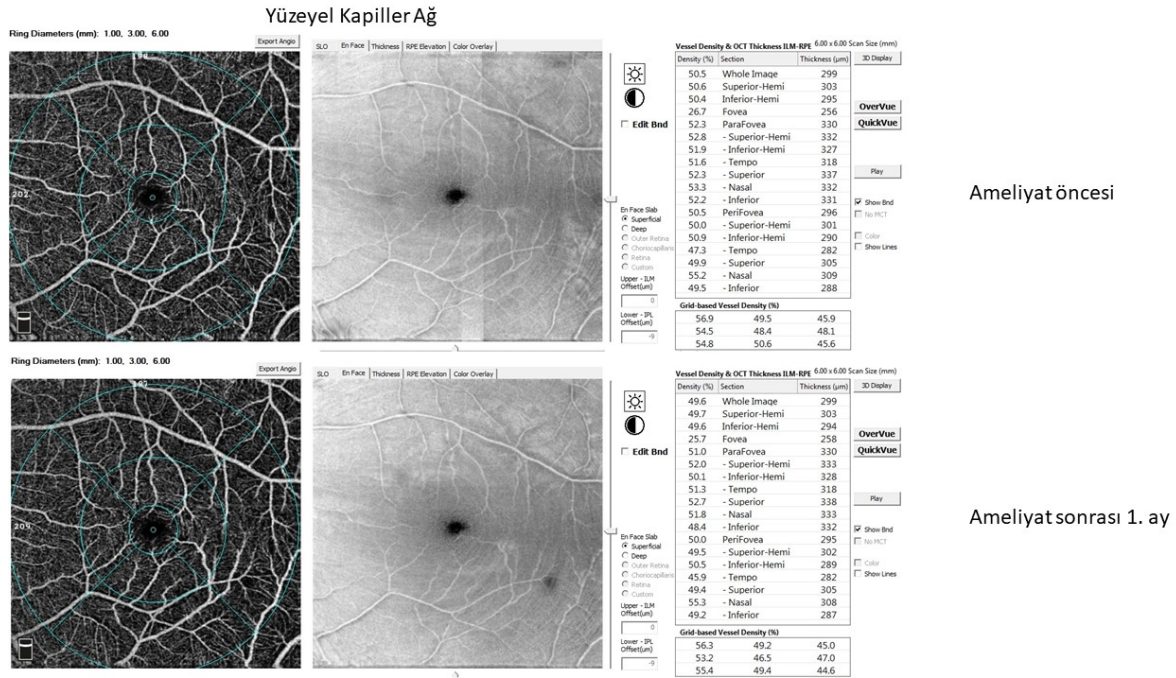
In conclusion, in this study, it was shown that uncomplicated and isolated inferior oblique muscle tenotomy surgery resulted in a significant decrease in choriocapillaris flow area and vessel density in the deep capillary plexus. With the help of optical coherence tomography angiography, the effect of inferior oblique tenotomy surgery on retinal and choroidal microvasculature can be noninvasively imaged.

As we know, the inferior oblique muscle sticks to the sclera approximately 1-2 mm front of the macula and inferior to the lateral rectus muscle. Due to its proximity to the macula, it was thought that tenotomy surgery might affect retinal and choroidal vascular structures. The effect of inferior oblique muscle surgery on retinal and choroidal microvasculature and quantitative imaging of anterior segment ischemia after strabismus surgery can be imaged with new imaging methods such as optical coherence tomography angiography.

**Keywords:** Choriocapillaris flow area, deep capillary plexus, inferior oblique tenotomy, optical coherence tomography angiography.

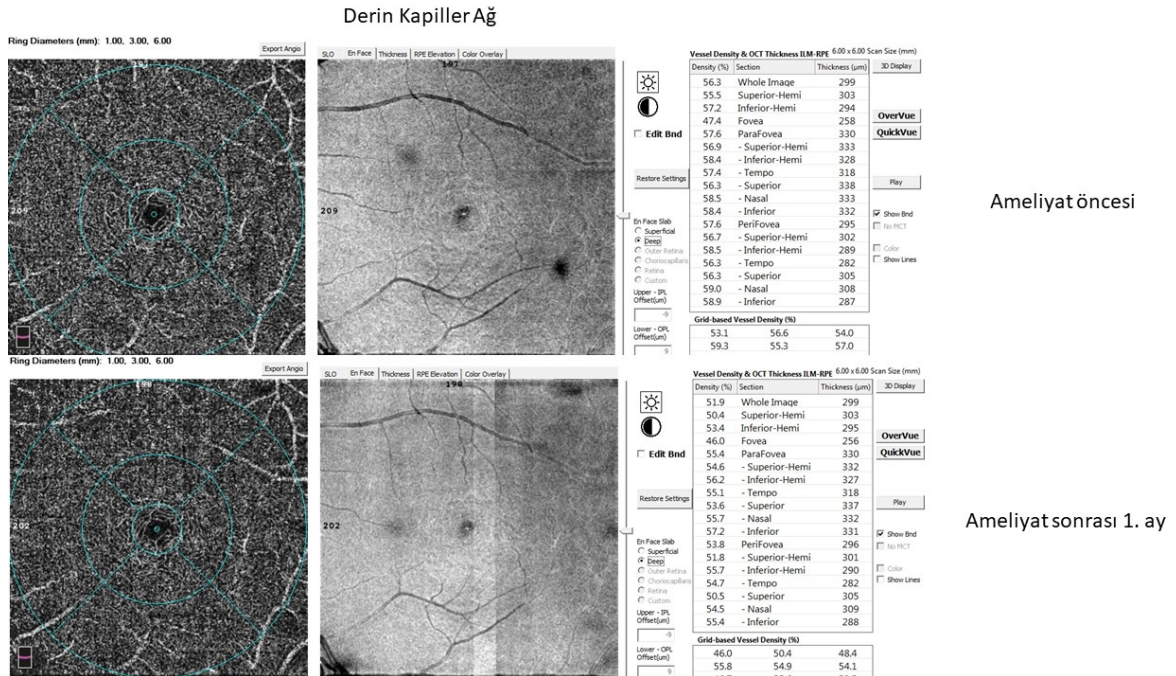


Resim 1. Yüzeysel kapiller ağ



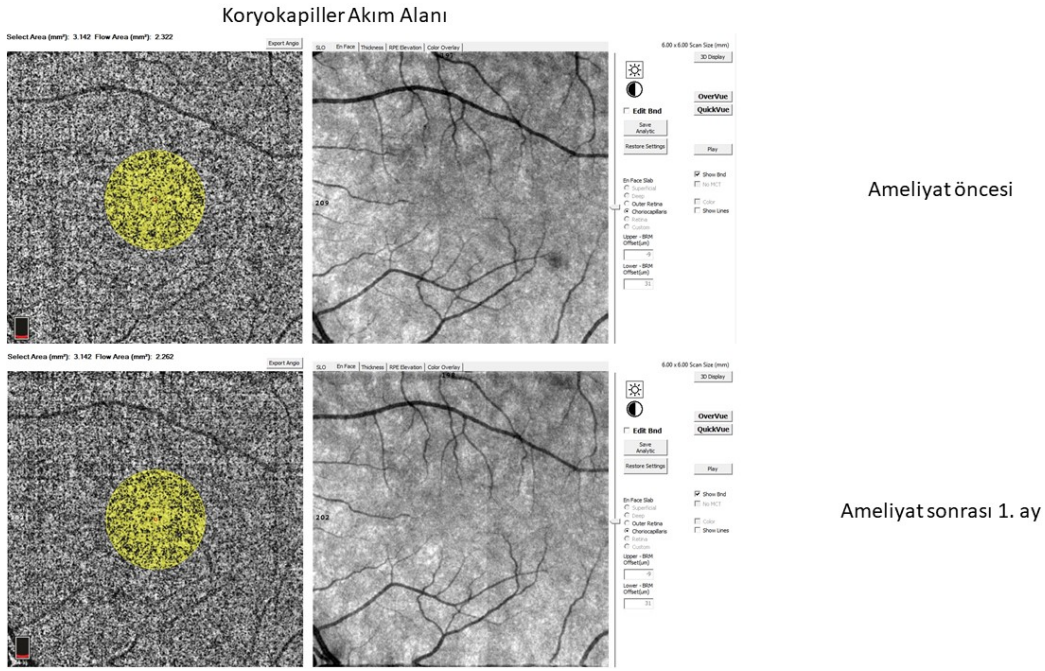
Yüzeysel kapiller ağdaki vasküler yoğunluğun ameliyat öncesi ve sonrasındaki sektöriyel değişimi

Resim 2. Derin kapiller ağ



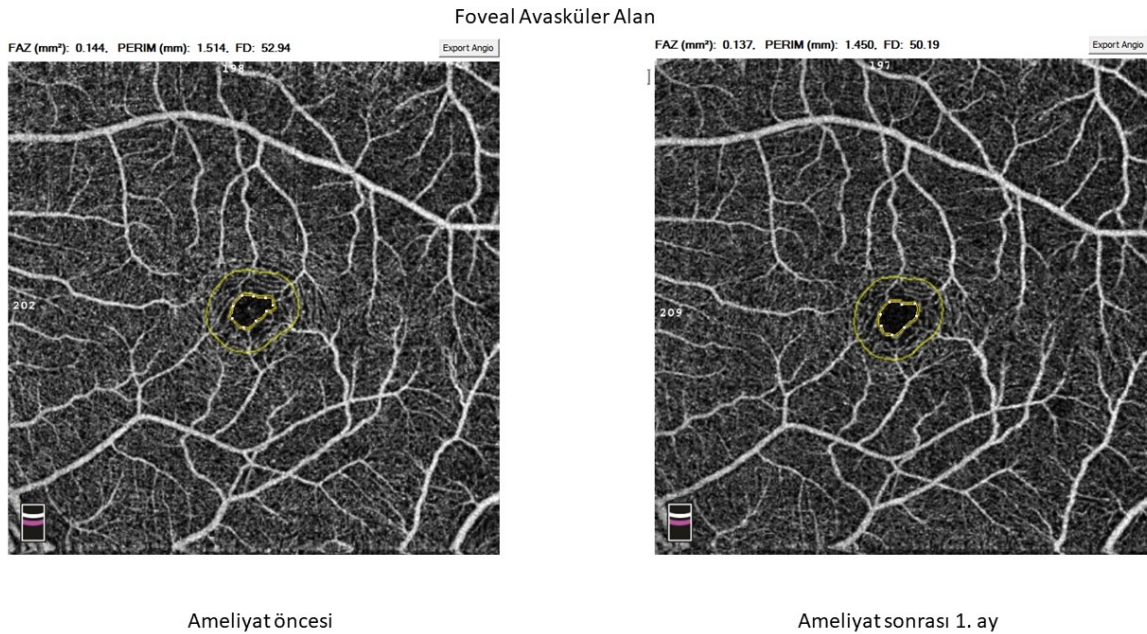
Derin kapiller ağdaki vasküler yoğunluğun ameliyat öncesi ve sonrasındaki sektöriyel değişimi

Resim 3. Koryokapiller akım alanı



Koryokapiller akım alanının ameliyat öncesi ve sonrasındaki değişimi

Resim 4. Foveal avasküler alan



Koryokapiller akım alanının ameliyat öncesi ve sonrasındaki görünümü



**CELL TYPE-SPECIFIC PATHWAYS ASSOCIATED WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA METASTASIS RELATED TO NEURO-DISEASES**

**Ashmita Dey and Ujjwal Maulik**

Department of Computer Science and Engineering, Jadavpur University,  
Kolkata-32, West Bengal, India

**Abstract**

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common lymphoma and nearly 30-40% of lymphoma patients are found suffering from DLBCL. Long time it is considered as a single entity disease, gradually its genetically heterogeneous characteristics are revealed. Mainly, it is subdivided into two groups: an activated B-cell subtype and a germinal centre B-cell subtype. These two subtypes are related to various B-cell differential stages and encompass distinct oncogenic mechanism. It is noticed that most of the DLBCL patients are curable with R-CHOP chemotherapy. On the other hand, some patients are failed to respond to this treatment. Moreover, this cancer type quickly metastases in different organs and also spread to central nervous system and resulted in long term neuropsychiatry disorders (Alzheimer's, multiple sclerosis, etc.). To increase the curability rate among all the patients it is crucial to understand the molecular pathogenesis of the disease. Therefore, studies based on the single-cell level are capable to unveil the underlying biological complexity and uncover the mechanism of involving biological processes. Due to the aggressive nature of DLBCL, it is an important to understand the cell-specific changes that lead to metastasis and different neuropsychiatry diseases. Although potential markers play an important role in both the diseases, their associated pathways are also responsible to trigger the further spreading process. In this study, single-cell RNA-seq of Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) from a human sample is curated and cell types related to lymphocytes are identified. Subsequently, the potential markers of DLBCL are found. It is noticed during this study that LEF1, TCF7, CD79A/B and IRF8 markers are belonged to T cell, B cell and NK cell respectively. To understand the impact of markers, associated pathways are studied in details by establishing a pathway semantic network. From the network, the markers are found responsible to influence the signaling pathway such as TCR, BCR, NF-kappa and Wnt, those possess a high semantic value and also played a vital role in the formation, progression and metastasis of DLBCL. Interestingly, the aforementioned pathways are noticed to have an important participation in the blood-brain barrier and helped in Neuropsychiatry disorder progression. The brain related diseases associated with both the selected potential markers and their pathways are considered to establish a cell type-specific disease network. The study reveals how cell types are responsible for the pathway shifts. Furthermore, this information provides a cell-specific channel of triggering the progression of neuropsychiatry diseases among DLBCL patients. As per our knowledge, few studies have yet reported the cell-specific association of markers and their pathways to uncover the relation between DLBCL metastasis and neuropsychiatry diseases.

Finally, details understanding of neuropsychiatry diseases related to DLBCL metastasis is also important in therapeutic studies.

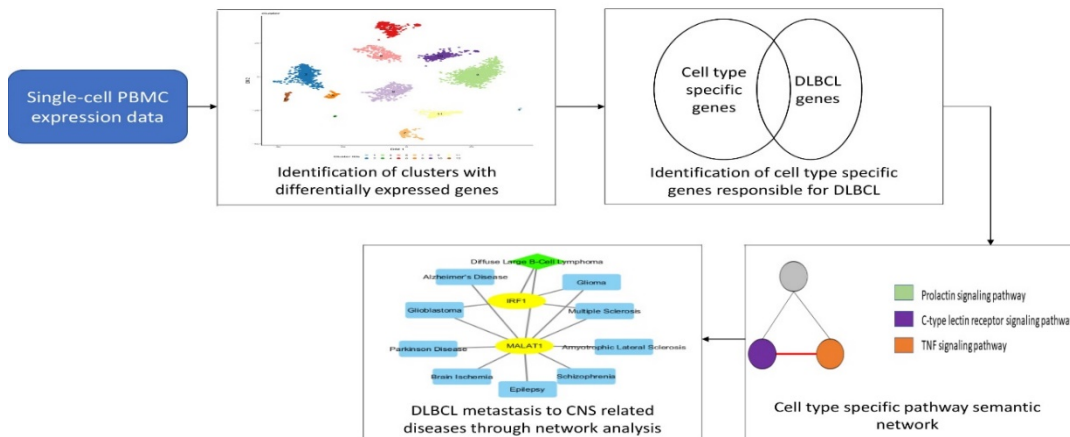


Figure 1. The flowchart of the proposed research.

**SALIVAOMICS IN COVID-19**

**Dr Divya VC., MDS**

Associate Professor

Department of Oral Medicine & Radiology

SRM Kattankulathur Dental College & Hospitals

SRM Institute of Science & Technology

Potheri, Tamilnadu, INDIA

**Dr B Saravanakarthykeyan., MDS**

Professor

Department of Conservative Dentistry & Endodontics

SRM Ramapuram Dental College

SRM Institute of Science & Technology

Ramapuram, Tamilnadu, INDIA

**ABSTRACT**

Over the ages saliva has proven to have great potential as a diagnostic fluid. Similarly, in view of the current pandemic, COVID-19, proper exploration of saliva as a diagnostic tool, has led to its emergence as a promising alternative. This is attributed to the fact that it is a noninvasive diagnostic modality, with a possibility of self-collection. The application of saliva for SARS-CoV-2 detection is scientifically established. Saliva based SARS-CoV2 RNA detection methods have been predicted to be comparable to or a step better than, the widely used nasopharyngeal swabs. Additionally, salivary biomarkers promise to be more useful to understand COVID-19 better. This review summarizes the potential applications of saliva in the diagnosis and monitoring of COVID-19, along with their future research implications.

**AN ASSESSMENT STUDY ON RELIGION AND CASTE OF PRISONERS IN INDIA**

**Dr. C. PARAMASIVAN**

Assistant Professor in Commerce  
Periyar E.V.R. College (Autonomous)  
Tiruchirappalli – 620023, Tamil Nadu, India

**Abstract**

Religion and caste are a major part of socio-economic progress of India which decide the life and work style of the people in the country even after completion of 75<sup>th</sup> year of independence. Mindset of Indian culture with religion and caste unavoidable and sentimentally associated with day-to-day life of the people. Caste can be defined as hereditary endogamous group, having a common name, common traditional occupation, common culture, relatively rigid in matters of mobility, distinctiveness of status and forming a single homogeneous community. However, in the changing situation caste has adapted too many new features like having formal organizations, becoming less rigid and having a link with politics. Political parties including belongs to suppressed people want to maintain these practices for their vote bank and political sustainability. India is the second largest population consists country in the world with nearly a fifth of the world population. According to the 2019 revision of the World Population Prospects the population stood at 1,352,642,280. While 94 per cent of the world's Hindus live in India, there also are substantial populations of Muslims, Christians, Sikhs, Buddhists, Jains and adherents of folk religions. These religious people are dominating socio political structure of the country. Therefore, there is a religious sensitives and sentiments which has been induced by the political parties for their sustainability. It leads to criminal activities also in India , most of the undertrials and convicts are belongs to socially suppressed people who are all almost all religion. Upper caste people in Hindu and economically sound people in other religion were excluded from criminal punishment with the help of their political and bureaucratic power. There is no prospers for complete eradication of religious and caste-based affiliation of the people in future also. In this view, the present paper tried to discuss the religion and caste of prisoners in Indian prison.

**Key words:** Religion, caste, castism, caste system, prisoners , undertrials , convicts , criminal punishment , socio-economic progress

**CLASSIFICATION OF EPILEPSY PATIENTS STUDIED IN GANJA IN  
2005-2009 YEARS ACCORDING TO THEIR ETIOLOGICAL FEATURES**

**Bayramova L.Q.**

**Mehdiyeva Sh.N.**

Azerbaijan Medical University, Department of Neurology, Baku, Azerbaijan

**KEYWORDS:** epilepsy, seizures, etiologies, symptomatic partial epilepsy

**SUMMARY.** Epilepsy is a complex chronic disease and it has different etiologies. The aim of this study is to classify what type of epilepsy is most common in 310 epilepsy patients in Ganja which is one of the oldest cities in Azerbaijan.

**INTRODUCTION.** Epilepsy is a complex disease in which one or more groups of hyperexcitable neurons suddenly, persistently, abnormally, and unexpectedly activated and cause overactivity in hyperexcitable areas. This disease leads to a loss of body control. It is a chronic disease that can occur for many reasons, the most common of which are head trauma, stroke, bleeding, infection, or tumors. These problems cause certain structures to react abnormally to brain activity, which in turn can lead to the presence of epileptic seizures. Epilepsy can be classified according to its etiology as follows: Idiopathic epilepsy, Symptomatic epilepsy, Predominately genetic or developmental causation, Predominately acquired causation, Provoked epilepsy, Cryptogenic epilepsies.

**RESEARCH AND FINDINGS.** During the study, anamnesis collection, neurological examination, archival research, full statistical observation method, method of registration of referrals in case of illness, neurophysiological and neuroradiological methods were used in patients with epilepsy. The study found that the most common type of epilepsy was symptomatic partial epilepsy, with 59 cases in men (19.03%) and 58 cases in women (18.70%). In the second place, symptomatic temporal lobe epilepsy was found in 18 patients from men (5.80%), 15 patients (4.83%) from women, the symptomatic frontal lobe epilepsy was found in 19 patients from men (6.12%) and in 9 patients from women (2.90%), typical fertile seizures were found in 15 patients from men (4.83%) and 9 patients from women (2.90%). Other forms of epilepsy were less common in studied patients.

**CONCLUSION.** Our study covers 310 patients with epilepsy in the ancient city of Ganja, Azerbaijan, who studied from 2005 to 2009 years. In this study, we determined the most common types of epilepsy due to etiology.



**REFERENCES.**

- 1) Simon D. Shorvon, The etiologic classification of epilepsy, *Epilepsia Official Journal of the International League Against Epilepsy*, volume 52, issue 6, June 2011, pp 1052-1057
- 2) Ronit M. Pressler, Maria Roberta Cilio et al., The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures, *Epilepsia*, 2021; pp. 1–14.

TRIBAL FOLK MEDICINE IN DEVELOPMENT OF ANTIVIRAL DRUGS

Tojo JOSE

Centre for Research and Evaluation  
Bharathiar University, Coimbatore, Tamil Nadu, India  
ORCID id; 0000-0002-4375-7199

ABSTRACT

The human race has experienced epidemics and pandemics regularly from time immemorial. Diverse treatment modalities have also practiced to control and reduce the tragic conclusions featured by the maladies. India has exhibited a rich culture in traditional herbal formulations for curing ailments and tribal people are pioneers in ethnomedicine. The country is well known for its rich ethnic culture and folk medicine where lion-part of the treatment modalities experienced by the tribal communities is unique. Among these antiviral plant-based formulations have magnificent role in the current era of emerging viral diseases. Some of the medicinal plants that are practiced as folk medicine which shows antiviral activities are *Acorus calamus*, *Aegle marmelos*, *Alpinia galanga*, *Houttuynia cordata*, *Swertia chirayita*, *Citrus hystrix* and many more. The phytochemical and pharmacological studies of the crude plant extracts reveal the presence of an array of secondary metabolites and antioxidants. In many of the cases, the compounds extracted from the plants are the footing stone for the development of modern effective drug solutions. The results can be incorporated in the development of potent antiviral drugs that are in easy access, affordable and with minimal side effects. Medicinal formulations ingrained in herbal remedies have also been reported for the treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. Clinical trials of herbal formulations like *Yashtimadhu*, *Pippali*, *Ashwagandha* and *Guduchi* among risk category individuals have been initiated by the Government of India with promising outcomes. To conclude, concerted and collaborated efforts are needed to inculcate and conglomerate the folk medicinal practices along with the modern innovative drug research projects for developing novel and cost-effective antiviral medications.

**Keywords:** Folk medicine, Antiviral, Herbal remedies, Tribal, Medicinal formulations

**DEVELOPMENT, IN-VITRO AND IN-VIVO EVALUATION OF EZETIMIBE-LOADED SOLID LIPID NANOPARTICLES AND THEIR COMPARISON WITH MARKETED PRODUCT**

**Saba SOHAIL<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Biological Sciences Quaid-i-Azam University, Islamabad 45320, Pakistan

**Fakhar ud DIN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Biological Sciences Quaid-i-Azam University, Islamabad 45320, Pakistan

\*Corresponding author: Fakhar ud Din, PhD

**Abstract**

This study aims to develop ezetimibe-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs) and compare them with marketed product and drug suspension for dissolution and bioavailability. Ezetimibe-loaded SLNs were fabricated using high pressure homogenizer (HPH). The content of SLNs were (drug, solid lipid and surfactant; 50/300/25 mg/ml of distilled water). They were characterized through particle size, poly dispersive index (PDI), zeta potential and entrapment efficiency (EE). Moreover, dynamic scattering calorimetry (DSC) and powder x-ray diffraction (PXRD) were also performed. Furthermore, in-vitro release study was performed followed by pharmacokinetics study in rats after oral administration of ezetimibe-loaded SLNs and compared with marketed product and powder drug suspension. The mean particle size, PDI and zeta potential of ezetimibe-loaded SLNs were 156.9nm, 0.125 and -20.5mV, respectively with 90.7% EE. DSC and PXRD study exhibited that the drug was crystalline in powder form, however converted into amorphous form when entrapped in SLNs. Enhanced dissolution and bioavailability of ezetimibe was observed from ezetimibe-loaded SLNs as compared to marketed product and drug suspension. Stability studies revealed that the formulation remains unchanged for 3 months. Thus SLN is a suitable carrier for ezetimibe with enhanced dissolution and bioavailability as compared to the marketed product.

**Key Words:** Ezetimibe, Solid Lipid Nanoparticles, Bioavailability, Cardiovascular Disease, Ezita Tablets 10 mg, Comparative Study

## CORIANDER: VALUABLE HERB FOR HUMAN HEALTH

**Rabia Shabir Ahmad**

Department of Food Science, Faculty of Life Sciences, GCUF, Pakistan

### **Abstract**

Coriander (*Coriandrum sativum* L.) belongs to the family Apiaceae and is locally known as parsley or dhania. The perennial herb coriander is most often used for seasoning purpose. Coriander is a culinary herb that can also be utilized as a medicinal plant. Most parts of plant including seeds, leaves, and roots are edible. Because of its perishable nature, the coriander plant is treated to improve its palatability before being incorporated in various food preparations. Coriander leaves have a distinct flavor from coriander seeds. The coriander plant is high in micronutrients and essential elements, as well as having low saturated fat content. Coriander is high in linoleic acid, which is precursor for vitamin K. The coriander plant is high in vitamins and polyphenols, as well as essential oils. Coriander seeds are mostly utilized for the treatment of gastrointestinal problems because of their role in carbohydrate metabolism and hypoglycemic potential. Coriander is known for its antioxidant, anti-anxiety, and antibacterial properties. Conclusively, coriander is a spice that can be a useful tool to improve the human health because of its therapeutic properties.

Keywords: Coriander, Spice, Herb, Antibacterial, Anti-oxidant, Dhania

## POSSIBILITY OF SUPPRESSION OF PSYCHIC COMPONENT OF DRUG ADDICTION THROUGH FORMATION OF NEGATIVE MEMORY ON RATS

A.A.MEKHTIEV  
Sh.M.ASADOVA  
Sh.B.HUSEYNOV

Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology, NAS of Azerbaijan,

**Introduction.** The most difficult problem in drug addiction treatment is elimination of its psychological component, based on formation of long-term memory for bright positive emotions. In our earlier studies single administration of antibodies to serotonin-modulating anticonsolidation protein (SMAP) brought to sharp decrease (5-8 times) of morphine uptake in rat self-administration drug addiction model [2]. Addiction suppression got stronger with time past from SMAP administration. As in our earlier studies downregulation of SMAP in the brain cortex of the rats, learned in conditioning models, was noticed [1], we proposed that in drug addiction model antibodies-mediated blockade of SMAP activity could promote formation of negative memory decreasing morphine uptake. This idea was analyzed in complicated, difficultly formed conditioning models on the rats.

**Methods.** SMAP was purified from the cow brains. Anti-SMAP antibodies were produced via affinity chromatography from the solution of anti-SMAP immunoglobulins. Effects of anti-SMAP antibodies were analyzed in the conditioned models of alternative running and instrumental differentiation on the rats. The antibodies were administered intra-cerebrally, once, 24 h prior to the first learning session.

**Results.** In the model of alternative running it was revealed that while the animals of the intact and control (non-immune  $\gamma$ -globulins) groups reached 50% criterion of correct trials on 7<sup>th</sup> day of daily learning sessions, while the animals of the experimental group reached this criterion on the 4<sup>th</sup> day ( $p < 0.001$ ). Decline of the values of latencies of the first running (LFR) towards platform with reinforcement in the animals of the experimental group during task elaboration had sharper character than in the intact and control animals ( $p < 0.001$ ). On the model of instrumental differentiation in the animals of the experimental group the task was formed significantly quicker than in the intact and control animals (4 days and 7 days, correspondently;  $p < 0.001$ ). Besides, if the intact and control animals reached their maximal level of correct trials in the form of plateau on the value of 50%, maximal level of correct trials in the experimental group was equal to 80% ( $p < 0.001$ ). On this model as well the values of LFR towards the lever with time course decreased sharper in the animals of the experimental group, than in the intact and control groups ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The results show that anti-SMAP antibodies are capable to strengthen and accelerate formation of memory trace on the rats on complicated conditioning models.

**References.**

1. Guseinov Sh.B., A.A.Mekhtiev A.A. (2013) The role of serotonin-modulating anticonsolidation protein in memory formation in rats in a shuttle box. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 43(5):551-556.
2. Mekhtiev A.A., Panahova E.N., Rashidova A.M., Guseinov Sh.B. (2015). Engagement of serotonin-modulating anticonsolidation protein in memory formation and suppression of drug addiction and epileptic seizures. In M.D.Li (ed.), *New Developments in Serotonin Research* (pp. 123-143). New York: Nova Science Publishers.

## SOCIOECONOMIC INEQUALITY IN BLOOD PRESSURE

**Jyoti Ratan Ghosh, Ph.D.**

Assistant Professor, Department of Anthropology, Visva-Bharati, Santiniketan-731235,  
West Bengal, India

### **Abstract**

**Background:** Elevated blood pressure is a major public health problem due to its high prevalence all around the globe. It is a major risk factor for chronic heart disease, stroke, and coronary heart disease. However, little is known about how socioeconomic inequality is related to elevated blood pressure. The aim of the study was the evaluation of socioeconomic inequality in blood pressure.

**Methods:** The study group consisted of 254 adult males. Systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were performed in all participants. Information on socioeconomic status was also collected from each participant.

**Results:** The mean SBP and DBP were 121.26 mm/Hg and 77.3 mm/Hg, respectively. Socioeconomic position wise distributions of blood pressures revealed that both SBP and DBP were significantly ( $p < 0.05$ ) higher among individuals with lower level of education and occupation. However, there were no significant ( $p > 0.05$ ) differences in blood pressures among different income groups. Linear regression analysis revealed that both education and occupation were significantly ( $p < 0.05$ ), but inversely related with blood pressures. On the other hand, income status was positively related with blood pressures; however, the relation was not significant ( $p > 0.05$ ). Prevalence of hypertension also significantly ( $p < 0.05$ ) differs among individuals with different education level and occupation status.



**Conclusions:** The present study revealed that socioeconomic inequality in terms of differential educational and occupational position was strongly associated with blood pressure progression and hypertension in adult male.

**Keywords:** Socioeconomic position, inequality, blood pressure, hypertension

**MEME BÜYÜTME CERRAHİSİ**  
**BREAST AUGMENTATION SURGERY**

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇAPAR**  
Avrasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi  
ORCID NO: 0000-0002-9336-8749

**ÖZET**

Meme büyütme ameliyatları; dünyada plastik cerrahlar tarafından en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Meme protezleri yalnızca estetik amaçla değil, özellikle meme kanser cerrahisi sonrasında onarım amacıyla da kullanılmaktadır. Meme büyütme cerrahisinde ki temel amaç; minimal komplikasyon ile estetik bir meme görünümünü elde etmektir. Meme büyütme cerrahisinde oluşabilecek komplikasyonlar; intraoperatif, erken postoperatif ve geç postoperatif komplikasyonlar olarak üç döneme ayrılır. İntraoperatif komplikasyonlar; ameliyat öncesinde kötü planlama yapılması ve kötü cerrahi teknik kullanılması ile ilgilidir. Erken postoperative komplikasyonlar; hematoma, seroma, enfeksiyon, implantın yer değiştirmesi olarak ifade edilebilir. Geç postoperative komplikasyonlar ise; seroma, kapsül kontraktürü, implantın malpozisyonu, implant rippling gibi komplikasyonlardır. Meme büyütme cerrahisinde komplikasyonlardan kaçınmak için; ameliyatın dikkatli planlanması, uygun cerrahi teknik ile operasyonun yapılması ve cerrahi esnasında meme protezinin kontaminasyonunu en aza indirmek gerekir. Meme büyütme operasyonlarında; çoğunlukla silikon meme protezleri kullanırken, az oranda da olsa otogen yağ dokusu kullanılmaktadır. Tıp tarihinde ilk silikon jel meme protezleri; 1962 yılında Amerikalı plastik cerrahlar Cronin ve Gerow tarafından uygulanmıştır. İlerleyen yıllarda meme protez uygulamaları hızla artmış ve günümüzde güvenli olarak uygulanan estetik cerrahi operasyonlarında biri olmuştur. 70 yıl öncesi ile kıyaslandığında implant teknolojisi ve cerrahi yöntemler gittikçe gelişmiştir. Günümüzde 5. Jenerasyon meme protezleri kullanılmaktadır. Sektördeki bu gelişmeler sayesinde komplikasyon oranlarında ciddi şekilde düşüşler olmuştur. Silikon jel implantlarında çok çeşitli sayıda ve ebatta protez olmasına karşın sektör gelişimine devam etmektedir. Meme büyütme ameliyatları popülerliğini her geçen gün daha da arttıran bir operasyon olduğundan, mükemmel protezi üretmek adına silikon jel meme teknolojisi sektörü de paralel olarak gelişimini sürdürmeye devam edecektir.

**ABSTRACT**

Breast augmentation is one of the most commonly performed surgeries in the world. Breast prostheses are not only used for aesthetic purposes, but also for repair, especially after breast cancer surgery. The main purpose of breast augmentation surgery is to obtain an aesthetic breast appearance with minimal complications. Complications occurring in breast augmentation surgery are classified into three periods as intraoperative, early postoperative and late postoperative complications. Intraoperative complications are related to poor preoperative planning and poor surgical technique. Hematoma, seroma, infection, displacement of the implant are early postoperative complications. Late postoperative complications include seroma, capsular contracture, implant malposition, and implant rippling. Elaborative planning of the surgery, proper surgical technique, and minimizing the contamination of the breast prosthesis during surgery must be fulfilled in order to avoid complications in breast augmentation. While mostly silicone breast prostheses are used in breast augmentation operations, autogenous adipose tissue is used in a small amount. In 1962,

the first silicone gel breast prostheses in the history of medicine were applied by two plastic surgeons from the US, Cronin and Gerow. In the following years, breast prosthesis applications have increased rapidly. Today it has become one of the safe aesthetic surgery operations. Compared to 70 years ago, implant technology and surgical methods have developed gradually. Today, 5th generation breast prostheses are used. Thanks to the developments in the sector, there have been serious decreases in complication rates. Although there are a wide variety of prostheses in silicone gel implants, the sector continues to develop. Since breast augmentation's popularity is increasing day by day, the silicone gel breast technology sector will continue to develop as well in order to produce the perfect prosthesis.

## MICROBIAL FUEL CELL

**Basim A. ALMAYAHI**

Department of Ecological Pollution,  
Faculty of Science,  
University of Kufa, Iraq

This research focused on finding the largest value of the voltage by using samples of polluted water and mud containing a large number of bacteria and fungi. This is to use and design a microbial fuel cell that generates an electric current from the oxidation of bacteria and fungi. As the fuel system converts chemical energy into electrical energy by the action of microscopic organisms, as this cell is renewable on its own and does not need to be recharged as in batteries, where a device was used to measure the voltage generated by the system using a voltmeter (ASWAR DT830D) and two electrodes. Two electrodes, one negative and the other positive. As this study shows that microorganisms have many uses in research and experiments, as they are used to generate electricity as well as through wastewater treatment. Where it was found that the highest voltage values when starting the system was in Bahr Al-Najaf and Hilla, where the value of the voltage for both of them was (0.56 volts) because it contained a large number of bacteria and fungi, and the lowest voltage values were in the fish lake in the city of Hilla, where the value of the voltage was (0.45 volts). pH, temperature (T), turbidity (TDS) and electrical conductivity (EC) were all measured. Readings were taken two days after the growth of bacteria and fungi on the cathode and anode electrodes. Where the voltage was measured using a voltmeter and it was found that the voltage has increased significantly and significantly (0.58 volts). We conclude from this study that the average value of the voltage increases with the passage of days. As the bacteria begin to charge the system with an amount of voltage, this voltage is used for various daily uses such as lighting. We conclude definitively that the use of this voltage generated by the microbial fuel system leads to its decrease and then it is automatically recharged.

**Keyword:** pH, temperature (T), turbidity (TDS), electrical conductivity

**GENERATING SECURE MEDICAL ENVIRONMENTS BASED ON  
BLOCKCHAIN TECHNOLOGY  
CREATION OF THE IMMUTABLE, PUBLIC AND SHARED DIGITAL SIGNATURE  
FOR SENSITIVE HEALTH DATA**

**Cinthia Paola Pascual Cáceres,**

University of Alicante, San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain

ORCID NO: 0000-0001-7041-2631

**Dr. José Vicente Berná Martínez**

University of Alicante, San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain

ORCID NO: 0000-0002-9007-6054

**Dr. Francisco Maciá Pérez**

University of Alicante, San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain

ORCID NO: 0000-0002-2516-4728

**Dr. Iren Lorenzo Fonseca**

University of Alicante, San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain

ORCID NO: 0000-0003-3597-4836

Today, health information systems are highly decentralised and hyperconnected to third party data sources and systems. For their proper use, they require adequate security measures to verify the validity of information, thus avoiding potential harm to patients using erroneous, corrupt or altered data. These systems must be able to avoid the vulnerabilities of decentralisation, prevent record modification and data integrity problems, and facilitate fast and efficient verification operations, as it is very important that security mechanisms do not hinder the operation of these systems on which human lives depend. In this paper, we propose a decentralised registration system for healthcare environments based on Blockchain. This registry can provide the same security as transaction logs in distributed databases, but allows for load balancing as it is a decentralised system, thus facilitating fast and efficient operations, and provides Blockchain mechanisms to maintain the integrity of the validation log. Our proposal uses the Blockchain as a signature generation system, so that all sensitive health data has a signature that is stored in the Blockchain. Database systems store the health data together with the signature and the probable block number where to find the signature. When an application has to use sensitive data, the application can check on the Blockchain if the signature is valid, and by using the probable block number this operation can also be very efficient. If the data is not valid, it will be rejected. In this way, the validation record can be public and shared, which makes it more robust against security holes, and the signature is unalterable because of the Blockchain's own characteristics.

**BURUN ESTETİĞİ İLE İLGİLİ GÜNCEL TRENDLER**  
**CURRENT TRENDS IN RHINOPLASTY**

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇAPAR**  
Avrasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi  
ORCID NO: 0000-0002-9336-8749

**ÖZET**

Plastik cerrahi işlemleri arasında en çok uygulanan ameliyatlardan biri olan burun estetiğinin popülaritesi gün geçtikçe artmaktadır. Hastaların ameliyat öncesi hem fonksiyonel, hem de psikolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Hasta şikayetleri arasında çoğu kez horlama, uyku apnesi gibi nefes alıp verme ile ilgi yakınmaları da olabilmektedir. Bu yakınmalar estetik operasyon sırasında çözülebilmektedir. Burun estetiği; konusunda uzman cerrahlar tarafından, hastanın beklentileri, anatomik sınırlar hasta ile detaylı konuşularak yapıldığında, hastanın özgüvenini artıran, yüz anatomisinde olumlu değişimler yapan ve aynı zamanda da kişinin nefes alıp vermesini iyileştiren, oldukça yararlı ameliyatlardır. Burun estetiği olmak isteyen hastalarda, özellikle kaçınılması gereken grup; vücut dismorfik bozukluğu semptomları olan kişilerdir. Ayrıntılı muayene işlemin başarısını etkileyen en önemli etkenlerdendir. Ayrıca hastaya ameliyat sonrası atel ve tampon kullanımı yanısıra, ameliyat başarısında direk etkili olan; darbe alınması, gözlük kullanımı gibi konuların ve tüm sürecin çok ayrıntılı anlatılması, medikolegal sorunlarla karşılaşmamak için geniş aydınlatılmış onam alınması gerekir. Burun estetiğine son dönemlerde birçok teknik tanımlanmasına karşın, temelde iki temel teknik kullanılmaktadır. Bunlar kapalı ve açık teknik olarak adlandırılmaktadır. Kapalı teknik burun içinde yapılan ve burun derisi üzerinde kesi izinin olmadığı tekniktir. Açık teknikte ise; burunda columella dan kesi ile burundaki anatomik yapılara erişilen tekniktir. Burun ameliyatlarında asıl amaç burunu oluşturan kemik ve kıkırdak yapılarında yeniden şekillendirme yaparak burunda istenen estetik sonucu elde etmek aynı zamanda da nefes alıp verme ile ilgili sorunları da çözmektir. Burun estetiği ameliyatları genel yada lokal anesitezi-sedasyon ile yapılabilmektedir.

**ABSTRACT**

The popularity of rhinoplasty, which is one of the most applied operations among plastic surgery procedures, is increasing day by day. Before the surgery, patients must be evaluated both functionally and psychologically. Breathing problems such as snoring and sleep apnea might be among the most common complaints. These complaints can be resolved during the aesthetic operation. Rhinoplasty is highly beneficial surgeries when expert surgeons practice, and the patient's expectations and anatomical limits are discussed in detail with the patient. It also increases the patient's self-confidence, contributes to positive changes in facial anatomy, and improves breathing of the person. However, the people who have symptoms of body dysmorphic disorder should not have rhinoplasty operation. Detailed examination is one of the most important factors affecting the success of the procedure. In addition to the use of splints and tampons after the operation, the subjects such as being hit to the face, wearing glasses and the process of the procedure that have direct effect on the success of the operation, should be explicated to the patient. Furthermore, informed consent form should be signed by the patient in order not to encounter medicolegal problems. Although many techniques have been defined recently for rhinoplasty, two basic techniques –closed and open- are used primarily. The closed technique is done inside the nose, and leaving no incision on the skin of

the nose. In open technique, anatomical structures in the nose are accessed through an incision from the columella in the nose. The main purpose of rhinoplasty is to reshape the bone and cartilage structures that make up the nose, to achieve the desired aesthetic result, and to solve the problems related to breathing. Rhinoplasty operations can be performed with general or local anesthesia-sedation.



## Therapeutic Potential of *Thymus serpyllum* in Collagen Induced Arthritic Mice

*Dr. Peter John*

*Arooma Janat and Attya Bhatti*

*M.Phil, PhD, Post Doc*

*Atta-Ur-Rahman School of Applied Biosciences (ASAB) National University of Sciences &  
Technology (NUST) Islamabad, Pakistan*

### Abstract

**Introduction:** Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic autoimmune disorder that affects approximately 1% of the world population and characterized by bone erosion, cartilage degradation, synovial hyperplasia, inflammatory and fibroblast like synoviocytes (FLS) infiltration. Rheumatoid arthritis (RA) a multifactorial disease is complicated by apoptosis resistance. Autophagy is one of the key mechanisms which are involved in the development of resistance to apoptosis as well as to the standard therapies against RA. Aberration in autophagy and apoptosis homeostasis results in the development of oxidative stress thus complicates the pathogenesis of RA.

**Methods:** In present work the tomorou, an indigenous herb was evaluated for its proapoptotic, anti-inflammatory, and anti-rheumatic activity. Several major classes of bioactive phytochemicals including steroids, terpenoids, phenols, flavonoids, and essential oils were detected in the aqueous and ethyl acetate extracts of tomorou through phytochemical analysis. Plant extracts depicted enhanced free radical scavenging activity through di-phenyl-2-picryl hydrazyl hydrate (DPPH) assay and ameliorated the symptoms of arthritis in collagen induced arthritic (CIA) mice model.

**Results:** Our results indicated reduction of IL-6 serum levels thus making it an effective anti-inflammatory agent. The upregulation of microtubule associated proteins light chain 3b (LC3b) and down regulation of UNC51-like kinase 1 (ULK-1) proposed a ULK-1 independent non-canonical autophagy pathway. The extracts treatment also upregulated caspase three (Casp-3) which in turn inhibited the activity of LC3b thus altering the autophagy pathway. The ULK-1 expression was restored to normal in aqueous extract treated

group whereas it was upregulated in ethyl acetate extract treated group. A novel LC3b-independent autophagy pathway was observed in mice treated with ethyl acetate extract due to ULK-1 upregulation. Despite of significantly high IL-6 levels, the arthritic symptoms waned off which suggested the participation of IL-6 in LC3b-independent autophagy pathway in the extract prepared in ethyl acetate.

**Conclusion:** We concluded pro-apoptotic, antioxidant, anti-inflammatory and anti-rheumatic activity of tomorou and suggested an intricate autophagy pathway shift.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis, *Thymus serpyllum*, Autophagy, Apoptosis

**PORT YERİ METASTAZI**

**PORT-SİTE METASTASİS**

**Akbar İBRAHİMOV**

Dr, Öğr. Üyesi, Azərbaycan Tıp Universitesinin Onkoloji Anabilim Dalı

**Abuzər GAZIYEV**

Dr, Öğr. Üyesi, Azərbaycan Tıp Universitesinin Onkoloji Anabilim Dalı

**Aygun HASANOVA**

Dr, Araş. Görevlisi, Azərbaycan Tıp Universitesinin Onkoloji Anabilim Dalı

**ÖZET**

Port yeri metastazı (PSM), laparoskopik jinekolojik kanser cerrahisinin spesifik ve zorlu bir komplikasyonudur. Araştırmalar PSM-in kayda değer morbitide ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ginekolojik hastalarda PSM-in kesin patogenezi belli değildir. İlgili literatürde PSM-in çeşitli önleyici yöntemleri hakkında bilgi verilmektedir. Bahsedilen komplikasyonu önlemek için yeni yaklaşımlar ortaya çıkmaya devam etmektedir. PSM patogenezinin hipotezleri immün yanıt, pnömoperitoneum, yara kontaminasyonu ve cerrahi yonteme odaklanır. Laparoskopik cerrahiden sonra PSM-in etkili bir şekilde önlenmesine dair inka edici kanıtlar yoktur. İrrigasyon ve tümör manipülasyonu gibi geleneksel önleyici eylemler bireysel olarak gerçekleştirilmelidir. Hipertermik CO2 ve nemlendirilmiş CO2 kullanımı, normal CO2 pnömoperitonu ile karşılaştırıldığında laparoskopik uygulanan malign tümörlü hastalarda daha iyi sonuçlara yol açmaktadır. Port yeri rezeksiyonu sağkalımda hiç bir avantaj göstermez və yara yeri ile ilişkili çeşitli sorunlara sebep olur. Laparoskopik cerrahi uygulanan jinekeoloji kanser hastalarında PSM-nin önlenmesi genel tıbbi bakımda önem arz etmektedir. Yazarların, takdim ettiği bu videosunumda port yeri metastazının cerrahi tedavisi gösterilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** laparoskopik, port yeri metastazı

## ADNEKSİYAL KİTLE ŞEKLİNDE PREZENTE OLAN GOSSIPİBOMA VAKALARI

### GOSSIPIBOMA, WHICH MANIFESTS AS ADNEXAL MASS

**Akbar İBRAHİMOV**

Dr, Öğr. Üyesi, Azərbaycan Tıp Universitesinin Onkoloji Anabilim Dalı

Sorumlu Yazar

**Abuzər GAZIYEV**

Dr, Öğr. Üyesi, Azərbaycan Tıp Universitesinin Onkoloji Anabilim Dalı

**Aygun HASANOVA**

Dr, Araş. Görevlisi, Azərbaycan Tıp Universitesinin Onkoloji Anabilim Dalı

### ÖZET

Bu makalede yazarların kadın iç genital organlarının malign tümörleri şeklinde prezente olan ve ameliyat zamanı gossipiboma tanımlanan hastalarda uyguladıkları klinik gözlem hakkında bilgi verilmektedir. Gossipibomalar yalnızca tıbbi değil, aynı zamanda yasal önem taşıyan bir durumdur ve bu yüzden de oldukça aktual konu hesap edilmektedir. Jinekoloji kanser cerrahisi sırasında batın içinde cerrahi spançların unutulması nadir karşılaşılan durum olarak bilinmektedir. Yazarların hastalar üzerinde uyguladıkları gözlemden çıkardıkları sonuca göre, bazı durumlarda gossipibomalar jinekoloji tümörler şeklinde prezente ola bilir, bu gibi durumlarda preoperatif uygulanan laboratuvar tetkiklerde ve radyoloji değerlendirmelerde kesin tanı koymada zorluklar yaşanmaktadır. Yazarlar batında geçirilmiş ameliyat öyküsü olan hastalarda radyoloji muayenelerde sınırları düzgün, heterojen lezyonlar bulunduğunda, gossipiboma tanısını ekarte etmek için gerekli tetkikler uygulanmasını önermektedirler.

**Anahtar kelimeler:** Gossipiboma, adneksiyal kitle

### ABSTRACT

The article describes the authors' clinical observations of patients manifested with malignant tumors of the female genital organs and who were diagnosed with gossipiboma during surgery. Gossypibomas are not only of medical but also legal significance and are therefore of great relevance. In the practice of oncogynecological surgery, surgical tampons are rarely forgotten in the abdominal cavity. Based on their observations of patients, the authors concluded that in some cases gossypibomas manifest themselves as gynecological cancers, and in such cases it is sometimes impossible to make an accurate diagnosis in preoperative laboratory, instrumental and radiological examinations. The authors recommend appropriate examination to rule out the diagnosis of gossypiboma in patients with a history of abdominal surgery, when radiological examinations reveal tumors with correct contours, heterogeneous structure.

**Keywords:** Gossipiboma, adnexal mass

### 1.GİRİŞ

Gossipiboma (tekstiloma, musinoma) cerrahi operasyonlarda kullanılan ve unutulmuş non-absorbable cerrahi spançlardır. Spanç unutulduğu bölgede granümatöz inflamasyona neden olarak bir kitle halinde oluşur. Bu kitlelere gossipiboma ismi verilmektedir (1). Batın içinde

unutulmuş spanç patolojik olarak 2 tip reaksiyona neden olmaktadır: adhezion, enkapsülasyon ve granülasyon ile sonuçlanan fibrinöz reaksiyonlar, apse ile sonuçlanan eksüdasyon reaksiyonlar. Fibrinöz reaksiyonlar çoğunlukla hastalarda herhangi bir şikayete neden olmadan yalnızca kitle şeklinde prezente olmaktadır. Eksüdasyon ise ateş, ağrı ve diğer enflamasyon belirtilerine neden olmaktadır. Jinekoloji onkoloji ameliyatlar zamanı batın içinde cerrahi spançların unutulduğu vakalar nadiren görülmektedir (2). Genellikle batında yapılan ameliyatlar zamanı cerrahi spançların unutulduğu vakalara rastlama olasılığı 1: 1500 oranındadır (3). Acil ve travma durumlarında yapılan ameliyatlarda bu oran artmaktadır (1:1700) (4). Gossipibomaların rastlama olasılığlı ameliyatın uygulandığı lokalizasyona bağlı olarak değişmektedir: batın içinde 56%, pelvisde 18%, toraksda 11% (5,6). Nadiren de olsa vajinada da spançların unutulduğu vakalar görülmektedir (6). Low income ülkelerde adneksiyel kitle şeklinde prezente olan gossipiboma vakalarla daha fazla karşılaşılmaktadır (6). Klinik deneyimlere göre apse, batında ve pelvisde palpe edilen kitle şeklinde görülmektedir ve bazen hiç bir semptomu neden olmaz. Bu makalede farklı belirtileri olan, kliniğimize jinekoloji organların malign tümörü şüphesi ile yönlendirilen vakalardan bahsedilmektedir. Aşağıda ameliyat zamanı gossipiboma bulunan 5 (beş) klinik durumdan bahsedilmiştir.

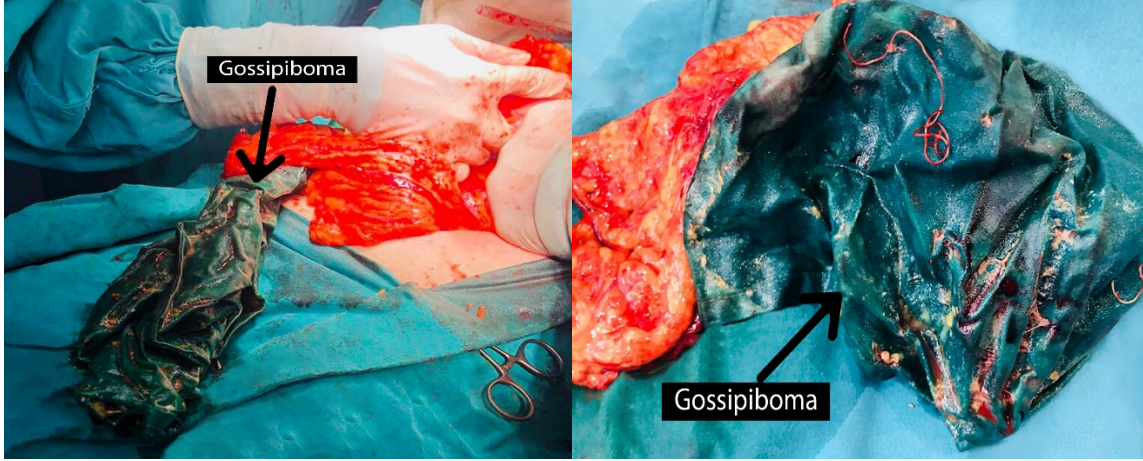
## 2. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı nadiren görülen ve jinekoloji tümör şeklinde prezente olan gossipiboma vakalarının klinik-diagnostik özelliklerinin sunumundan ve gossipibomaların zamanında belirlenmesi ve tedavi imkanlarının araştırılmasından oluşmaktadır.

## 3. OLGU 1

**Hasta H.S.**, 35 yaşında 27.08.2018 tarihinde Azerbaycan Tıp Üniversitesi Onkoloji Kliniğine pelvisde olan ağrı, şişkinlik belirtileri ile başvurmuştur. Hastanın belirtmesine göre, bu belirtiler artık 2 yıldır onu rahatsız etmektedir. Hastanın öyküsüne göre, diğer başka kliniklerde 2 kez over sistası tanısı ile ameliyat olunmuştur. İlk olarak 2016-cı yılda laparotomi ile sol taraflı ovarioektomi ameliyatı olunmuş, patohistoloji değerlendirmede malign tümör bulunmamıştır. İkinci kez 2018-ci yılda haziran ayında pelvisde olan ağrı ve şişkinlik nedeni ile uygulanan ultrason muayenesinde sağ overin sistasına rastlanmış ve hastada laparotomi yapılmış, intraoperativ transvers kolon ve omentum arasında kapsul içerisinde solid kitle ve sağ overin kisti görülmüştür. Kitlenin GİS-den kaynaklandığı düşünülerek sadece sağ taraflı ovarioektomiye uygulanmış ve ameliyat sonlandırılmıştır. Ameliyat sonrası patoloji sonucu sağ overin high grade seröz karsinoması olarak raporlanmıştır. Hasta kliniğimize başvurduktan sonra, yapılan gastroskopi ve kolonoskopi normal değerlendirilmiş, tam abdomen peros ve iv kontrast BT-de omentum lokalizasyonlu yaklaşık 18 sm heterojen kitle bulunmuştur. CA 125- 32 v/ml. Hastaya kliniğimizde 29.08.2018 tarihinde tarafımızdan patohistoloji ve radyoloji değerlendirmeye göre tamamlayıcı laparotomik ameliyat ( Total abdominal histerektomi, total omentektomi, pelvik ve paraaortal lenf nodu disseksiyonu, Sitoloji alınması ) planlandı ve uygulandı. İntraoperativ omentumla –transvers kolon arasında büyük ölçülü (20 cm) yeşil renkli yad cisim (spanç) bulundu ve çıkarıldı. Postoperativ dönem komplikasyonsuz seyretti.

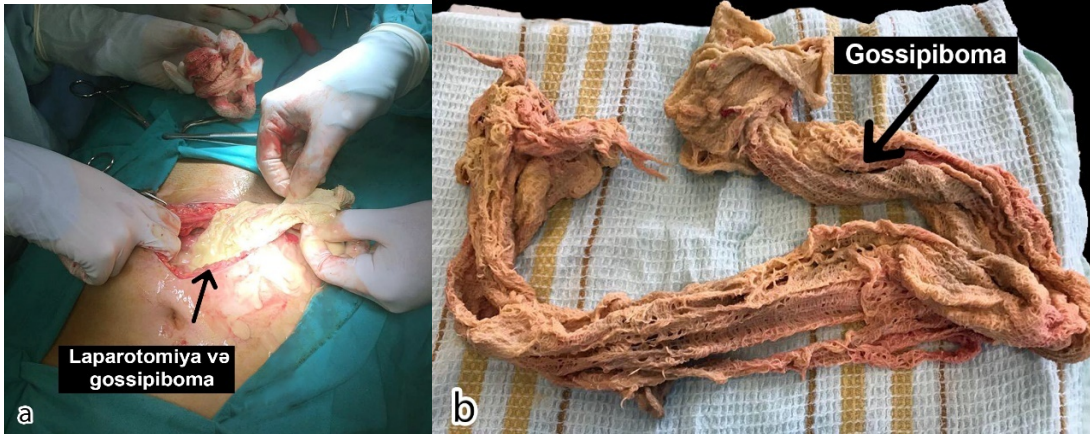




Görsel 1. Laparotomi zamanı a) gossipibomanın görüntüsü; b)eksiye edilmiş yad cisim - gossipiboma

#### 4. OLGU 2

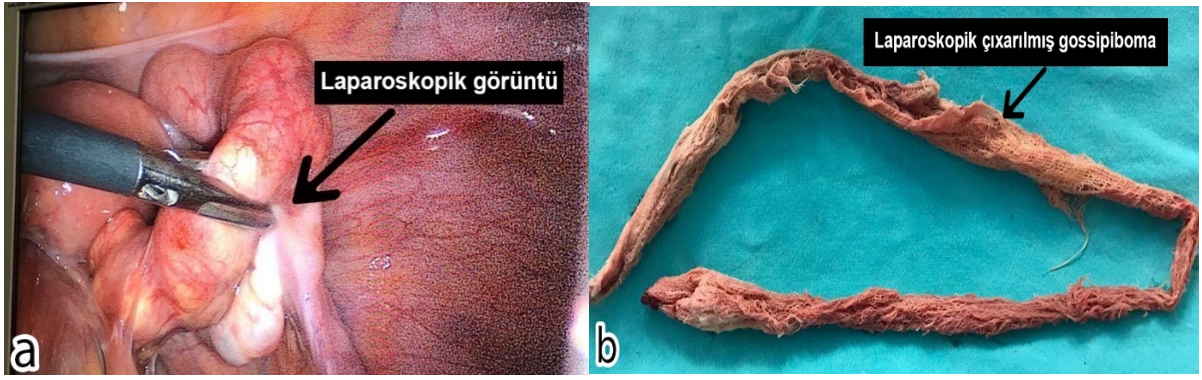
**Hasta Ş.D.**, 31 yaşında, 24.04.2018 tarihinde Azerbaycan Tıp Üniversitesi Onkoloji kliniğine batında, sağ tarafda ağrı, şişkinlik, zayıflık ve aralıklı subfebril ateş şikayeti ile başvurmuştur. Hastanın söylemesine göre, 4 yıl önce sezaryan ile doğum yapmıştır. Laboratuver tetkikler zamanı CA-125 20.93 v/ml. Pelvik MR-da sağ overden kaynaklanan ve pelvisi dolduran 18x15x7.6 cm büyüklüğünde , düzgün sınırlı, heterojen, kistik ve solid komponentli kitleye rastlandı. 25.04.2018 tarihinde hastaya laparotomi uygulandı. İntraoperativ pelvisde kapsül içerisinde yaklaşık 20 sm ölçüsünde yad cisim ( cerrahi spanç) bulundu ve eksise edildi.



Görsel 2. Laparotomi zamanı a) gossipibomanın görüntüsü; b) eksise edilmiş yad cisim

#### 5. OLGU 3

**Hasta H.K.**, 35 yaşında, 11.07.2018 tarihinde kliniğimize sağ batında olan ağrı, zayıflık şikayetleri ile başvurmuştur. Hastanın söylemesine göre, 3 yıl önce laparotomik miomektomi ameliyatı olunmuştur. CA-125 – 14 v/ml. Pelvik MR-da sağ taraflı hidrosalpinks ve sağ adneksiyel alanda yaklaşık 52x56 mm kistoz heterojen kitle ve pelvisde az miktarda maye rapor edildi. Hastaya 12.07.2018 tarihinde laparoskopik amaliyat uygulandı, intraoperativ pelvisde unutulmuş spanç bulundu ve eksise edildi.



Görsel 3. Hasta H.K. Laparoskopisi zamanı a) gossipibomanın görüntüsü; b) eksize edilmiş yad cisim - gossipiboma

#### 6. OLGU 4

**Hasta A.R.**, 45 yaşında, 03.12.2019 tarihinde Azerbaycan Tıp Üniversitesinin Onkoloji kliniğine sol pelvisde ağrı ve zayıflık şikayetleri ile başvurmuştur. CA-125- 7.1 v/ml. Pelvik MR-da sol over yatağından kaynaklı ve uterusun önüne doğru uzanan 88x84x78 mm düzgün sınırlı, ince duvarlı, kistik kitle rapor edildi. 04.12.2019 tarihinde hastaya laparoskopik ameliyat uygulandı, pelvisde uterus ve idrar kesesi arasında yaklaşık 9 cm ölçüsünde spanç bulundu ve eksize edildi.



Görsel 4. Hasta A.R. pelvisin MR görüntüsü a) sagittal b) koronal c) aksial görüntü

#### 7. SONUÇ

Yapılan gözlemler göstermiştir ki, bazı durumlarda gossipibomalar jinekoloji tümör şeklinde prezente olur ve bu durumlarda preoperativ uygulanan laboratuvar tetkikler ve radyoloji değerlendirmeler ile kesin tanı belirlemek mümkün değildir. Gossipiboma tanısının belirlenmesinde ultrason muayene, BT kullanılmaktadır. Gossipiboma tanısı için en karakteristik özellik BT-de unutulmuş spanç lifleri arasında gaz kabarcıklarının oluşturduğu süngerşekilli görüntüdür. Ameliyat zamanı kullanılan spanç ve alet sayımının dikkatli yapılması gossipiboma vakalarının görülme insidansını azaltmaktadır (7, 8). Sonuç olarak, öyküsünde batında geçirilmiş ameliyat olan hastalarda radyoloji değerlendirmeler zamanı sınırları düzgün, heterojen kitleler bulundukta, gossipiboma tanısını ekarte etmek için gerekli muayeneler yapılmalıdır.



## 8. KAYNAKLAR

1. Gibbs VC. Retained surgical items and minimally invasive surgery. *World J Surg.* 2011;35(7):1532-9.
2. Hempel S, Maggard-Gibbons M, Nguyen DK, et al. Wrong-Site Surgery, Retained Surgical Items, and Surgical Fires : A Systematic Review of Surgical Never Events. *JAMA Surg.* 2015;150(8):796-805.
3. Hyslop JW, Maull KI. Natural history of the retained surgical sponge. *South Med J.* 1982;75(6):657-60.
4. Teixeira PG, Inaba K, Salim A, et al. Retained foreign bodies after emergent trauma surgery: incidence after 2526 cavitary explorations. *Am Surg.* 2007;73(10):1031-4.
5. Wan W, Le T, Riskin L, et al. Improving safety in the operating room: a systematic literature review of retained surgical sponges. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(2):207-14.
6. Steelman VM, Shaw C, Shine L, et al. Retained surgical sponges: a descriptive study of 319 occurrences and contributing factors from 2012 to 2017. *Patient Saf Surg.* 2018;12:20.
7. Cima RR, Kollengode A, Garnatz J, et al. Incidence and characteristics of potential and actual retained foreign object events in surgical patients. *J Am Coll Surg.* 2008;207(1):80-7.
8. Moffatt-Bruce SD, Cook CH, Steinberg SM, et al. Risk factors for retained surgical items: a meta-analysis and proposed risk stratification system. *J Surg Res.* 2014;190(2):429-36.

**Ассоциация полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 с риском развития Сахарного  
Диабета типа 2 в Азербайджанской популяции**

**Лала А. Ахундова\***

**Заринтадж Р. Рустамова**

**Гульмира Р. Алибайова**

**Нурмаммад Ш. Мустафаев**

**Ирада М. Гусейнова**

*Институт Молекулярной биологии и Биотехнологий, НАНА*

Экспоненциальный рост распространенности Сахарного Диабета типа 2 (СД2) является глобальной проблемой, которая на сегодняшний день поразила почти все группы населения что подчеркивает необходимость для поиска генетических предрасположенностей, способствующих развитию болезни. СД2 представляет собой сложный комплекс метаболических нарушений, образующихся в результате взаимодействия между окружающей средой и множественными генетическими факторами. Один из таких генетических факторов является ген TCF7L2 находящийся на 10-той хромосоме в локусе 10q25.3. Один из полиморфизмов этого гена rs7903146 (С/Т) был выявлен почти во всех популяциях и показал высокую ассоциацию с риском развития СД2 типа. Основной задачей данного исследования было выявления наличия ассоциации между мутантной аллелью Т полиморфизма rs7903146 (С/Т) и риска развития СД2 типа в Азербайджанской популяции. Для исследования были собраны экземпляры крови у 110 пациентов с СД2 типа и 115 условно здоровых. Генотипирование полиморфизмов проводили с помощью PCR с последующей визуализацией фрагментов на гель электрофорезе (1,5% агарозный гель). Биохимические показатели рассчитывались с помощью t-теста и теста Фишера. Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной показателя отношения шансов (OR) а также с 95% доверительным интервалом.  $\chi^2$ -тест с поправкой Йетса на непрерывность использовался для оценки распределения частоты генотипа и аллельной частоты, а также для оценки лучшей генетической модели. Достоверными считали различия, для которых  $p < 0,05$ . Расчеты выполняли при помощи компьютерной программы GraphPad Prism версия 5.00 для Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA. Основываясь на результатах было выявлено что аллель Т и генотип ТТ полиморфизма rs7903146 значимо связаны с риском развития СД2 типа (OR=1,68 для аллели Т и  $P=0,007$ ; OR=3,9 для генотипа ТТ,  $P=0,0028$ ). Эти результаты скорректированы с применением рецессивной модели ( $P=0,003$ ). Кроме того, биохимические параметры также показывают значительную разницу в уровне глюкозы натощак ( $P=0,0001$ ), инсулина натощак ( $P=0,0001$ ), ИМТ ( $P=0,0002$ ) и возрасте ( $P=0,015$ ) в группах пациентов и контрольной группе. Таким образом полиморфизм rs7903146 (С/Т) гена TCF7L2 ассоциирован с риском развития СД2 среди населения Азербайджана.

**Ключевые слова:** Сахарный диабет 2 типа, TCF7L2, полиморфизмы

ANGIOTENZİN ÇEVİRƏN FERMENT (ACE) VƏ ANGIOTENZİN  
ÇEVİRƏN FERMENT-2 (ACE2) GEN POLİMORFİZMLƏRİNİN COVID  
19-UN ETİOLOGİYASINDA ROLU VƏ ARTERİAL HİPERTENZIYA  
İLƏ ASSOSİASİYASININ TƏDQIQI

G.R. Əlibəyova  
N.Ş. Mustafayev  
İ.M. Hüseynova

*Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar İnstitutu, Azərbaycan Milli Elmlər  
Akademiyası*

Hazırda insanda 160-dan artıq gen müəyyən edilmişdir ki, onların polimorfizmi bir sıra xəstəliklərin yaranma riski ilə assosiasiya təşkil edir. Bu genlərdən ikisi orqanizmdə maye-elektrolit balansını və qan təzyiqini fasiləsiz olaraq tənzimləyən renin angiotenzin-aldosteron sisteminin (RAAS) əsas komponentlərini kodlaşdıran ACE və ACE 2 genləridir. Bu genlərdə müəyyən olunmuş polimorfizmlər, nöqtəvi mutasiyalar müvafiq fermentlərin biosintez səviyyəsinə və aktivliyinə birmənalı olaraq təsir edir.

Angiotenzin çevirən fermenti kodlaşdıran gen (ACE) 17-ci xromosomun uzun çiyində 17q23 lokusunda yerləşir. Angiotenzin Çevirən Ferment 2 angiotenzin II-ni angiotenzin (1-7)-ə deqradasiya edən və bununla da vasokonstriksiyaya (damarların daralması), natriumun tutulmasına və fibroza təsiri artıran əsas əks-tənzimləyici bir fermentdir. ACE genindəki insersiya/delesiya (I/D) və ACE2 genindəki rs2106809 (C-T) polimorfizmlərinin müxtəlif populyasiyalarda COVID 19-un əsas risk faktorlarından biri olan essensial hipertenziya ilə əlaqəli olduğu bildirilmişdir. ACE və ACE 2 genlərinin polimorfizmlərinin hipertenziyanın təzahüründə nə kimi rol oynadığı araşdırılan zaman məlum olmuşdur ki, ACE-də DD genotipinin, ACE 2-də isə TT genotipinin daşıyıcılarında digər gen kombinasiyalarının daşıyıcıları ilə müqayisədə hipertensiya riski daha yüksəkdir.

*In vitro* tədqiqatlarla fərqli hüceyrə xətlərində SARS-CoV-2-nin hüceyrəyə daxil olmaq üçün aminopeptidaza N və dipeptidil peptidaza 4 əvəzinə ACE 2-nin reseptorundan istifadə etdiyi aşkarlanmışdır. ACE 2 defisitində hüceyrələrin SARS-CoV-2 nin invaziyasına qarşı davamlı olduğu da müəyyən edilmişdir. Koronavirusların hüceyrəyə endositozu səthdə lokalizə olunan S (spike) qlikoproteini vasitəsilə baş verir. Bu S proteini, əksər hallarda host proteazaları ilə müvafiq olaraq reseptorun tanınması və membran birləşməsinə cavabdeh olan S1 və S2 subhissəciklərinə bölünür. S1 ayrıca N-terminal (NTD) və C-terminal domenlərinə (CTD) ayrılır və bunların hər ikisi reseptor birləşdirici hissəcik kimi fəaliyyət göstərə bilirlər.

**Açar sözlər:** Angiotenzin çevirən ferment (ACE), SARS-CoV-2, hipertenziya, virus.

**PIYLƏNMƏSİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ TƏCİLİ VƏ PLANLI CƏRRAHİ  
ƏMƏLİYYATLARDAN  
SONRAKİ DÖVRDƏ QARACİYƏRİN FUNKSIONAL VƏZİYYƏTİNİN  
ÖYRƏNİLMƏSİ**

**İbrahimova A.Ə.**

*Azərbaycan Tibb Universitetinin I-cərrahi xəstəliklər kafedrası*

**GİRİŞ**

Piylənmə – müasir cəmiyyətin ciddi tibbi – sosial və iqtisadi problemidir. Bütün dünyada artmaqda davam edən, xüsusilə inkişaf etmiş və inkişaf etməkdə olan ölkələrdə epidemiya səviyyəsinə çatan ağır xəstəlikdir. ÜST-nın proqnozuna görə 2025-ci ildə dünyada piylənmədən əziyyət çəkənlərin sayı 300 milyondan artıq olacaqdır. Hazırda dünyada yaşlı populyasiyanın 13% -i, ABŞ-da 34%-i piylənmədən əziyyət çəkir.

Piylənməsi olan xəstələrdə rast gəlinən qaraciyər problemlərinin 60%-ni steatoz, 20-25%-ni qeyri-alkohol mənşəli yağlı qaraciyər (QAYQC), 2-3%-ni orqanın sirrozu təşkil edir. Qərbi ölkələrində yaşlı əhali arasında QAYQC ən geniş yayılmış xroniki qaraciyər xəstəliyidir, hətta uşaqlar və gənclərin 9%-də müşahidə olunur. QAYQC xəstələrinin 40-100%-i piylənməsi olan xəstələrdən ibarətdir. Bu xəstələrdə QAYQC-in rastgəlmə tezliyi normal çəkili insanlarla müqayisədə 6 dəfə çoxdur. Piylənmə xəstəliyi təxminən 20% hallarda qaraciyərdə ağır dərəcəli fibrozun inkişafına səbəb olur. Sonuncunun erkən müddətlərdə aşkar edilməsi və adekvat müalicəsinin olmaması qaraciyətin sirrozu ilə tamamlanır.

**İşin məqsədi.** Abdominal cərrahi əməliyyatlardan sonra ümumi piylənmə olmayan və olan qeyri-septik və septik xəstələrdə qaraciyərin funksional vəziyyətinin və onun klinik əhəmiyyətinin öyrənilməsi

**Material və metodlar.** Tədqiqat işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə Klinikasında 2015-2020-ci illərdə müxtəlif cərrahi xəstəliklərə görə abdominal əməliyyata məruz qalmış 120 xəstənin qaraciyər göstəricilərinin nəticələrinin müqayisəli öyrənilməsi əsasında aparılmışdır. Tədqiqatın xarakterinə görə xəstələr 4 qrupa bölünmüşdür: nəzarət qrupu, piylənmə və sepsis olan və olmayan 3 əsas qrup.

Abdominal cərrahi əməliyyatlardan əvvəl qaraciyərin funksional testləri (dinamikada qan zərdabında albumin, ALT, AST,  $\gamma$ -GT, ALP, total bilirubin, İNR, albumin və səviyyələri), iltihab göstəriciləri (CRP, neytrofil/limfosit (N/L) və trombosit/limfosit nisbətləri) öyrənilmiş, elastografiya, hepatonorm müayinələri (işıq səyriməsi testi (İST)) yerinə yetirilmiş, xəstəliyin şiddəti Glasgow Prognostic score (GPS), MELD score (MELDs) göstəriciləri əsasında qiymətləndirilmişdir.

**Nəticələr və onların müzakirəsi.** Qaraciyərin dinamik US və elastoqrafiyası müayinələrinin nəticələrinə görə ümumi piylənmənin rastgəlmə tezliyi və ağırlıq dərəcəsi öyrənilmiş, onlar BKİ və BÇ ilə düz mütənasib olmuşdur. Qeyri-septik 30 xəstədə (50,8%) qaraciyərin elastikliyi norma daxilində olmuş, yağlanma müəyyən edilməmiş, 19-da (32,2%) II dərəcəli, 10-da isə (16,9%) III dərəcəli, septik qrupa aid 30 xəstədə isə (49,2%) qaraciyərin exogenliyi normal olmuş, 11-də (18,0%) II dərəcəli, 20-də (32,8%) isə III dərəcəli yağlanma müəyyən edilmişdir.

Piylənmə olmayan qeyri-septik xəstələrdə qaraciyərin funksional-laborator göstəriciləri əməliyyatdan əvvəl və sonrakı günlərdə dinamikada dəyişikliksiz olmuşdur. Piylənmə olmayan septik xəstələrdə qaraciyərin funksional göstəricilərindən ALT nəzarət qrupunun müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə əməliyyatdan 1 gün sonra 2,9; 3-cü gün 2,7; 5-ci gün isə 2,1 dəfə yüksəlmişdir ( $p<0,001$ ). AST əməliyyatdan 1 gün sonra 1,3; 3-cü gün 2,4, 5-ci gün isə 2 dəfə yüksək olmuşdur ( $p<0,001$ ). QQT-nin orta göstəricisi əməliyyatdan 1 gün sonra 2,2; 3-cü gün 2; 5-ci gün isə 1,8 dəfə yüksək olmuşdur ( $p<0,001$ ). QF və total bilirubin səviyyəsində dəyişikliklər statistik dürüst fərq aşkar etməyə imkan verməmişdir. N/L nisbəti nəzarət qrupu ilə müqayisədə əməliyyatdan əvvəl 2, əməliyyatdan sonra 1-ci gün 3,7; 3-cü gün 3,2; 5-ci gün isə 2,2 dəfə, T/L nisbəti isə əməliyyatdan əvvəl 1,7; əməliyyatdan sonra 1-ci gün 2; 3-cü gün 1,7; 5-ci gün isə 1,6 dəfə çox olmuşdur ( $p<0,001$ ).

Piylənmə olan qeyri-septik xəstələrdə nəzarət qrupu ilə müqayisədə ALT-nin aktivliyi əməliyyatdan 1 gün sonra 2,3; 3-cü gün 2,1; 5-ci gün isə 1,9 dəfə yüksək ( $<0,001$ ), AST səviyyəsində maksimum dəyişikliklər cərrahi əməliyyatdan 1 gün sonra baş vermiş, nəzarət qrupu ilə müqayisədə 1,9 dəfə yüksəlmiş, 3-və 5-ci günlərdə 1,7 dəfə yüksək ( $p<0,001$ ) olmuşdur. QQT müvafiq surətdə, 1,9; 1,8; 1,7 dəfə yüksəlmişdir. QF və ümumi bilirubin səviyyəsində dinamikada statistik əhəmiyyətli dəyişikliklər təsbit edilməmişdir. Piylənmə olan septik xəstələrdə isə nəzarət qrupu ilə müqayisədə ALT-nin göstəriciləri 3,4; 3,5; 1,1 dəfə ( $p<0,001$ ), AST - 3; 2,7; 1,8 dəfə ( $p<0,001$ ), QQT - 3,4; 2,9; 2,1 dəfə çox ( $p<0,001$ ) olmuşdur. QF və total bilirubin səviyyəsində dəyişikliklər statistik dürüst fərq aşkar etməyə imkan verməmişdir. Nəzarət qrupu ilə müqayisədə N/L nisbəti cərrahi əməliyyatdan əvvəl 2, əməliyyatdan sonra 1-ci gün 3,7; 3-cü gün 3,2 dəfə, 5-ci gün isə 2,2 dəfə, T/L nisbəti isə müvafiq surətdə, 1,7; 2; 1,7 və 1,6 dəfə çox ( $p<0,001$ ) olmuşdur.

Beləliklə, bu dəyişikliklərin öyrənilməsi piylənmə olmayan və olan xəstələrdə abdominal əməliyyatlardan sonrakı dövrdə qaraciyər disfunksiyasının ağırlıq dərəcəsini

dəyərləndirməyə v  adekvat müalicə-profilaktika tədbirlərinin aparılmasına imkan vermişdir.

**THE EFFECTS OF AMYLBENZOYL DISULFIDE ON THE CONTENT OF THIOLES IN THE BRAIN CORTICAL STRUCTURES OF THE RAT DURING HYPOXIA**

**Afig G. GAZIYEV<sup>1</sup>,  
Vagif M.FARZALIYEV<sup>2</sup>,  
Khanaga F.BABAYEV<sup>1</sup>,  
Pervin Sh. MAMMADOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Academician A.Garayev Institute of Physiology Azerbaijan National Academy of Sciences AZ1100, Baku, Azerbaijan,

<sup>2</sup> Azerbaijan National Academy of Sciences Academician A.Guliyev Institute of Chemistry of Additives, AZ1029, Baku, Azerbaijan

**Keywords: hypoxia, brain cortex, amylobenzoyldisulfide, thiols, antioxidant, glutathione**

**UDC 616-001.28/29.577.158**

**ABSTRACT**

In various brain structures during hypoxia, there is observed a more pronounced decrease in different types of thiol groups and glutathione. Injection of ABDS (amylobenzoyldisulfide) into the experimental animals within 21 days before hypoxia, being effective helps to prevent a decrease in the content of different types of SH-groups and glutathione.

**Keywords:** amylobenzoyldisulfide, thiols, hypoxia, sulfhydryl groups, antioxidant, glutathione.

It is well known that different extreme influences - poisons, physical agents (hypoxia, ionizing and laser radiation, noise, vibration) and others contribute to increasing intensity of oxygen free radical (OFR) formation and enhancing free radical oxidation (FRO) processes [1,2]. From the point of view of oxidative metabolism hypoxia is of particular interest among a large number of external physical factors acting on biological objects [3-6].

Interacting with proteins, lipids, nucleic acids, thiols and other substances that play a fundamental role in the mechanisms of vital activity of the body, free oxygen radicals lead to a significant change in the chemical properties and biological activity of these substances (oxidative stress), which results in emergence and the progress of many diseases. This is the state when the balance between the formation and detoxification of active forms of oxygen is disturbed due to the depletion of the reserves of antioxidative defence (AOD) of the body [7, 8].

The harmful effect of free radicals is prevented by AOD in the human body consisting of complex and numerous components. AOD enzyme system consists of enzymes that are either part of the typical thiol enzymes (glutathione peroxidase, glutathione reductase, pentosephosphate cycle dehydrogenase), or require the presence of thiols to show catalytic activity (superoxidedismutase, catalase). In addition, there is a non-enzymatic unit of AOD, the most widely represented by biothiols which play an important role in biochemical and physiological processes in human and animal bodies: tripeptide glutathione, ergothioneine, thioredoxin, glutaredoxin and other thiol-containing proteins [9]. Biothiols are organic substances that contain thiol (SH-) groups. For that very reason they have specific chemical and biological properties. By reacting with free oxygen radicals thiol compounds protect the functional groups of biological molecules and cell membranes from their effect [10,11].



Modern data indicate a leading role of low and high molecular weight (proteins) of thiol compounds in general in the AOD mechanism and in the adaptive process of the body [12, 13].

Under normal conditions, various brain structures contain a fairly high concentration of reduced glutathione (GSH). Experiments show that the level of the number of surface-located SH-groups (SL-SH) in all tissues of brain formations without exception is high, while structurally-masked protein SH-groups (SMP-SH) are presented in a relatively smaller number. The presence of high concentrations of various thiols in the brain contributes to protection against structural deformations and ensures the functional activity of nerve cell proteins [14].

The state of the entire GSH system changes dramatically in all forms of viral hepatitis [15]. They are less pronounced in diseases of the bile-excreting passages [16]. The results of these studies are of great importance for a broader understanding of the pathogenesis of these diseases [17]. For example, various forms of hypoxia, including ischemia in the brain, which is extremely sensitive to oxygen deficiency are the main cause of cerebral strokes [18-20]. In most countries stroke ranks 23<sup>rd</sup> in the structure of total mortality. Hypoxia is the main pathogenic factor in critical conditions, traumatic shocks, etc.

Hypoxia is one of the extremely common pathological processes. It can serve as concomitant factor both in diseases associated with impaired function of the respiratory and cardiovascular systems, as well as the transport function of the blood, and with the overwhelming number of other pathologies, and aggravate their course. Energy metabolism is a target for hypoxia and one of the first among other metabolic processes is disturbed in the oxygen deficiency conditions.

*The purpose of this work* is studying the effect of synthetic antioxidant on the dynamics of changes in the content of SH-groups during hypoxia in different parts of the brain.

### Experimental Part

Compound: Amylbenzoyldisulfide  $C_5H_{11}SSCOC_6H_5$

Method for obtaining: 100 ml of isopropyl alcohol, 16.8 g (0.3 mol) of finely ground KOH and 31.2 g (0.3 mol) of amilmercaptan are placed in a three-necked flask equipped with a mechanical stirrer, reflux condenser, thermometer, dropping funnel, and stirred at 60<sup>o</sup>C for an hour. After cooling the mixture, 9.6 g (0.3 mol) of crushed sulfur are added and stirred for 5 hours at a temperature of 60–70<sup>o</sup>C. The reaction mixture is cooled to room temperature, 42.5 g (0.3 mol) of benzoyl chloride is added dropwise and stirred at 60<sup>o</sup>C for 2 hours. After completion of the reaction, the mixture is extracted with benzene, washed with water and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After distilling off the solvent, the residue is distilled under vacuum. Boiling point = 127-129<sup>o</sup>C / 1.5 mmHg, yield 35.2 g (48.9%),  $n_d^{20} = 1.5000$ ,  $d_4^{20} = 1.0045$ . MR<sub>D</sub> (theor.) = 69.91, MR<sub>D</sub> (found.) = 70.26. IR-spectrum ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 1718.1693.1666 (C = O); 3062.3064 (CH-arom.); 1604, 1583 (C-C arom.); 770 (C-S); 551 (S-S); 2856, 2957 (C-H in C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>).

The experiments were carried out on white rats weighing  $180 \pm 20$  g. Different brain structures (medulla, cerebellum, visual and sensorimotor cortex) were studied according to the following scheme: Group I - intact, Group II - control (hypoxia), Group III - hypoxia + synthetic antioxidants.

Acute hypoxia was created in a hermetically sealed chamber in two ways: complete replacement of air with nitrogen and continuous pumping of a previously prepared mixture of gases (5% O<sub>2</sub> and 95% N<sub>2</sub>) through the chambers for 1.5 hours.

The concentration of various types of sulfhydryl groups: surface-located SH groups (SL-SH), structurally-masked protein SH groups (SMP-SH), glutathione (GSH) was

determined according to the method described [21]. The determination of proteins was carried out according to the Lowry method [22].

### Results and Discussion

Since thiol compounds, especially glutathione, are part of the natural antioxidant cell pool and are involved in regulating the level of free radical processes both under normal conditions and influence of extreme factors, studying the thiol metabolism under the effect of various exogenous antioxidants on the body is of particular scientific and practical interest.

In this case it is especially important to know the change in the level of glutathione and other types of SH-groups in the body tissues. This allows to judge also the conformational changes in the cellular proteins, especially in structural changes of enzymes, which is important for evaluating the effectiveness of antioxidant impact on cellular metabolism under hypoxia.

Studies showed that the first hour after hypoxia in the medulla oblongata the level of SL-SH groups was 33% less than that in the intact group and made  $17.21 \pm 0.11$  nmol SH/mg protein. In 3 days after hypoxia, this figure was still decreasing (-49%). On the sixth day of the experiment, the observed decrease in the level of this indicator, compared with intact animals, was higher by 5% of that indicator on the third day. Presumably, the reason for this is the reproduction (re-synthesis) of internal antioxidants with an increase in the time from the first exposure (tab.).

A similar pattern was observed in the indicators of SMP-SH groups and glutathione. But it should be noted that in the concentration of glutathione on the sixth day of hypoxia there was decrease (-57%) in comparison with the indicator of SL-SH and SMP-SH groups where increasing the concentration was observed. And this in turn is the result of greater oxidation of free glutathione with lipid peroxidation products, against hypoxia.

This state shows that cells and tissues undergo profound physicochemical destructions, which in turn leads to structural and functional changes in their membranes. These indicators reach such a level in which reversibility of the processes occurring as a result of FRO becomes impossible. In connection with the intensification of free radical processes, highly active free radicals formed in tissues contribute to a decrease in the  $NAD^+ / NADH$  ratio and oxidation of reduced glutathione. And this in turn leads to severe changes in the most important functional indicators typical for a cell [23]. Such a sequence of changes taking place due to various extreme factors is observed in many organs and tissues.

The search for agents increasing the body's resistance to adverse environmental factors, in particular hypoxia, is relevant for many areas of medicine.

A huge database of physiological, biochemical and molecular mechanisms of hypoxia has been currently accumulated. However, there are many unresolved pathogenetic aspects of hypoxia, as well as issues related to the antihypoxic defense of the body [8,10,11]. It is known that to prevent the negative effect of hypoxia on the body, it is necessary to use mediators with the ability to inhibit the intensity of lipid peroxidation products.

We studied the effect of the antioxidant synthesized by us, amybenzoyl disulfide, on the dynamics of change in the content of SH groups during hypoxia in various parts of the brain.

A distinctive feature of the studied compound is the presence of two sulfur atoms in its molecule, as well as a (CO) group, which allows to suppose the potential synergistic effect of the antioxidant action of functional groups, in particular, the disulfide group.

Physicochemical studies based on the results of quantum chemical calculations have been carried out in the work. The calculations were carried out by the method of functional

and density DTF with the functional B34 YP/6-31G (d,p) according to the GAMESS and GAUSSIAN programs.

The structure of the studied asymmetric disulfide, which contains an active (CO) group in the molecule and exhibits multifunctional properties, has been optimized. There have been determined their geometric and electronic parameters and analyzed the relationship "structure - properties".

In previous studies [4,7–11], there have been presented results of studies of the antioxidant, anticorrosive, and antimicrobial activity of the synthesized sulfur-containing compounds and revealed their high activity.

It is known that the main characteristics of a molecule, which largely determines the nature and strength of both chemical bonds in molecules and intermolecular bonds, are the ionization potential and the dipole moment of the compound. Especially with a decrease in the ionization potential, the atom becomes a stronger reducing agent. The dipole moment in this case is quite large.

To confirm the antioxidant properties the compounds were tested by determining stability by induction period of sedimentation on a device DK-NAMY (instrument for determination of stabilization by inductive period of sedimentation) (GOST 11063-77) for 30 hours in oil I-12A (at a concentration of 1% mass). Commodity additives ionol and DF-11 – additive (dialkyldithiophosphate zinc) were used as a reference. As it follows from the results of the studies the studied compound exceeds the well-known antioxidant ionol (1.8%), as well as DF -11 (0.85%) in the increment of viscosity and the amount of precipitate (0.12%).

Study of the antimicrobial properties of amylobenzoyl disulfide has shown that at a concentration of 0.5-1.0%, this compound inhibits the growth of microorganisms and it is at the level of the chosen standard - sodium pentachlorophenolate.

It has been found that the studied amylobenzoyl disulfide in a concentration (0.5-1%) in paraffin oil has effective bactericidal and fungicidal properties.

The introduction of amylobenzoyldisulfide (ABDS) before hypoxia promoted an increase in the level of all thiols, but compared to the intact group, this indicator was lower by 20–30% (Fig. 3). This indicates that ABDS has a stabilizing effect on all studied thiol groups. On the other hand, the duration of the development of the processes of lipid peroxidation (LPO) due to x-ray irradiation in a lethal dose creates prerequisites for a comparative assessment of the antioxidant effect of ABDS which is reflected in the data obtained in the study period.

Analysis of the level of various SH-groups and glutathione in the medulla oblongata and cerebellum in animals, that previously received ABDS, has shown that glutathione content and titration of protein bound and surface SH-groups are significantly increased in these structures. For comparison it should be noted that one hour after hypoxia due to injection of ABDS, the content of SMP-SH groups in the cerebellum made  $18.44 \pm 0.11$  nmol SH/mg protein, and in the control (hypoxia) -  $20.74 \pm 0.07$  nmol SH/mg protein, the content of SL-SH groups -  $28.42 \pm 0.08$  nmol SH/mg protein versus  $20.48 \pm 0.19$  nmol SH/ mg protein and glutathione -  $9.28 \pm 0.06$  nmol SH/mg protein ( $7.44 \pm 0.11$  nmol SH/mg protein in the control).

The studied parameters of thiol groups were also recorded in the cerebellum (Fig.1).

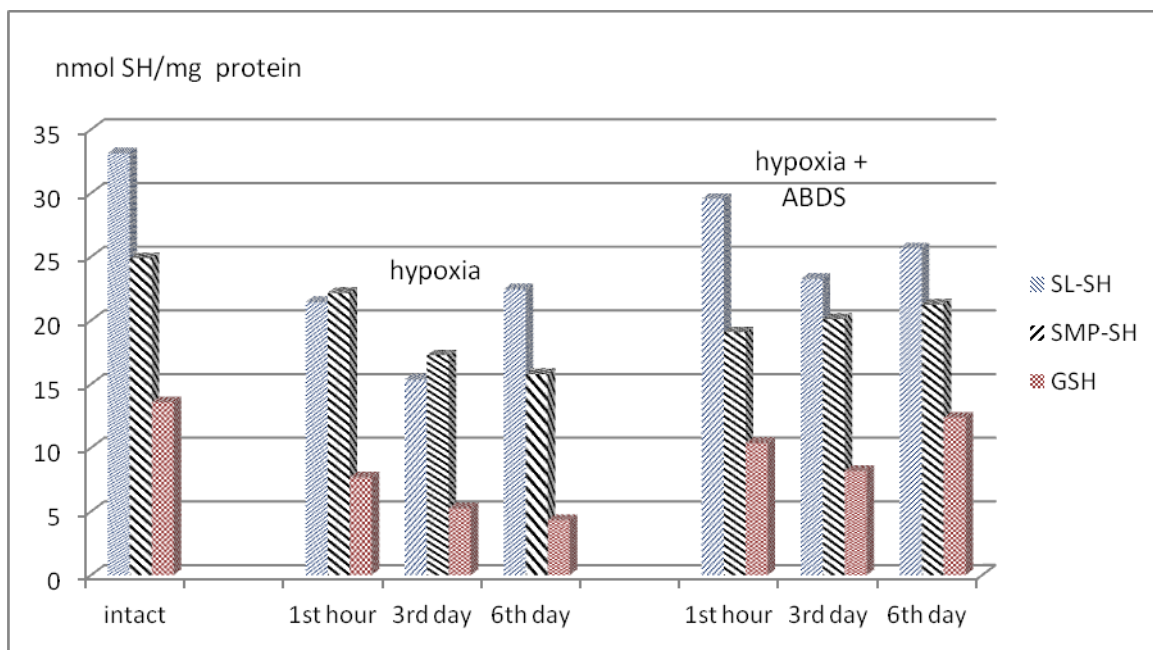


Fig.1. The effect of hypoxia and ABDS on the dynamics of changes in the content of SH-groups (nmol SH/mg<sub>protein</sub>) in the cerebellum

As is well known, in the presence of rotenone pyruvate can increase the restoration of mitochondrial pyridine nucleotides (NAD<sup>+</sup> and NADP<sup>+</sup>), as a result there is observed increase in the recovery of thiol groups of glutathione and other compounds [24], which being antioxidants, inhibit the production of diene conjugates [25].

Table. The effect of hypoxia and ABDS on the dynamics of changes in the content of SH-groups (nmol SH/ mg protein) in the medulla oblongata (M ± m), n = 30

obl on gat a			Glutathione	SL-SH	SMP-SH
1.	Intact		11,12±0,03	27,12±0,14	17,82±0,11
2.	Hypoxia	1 <sup>st</sup> hour P <sub>2-1</sub>	5,41±0,05 <0,05	17,21±0,11 <0,01	14,48±0,14 <0,001
3.		3 <sup>rd</sup> day P <sub>3-1</sub>	4,81±0,07 <0,01	12,41±0,18 <0,05	10,84±0,18 <0,01
4.		6 <sup>th</sup> day P <sub>4-1</sub>	3,12±0,03 <0,001	13,84±0,13 <0,01	9,81±0,11 <0,05
5.	Hypoxia + ABDS	1 <sup>st</sup> hour P <sub>5-1</sub>	7,26±0,11 <0,05	23,91±0,17 <0,01	15,46±0,09 <0,05
6.		3 <sup>rd</sup> day P <sub>6-1</sub>	5,46±0,08 <0,001	17,84±0,16 <0,05	13,21±0,11 <0,01
7.		6 <sup>th</sup> day P <sub>7-1</sub>	6,63±0,09 <0,01	21,41±0,23 <0,001	14,86±0,13 <0,001

Note: P is statistically reliable in relation to control

Data on the effect of ABDS on the glutathione content, SL-SH groups and SMP-SH groups in the brain are shown in Fig.2. These data concern only the visual cortex, since in our previous series of the experiments it was shown that after injection of ABDS hypoxia didn't contribute to their reduction to the initial level. Comparison shows that in intact animals the content of SMP-SH groups in the visual cortex is  $30.86 \pm 0.16$  nmol SH /mg protein, while in animals exposed to hypoxia in an hour this figure is  $24.46 \pm 0,18$  nmol SH/mg protein ( $p < 0.001$ ). In experimental animals that had previously been injected ABDS after hypoxia, the indicator reached  $28.54 \pm 0.14$  nmol SH/mg protein ( $p < 0.001$ ). A similar pattern was observed in terms of SL-SH groups and glutathione.

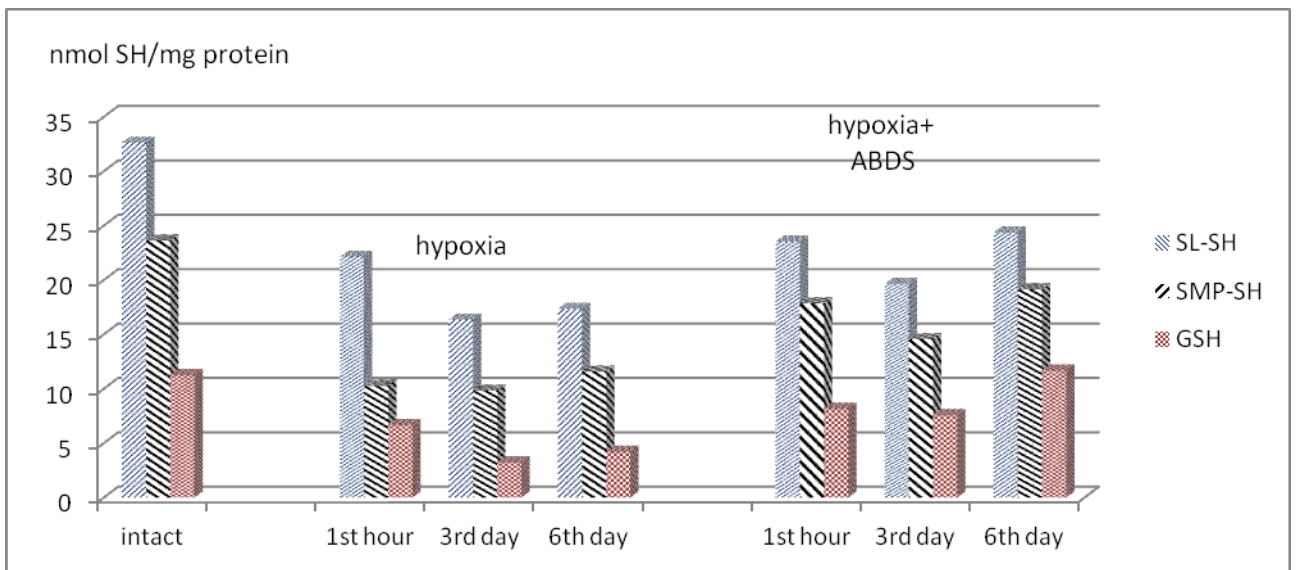


Fig.2. The effect of hypoxia and ABDS on the dynamics of changes in the content of SH-groups (nmol SH /mg<sub>protein</sub>) in the visual cortex

Changes in the content of various SH-groups in the sensorimotor cortex during hypoxia due to prior injection of ABDS turned up to be more or less identical to their changes in the visual cortex. Here, changes in only the content of the PR-SH groups are noteworthy: this change is less pronounced than in the visual cortex in animals that were given ABDS during hypoxia.



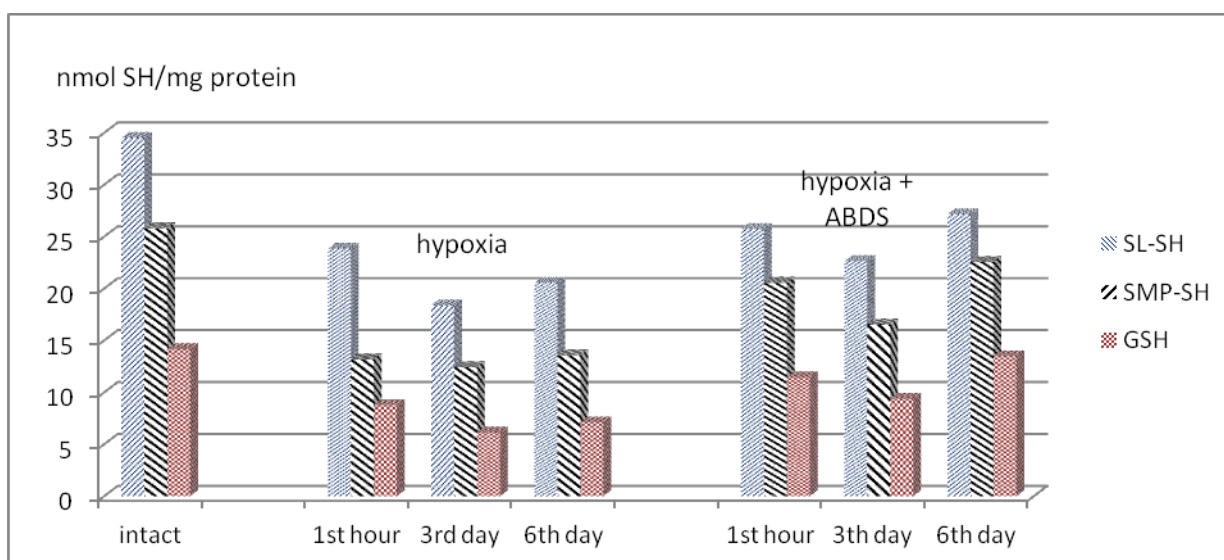


Fig.3. The effect of hypoxia and ABDS on the dynamics of changes in the content of SH-groups (nmol SH / mg<sub>protein</sub>) in the sensomotor cortex

Thus, on the basis of the data obtained, it can be concluded that, to some extent, ABDS helps prevent the reduction of sulfhydryl groups and glutathione levels in brain tissues during hypoxia.

#### BIBLIOGRAPHY

1. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л. Медицина. 1986, 279 с.
2. Nail N.Jr., Cortes M., Drake E.N., Spallholz J.E. Cancer chemoprevention: a radical perspective. (англ.)// Free radical biology & medicine. —2008. —Vol. 45, no.2. — P. 97—110. — DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2008.04.004. — PMID 18454943.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга М.: Медицина, 2001. С.226.
4. Бабаев Х.Ф., Агаев Т.М. Взаимосвязь изменения активности транспортных АТФ-аз, количества сульфгидрильных групп и продуктов перекисного окисления липидов в нервных тканях в условиях экстремальных факторов.//Известия (биол. науки) НАН Азербайджана. 2009, т.64, №1-2, с.107-115.
5. Mazieres, B. A french controlled multicenter study of intraarticular orgotein versus intraarticular corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a one-year followup / B. Mazieres, A.M. Masquelier, M.H. Capron // J. Rheumatol. — 1991. — 18 — P.134-137.
6. Seifried H. E., McDonald S. S., Anderson D. E., Greenwald P., Milner J. A. The antioxidant conundrum in cancer. (англ.)// Cancer research. — 2003. — Vol. 63, no. 15. — P. 4295—4298. — PMID 12907593.
7. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.А., Рошупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Сер. "Биофизика". М. 1991, т.29, с.250.
8. A.G.Gaziyev, Ferhadi Naser,A.H.Aliyev. The role of pineal gland on blood glucose in rabbit pups was born from hypoxic mothers J. Biol. Environ. SCI. 2008, tom 2, № 6, s.73-76
9. Соколовский В.В. Тиолдисульфидная система в биохимическом механизме реакции организма на экстремальные воздействия. Фундаментальные исследования. 2004, №4 (5), с.97-100.

10. Friedman M. Chemistry and biochemistry of sulfhydryl group in aminoacids, peptides and proteins. Oxford - Perg. Press. 1973. 448 p.
11. Parcker L. (ed). Biothiols. Part A. Monothiols and dithiols, protein thiols and thiol radicals. Methods in enzymol. San-Diego. Acad. Press. 1995. V. 251. 382 p.
12. Котеров А.Н., Никольский А.В.. Адаптация к облучению *in vivo*. Радиационная биология. Радиационная экология. 1999, т.39, №6, с.648-662.
13. Антиоксиданты и адаптация / Под ред. В.В. Соколовского. Л., 1984. 62с.
14. Алиев С.А. Сравнительная оценка глутатиона и белковых SH-групп в различных структурах головного мозга у крыс. //Изв. АН Азерб., сер. биол. науки, 2000, №4-6, с.27-30.
15. Кулинский В.И., Леонова З.А., Колесниченко Л.С., Малов И.В., Данилов Ю.А. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах. Биомед. химия. 2007. т.53, №1, с.91-98.
16. Кулинский В.И., Леонова З.А., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при хронических заболеваниях желчного пузыря. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2006. т.16, №3, с.40-45.
17. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции//Биомед. химия. 2009. т.55, №4, с.365-379.
18. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / ФАРМиндекс-Практик, №5, — 2003. — С. 85-111
19. Андрианов, В.П. Применение антигипоксантов олифена и амтизола для лечения больных с хронической недостаточностью кровообращения IIб стадии / В.П. Андрианов, С.А.Бойцов, А.В. Смирнов и др. // Терапевтический архив.- 1996.- №5.- С.74-78.
20. Кудрин, А.Н. Свободнорадикальное окисление липидов в патогенезе инфаркта миокарда и лечебно-профилактическая роль антиоксидантов — селенита натрия и его комбинации с витамином Е /А.Н. Кудрин, А.Х. Коган, В.В. Королев и др // Кардиология.- Т.18, №2.- С.115-118.
21. Sedlack J., Lindsay R. Estimation of Total, Protein-Bound and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent. // Analit. Biochem., 1968, v.25, p.192-205.
22. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol.Chem. 1951. V. 193. №1. P.265-276.
23. Augustin A.J., Boker T., Blumenroder S.H., Lutz J., Spitznas M. Free radical scavenging and antioxidant activity of allopurinol and oxypurinol in experimental lens-induced uveitis. Inv.Ophthalmol.Ves. Sci. 1994. V.35. №11. P.3897
24. Davies M.J., Forni L.G., Willson R.L. Vitamin E analogue Trolox C. E.s.r. and pulse-radiolysis studies of free-radical reactions. Biochem. J. 1988. V.255. P.513-522.
25. Rigobello M.P., Turcato F., Bindoli A. Inhibition of rat liver mitochondrial permeability transition by respiratory substrates// Arch. Biochem. Biophys. 1995. V.319. P.225-230.



## ATTRACTORS IN A THREE-DIMENSIONAL GENETIC NETWORK

**Prof. Dr. Felix SADYRBAEV**

Institute of Mathematics and Computer Science, University of Latvia

**Mg. Math. Valentin SENGILEYEV**

Daugavpils University

**BSc. Math. Albert SILVANS**

Student at University of Groningen

### ABSTRACT

The study of genetic regulatory networks (GRN in short) is in the center of biomathematics. GRN exist in any cell of any living organism. GRN regulates reactions to changes in the environment, controls the development of a cell, and manages the functioning of any kind. The direct study of GRN is costly and requires much of experimental work. The mathematical models allow to study the general principles of functioning of GRN. Understanding of the structure of GRN and interrelation between elements of GRN is needed for biological engineering and, moreover, for medicine purposes ([1], [2]). The effective way to describe the evolution of GRN is to model them by systems of ordinary differential equations. These systems contain multiple parameters and for any type of interaction of elements of GRN, the collection of these parameters is different. The knowledge of attractors of systems modelling GRN is important for the purposes of understanding, control and maintaining GRN. The description of possible types of attractors is a task of current interest. In our talk, we consider three-dimensional models, which describe three-element GRN with inhibitory behavior. We have found that for certain inhibitory GRN the periodic regimes are possible. Our observations are summarized in the form of results of numerical experiments. The main conclusion is that for certain classes of inhibitory networks periodic regimes exist under certain conditions.

**Keywords:** Mathematical models, gene regulatory networks, attractors, periodic regimes

### 1.INTRODUCTION

Genetic regulatory network can be imagined as a collection of elements (genes), which collectively are responsible for functioning of an organism. Understanding of principles of organization and architecture of GRN is an important problem on the border of biology, genetics, medicine and mathematics. Experiments, which provide information for the study of GRN, are costly and in many cases impossible. Therefore, increases the role of modelling. Mathematical modelling of GRN is an intensively developing branch of modern mathematics and network theory. Mathematical models use different formalizations. Mathematical models, which employ the language of dynamical systems, are of exceptional efficiency since they deal with current and future states of a network. Let us briefly describe how continuous dynamical systems can be used for description of GRN.

Let  $x_i$  stand for a protein expression on gene  $i$ . Interrelation and self-organization in GRN is arranged following information encrypted in the regulatory matrix

$$W = \begin{pmatrix} w_{11} & w_{12} & \vdots & w_{1n} \\ w_{21} & w_{22} & \vdots & w_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ w_{n1} & w_{n2} & \vdots & w_{nn} \end{pmatrix} \quad (1)$$

The element  $w_{ij}$  shows how  $j$ -th gene influences  $i$ -th one. If  $w_{ij}$  is positive, the impact is called activation, if it is negative, it is repression, or, equivalently, inhibition, if zero, there is no relation. The diagonal elements  $w_{ii}$  can also be nonzero, we call this self-activation if  $w_{ii}$  is positive. The vector  $X(t)=(x_1(t), \dots, x_n(t))$  describes the state of a network at a time moment  $t$ . It is of special interest to know future states of a network. Another aspect of the problem is maintaining and control over a network. Our study relates to these important issues.

## 2. RESEARCH AND FINDINGS

We accept the mathematical model of GRN, which was proposed in multiple articles on the subject, for instance [1], [8]. This model uses systems of ordinary differential equations (ODE) of the form

$$\begin{cases} x_1' = \frac{1}{1 + e^{-\mu_1(w_{11}x_1 + \dots + w_{1n}x_n - \theta_1)}} - x_1, \\ \dots \quad \dots \quad \dots \\ x_n' = \frac{1}{1 + e^{-\mu_n(w_{n1}x_1 + \dots + w_{nn}x_n - \theta_n)}} - x_n, \end{cases} \quad (2)$$

where  $x_i(t)$  are dependent variables,  $w_{ij}$  are elements of the regulatory matrix  $W$ , and  $\mu_i, \theta_i$  are parameters. The vector  $X(t)=(x_1(t), \dots, x_n(t))$  represents a parametrically defined trajectory in a phase space  $R^n$ . This system is quasi-linear. The nonlinearity is of the form  $f(z)=1/(1+e^{-\mu z})$ , where  $f(z)$  is a sigmoidal function. Sigmoidal functions are monotonically increasing from zero to unity and have a single inflection point at  $z=0$ . There are many sigmoidal functions and every one can be incorporated in a mathematical model. By properties of continuous dynamical systems with smooth right hand sides, the behavior of  $X(t)$  is pre-defined, if the initial value  $X(t_0)$  is given. This does not exclude complicated behavior of the entire set of trajectories. Recall the famous Lorenz system, which is of that kind. One of the most important problems, concerning system (2), is the structure and properties of possible attractors. Attractors are subsets of the phase space, which accumulate nearby trajectories. System (2) is a special one. It is invariant with respect to the domain  $Q=\{0 < x_i < 1, i=1, \dots, n\}$ . This means that all trajectories that enter  $Q$ , cannot get out and must “live” there. The reason for this is that the vector field  $\{x_1', \dots, x_n'\}$ , defined by (2), is directed inward on the border of  $Q$ . This can be shown easily, taking into account that the range of values of a sigmoidal function is an open interval (0,1). The components of the vector  $\{x_1', \dots, x_n'\}$  are zeros on the hyperspaces, called nullclines and defined by the relations

$$\begin{cases} x_1 = \frac{1}{1 + e^{-\mu_1(w_{11}x_1 + \dots + w_{1n}x_n - \theta_1)}} \\ \dots \dots \dots \\ x_n = \frac{1}{1 + e^{-\mu_n(w_{n1}x_1 + \dots + w_{nn}x_n - \theta_n)}} \end{cases} \quad (3)$$

We have in mind the Lorenz system, which also possesses this property. The invariant set, however, is centred around the origin. The Lorenz system has a well-known attractor in the form of butterfly wings, for exceptional values of parameters. The standard critical point analysis has shown that the Lorenz system has exactly three critical points, none of which were attractive. It has not also a periodic trajectory. It has, however, chaotic attractor.

We consider also the three-dimensional system of the form (2). We focus on two remarkable cases.

Case 1. The regulatory matrix is

$$W = \begin{pmatrix} k & 0 & -1 \\ -1 & k & 0 \\ 0 & -1 & k \end{pmatrix}, \quad (4)$$

where  $k$  is a parameter. For  $k=0$  we have an inhibitory cycle [7], where  $x_1$  is repressed by  $x_3$ , which is repressed by  $x_2$ , which, in turn, is repressed by  $x_1$ . We made analysis of this case in the next section. More on inhibitory cycles and biooscillators can be found in [3-7].

Case 2. The regulatory matrix is

$$W = \begin{pmatrix} 0 & -k & 1 \\ 1 & 0 & -k \\ -k & 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (5)$$

For  $k=0$  we have an activation cycle. For  $k$  positive we made analysis in the next section.

### 3. RESULTS

**3.1. Analysis of case 1.** Our analysis uses construction of nullclines, standard analysis of critical points (equilibria), and numerical calculation of trajectories. Consider system (2), where  $n=3$ , the matrix  $W$  is given by (4),  $\mu_i=5$ ,  $\theta_i=(k-1)/2$ ,  $i=1,2,3$ . The choice of  $\theta_i$  ensures that the central point  $P=(0.5, 0.5, 0.5)$  is an equilibrium (all three nullclines intersect at  $P$ ). For  $k=0$  there is a single critical point at  $P$  and the characteristic values show that there is a stable focus, which is the only attractor. For  $k=0.01$  a single critical point is characterized by  $\lambda_{1,2} = -0.36 \pm 1.08 i$ ,  $\lambda_3 = -2.23$ . For  $k$  greater than approximately  $0.36$  and less than  $2$  the Hopf bifurcation occurs. The critical point  $P$  becomes unstable focus and a stable periodic trajectory emerges. For instance, for  $k=1$  the critical point  $P$  has the following characteristics  $\lambda_{1,2} = 0.87 \pm 1.08 i$ ,  $\lambda_3 = -1$ . The nullclines and the periodic trajectory with several other trajectories which go to the attractor, are depicted in Figure 1.

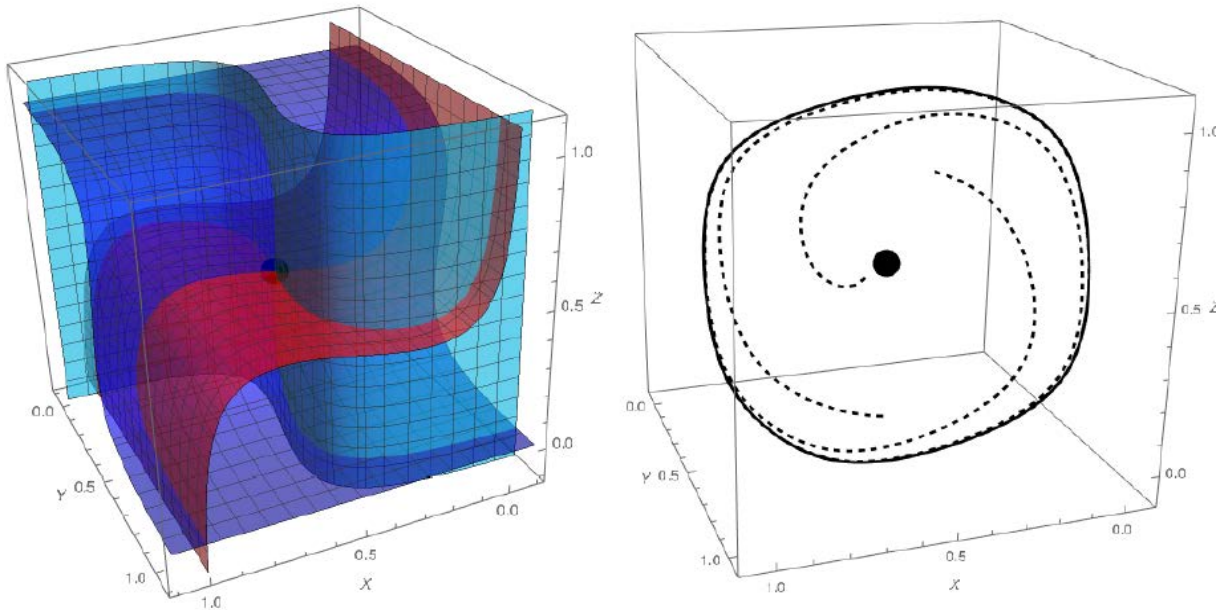


Figure 1.

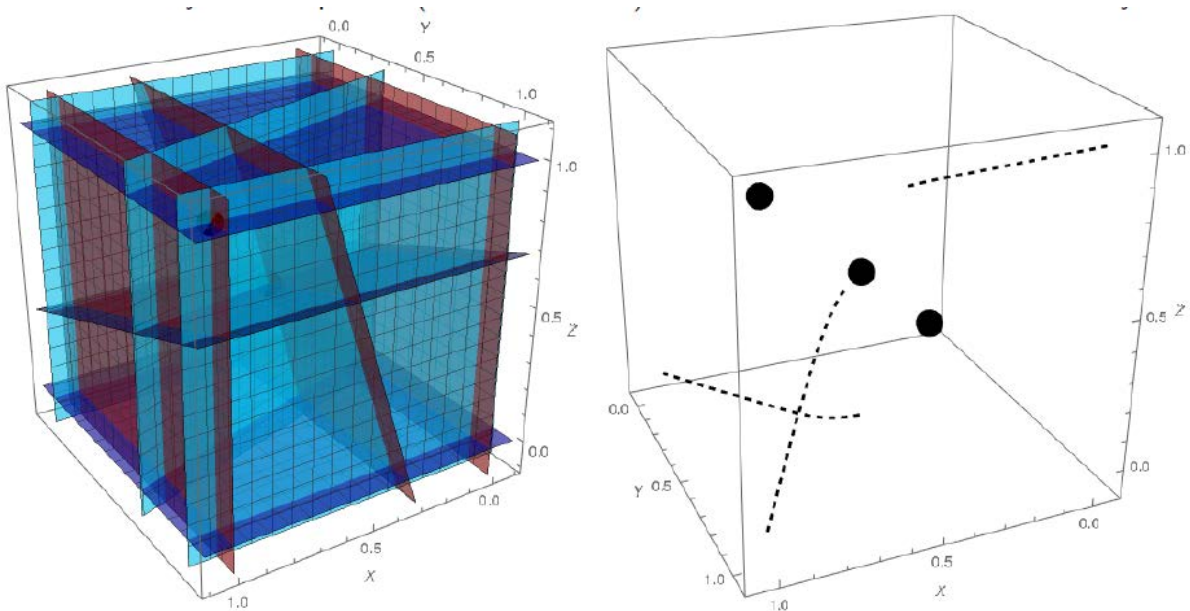


Figure 2.

Further increasing of  $k$  destroys a periodic trajectory, nullclines intersect in several points, as shown in Figure 2 for  $k=4$ .

**3.2. Analysis of case 2.** Consider system (2), where  $n=3$ , the matrix  $W$  is given by (5),  $\mu_i=5$ ,  $\theta_i=(1-k)/2$ ,  $i=1,2,3$ . The choice of  $\theta_i$  ensures that the central point  $P=(0.5, 0.5, 0.5)$  is an equilibrium (all three nullclines intersect at  $P$ ). For  $k$  in the interval  $(0, 1/5)$  the system has three critical points, which are located on the main diagonal. For instance, if  $k=0.01$ , there are critical points at  $c_1=(0.15,0.15,0.15)$ ,  $P=(0.5,0.5,0.5)$  and  $c_2=(0.84,0.84,0.84)$ . Two side points are fully attractive in the sense that they have two complex conjugate characteristic

numbers with negative real parts and a remaining real eigenvalue is negative. The middle critical point is attractive in the two-dimensional plane (the characteristic numbers are complex conjugate with a negative real part) and repelling in the third dimension (the real characteristic number is positive). Precise data for these critical points are: for  $c_1$ ,  $\lambda_{1,2} = -1.31 \pm 0.55 i$  and  $\lambda_3 = -0.36$ ; for  $P$ ,  $\lambda_{1,2} = -1.61 \pm 1.09 i$  and  $\lambda_3 = 0.23$ ; for  $c_2$ ,  $\lambda_{1,2} = -1.31 \pm 0.55 i$  and  $\lambda_3 = -0.36$ . The nullclines for these values of parameters and three critical points are depicted in Figure 3.

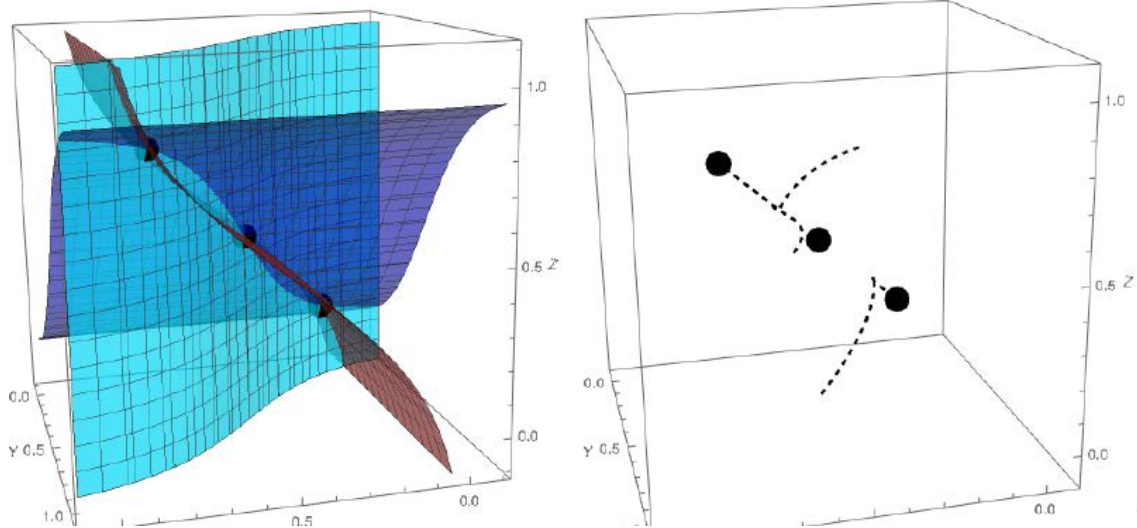


Figure 3.

The phase portrait undergoes bifurcations as the parameter  $k$  increases. For  $k$  in the interval  $(1/5, 13/5)$  there exists a single critical point  $P$ . For  $k=0.5$  it is fully attractive with the characteristic numbers  $\lambda_{1,2} = -1.31 \pm 1.62 i$  and  $\lambda_3 = -0.37$ . The nullclines and the critical point  $P$  together with some attracting trajectories are depicted in Figure 4.

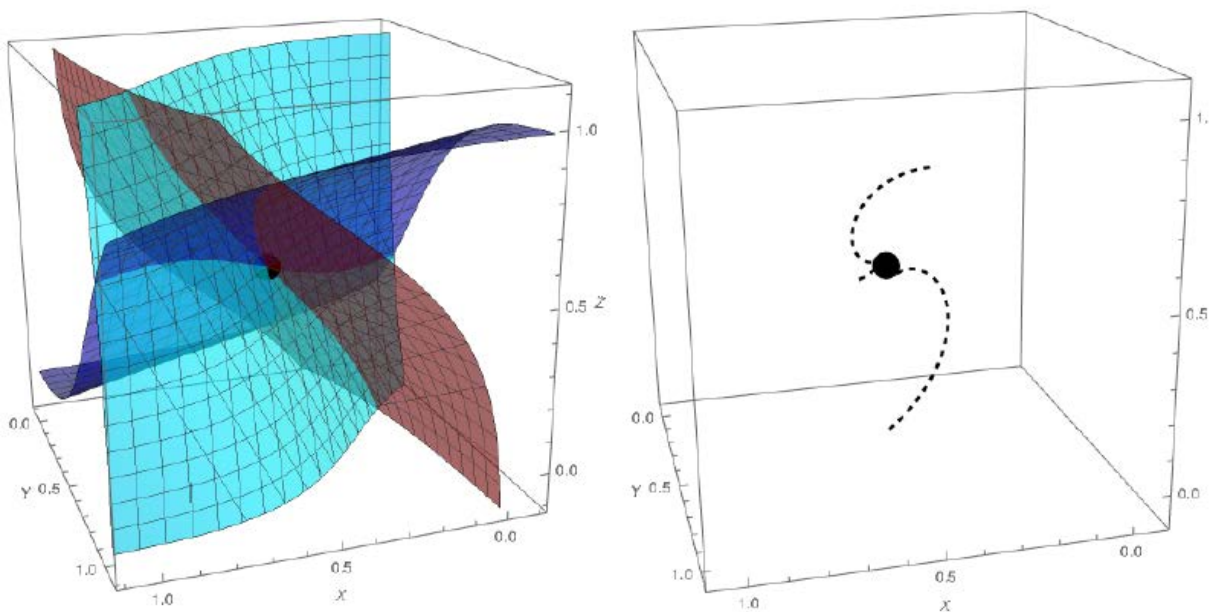


Figure 4.



At  $k=13/5$  the system suffers bifurcation of the Hopf type and a single critical point  $P$  changes its behavior and it is not attractive yet. For instance, for  $k=3$ , the characteristic numbers of  $P$  are  $\lambda_{1,2} = 0.25 \pm 4.33 i$  and  $\lambda_3 = -3.5$ . The new attractor emerges in the form of the stable periodic trajectory. It is depicted together with the nullclines and some attracting trajectories in Figure 5.

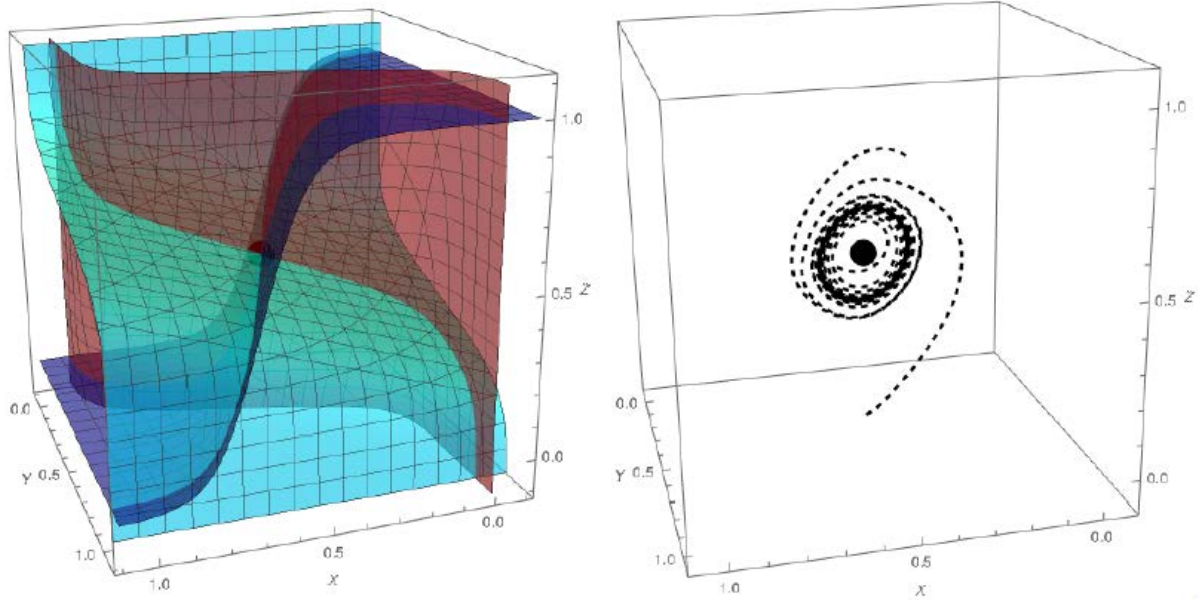


Figure 5.

This attractor continues to exist when values of  $k$  increase to at least 16, but it changes shape from smooth (circular) to angular. This is illustrated by Figure 6, where the attractors are visualized for  $k=3$  (left) and  $k=16$  (right).

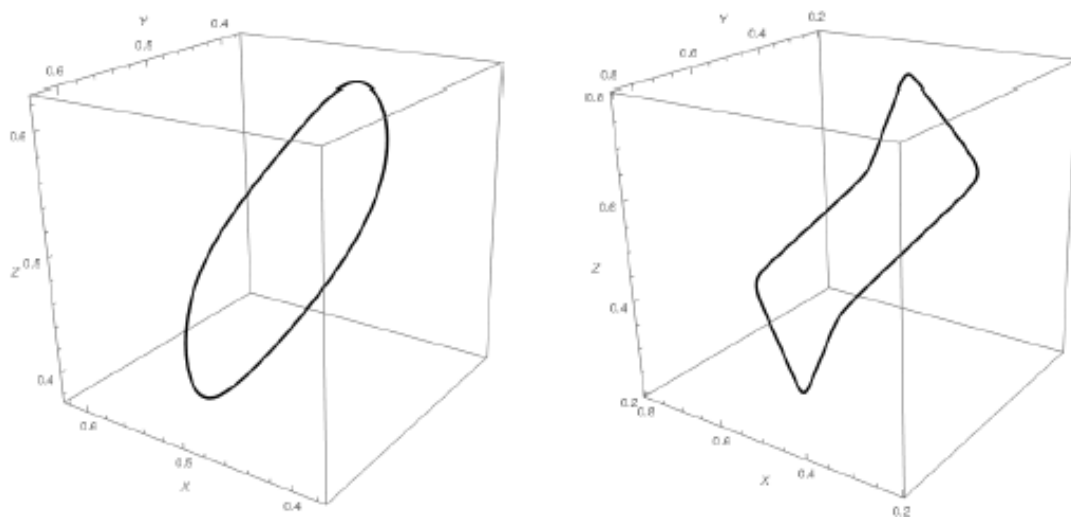


Figure 6.

#### 4.CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

We have found examples of three-element networks governed by systems of ordinary differential equations of the form (2), which have not equilibria but instead have attractors in the form of periodic solutions. Networks in these examples contain either inhibitory cycle or activatory one. They can be viewed for  $k=0$  in both cases. Under the increase of the parameter  $k$  mathematical models of the networks in both cases undergo bifurcations, which result in the change of attractors from stable equilibrium (equilibria) to the periodic trajectories. Therefore, certain classes of nonlinear biooscillators were described. The research can be continued in the following directions. **Direction 1.** Indicate possibly broad class of 3-dimensional networks associated with regulatory matrices containing either inhibition or activation cycles and possessing periodic attractors. **Direction 2.** Allow the parameter  $k$  be different in any row of the regulatory matrix. What happens to periodic attractors? **Direction 3.** What changes should be made for the regulatory matrices in cases 1 and/or 2 in order to obtain chaotic attractor instead of the periodic one.

#### BIBLIOGRAPHY

1. Le-Zhi Wang, Ri-Qi Su, Zi-Gang Huang, Xiao Wang, Wen-Xu Wang, Celso Grebogi and Ying-Cheng Lai (2016), A geometrical approach to control and controllability of nonlinear dynamical networks. Nature Communications, Volume 7, Article number: 11323.
2. Ranran Zhang, Mithun Vinod Shah, Jun Yang, Susan B. Nyland, Xin Liu, Jong K. Yun, Réka Albert and Thomas P. Loughran, Jr. (2008), Network model of survival signaling in large granular lymphocyte leukemia. PNAS, vol. 105, no. 42, 16308–16313 [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0806447105](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0806447105)
3. Christoph Kirst, Marc Timme and Demian Battaglia (2016), Dynamic information routing in complex networks. Nature Communications, Volume 7, Article number 11061. DOI: 10.1038/ncomms11061 |[www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications)
4. Frank C. Hoppensteadt (1979), Computer studies of nonlinear oscillators. In: Nonlinear Oscillations in Biology. Lectures in Applied Mathematics, Vol. 17 (1979), Ed. F. Hoppensteadt, 131-139.
5. Elowitz MB, Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. Nature. 2000 Jan 20;403(6767):335-8. doi: 10.1038/35002125. PMID: 10659856.
6. Oliver Purcell, N. Savery, M. di Bernardo (2010), A comparative analysis of synthetic genetic oscillators. Journal of The Royal Society Interface, Corpus ID: 8714417, DOI:10.1098/rsif.2010.0183
7. Hellen EH, Volkov E, Kurths J, Dana SK (2011), An Electronic Analog of Synthetic Genetic Networks. PLoS ONE 6(8): e23286. doi:10.1371/journal.pone.0023286
8. C. Furusawa, K. Kaneko (2008), A generic mechanism for adaptive growth rate regulation. PLoS Computational Biology. 4 (1), e3:0035-0042, DOI: 10.1371/journal.pcbi.0040003



**MILK ADULTERATION: A SERIOUS HEALTH ISSUE OF SOUTH ASIAN COUNTRIES**

**Dr. Muhammad Nadeem (Presenting Author)**

Department of Dairy Technology, University of Veterinary and Animal Sciences Lahore, Pakistan

**Dr. Rahman Ullah**

Department of Animal and Poultry Production, Gomal University, Dera Ismail Khan, Pakistan E-

**Dr. Muhammad Imran**

Department of Food Science, Faculty of Life Sciences, Government College University Faisalabad, Pakistan

**ABSTRACT**

Milk is an excellent source of high biological value proteins, omega-3 fatty acids, conjugated linoleic acid, vitamins and several bioactive compounds. Milk adulteration is a serious issue of South Asian Countries, adulteration practices are adopted according to the need and testing practices performed to check the presence of adulterants in milk. Milk is usually adulterated with urea, caustic soda, sugar, starch, salt, skim milk powder, whey powder, sorbitol, detergents, formaldehyde, benzoic acid, boric acid, vegetable fats and oils. Presence of adulterants in milk lead to lower the shelf life of value added dairy products but also pose serious health concerns to the consumers. Therefore, shelf life of Pasteurized and Ultra-High Temperature Treated Milk in these countries is lesser than other nations. It has been found that most of the milk is adulterated throughout the milk value chain i.e. from producer to the consumers and all the stakeholders add their share of adulteration in one or the other way, synthetic or fabricated milk has also been found in the retail shops. However, Milk Men and Bulk Milk Suppliers of Big Cities are the major players of adulteration practices. On the basis of price, milk is classified into various categories and different prices are offered to the consumers. At consumer level, adulterated milk is used for fulfilling all purposes of the domestic and children needs. Consuming adulterated milk may lead to several diseases such as diarrhea, vomiting in infants and school children. It is usually perceived that health cost of children is more in those areas where adulterated milk is consumed.

**Keywords:** Milk Adulteration, Health Concerns,

**KIRKLARELİ'NDE 14-18 YAŞ ARASI GRUPTA SU KULLANIM DAVRANIŞI**  
**WATER USAGE BEHAVİOR İN THE 14-18 AGE GROUP İN KIRKLARELİ**

**Prof. Dr. Faruk YORULMAZ**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Edirne,  
ORCID NO: [0000-0002-3826-2984](https://orcid.org/0000-0002-3826-2984)

(Sorumlu yazar)

**Arş. Gör. Dr. Berna Büşra ERGİN**

Araştırma Görevlisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Edirne,

ORCID NO: [0000-0002-8661-725X](https://orcid.org/0000-0002-8661-725X)

**Arş. Gör. Dr. Yusuf ERGİN**

Araştırma Görevlisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Edirne,

ORCID NO: [0000-0003-4426-1846](https://orcid.org/0000-0003-4426-1846)

**Arş. Gör. Dr. Elif Sultan BOLAÇ**

Araştırma Görevlisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Edirne,

ORCID NO: [0000-0003-1001-6404](https://orcid.org/0000-0003-1001-6404)

**Arş. Gör. Dr. Fulya Özder TAŞ**

Araştırma Görevlisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Edirne,

ORCID NO: [0000-0002-7809-7944](https://orcid.org/0000-0002-7809-7944)

**ÖZET**

Su sıkıntısı ve kuraklık tehdidinin arttığı günümüzde temiz, güvenli suya ulaşım büyük önem taşımaktadır. Çalışmada, lise çağındaki gençlerin su kullanım durumlarının ve sorunları bazı sosyodemografik verilerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma Kırklareli iline bağlı 2 ilçede Mart 2019'da yapılan tanımlayıcı, kesitsel tipte bir çalışmadır. Çalışmaya Lüleburgaz Lisesi'nde çalışmayı kabul eden 468 öğrenci katılmıştır. Veriler 24 sorudan oluşan bir anket ile yüz yüze toplanmış ve SPSS (v22.0) programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Çalışma grubumuz 14-18 yaş aralığında 468 öğrenciden oluşmaktadır. Bunların %89,5'u (419) Lüleburgaz ve %7,7(36) Babaeski ilçelerinde yaşamaktadır. Çalışmada kullanılan su türü %94(438) oranında musluktan geldiği biçimiyle şebeke suyu olarak bulunurken kullanılan içme suyu türünde bu oran %34'te(157) kalmıştır. Şebeke suyunun içilmeme sebebi olarak en çok (%74,2-170) suyun kirli ve zararlı olduğu yanıtı verilirken; içme suyunun güvenilir olduğunu düşünen kişi oranı %65,4 (303) tür. İçme suyundaki en önemli problem olarak %53,9(226) suyun kirli ve güvenli olmaması olarak belirtirken, %16,5(69) tadı ve kokusunun kötü olmasını %10,5'i(44) kireçli olmasını belirtmiştir. %11,5'i diş fırçalarken musluğu açık bırakma davranışı gösterdiğini belirtmiştir. Damacana veya şişelerde satılan içme sularını kullanım toplamda %39,6 oranındadır. Duşta kalma süresi ortanca değeri 30dk ve günlük içilen su miktarı ortanca değeri 8 bardak olarak bildirilmiştir. Çalışmada erkeklerin günde içtikleri su miktarı kadınlardan fazlaydı (p<0.001). Kadınların duşta kalma süresi erkeklere göre daha fazlaydı (p<0.001).

Çalışmada içme suyu olarak kullanıcılar daha çok şişelenmiş su ve arıtma cihazından geçirilmiş şebeke suyunu kullandıklarını, içme suyu olarak kirli olarak düşündükleri için şebeke suyuna güvenmediklerini bildirmişlerdir. Bu nedenle şebeke suyunun temiz ve ucuz biçimde temini, bununla birlikte suyun israf edilmemesi büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Su, Lise öğrencileri, Çevre sağlığı

### ABSTRACT

Access to clean, safe water is of great importance in today's world, where the threat of water shortage and drought is increasing. It was aimed to evaluate relationship between water usage status and some sociodemographic data in high school youth.

This is a descriptive, cross-sectional study conducted in March 2019 in 2 districts of Kırklareli province. 468 students who agreed to participate at Lüleburgaz High School were included. It was collected face to face with a questionnaire consisting of 24 questions and analyzed using the SPSS (v22.0) program.

Our study group consists of 468 students between the ages of 14-18. 89.5% live in Lüleburgaz. While 94% of water used was found as mains water as it flowed from the tap, this rate remained at 34% in the type of drinking water used. The most common reason for not drinking mains water (17%) is that water is dirty and harmful; People thinking drinking water is safe was 65.4%. 53.9% stated that water is dirty and unsafe as the most important problem in drinking water. 11.5% stated they had behavior of leaving tap open while brushing teeth. Usage of drinking water sold in carboys or bottles was 39.6%. The median value of staying in shower was 30 minutes and median for daily drinking water was 8 glasses. The amount of water consumed by men per day was higher than women ( $p<0.001$ ). The duration of staying in the shower for women was longer than men ( $p<0.001$ ).

In the study, users reported mostly used bottled water and tap water as drinking water, and they did not trust tap water because they thought it was dirty as drinking water. For this reason, it is of great importance to supply the mains water in a clean and cheap way and not to waste water.

**Keywords:** Water, High school students, Environmental health

## KANSER İLAÇLARINDAKİ KİMYASALLA İLGİLİ TOKSİKOLOJİK TAHMİN ALGORİTMASI

**Nazan DEMİR**

Prof. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

**Yaşar DEMİR**

Prof. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

**Meryem UÇKAYA**

Öğr. Gör., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı,  
(Sorumlu Yazar)

**Sıla DAŞDEMİR**

Yüksek Lisans Öğrencisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

### ÖZET

20. yüzyılda kanser tedavisi ile ilgili çalışmalarda büyük gelişmeler yaşandı. Bu gelişmelerle birlikte tek başına veya başka tedavilerle birlikte uygulanan yöntemler sayesinde her geçen gün daha fazla hasta tedavi edilebilmektedir. Günümüzde kanser tedavisi denince akla ilk olarak kemoterapi gelmektedir. Kemoterapi, kanseri direkt olarak iyileştirmek için kullanılan ilaçların uygulandığı yöntemdir. Bu yöntemde hedef hızlı büyüyen ve çoğalan kanser hücrelerini yok etmek veya hücrelerin büyümelerini kontrol altına almaktır. Kemoterapi, kanseri tamamen yok etmek veya kanserin nüksetme riskini azaltmak veya büyümesini durdurmak ya da yavaşlatmak için uygulanabilir. Kemoterapi tedavisinde birçok ilaç çeşidi kullanılmaktadır. Ayrıca özellikle meme ve prostat kanserlerinde hormonların seviyelerini azaltarak veya kanser hücreleri tarafından kullanılmalarını engelleyerek, çoğunlukla bir müddet için hormona duyarlı tümörlerin küçülmesini veya büyümelerinin yavaşlamasını sağlamaktadır (1, 2). Kanser iyileştirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem de hedefe yönelik uygulanan akıllı ilaç tedavileridir. Bu tedaviler, kanserin gelişmesini ve yaşamasını sağlayan belli genleri, proteinleri veya dokuları hedef alan bir tedavi yöntemleridir. Bu ilaçlar, kansere özgü olan zayıf noktaları hedef alırlar ve böylelikle kanser hücrelerinin çoğalması durdurulur veya büyümeleri yavaşlatılırken normal hücreler çok daha az zarar görür. Bu yöntemde kullanılan ilaçlar ise küçük molekül ilaçlar, monoklonal antikorlar ve antikor-ilaç konjugatlarıdır (3, 4).

Çalışmanın amacı, kanser tedavi ilaçlarında kullanılan kimyasalların kanserli hücrelerdeki reseptörler ve enzimlerle nasıl etkileştiğini anlamak için Grup Teorisini kullanıldı. Grup teorisi molekülün geometrik yapısı hakkında bilgi verdiği için bu etkileşimin Anahtar-Kilit Modeline göre mi yoksa Etkileşme Sonucu Uygunluk Modeline göre mi olduğunun anlaşılmasını sağladı.

Çalışmada piyasadaki kanser ilaçlarında kullanılan kimyasalların molekül modellemesi yapıldıktan sonra bu maddelerin toksik etkileri incelenirken tahminde bulunmak amacıyla grup teorisi ve fonksiyonlar teorisini kapsayan yaklaşım kullanıldı (5). Buna göre; piyasada kullanılan kanser ilaçlarındaki kimyasalların molekül grupları ve isimleri belirlendi. ChemDraw 19.0 ve Chem3D 19.0 programları kullanılarak belirlenen kimyasalların 2D ve 3D moleküler formülleri çizildi, çizilen 3D formülleri \*.GJG uzantılı modellere dönüştürüldü. Bu kimyasalların Nokta Grupları belirlendi ve ilgili kimyasalların toksik olup olmadıkları yorumlandı ve bu kimyasalların bilgilerinin yer aldığı bir program algoritması oluşturuldu.

Sonuç olarak, piyasada kullanılan kanser ilaçlarındaki kimyasal maddelerin moleküler formülleri ve nokta grupları çizilerek grup teorisine göre hangi grupta yer aldıkları belirlendi. Bu kimyasallar standart alınarak yeni kanser ilaç kimyasallarını deney hayvanları ve insanlar üzerinde kullanmadan önce toksik olup olmadıklarını belirlemek için bir program oluşturuldu. Bu program, bilgisayar destekli bir tahmin algoritmasıdır. Bu yöntem sayesinde araştırmacılar geliştirilen bu kanserli ilaç programını hem kolaylıkla uygulayabilecekler, hem zaman tasarrufu sağlayabilecek hem de ekonomik olarak daha az ödenekle çalışmalarını gerçekleştirebilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Psikedelik madde, toksikoloji, molekül modelleme, nokta yapısı.

### ABSTRACT

In the 20th century, there have been great developments in the studies on cancer treatment. With these developments, more and more patients can be treated every day thanks to the methods applied alone or in combination with other treatments. Today, when it comes to cancer treatment, the first thing that comes to mind is chemotherapy. Chemotherapy is the method in which drugs used to cure cancer directly are applied. In this method, the goal is to destroy rapidly growing and proliferating cancer cells or to control the growth of the cells. Chemotherapy can be administered to completely destroy the cancer or to reduce the risk of the cancer returning or to stop or slow its growth. Many types of drugs are used in chemotherapy treatment. In addition, chemotherapy, especially in breast and prostate cancers, reduces the levels of hormones or prevents them from being used by cancer cells, thereby reducing hormone-sensitive tumors for a while or slowing their growth (1, 2). Another method used in the treatment of cancer is targeted smart drug treatments. These treatments are treatments that target certain genes, proteins or tissues that allow cancer to develop and survive. These drugs target cancer-specific vulnerabilities so that cancer cells are stopped from multiplying or their growth is slowed while normal cells are damaged much less. The drugs used in this method are small molecule drugs, monoclonal antibodies and antibody-drug conjugates (3, 4).

The aim of the study is to use Group Theory to understand how chemicals used in cancer treatment drugs interact with receptors and enzymes in cancer cells. Since group theory gives information about the geometric structure of the molecule, it enables to understand whether this interaction is according to the Key-Lock Model or the Interaction Result Fit Model.

In the study, after molecular modeling of the chemicals used in cancer drugs on the market, an approach including group theory and theory of functions was used to make predictions while examining the toxic effects of these substances (5). According to this; Molecular groups and names of chemicals in cancer drugs used in the market were determined. 2D and 3D molecular formulas of the determined chemicals were drawn using ChemDraw 19.0 and Chem3D 19.0 programs, and the drawn 3D formulas were converted into models with \*.GJG extension. Point Groups of these chemicals were determined, and whether the related chemicals were toxic or not was interpreted, and a program algorithm was created with the information of these chemicals.

As a result, molecular formulas and point groups of chemical substances in cancer drugs used in the market were drawn to determine which group they belong to according to group theory. By taking these chemicals as a standard, a program was created to determine whether new cancer drug chemicals are toxic before using them on experimental animals and humans. This program is a computer aided prediction algorithm. Thanks to this method, researchers will be

able to easily implement this developed cancer drug program, save time, and carry out studies with less financial funds.

**Kaynaklar**

- 1) Dickens, E.; Ahmed, S. The principles of cancer treatment by chemotherapy. In: Sweetland H, ed. Surgery (Oxford). Elsevier Ltd; **2018**.
- 2) National Cancer Institute. Chemotherapy to treat cancer. Posted April 29, 2015.
- 3) Imai, K.; Takaoka, A. *Nat Rev Cancer*. **2006**.
- 4) Vezina, H.E.; Cotreau, M.; Han, T.H.; Gupta. M. *J Clin Pharmacol*. **2017**.
- 5) Uckaya, M.; Uckaya, F.; Demir, N.; Demir, Y. *Int. J. Pharmaceutics*, **2016**.

COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE BİTKİSEL TEDAVİLER

HERBAL TREATMENTS IN THE COVID-19 PANDEMIC PROCESS

**Tuba MERT GONENC<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>İzmir Katip Celebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, İzmir, Turkey

**Soodabeh DAVARAN<sup>2,3</sup>**

<sup>2</sup>Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center of Nanobiotechnology & Functional Nanosystems, Drohobych, Ukraine, Baku, Azerbaijan

<sup>3</sup>Health innovation & acceleration center, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran

**Rovshan KHALILOV<sup>4,5</sup>**

<sup>4</sup>Department of Biophysics & Biochemistry, Baku State University, Baku, Azerbaijan

<sup>5</sup>Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center of Nanobiotechnology & Functional Nanosystems, Drohobych, Ukraine, Baku, Azerbaijan

**Aziz EFTEKHARI<sup>3,5</sup>**

<sup>3</sup>Health innovation & acceleration center, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran  
<sup>5</sup>Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center of Nanobiotechnology & Functional Nanosystems, Drohobych, Ukraine, Baku, Azerbaijan

**Canan SEVİMLİ-GUR<sup>6</sup>**

<sup>6</sup>İzmir Katip Celebi University, Faculty of Pharmacy, Basic Pharmacy Sciences, İzmir, Turkey

**Mutlu DİLSİZ AYTEMİR<sup>7,8</sup>**

<sup>7</sup>İzmir Katip Celebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, İzmir, Turkey

<sup>8</sup>Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey

[Orcid ID: 0000-0002-1433-0356](https://orcid.org/0000-0002-1433-0356)

(Sorumlu Yazar, Correspondence)

**ÖZET**

Salgından minimum düzeyde çıkabilmek için aşılarda ve sentetik ilaçlar dışında farklı yöntemlere ihtiyaç duyduğumuz için COVID-19'a karşı tedavi edici özelliği olan her türlü bileşenin araştırılması çok önemlidir. Bu noktada en eski ve yaygın alternatif yöntemler olan bitkisel tedaviler devreye girmektedir. Koronavirüs veya diğer enfeksiyonların tedavisinde bitkisel ilaçların kullanılması bu açılardan elzemdir. Sentetik bile olsa ilaçların %40'ı doğrudan veya dolaylı olarak bitkisel bileşenlerden oluşmaktadır.

**Meyan Kökü (*Glycyrrhiza glabra*):** COVID-19'un viral ailesinden olan SARS salgını sırasında yapılan araştırmalar meyan kökü kullanan bireylerin enfeksiyon yaşamadığını ortaya koymuştur.



**Güney Afrika Sardunyası (*Pelargonium sidoides*):** Söz konusu Umcka özü, bakteriyel veya viral enfeksiyonların solunum yollarının mukozal yapısına yapışmasını engeller.

**Duvar Sarmaşığı (*Hedera helix*):** Mukolitik balgam söktürücü etkisi, saponinler  $\alpha$ -heder ve hederaside C'nin bir sonucu olarak dolaylı  $\beta$ -2 adrenerjik etkisine dayanır.

**Peygamber Süpürgesi (*Artemisia annua*):** Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklara karşı kullanılan klorokinler, Cinchona pubescens'ten sentezlenen ve COVID-19 için test edilen antimalaryal ilaçlardır.

**Ekinezya (*Echinacea purpurea*):** Alkilamidler, kafeik asit türevleri ve polisakkaritler bitkinin önemli bileşenleridir. Alkilamidlerin immünomodülatör aktivitede rol oynadığı gösterilmiştir.

**Havlıcan (*Alpinia officinarum*):** *Alpinia officinarum* ve *Zingiber officinale* Roscoe (zencefil), rizomları baharat olarak kullanılan *Zingiberaceae* familyasına ait aromatik bitkilerdir. SARS-CoV-2 virüsünün hayatta kalması ve replikasyonunun önlenmesi için özellikle etkili olduğu gösterilmiştir.

**Kara Mürver (*Sambucus nigra*):** Mürver meyveleri ve çiçekleri flavonoller (örn. Kampferol, kersetin, izoramnetin ve türevleri), proantosiyanidinler ve fenolik asitler (örn. klorojenik, nöro-klorojenik veya kripto-klorojenik asit) bakımından zengindir.

COVID-19 tedavisinde bitkisel formüller hakkında henüz detaylı bir araştırma yapılmamıştır. Pandemi ile mücadele için geleneksel tıp uygulamalarının yanı sıra bitkisel tedaviler üzerinde de çalışmak, salgından kurtulmak ya da en azından hastalıkla mücadele etmek gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Bitkisel tedaviler, Pandemi, Meyan Kökü (*Glycyrrhiza glabra*)

## ABSTRACT

It is very important to investigate all kinds of components having therapeutic properties against COVID-19 as we need different methods beside vaccines and synthetic drugs in order to get out of the epidemic with minimum damage. At this point, herbal treatments, which are the oldest and the most common alternative methods, come into play. The use of herbal medicines in the treatment of coronavirus or other infections is essential in these respects. Since 40% of the drugs, whether they are synthetic, are directly or indirectly composed of herbal components.

**Licorice Root (*Glycyrrhiza glabra*):** During the SARS epidemic, which is a member of the same viral family with COVID-19, researchers have revealed that individuals using licorice root do not affected by the infection.

**South African Geranium (*Pelargonium sidoides*):** Umcka extract prevents bacterial or viral infections from adhering to mucosal structure of the respiratory tract.

**Wall Ivy (*Hedera helix*):** Its mucolytic expectorant effect is based on indirect  $\beta$ -2 adrenergic action as a result of saponins  $\alpha$ -heder and hederaside C.

**Prophet's Broom (*Artemisia annua*):** Chloroquines which are used against autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, are antimalarial drugs synthesized from the Cinchona pubescens and tested for COVID-19.

**Echinacea (*Echinacea purpurea*):** Alkylamides, caffeic acid derivatives and polysaccharides are important components of this plant. It was shown that alkylamides has a role on immunomodulatory activity.

**Galangal (*Alpinia officinarum*):** Both *Alpinia officinarum* and *Zingiber officinale* Roscoe (ginger) are aromatic plants and belong to *Zingiberaceae* family, whose rhizomes are used as spice. It has been shown to be particularly effective for the survival and prevention of replication of SARS-CoV-2 virus.

**Black Elderberry (*Sambucus nigra*):** Elderberry (*Sambucus nigra*) fruits and flowers are rich in flavonols (e.g. Kempferol, quercetin, isoramnetine and derivatives), proanthocyanidins and phenolic acids (e.g. chlorogenic, neuro-chlorogenic or crypto-chlorogenic acid). There has been no detailed research yet on the herbal formulas in the treatment of COVID-19. In order to combat the pandemic, it is necessary to work on herbal therapies as well as conventional medicine applications to get rid of the epidemic or at least fight the disease.

**Keywords:** COVID-19, Herbal treatments, Pandemic, Licorice Root (*Glycyrrhiza glabra*)

**ORGANOFLUORINE DERIVATIVES OF LUCENSOMYCIN: DESIGN,  
SYNTHESIS, PHARMOCOLOGICAL PROPERTIES, ANTIFUNGAL ACTIVITY,  
AND DEVELOPMENT  
OF INTELLECTUAL AUTOMATED INFORMATION SYSTEM**

**Valery V. Belakhov<sup>1\*</sup>**  
**Tamara B. Chistyakova<sup>2</sup>**  
**Igor A. Smirnov<sup>2</sup>**

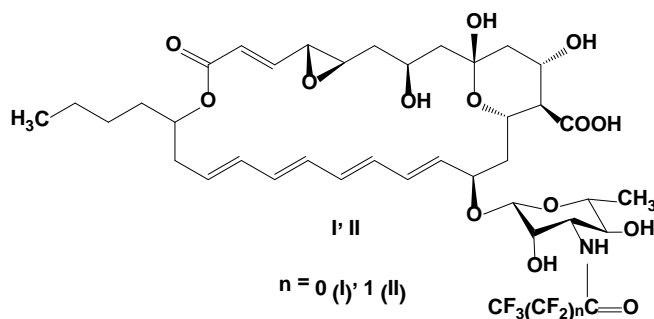
<sup>1</sup>*Schulich Faculty of Chemistry, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel*

<sup>2</sup>*Department of Computer-Aided Design and Control Systems, Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University), Saint Petersburg, Russia*

Tetraene macrolide antibiotics form a numerous group of antifungal drugs (more than 50 of the known representatives). Nystatin and pimaricin are antimycotics widely applied in medical practice for treatment of many clinical forms of candidiasis. Lucensomycin is a member of the group of tetraene macrolide antibiotics was prepared via the microbiological synthesis by *Streptomyces lucensis* as the producer; its structure as well as physical, chemical and medicobiological properties have been studied in detail. In contrast to nystatin and pimaricin, lucensomycin has not been applied in the mycosis therapy due to the high toxicity. However, even in the cases of nystatin and pimaricin, and others polyene macrolide antibiotics (PMA) the relatively high toxicity (mainly nephrotoxicity), low solubility in water, and the reduced activity against pathogenic fungi limit their systemic application in the medical practice.

Chemical modification of polyene macrolide antibiotics is known to afford less toxic derivatives with improved chemotherapeutical properties and extended range of biological activity. We have recently synthesized the low-toxic hydrophosphoryl, *N*-benzyl, and dialkyl(aryl)amidophosphate derivatives of lucensomycin which possessing high antifungal activity. Extending the studies on chemical modification of lucensomycin and searching for its new semi-synthetic derivatives, we investigated the interaction of lucensomycin with organofluorine anhydrides.

It was established that chemical modification of lucensomycin with trifluoroacetic and perfluoropropionic anhydrides lead to the formation of the corresponding *N*-perfluoroacetyl derivatives (**I**, **II**) of this tetraene macrolide antibiotic.



The pharmacology assays have revealed that the acute toxicity (LD<sub>50</sub>) of organofluorine derivatives of lucensomycin derivatives was five times lower than that of the starting antibiotics ranging from 215 to 225 mg/kg (mice, intraperitoneal administration). The biological tests showed that organofluorine derivatives of lucensomycin indicated high antifungal activity towards 11 test cultures of *Candida* yeast-like fungi. The biological tests showed that derivatives had the highest antifungal activity, and minimum fungistatic concentrations were in range from 3.12 to 25.0 (µg/mL).

Different types of information systems have been applied for efficient synthesis and production of the drug preparations to be used in diseases diagnostics and treatment. The Intellectual Automated Information System for optimal choice of the conditions for rational design, synthesis and using in medical practice of novel derivatives of PMA was developed.

**BELL'S PALSY AFTER FIRST DOSE OF mRNA SARS-COV-2 VACCINATION: A  
CASE REPORT**

**Cuma UZ,MD**

Physical Therapy and Rehabilitation,Kırıkkale High Specialized Hospital, Kırıkkale,Turkey

ORCID NO: 0000-0001-5277-0101

**ABSTRACT:**

As of June 15, 2021, 176 million Covid-19 cases have been detected in the world, and over 3 million 800 thousand deaths have been reported. A total of 2 billion 300 thousand doses of vaccine have been administered. Due to the decrease in the number of cases and deaths in countries where vaccination is high, we can say that vaccines are the most important weapon in our hands to end the pandemic. Various adverse events have been reported with the increase in vaccinations. Bells palsy is one of these adverse events. Idiopathic facial paralysis is a unilateral facial nerve palsy, also known as Bell's palsy, in which there are infections, cold exposure, tumors, and autoimmune causes in etiology. Bells palsy is the most common facial nerve dysfunction and its incidence is 11-40/1000.

In this article, we aim to present a case of Bell's palsy that developed 36 hours after the first dose of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccine in a 55-year-old male patient without any other disease. After mRNA vaccines with published phase-3 data, 7 cases of facial paralysis were observed in the vaccine group, while 1 case of facial paralysis was observed in the placebo group. Surveillance studies to be carried out with the increase in vaccine application in the world will provide more detailed information on whether there is a relationship between facial paralysis cases and mRNA vaccines and their etiopathogenesis

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19,Bell's Palsy,Facial paralysis,mRNA

**ÖZET:**

15 haziran 2021 itibariyle dünyada 176 milyon Covid-19 vakası saptanmış 3 milyon 800 binin üzerinde ölüm raporlanmıştır. Toplam 2 milyar 300 bin doz aşı uygulanmıştır. Aşılanmanın yüksek olduğu ülkelerde vaka ve ölüm sayılarındaki düşüş sebebiyle aşılamanın sonlandırmada elimizdeki en önemli silahlar olduğunu söyleyebiliriz.Aşılamaların artmasıyla çeşitli advers olaylar bildirilmiştir.Bells palsy bu advers olaylardan biridir. İdiopatik fasiyal paralizi etyolojide enfeksiyonlar,soğuğa maruziyet,tümör,otoimmün nedenlerin olduğu Bell's palsy olarak bilinen fasiyal sinirin tek taraflı paralizisidir. Bells palsy en sık görülen fasiyal sinir disfonksiyonu olup görülme sıklığı 11-40/1000'dir.

Etkinlik ve güvenlik verileri yayınlanan ve dünyada yaygın olarak yapılan mRNA aşılarıyla birlikte nadirde olsa Bell's palsy olguları görülmüştür.Bu yazımızda ek hastalığı olmayan 55 yaşında erkek hastada BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) aşısının ilk doz uygulamasından 36 saat

sonra gelişen Bell's palsy olgusunu sunmayı amaçlıyoruz. Faz-3 verileri yayınlanan mRNA aşıları sonrası aşı grubunda 7 adet fasiyal paralizi olgusu görülürken plasebo grubunda 1 adet fasiyal paralizi olgusu görülmüştür. Aşı uygulamasının dünyada artmasıyla birlikte yapılacak sürveyans çalışmaları fasiyal paralizi olgularıyla mRNA aşıları arasında ilişki olup olmadığı ve etiopatogeneze yönelik daha detaylı bilgiler sağlayacaktır

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2, COVID-19, Bell's Palsy, Fasiyal paralizi, mRNA

**COVID-19 SALGIN DÖNEMİNDE SAĞLIKLI YAŞAM BİÇİMİ  
DAVRANIŞLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE BAĞIŞIKLIĞIN GÜÇLENDİRİLMESİ**

**Yasemin ÖZYER**

Öğr. Gör. Dr., Sinop Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

Orcid no: 0000-0001-8498-2408

**ÖZET**

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), dünya genelinde, toplumların tüm kesiminde, günlük yaşamın birçok alanında dramatik değişikliklere neden olmuştur. Koronavirüsler (CoV'ler), farklı canlı türlerini enfekte eden, insan sağlığı için küresel bir tehdit oluşturan geniş bir RNA virüs ailesini temsil etmektedir. CoV'ler bağışıklık sistemi üzerinde farklı etkilere ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olabilir. Bu süreçte bağışıklık sistemini güçlendirmek için yapılan uygulamalar, hastalığın şiddetinin azaltılması açısından önemlidir. İzolasyon önlemleri, fiziksel mesafe, maske, kişisel hijyen uygulamaları, el yıkama, aşılama yapılan halk sağlığı uygulamaları arasındadır.

Araştırmalar, bağışıklık sistemi zayıf olan, COVID-19'u geçiren bireylerin daha şiddetli hastalığı geçirdiğini, mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir. Yapılan yaşam tarzı değişiklikleri, hastalığın gidişatı üzerinde önemli etkiye sahiptir. Ayrıca, uygun yaşam tarzı değişikliklerinin benimsenmesi bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde, COVID-19 vaka oranlarının azaltılmasında önemini korumaktadır. İnsanlarda, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi; fiziksel aktivite, beslenme vb. gibi sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını içerir. Bu durum, COVID-19 hastalık sürecinin gidişatını iyileştirebilir. Bu derleme, COVID-19 dahil olmak üzere viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık sisteminin önemini ve yaşam tarzı ve sağlıklı yaşam tarzı uygulamalarının enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemini güçlendirebileceğine dair uygulamaları içerir. Bu nedenle, COVID-19'un yönetiminde dikkate alınması gereken konulardan en önemlisi sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları, Bağışıklık Sistemi

**DEVELOPING HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS AND STRENGTHENING  
IMMUNITY DURING COVID-19 PANDEMIC PROCESS**

**ABSTRACT**

Coronavirus disease (COVID-19) has caused dramatic changes in many aspects of daily life globally, in all segments of the society. Coronaviruses (CoVs) represent a broad RNA virus family which infects different types of living beings and which creates a global threat for human



health. CoVs may cause different effects on the immune system and weaken the immune system. In this process, practices to strengthen the immune system are important in terms of decreasing the severity of the disease. Isolation measures, physical distance, mask, personal hygiene, hand washing and vaccination are among the public health practices applied.

Researches conducted have shown that individuals with weak immunity have a more severe course of COVID-19 and that mortality and morbidity rates are high. Changes in lifestyle have an important effect on the course of the disease. In addition, adapting suitable life style changes remains important in strengthening the immune system and decreasing COVID-19 case rates. In humans, strengthening the immune system includes healthy lifestyle behaviors such as physical activity and diet, etc. This situation may improve the course of COVID-19 disease process. This review emphasizes the significance of immune system against viral infections, including COVID-19 and that healthy life style practices can strengthen the immune system against infections. For this reason, the most important issue that should be considered in the management of COVID-19 includes healthy lifestyle changes.

**Key Words:** COVID-19, Healthy lifestyle behaviors, Immune system

**PES PLANUS DEFORMİTESİNE ÖZEL TASARLANAN ÇALIŞMA ÇORABININ  
AĞRI VE PEDOBAROGRAFİK ÖLÇÜMLERE ANLIK ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

EVALUATION OF THE INSTANT EFFECTS OF SPECIALLY DESIGNED FOR PES  
PLANUS DEFORMITY ON PAIN AND PEDOBAROGRAPHIC MEASUREMENTS

**Talha KILIÇ**

Öğretim Görevlisi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon  
Bölümü, ORCID: 0000-0001-6309-7864  
(Sorumlu Yazar)

**Onur AYDOĞDU**

Araştırma Görevlisi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon  
Bölümü, ORCID: 0000-0001-6438-6713

**S. Ufuk YURDALAN**

Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü,  
ORCID: 0000-0003-0985-0100

**ÖZET**

**Amaç:** Pes planus deformitesi olan kişiler, ayak, diz, kalça ve bel bölgesi ağrıları ile günlük yaşam aktivitelerini sürdürürler. Çalışmamızda pes planus deformitesi olan bireylere özgü geliştirilmiş pes planus çorabının belirtilen bölgelerdeki ağrı duyusu ve pedobarografik ölçümlere anlık etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç Yöntem:** Çalışmamıza 14 – 73 yıl yaş aralığında ve yaş ortalaması 30,5±16,55 yıl olan 20 gönüllü pes planuslu birey dahil edildi. Çorap, rijit pes planus üzerinde etkin olmayabileceğinden, esnek pes planuslu vakalar seçildi. Çalışma çorabı, ayağın yere temas eden yüzeyinin azaltılması ve kuvvetin doğru noktalara aktarılmasına yönelik tasarlandı. Kullanıcıların kendi çorapları ve pes planus çorabı ile ardışık pedobarografik (Diasu Baropodometrica, Rome, IT marka cihazı ile) ölçümleri yapılarak, ağrı değişimleri Vizüel Ağrı Skalası ile değerlendirildi. Verilerin SPSS v11.5 istatistik programı kullanılarak yapıldı ve anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışma çorabı sonrası vizüel ağrı skalası değeri istatistiki anlamlı derecede 6,45±2,11'den 3,85±2,05'e düştü ( $p=0,001$ ). Statik pedobarografik ölçüm değerlerinde çalışma çorabı sonrası sağ ve sol ayak ekstremite pedobarografik ölçüm değerleri sırasıyla 96,30±21,46'dan 87,67±18,81'e ( $p=0,001$ ) ve 99,56±24,12'den 92,85±22,10 ( $p=0,001$ ) değerine istatistiki açıdan anlamlı azaldı. Sağ ve sol ayak ekstremite dinamik pedobarografik ölçüm değerlerinin sırasıyla 148,46±25,40'tan 142,07±25,76'a ( $p=0,104$ ) ve 140,40±25,52'den 139,68±26,70 değerine ( $p=0,501$ ) değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamızda pes planus deformiteli bireylerde kullanılan çalışma çorabının ağrı şiddeti ve statik pedobarografik ölçüm değerleri üzerine anlık olumlu etkileri olduğu saptandı. Bu verilerin ışığında, pes planus deformiteli bireylerin uzun süreli çalışma çorabı kullanımının ağrıyı önleme ve deformite progresyonuna etkilerinin klinik olarak araştırılmasını önermekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Pes Planus, Gündelik Çorap, Deformite, Ağrı, Pedobarografi

## ABSTRACT

**Objective:** People with pes planus deformity continue their daily life activities with foot, knee, hip and waist pain. In our study, it was aimed to evaluate the immediate effects of pes planus stockings developed specifically for individuals with pes planus deformity on pain sensation and pedobarographic measurements in the specified regions.

**Materials and Methods:** Twenty volunteers with pes planus between the ages of 14 and 73 years and a mean age of  $30.5 \pm 16.55$  years were included in our study. Since stockings may not be effective on rigid pes planus, cases with flexible pes planus were selected. The working socks are designed to reduce the surface of the foot in contact with the ground and to transfer the force to the right points. By making sequential pedobarographic (Diasu Baropodometrica, Rome, IT brand device) measurements with the users' own socks and pes planus socks, pain changes were evaluated with the Visual Pain Scale. The data were made using SPSS v11.5 statistical program and the level of significance was accepted as  $p < 0.05$ .

**Results:** After the study socks, the visual pain scale value decreased from  $6.45 \pm 2.11$  to  $3.85 \pm 2.05$  statistically ( $p = 0.001$ ). In static pedobarographic measurement values, right and left foot extremity pedobarographic measurement values after the working socks were statistically significantly decreased from  $96,30 \pm 21,46$  to  $87,67 \pm 18,81$  ( $p = 0,001$ ) and from  $99,56 \pm 24,12$  to  $92,85 \pm 22,10$  ( $p = 0,001$ ) values, respectively. The change in the dynamic pedobarographic measurement values of the right and left foot extremities from  $148,46 \pm 25,40$  to  $142,07 \pm 25,76$  ( $p = 0,104$ ) and from  $140,40 \pm 25,52$  to  $139,68 \pm 26,70$  ( $p = 0,501$ ), respectively, were not statistically significant.

**Discussion and Conclusion:** In our study, it was determined that the working socks used in individuals with pes planus deformity had immediate positive effects on pain severity and static pedobarographic measurement values. In the light of these data, we suggest clinical investigation of the effects of long-term use of working socks in individuals with pes planus deformity on pain prevention and deformity progression.

**Keywords:** Pes Planus, Casual Socks, Deformity, Pain, Pedobarography

**ABİRATERON ASETAT VE DOSETAKSEL METASTATİK PROSTAT KANSERİ HÜCRE HATLARINDA ANTİOKİDANT PRDX6 EKSPRESYONUNU BASKILAR**  
**ABIRATERONE ACETATE AND DOCETAXEL SUPPRESS THE EXPRESSION OF**  
**ANTIOXIDANT PRDX6 IN METASTATIC PROSTATE CANCER CELL LINES**

**Hakan SOYLU**

Dr.Öğr.Üyesi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,

**ORCID ID:** 0000-0002-1177-2351

**ÖZET**

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın gözlenen ve en çok ölüme neden olan ikinci kanser türüdür. PCa tedavisinde kullanılan dosetaksel ve abirateron asetatın, prostat kanseri hücrelerini oksidatif stresten koruyan ve bu hücrelerin hayatta kalmasını sağlayan PRDX6'nın ekspresyonunu nasıl etkilediği ve bu ekspresyonun tedavi sürecini nasıl etkileyeceğine ilişkin literatürde şu ana kadar herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, abirateron asetat ve dosetaksel'in prostat kanseri hücre hatlarında, PRDX6 ekspresyonuna etkilerini araştırmaktır.

*In vitro* koşullarda, LNCaP (androjen reseptör (+)) ve PC3 (androjen reseptör (-)) hücre hatları 37 °C'de daha önce belirlenen dozlarda abirateron asetat ve dosetaksel ile 72 saat kültüre edildikten sonra, PRDX6 ekspresyonu üzerindeki etkileri immünofloresan ve western blot ile değerlendirildi.

LNCaP hücrelerinde abirateron asetat grubunun PRDX6 ekspresyonu, kontrol grubuyla aynıydı. Ancak dosetaksel ve abirateron asetat+dosetaksel grubunun PRDX6 ekspresyonu kontrole ve abirateron asetat grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlendi. PC3 hücrelerinin PRDX6 ekspresyonu abirateron asetat grubunda kontrole göre anlamlı olarak azladı. Ancak diğer gruplar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu.

*In vitro*, androjen reseptörü negatif PC3 hücrelerinde abirateron asetatın ve androjen reseptörü pozitif LNCaP hücrelerinde dosetakselin PRDX6 ekspresyonunu azalttığı belirlendi. Her iki hücre hattında da abirateron asetat, PRDX6 protein ekspresyonunu etkilememiştir. İki hücre hattının farklı ilaçlarda farklı ekspresyon paterni göstermesi androjen reseptörü pozitifliği veya negatifliği ile ilgili olabilir. Sonuç olarak Prostat kanserinde agresiflik belirteci olabileceği düşünülen PRDX6'nın ekspresyonu abirateron asetat ve dosetaksel uygulamaları sonucu azaldığı gözlenmiştir. Abirateron asetat ve dosetaksel hastalarda bilinen tedavi edici özelliklerine ek olarak PRDX6 ekspresyonunu azaltarak, prostat kanser hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin artışına bağlı olarak hücrelerin apoptoza gitmesini destekliyor olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Prostat, kanser, PRDX6, abirateron asetat, dosetaksel

**ABSTRACT**

Prostate cancer is the most common cancer in men and the second leading cause of death. There is no study in the literature on how docetaxel and abiraterone acetate used in the treatment of prostate cancer affect the expression of PRDX6, which protects prostate cancer cells from

oxidative stress and ensures their survival, and how this expression will affect the treatment process. The aim of this study was to investigate the effects of abiraterone acetate and docetaxel on PRDX6 expression in prostate cancer cell lines.

*In vitro*, LNCaP (androgen receptor (+)) and PC3 (androgen receptor (-)) cell lines were cultured at 37 °C with previously determined doses of abiraterone acetate and docetaxel for 72 hours, their effects on PRDX6 expression were evaluated by immunofluorescence and western blotting.

The PRDX6 expression of the abiraterone acetate group in LNCaP cells was the same as the control group. However, it was determined that PRDX6 expression of docetaxel and abiraterone acetate+docetaxel groups decreased significantly compared to the control and abiraterone acetate groups. PRDX6 expression in PC3 cells was significantly decreased in abiraterone acetate group compared to control. However, there was no significant difference between the other groups and the control group.

*In vitro*, abiraterone acetate in androgen receptor negative PC3 cells and docetaxel in androgen receptor positive LNCaP cells were determined to decrease PRDX6 expression. Abiraterone acetate did not affect PRDX6 protein expression in either cell line. Different expression patterns of two prostate cancer cell lines in different drugs may be related to androgen receptor positivity or negativity. As a result, it was observed that expression of PRDX6, which is thought to be a marker of aggressiveness in prostate cancer, decreased as a result of abiraterone acetate and docetaxel administrations. In addition to their known therapeutic properties, abiraterone acetate and docetaxel may support the apoptosis of the cells due to the increase of reactive oxygen species in prostate cancer cells by reducing the expression of PRDX6.

**Keywords:** Prostate, cancer, PRDX6, abiraterone acetate, docetaxel

**COVID-19 HASTALARININ YOĞUN BAKIM VE SONRASINDAKİ  
DENEYİMLERİ: KALİTATİF BİR ÇALIŞMA**  
THE EXPERIENCES OF COVID-19 PATIENTS IN INTENSIVE CARE UNITS:  
A QUALITATIVE STUDY

**Doç. Dr. Meltem KÜRTÜNCÜ**

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi  
ORCID NO: 0000-0000-0000-0000

**Öğr. Gör. Aylin KURT**

Bartın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi  
ORCID NO: 0000-0002-5521-0828

**Uzm. Hem. Nurten ARSLAN**

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
ORCID NO: 0000-0003-1980-5661

**ÖZET**

Koronavirus (COVID-19) hala dünya çapında yayılmaktadır. Kritik vaka şoku ve mekanik ventilasyon gerektiren ciddi solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarında yoğun bakım takibi gerekebilir, ancak bu hastaların deneyimleri nadiren araştırılır. Bu çalışma, COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitelerinde ve taburcu olduktan sonraki deneyimlerini araştırdı. Bu nitel araştırmaya Mart-Ekim 2020 tarihleri arasında Zonguldak ilinde yoğun bakım ünitelerinde COVID-19 nedeniyle tedavi ve bakım aldıktan sonra taburcu edilen 18 COVID-19 dâhil edildi. Veriler, pandemi koşulları göz önünde bulundurularak izolasyonu nedeniyle telefonla yarı yapılandırılmış görüşmelerle toplandı, araştırmada araştırmacılar tarafından literatüre göre hazırlanan yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanıldı. Araştırmanın temaları; “hastalığa ve yoğun bakıma ilişkin duygular”, “psikolojik ve fiziksel hasarlar”, “hemşirelerin üstün çabası ve bakımının önemi”, “sağlığa ve yaşama sahip çıkma” olarak belirlendi. Yoğun bakım ünitelerinde COVID-19 hastalarında fiziksel ve psikolojik kalıcı hasarlar oluşmaktadır. İzolasyon kuralları nedeniyle hasta bakımı ve hastalarla iletişim sınırlı kalabilmektedir. COVID-19 hastaları, sağlık uzmanlarının olağanüstü çabalarının farkına varmakta ve takdir etmektedir. COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda yatmış olmak hastaların hem fiziksel hem de psikososyal açıdan olumsuz etkileyebilmektedir. Bu olumsuzlukların yaşanmamasında hemşirelerin rolü büyüktür. Hastaların olumlu deneyimler ile yoğun bakımdan taburcu olabilmeleri için hemşirelerin hastaların hem fizyolojik hem de psikolojik gereksinimlerini göz önünde bulundurarak bakım vermeleri önemlidir. COVID-19 hastalarının yoğun bakım ve sonrası rehabilitasyon ve yaşama uyumun artırılmasına yönelik iyileştirmelerin yapılması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Hastalar, Yoğun bakım üniteleri, Niteliksel araştırma, Pandemiler

## ABSTRACT

COVID-19 is still spreading around the world. Intensive care follow-up may be required in COVID-19 patients with critical case shock and severe respiratory failure that requires mechanical ventilation, but these patients' experiences are rarely explored. This study explored the experience of the COVID-19 patients in intensive care units and after discharged. Eighteen COVID-19 patients admitted to intensive care units and discharged from intensive care units in Turkey between March and October 2020 were selected in this qualitative study. Data were collected through semi-structured interviews by telephone due to isolation and prevention of pandemic conditions. A questionnaire and a semi-structured interview form prepared by the researchers according to literature were used in the study. Data were analysed using content analysis. The themes of the research; "emotions related to the disease and intensive care", "psychological and physical damage", "the importance of nurses' great effort and care", "protection of health and life" were determined. Physical and psychological permanent damages occur in COVID-19 patients in intensive care units. Patient care and communication with patients can be limited due to isolation rules. COVID-19 patients recognize and appreciate the outstanding effort of healthcare professionals. Hospitalization in intensive care due to COVID-19 can negatively affect patients both physically and psychosocially. The role of nurses is great in avoiding these negativities. In order for patients to be discharged from the intensive care unit with positive experiences, it is important that nurses provide care by considering both the physiological and psychological needs of the patients. It is recommended that improvements should be made to increase the rehabilitation and adaptation to life of COVID-19 patients after and after intensive care.

**Keywords:** COVID-19, Patients, Intensive Care Units, Qualitative Research, Pandemics



**COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNİN ÖZEL GEREKSİNİMLİ ADÖLESANLARIN  
BESLENME DURUMU ÜZERİNE ETKİSİ**  
THE IMPACT OF THE CORONAVIRUS PANDEMIC ON THE EATING BEHAVIORS  
OF ADOLESCENTS WITH SPECIAL NEEDS

**Doç. Dr. Meltem KÜRTÜNCÜ**

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi  
ORCID NO: 0000-0000-0000-0000

**Öğr. Gör. Aylin KURT**

Bartın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi  
ORCID NO: 0000-0002-5521-0828

**Uzm. Hem. Nilüfer TATOĞLU**

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
ORCID NO: 0000-0001-7199-0337

**ÖZET**

Bu çalışmada, koronavirus (COVID-19) pandemisi sürecinin özel gereksinimli adölesanların beslenme durumu üzerine etkisinin incelenmek amaçlandı. Bu kesitsel çalışma 12-18 yaş arasındaki 51 zihinsel engelli öğrenci ile Ocak 2020-Mart 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Veri toplama amacıyla öğrencilerin ağırlık ve boy değerleri, “Tanıtıcı Bilgi Formu”, “Özel Gereksinimli Çocukların Beslenme Davranışları Formu” ve “Özel Gereksinimli Çocukların Beslenmesine İlişkin Ebeveyn Davranışları Formu” kullanıldı. Öğrencilerin yaş ortalaması 17.71±2.85 (16-18), %33.3’ü kız ve %66.7’si erkekti. Öğrencilerin hepsinde tanı koyulmuş zihinsel engellilik vardı. Öğrencilerin beden kütle indeksi ortalaması pandemi sırasında pandemi öncesine göre daha yüksekti (26.68±7.66, 29.08±8.11, t=-8.358, p<0.001). Pandemi sırasında pandemi öncesine göre obez öğrencilerin sayısında artış tespit edildi (%29.4, %43.1, X<sup>2</sup>= 26.605, p<0.001). Doyduktan sonra yemek yiyen, öğün aralarında yemek yiyen, öğün aralarında ve öğün saatinde atıştırmalık tüketen öğrenci sayısı pandemi sırasında öncesine göre daha fazlaydı (p<0.05). Çocuğuna özel diyet uygulayan, çocuğun yaşına uygun günlük verilmesi gereken besin porsiyonlarını düzenleyen, çocuğun tükettiği yiyeceklerin besin değerine dikkat eden ve çocuğun dengeli beslenmesine dikkat eden annelerin sayısı pandemi öncesinde pandemi sırasında göre daha fazlaydı (p<0.001). Özel gereksinimli çocukların pandemi sırasında pandemi öncesine göre beslenme düzenlerinin bozulduğu ve bu çocuklarda ağırlık artışı olduğu tespit edildi. Özel gereksinimli çocuklar ve tüm ailenin beslenme düzeninin iyileştirmesi amacıyla bu çocukların ailelerine sağlıklı beslenme ilkeleri hakkında eğitimler verilmesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Engelli çocuklar, Pandemi, Beslenme Davranışı, Vücut Ağırlığı, Beden kütle indeksi

**ABSTRACT**

In this study, it was aimed to examine the effect of the coronavirus (COVID-19) pandemic process on the nutritional status of adolescents with special needs. This cross-sectional study was conducted with 51 mentally retarded students between the ages of 12-18 between January

2020 and March 2021. In order to collect data, the weight and height values of the students, "Descriptive Information Form", "Nutritional Behavior Form of Children with Special Needs" and "Parental Behavior Form for Nutrition of Special Needs Children" were used. The average age of the students was  $17.71 \pm 2.85$  (16-18), 33.3% of them were girls and 66.7% were boys. All of the students had a diagnosed mental disability. The mean body mass index of the students was higher during the pandemic than before the pandemic ( $26.68 \pm 7.66$ ,  $29.08 \pm 8.11$ ,  $t = -8.358$ ,  $p < 0.001$ ). During the pandemic, there was an increase in the number of obese students compared to the pre-pandemic (29.4%, 43.1%,  $X^2 = 26.605$ ,  $p < 0.001$ ). The number of students who ate after fullness, ate between meals, consumed snacks between meals and consumed snacks at meal time was higher than before during the pandemic ( $p < 0.05$ ). The number of mothers who applied a special diet to their children, who regulated the daily food portions that should be given to the child's age, paid attention to the nutritional value of the food consumed by the child, and paid attention to the balanced diet of the child was higher than the order of the pandemic before the pandemic ( $p < 0.001$ ). During the pandemic, it was found that the diets of children with special needs deteriorated compared to before the pandemic and that these children increased weight. In order to improve the diet of children with special needs and the whole family, families of these children should be educated about the principles of healthy eating.

**Keywords:** Children with disabilities, Pandemic, Feeding Behavior, Body Weight, Body Mass Index

**FOOD CONSUMPTION AND NUTRITIONAL STATUS OF BIRHOR TRIBE OF WEST BENGAL**

**Samiran Bisai**

(ORCID: 0000-0003-0097-9522)

Associate Professor, Department of Anthropology and Tribal Studies, Sidho-Kanho-Birsha University, Purulia, West Bengal, India,

**Sarnali Dutta**

(ORCID: 0000-0002-6856-7658)

Research Scholar, Department of Anthropology and Tribal Studies, Sidho-Kanho-Birsha University, Purulia, West Bengal, India,

**ABSTRACT**

Food comes up with the essential nutrients needed to maintain life as well as growth and development when ingested. Traditional food systems are defined as being composed of items from the local, natural, and culturally accepted items. In this study, an attempt has been made to search out the traditional food pattern and nutritional status of Birhor tribe of West Bengal.

This cross-sectional study was conducted during 2017-2018 on traditional food practices of Birhor following one-to-one interview and focus group discussions. Food recipes and their documentation, from collection to preparation has been undertaken. To assess nutrient intake, 24-hour Dietary Recall method has been used and information was collected from 44 Birhor households. All anthropometric measurements were made and recorded by standard method. Child and adult nutritional status was assessed by using z-score method and body mass index (BMI) international cut-offs.

Mean (SD) height, weight and BMI of Birhor adult male was 157.2±5.3cm, 48.3±7.6kg and 19.6±2.7kg/m<sup>2</sup>, the corresponding values of adult female was 146.6±5.4cm, 39.6±6.3kg and 18.3±2.8 kg/m<sup>2</sup>. Sex combined, overall chronic energy deficiency (CED; BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>) was 41.3% (male=34.4%, female=46.5%). The prevalence of overweight (BMI≥25.0kg/m<sup>2</sup>) was 9.4% found among male only. Nutritional status in terms of underweight, wasting and stunting of preschool children was 47.5%, 70% and 47.5%, respectively. Average food consumption (g/CU/day) of Birhor was found as cereals (396.2), pulses (46.7), green-leafy vegetables (42.6), other vegetables (39.2), tubers (227.5), Milk (2.98), Fat & oils (18.5) and sugar (7.6).

Average nutrient intake (CU/d) was; energy (1934 Kcal), Carbohydrate (378.4g) protein (50.2g), fat (23.1g), calcium (155.2mg), iron (9.2mg), Carotene (320.9µg), Thiamine (0.7mg), Riboflavin (0.4mg), Niacin (12.1mg), Folic acid (84.4 µg), Vitamin C (62.1mg), respectively. It is noteworthy to mention here to a large extent food and nutrient consumption among Birhor tribe was comparatively lower than the earlier studies and RDA/RDI as reflect by their nutritional status.

A customary food system is used to recognize all food inside a specific culture accessible from local natural resources and culturally accepted. Food reveals to us something about a culture's way to deal with life. In any case, expanding effects of globalization and admixing with different cultures have further threatened these indigenous people's food practices today. Henceforth it is the need of great importance to ensure such native food systems before they are lost and forgotten.

Keywords: Birhor, food, nutrient consumption, nutritional status, tribe, traditional food

## **INTRODUCTION**

With all the advances of the human race, our uniqueness goes further and deeper to the very roots of our existence and to one of our most basic needs – food. Food is any substance consumed to provide nutritional support for the body. Humans are unique in their emotional connection with food, which is far beyond and stronger than their technological connection with food. It in turn has become a way for cultural identity which the human species has always placed with strong importance. Humans cultivate, raise livestock, hunt and gather food. The way in which humans use foods can be referred as food habit which includes how they are selected, obtained, stored and distributed. According to Margaret Mead, “food habits” can be interpret as dietary pattern of a group of population which is also characterised by certain forms of cooking. It also includes the discarded items too. Food, besides providing nourishment also plays an important role in enhancing quality of life. The significance of the process of who prepares, who serves and who eats is unique to humankind. Food is a medium of communication. There are many factors like individual preferences, cultural, social, religious, economic, environmental and political influences which determine what foods a person eats. Not only the acceptance, deletion of certain foods does also come under the food habit or food behaviour of human. Some food items are declared as unfit for consumption. These dietary rules and regulation govern particular phases of human life. These avoidances of food can be referred as food taboo. Food acceptance, avoidance, combinations, portion size and above all, eating of the food is done according to learned behaviours. Indigenous people abide these traditional practices to maintain their group's individuality. Such preferences as well as restriction of foods both may sometimes result in malnutrition. And this is more prevalent among tribal people. India is home to second largest tribal population of world after Africa. ‘Adivasi’ which derives from the Hindi word ‘adi’ which means of earliest times or from the beginning and ‘vasi’ meaning inhabitant or resident is the collective name used for these indigenous peoples of India. Officially they are termed as ‘scheduled tribes’ in 1950 under Article 342 of the constitution of India. As per 2011 census, total scheduled tribe in India constitutes 8.6% of total population of country. It records 705 tribes among which 75 tribes are marked as Particularly Vulnerable Tribal Groups (PVTGs). West Bengal is the 9<sup>th</sup> highest tribal populated state of India comprising 5.1% of the nation's tribal population. About 5.8% of the State's total 9.13 crores population includes Scheduled Tribe (Bisai et al. 2014). Birhors are one of the three PVTGs of West Bengal. Birhor (‘Bir’ means Forest and ‘Hor’ means Man) or the man of forest; is a small vanishing tribe whose “primitive subsistence economy” has been based on nomadic gathering and hunting, particularly for monkeys. According to the India

census (2011) India consists of only 17,241 Birhor tribal populations, which is only 0.01 percent of the total tribal population of India. In West Bengal the total Birhor population is 2241 among which 1176 are male and 1065 are female. A positive decadal growth rate was found between census 2001 and 2011, which was 120. The sex ratio of Birhor is 906 (females per 1000 males). The overall literacy rate of Bihors of West Bengal is 58.2%. Female literacy rate (69.7%) is higher than male literacy rate (47.7%) (Dutta and Bisai, 2020). The physique of Bihors is of short stature, Melanoderm, long head (Dolicocephalic), wavy hair (cymotrichous) and broad nose (platyrrhine). They belong to the Proto-Australoid racial stock. Their mother tongue is Bihori, a Mundari group of language of Austro-Asiatic language family. Their subsistence includes making ropes out of the fibres of a particular species of vine locally known as 'chirhorloata' (*Bauhinia scandens*), which they sell in the markets of the nearby agricultural people along with the collection and selling of honey. Some of the Bihors have adopted settled agricultural economy in recent years, but in spite of that, their traditional tendency of leading nomadic life has not gone. Bihors food is constituted of fruits, flowers leaves, mushrooms, hunted animal etc. They are totally depended on forest.

## **OBJECTIVE**

Present study was conducted to document the traditional food consumption pattern and the nutritional status of Birhor, one of the Particularly Vulnerable Tribal Groups (PVTGs) of West Bengal, India.

## **MATERIALS AND METHODS**

This was an exploratory cross-sectional study conducted in tribal villages namely Bhupatipally and Bareria of Bagmundi block, Bersa of Balarampur block and Dakai and Mahultanr of Jhalda-I block of Purulia district of West Bengal, India. The villages were purposively selected based on high concentration of Birhor tribal community inhabiting forest fringe areas. This work is part of a Centrally Sponsored Scheme Research Project that documented the role of indigenous foods in addressing nutritional and food security among three Particularly Vulnerable Tribal Groups of West Bengal. The fieldwork was conducted from January, 2017 to January, 2018. Informed consent was obtained from all the twenty participated households in the study before data collection. All information was collected from 44 Birhor households. And anthropometric measurements were collected from 75 adults aged 18 years and above (male=32, female=43), 40 preschool children aged 0-5 years and 23 school going children and adolescents aged 6-17years.

Primary data on different commonly consumed indigenous food items were collected by interview with pre-structured questionnaire and focus group discussions. These were used to assess the range of available foods and the contribution of indigenous wild foods to the regular diets of the Birhor community. Food recipes and their documentation, from collection to preparation has been done. 24-hour Dietary Recall method has been used to capture information on consumption from Birhor households. The Food entity is described by its most common English name, scientific name, seasonality and consumption type of the food sampled for analysis in order to provide as much description as possible. Foods with common characteristics and based on their edible parts have been placed together and arranged in groups

The nutritive value of the individual food items were assessed by the method as described by Gopalan et al (1989).

Anthropometric characteristics like height and weight were measured by standard methods. Adult nutritional status has been assessed based on Body Mass Index (BMI) which is body weight (in kg) divided by stature (in m<sup>2</sup>) which will provide an index of the body energy stores. Child nutritional status was evaluated by Z-score method. A z-score value less than two standard deviation is considered as poor nutritional status and termed as underweight (low weight-for-age), stunting (low height-for-age) and wasting/thinness (low weight-for-height), respectively.

## RESULTS

The present study tried to understand the varying dimensions of food consumption among the Birhors of West Bengal. Being the 'people of jungle', the forest formed an integral part of their culture and tradition. They depend on the forest for food and livelihood. As Birhors live in forest ecosystem their diet comprises of different unconventional foods (Ghosh and Mullick, 2015). Their collection includes edible forms of roots, tubers, fruits, flowers, seeds, vegetables, and other flesh foods. They hunt for rabbits, Bronze winged jacana, monkey, rats, deer, etc in local forests like Matha buru hills and Ayodhya hills. The meats are consumed either by roasting it or by cooking. Some are even sun-dried/baked to make it store for long. The Birhors may have all kinds of meat, except beef and pork. Monsoon makes it difficult for them to hunt and thus they have to depend on plant food for the time. Rice is their staple food. Nowadays some of them are habituated to hand made bread at night. They consume three meals in a day. They eat rice with a gruel made by potato and tomato and sometime with fish or meat. Occasionally they have eggs and chicken. Mustard oil is the medium of cooking. Their usual pulses are *moong* and *masur*. Most of the green leafy vegetables are stir-fried to eat. The leafy vegetables were known as 'ara'. They eat roots and tubers, which they call locally 'hanser' and 'alti'. Some wild fruits are oven baked for better taste. Table 1. gives a general list of food items being consumed by the Birhors. An interesting delicacy of these birhors is the pickle made from red ant (*oecophylla smaragdina*) locally known as 'kurkut'. The egg of red ant along with black pepper, ginger and garlic are grinded and are used to cure cough and cold. The 'jeerhol' (*Indigofera pulchella*) flower is consumed in the months of February-March. Bamboo shoot or 'helta' is again one of their favourite dishes. They fry it with moringa leaves. It is accompanied with 'handia', their rice-fermented beverage. Consuming 'handia' on a regular basis is an integral part of their culture and tradition. It plays a significant role in the social and religious life of Birhor tribe. Drinking tea has become popular now. Habit of smoking *bidi* is common.

Beside varied consumption pattern of birhors, there persists some food restrictions too. They maintain some food taboos during pre-natal and ante-natal stages. Birhor women are prohibited from consumption of fish's egg during pregnancy. Vegetables like tomato, pumpkin, brinjal are not allowed to eat during pregnancy. Consumption of any kind of non-veg dishes is also prohibited. Head of a sacrificed fowl is strictly prohibited for pregnant woman and her husband. If any woman gets pregnant during month of *Ashar* (June-July) she does not eat fish. After the childbirth the new mother of Birhor community stay on rice with a pinch of salt for at least 12



days that too for one time in a day. After that she is given ‘kurti dal’ and ‘rai dal’ with rice for two months. On the day of marriage, both the bride and the groom will eat rice with jaggery ‘gur bhaat’. During mourning period of ten days, they do not eat spicy food and non-veg items. Their festive food includes *gur pitha* (a type of pancake made with jaggery). Communal feasting is the routine activity of the religious life of this tribe. The clans are exogamous and totemic in nature. The members of a clan show respect to their totems and never kill or injure these and thus certain kinds of food are banned for members of that clans.

**Table 1. List of commonly consumed food items by the Birhor tribe of West Bengal**

Food Category	English Name	Scientific Name	Seasonality	Consumption Type
Cereal Grains	Rice (Milled)	<i>Oryza sativa</i>	Throughout the year	Boiled
	Puffed Rice			Raw
	Rice Flakes			Raw/fried
	Wheat Bread	<i>Triticum aestivum</i>		Baked
	Maize	<i>Zea mays</i>	Spring	Baked
Pulses and Legumes	Soyabean	<i>Glycine max Merr.</i>	Throughout the year	Cooked
	Lentil	<i>Lens esculenta</i>		
	Pigeon Pea	<i>Cajanus cajan</i>		
	Black Mustard Seed	<i>Brassica nigra</i>		
	Black Gram	<i>Phaseolus mungo Roxb.</i>		
	Poppy Seeds	<i>Papaver somniferum</i>		
Green Leafy Vegetables	Gourd Leaves	<i>Lagenaria siceraria</i>	Summer	Stir-Fried/Cooked
	Pumpkin Leaves	<i>Cucurbita maxima</i>	Summer	
	Radish Leaves	<i>Raphanus sativus</i>	Winter	
	Cabbage Leaves	<i>Brassica oleracea capitata</i>	Throughout the year	
	Cauliflower Leaves	<i>Brassica oleracea botrytis</i>	Winter	
	Coriander Leaves	<i>Petroselinum crispum</i>	Winter	
	Margosa Leaves	<i>Azadirachta indica</i>	Throughout the year	



	Helencha	<i>Enhydra fluctuens</i>	Mid-Summer	
	Gima Leaves	<i>Glinus oppisitifolius</i>	Spring	
	Red Amaranth	<i>Amaranthus viridis</i>	Monsoon	
	Drumstick Leaves	<i>Moringa olifera</i>	Spring	
	Vegetable Hummingbird	<i>Sesbania grandiflora</i>	Monsoon	
	Pumpkin Flower	<i>Cucurbita maxima</i>	Summer	
	Water spinach	<i>Ipomea aquatica</i>	Monsoon	
	Mata sag	<i>Antidesma diandrum</i>		
	Sarli	<i>Vangueria spinosa</i>		
	Sweet potato green	<i>Ipomoes batatas</i>		
	Bathua	<i>Chenopodium album</i>		
	Koinaar	<i>Bauhinia purpurea</i>		
	Wild yam leaves	<i>Dioscorea vilosa</i>		
	Jeerhol	<i>Indigofera pulchella</i>	Winter-Spring	
Lakooch	<i>Artocarpus lakoocha</i>	Spring-Summer		
Other Vegetables	Button Mushroom	<i>Agaricus bisporus</i>	End of Monsoon	Fried & Cooked
	Bamboo Shoot	<i>Bambusa oldhamii</i>	Monsoon	
	Tomato	<i>Lycopersicon esculentum</i>	Winter	Cooked
	Peas	<i>Pisum sativum</i>	Winter	
	Brinjal	<i>Solanum melongena</i>	Summer	
	Radish	<i>Raphanus sativus</i>	Winter	
	Drumstick	<i>Moringa olifera</i>	Spring	
	Carrot	<i>Daucus carota</i>	Winter	
Beet	<i>Beta vulgaris</i>	Summer		

	Turnip	<i>Brassica rapa</i>	Winter	
	Pumpkin	<i>Cucurbita maxima</i>	Summer	
	Bitter Gourd	<i>Momordica charantia</i>	Summer	
	Cheek Pea	<i>Cicer arietinum</i>	Throughout the year	
	Cucumber	<i>Cucumis sativus</i>	Summer	
	Ridge Gourd	<i>Luffa acutangula</i>		
	Bottle Gourd	<i>Lagenaria siceraria</i>		
	Snake Gourd	<i>Trichosanthes cucumerina</i>		
	French Beans	<i>Phaseolus vulgaris</i>		
	Barbatti	<i>Vigna sesquipedalis</i>		
	Papaya	<i>Carica papaya</i>		
	Parwal	<i>Trichosanthes dioica</i>		
	Lemon	<i>Citrus limon</i>	Throughout the year	Raw
	Yardlong bean	<i>Vigna unguiculata</i>		
	White-rot fungus	<i>Lentinus sajor-caju</i>	End of Monsoon	Cooked
	Paddy straw Mushroom	<i>Volvariella volvacea</i>		
	-	<i>Russula senecis</i>		
	Common red brittle	<i>Russula rosea</i>		
	Velvet brittlegill	<i>Russula violeipes</i>		
	<b>Roots and Tubers</b>	Aum	<i>Amorphophallus paeoniifolius</i>	Summer
Potato		<i>Solanum tuberosum</i>	Throughout the year	
Kham alu		<i>Elephantodon eburnea</i>	Spring-summer	
Onion		<i>Allium cepa</i>	Throughout the year	Raw/Cooked
Wild Onion		<i>Allium</i>	Monsoon	Cooked

	Gethi	<i>Dioscorea bulbifera</i> Linn		Boiled & Cooked	
Fruits and Nuts	Fig	<i>Ficus carica</i>	Spring	Cooked	
	Mango	<i>Mangifera indica</i>	Availability from forest	-	
	Apple	<i>Malus domestica</i>			
	Banana	<i>Musa</i>			
	Grape	<i>Vitis vinifera</i>			
	Blackberry	<i>Rubus</i>			
	Jack fruit	<i>Artocarpus heterophyllus</i>			
	Bael	<i>Aegle marmelos</i>			
	Indian ebony	<i>Diospyros ebenum</i>			
	Butternut	<i>Madhuca longifolia</i>			
	Tamarind	<i>Tamarindus indica</i>			
	Indian gooseberry	<i>Phyllanthus emblica</i>			
	Indian jujube	<i>Ziziphus mauritiana</i>			Cooked
	Marking Nut	<i>Semicarpus anacardium</i>			Baked/Cooked
	Almondete	<i>Buchanania lanzan</i>	Cooked		
Jujube	<i>Ziziphus jujuba</i>	Raw			
Condiments and Spices	Green Chilli	<i>Capsicum annum</i>	-	As required	
	Cardamom	<i>Elettaria cardamomum</i>			
	Cumin	<i>Cuminum cyminum</i>			
	Turmeric	<i>Curcuma domestica</i>			
	Coriander	<i>Coriandrum sativum</i>			
	Cinnamon	<i>Cinnamomum verum</i>			
	Dry Chilli	<i>Capsicum annum</i>			
	Garlic	<i>Allium sativum</i>			

	Ginger	<i>Zinziber officinale</i>		
	Clove	<i>Syzygium aromaticum</i>		
	Fenugreek	<i>Trigonella foenum-graecum</i>		
	Fennel	<i>Foeniculum vulgare</i>		
	Five Spice	-		
	Salt	-		
	Chebulic Myrobalan	<i>Terminalia chebula</i>		
	Dried Mango Powder	-		
	Black Pepper	<i>Piper nigrum</i>		
<b>Fishes and Seafoods</b>	Prawn	<i>Macrobrachium sp.</i>	Net - caught	Fried & Cooked
	Swamp barb	<i>Puntius chola</i>		
	Tengara mystus	<i>Mystus vittatus</i>		
	Artamim	<i>Sperata aor</i>		
	Rohu	<i>Labeo rohita</i>		
	Walking Catfish	<i>Clarias batrachus</i>		
	Katla	<i>Catla catla</i>		
	Mola carplet	<i>Ambhypharyngodon mola</i>		
	Crab	<i>Scylla tranquebarica</i>		
	Freshwater Mussel	<i>Lamellidens marginalis</i>		
	Freshwater Snail	<i>Theodoxus fluviatilis</i>		
<b>Meat and Poultry</b>	Duck	<i>Anas platyrhynchos</i>	Availability on Hunt (Except goat and hen)	Cooked
	Owl	<i>Strigiformes sp.</i>		
	Whistling Kite	<i>Haliastur sphenurus</i>		
	Goat	<i>Capra aegagrus hircus</i>		
	Rabbit	<i>Oryctolagus cuniculus</i>		
	Rat	<i>Rattus norvegicus</i>		

	Hen	<i>Gallus domesticus</i>		
	Wild Pig	<i>Sus scrofa</i>		
	Monitor Lizard	<i>Varanus sp.</i>		
	Pigeon	<i>Columba livia domestica</i>		
	Downy Woodpecker	<i>Picoides pubescens</i>		
	Parrot	<i>Psittaciformes sp.</i>		
	Stork	<i>Mycteria sp.</i>		
	Sheep	<i>Ovis aries</i>		
	Peacock	<i>Pavo cristatus</i>		
	Monkey	<i>Macaca mullata</i>		
	Gray Langur	<i>Semnopithecus</i>		
	Mongoose	<i>Herpestes javanicus</i>		
	Pangolin	<i>Manis crassicaudata</i>		
Egg (Hen)	<i>Gallus gallus domesticus</i>	-	Boiled/Cooked	
<b>Fats and Edible Oils</b>	Refined Oil	<i>Helianthus annuus</i>	-	Cooking medium
	Mustard Oil	<i>Brassica juncea</i>		
<b>Sugar</b>	Sugar Cube	<i>Saccharum officinarum</i>	-	As required

**Table 2. Average foodstuff intake (g/CU/day) of Birhor people of West Bengal.**

Food stuff	RDA*	All states (NNMB, Tribe 2009)	West Bengal (NNMB, Tribal 2009)	Birhor (Chakma et al 2006))	Birhor (Present study)
<b>Cereals</b>	460	418.6	610.4	654	396.23
<b>Pulses</b>	40	30.1	10.1	27	46.71
<b>Green Leafy Vegetables</b>	40	22.3	77.7	80	39.15
<b>Other Vegetables</b>	60	41.4	44.0	85	73.66

<b>Roots &amp; tubers</b>	50	45.9	86.1	39	227.49
<b>Milk</b>	150	21.2	1.8	-	2.98
<b>Fat &amp; Oils</b>	40	10.0	7.7	3.0	18.51
<b>Sugar &amp; Jaggery</b>	30	9.1	3.7	-	7.60

\*Recommended Dietary allowances (ICMR 1990)

The above table (Table 2.) shows average foodstuff intake of Birhors in a day. While comparing the present study with other National-level Tribal studies it can be seen that as the Birhors are pre-dominantly nomadic and food gathering people they have access to the jungle and do avail good number of tubers, vegetables and green leafy vegetables. Milk consumption is very less among them in compare to many other studies. With the providence of food grains by the Public Distribution System of Government to such vulnerable section of the society have helped them to get adequate cereals.

**Table 3. Average nutrient intake (CU/day) of Birhor people of West Bengal.**

<b>Nutrient</b>	<b>RDA*</b>	<b>All states (NNMB, Tribe 2009)</b>	<b>West Bengal (NNMB, Tribal 2009)</b>	<b>Birhor (Chakma et. al., 2006)</b>	<b>Birhor (Sahu, 1995)</b>	<b>Birhor (Present study)</b>
<b>Energy (kcal)</b>	2425	1805.0	2303.0	2434	1966.8	1934.4
<b>Protein (g)</b>	60	43.5	50.2	54.5	103.0	50.2
<b>Fat (g)</b>	20	17.9	10.6	-	-	23.1
<b>Calcium (mg)</b>	400	223.0	195.0	271.6	385.0	155.2
<b>Iron (mg)</b>	28	9.9	11.1	9.0	72.0	9.2
<b>Thiamine (mg)</b>	1.2	1.0	1.5	0.80	3.7	0.7
<b>Riboflavin (mg)</b>	1.4	0.5	0.4	0.70	1.6	0.4
<b>Niacin (mg)</b>	16	13.4	24.5	14.3	44.0	12.1
<b>Vitamin-C (mg)</b>	40	22.0	37.8	-	11.0	62.1
<b>Folic acid (mg)</b>		46.1	61.4	-	-	84.4

\*Recommended Dietary allowances (ICMR 1990)

Table 3 shows average nutrient intake (CU/day) of Birhors of present study and being compared with other studies conducted by National nutritional Monitoring Bureau (NNMB 2009). It can be seen that the energy consumption is high among the Birhors than other studied population due to easy access to cereal grains. Even protein and fat consumption are also bit better than other which reflects their subsistence through hunting of different games.

**Table 4. Anthropometric characteristics of adult Birhor People of West Bengal**

<b>Birhor</b>	<b>Height (cm)</b>	<b>Weight (kg)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Male</b>	157.2 ±5.3	48.3 ±7.6	19.6 ±2.7
<b>Female</b>	146.6 ±5.4	39.6 ±6.3	18.3 ±2.8

Table 4 present the mean and standard deviation of weight, height and BMI of Birhor males and females. As expected, average weight, height and BMI was higher among males than their female counterparts

**Table 5. Nutritional status of adult Birhor people of West Bengal**

<b>Birhor</b>	<b>CED (BMI&lt;18.5 kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Normal (18.5 – 24.9 kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Overweight (BMI≥25 kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Total</b>
<b>Male</b>	11 (34.4)	18 (56.3)	3 (9.4)	32
<b>Female</b>	20 (46.5)	23 (53.5)	0 (0.0)	43
<b>Total</b>	31 (41.3)	41 (54.7)	3 (4.0)	75

Table 5. describes the nutritional status of the adult Birhor people of the present study. Malnutrition is significantly high among females with 46.5% of Chronic Energy Deficiency (CED). The prevalence of overweight (9.4%) was found among men.

**Table 6. Nutritional status of Birhor children of West Bengal**

<b>Age group</b>	<b>Underweight</b>	<b>Stunting</b>	<b>Wasting/thinness</b>
<b>Preschool children (0-5)</b>	19 (47.5)	19 (47.5)	28 (70.0)
<b>School going Children (6-17)</b>	07 (41.2)	9 (39.1)	8 (13.0)

Table 6. reveals the nutritional status of Birhor children from present study. Most of the children in the age group of 0-5 years are suffering from thinness (70%). Prevalence of underweight (41.2%) is high among children of 6-17 years of age group.

## DISCUSSION

Man from his earliest times has interacted with nature according to one overriding imperative i.e., survival. Cooking symbolically marks a transition from nature to culture. while the origin of raw is natural, cooked implies a step that is both cultural and social. Different cuisines incarnate the dietary wisdom of populations and their respective cultures. Man’s relationship with food has been an extraordinary social and cultural epic. Ritual is also an aspect impacting relationship with food. Indigenous people of India are dispersed widely over various geographical territory. Food habits of these people depends on economic ability and availability of food stuff (Sanyal, 1979). The diet of hunter-gatherer populations is significantly based on game and, as a result, on meat consumption. Faunal derived products are used in many aspects by such hunting tribes especially as food but also as tool, ethnomedicinal and magico-religious purposes (Chaudhury et.al., 2016). The Birhors, believing themselves as descendent of Sun, still keep forest as their main means of stay. This hunting-gathering tribe of West Bengal, beside trapping different games also collect roots, tubers, shoot, flowers, mushrooms etc. from forest. Present study demonstrates a wide diversity of indigenous foods available and consumed from the natural environment of the Birhor tribe. Some were found to be good sources of one or more micronutrients. The wild edible mushrooms are rich in medicinal functions like antioxidant, anticancer, antidiabetic, antitumor, anti-inflammatory, antiallergic, immunomodulating, cardiovascular protector, anticholesterolemic, antiviral, antibacterial, antiparasitic, antifungal, detoxification, and have hepatoprotective effects (Chang and Wasser, 2012; Panda and Tayung, 2014; Panda et.al., 2017). The *Russula rosea*, a beautiful red coloured mushroom and *Russula senecis* is exclusively popular among the tribal communities of West



Bengal for food purposes and may have novel prospect as a functional ingredient in antioxidant supplements and in drugs to treat infectious disease (Khatua et.al., 2015). The nutritional potential of *Oecophylla smaragdina* reveals adequate content of protein (55.28%), fat (14.99%), fibre (19.84), carbohydrate (7.30%). It can provide 387.25 Kcal energy/100g and also have high moisture content (Chakravorty et.al., 2016). Though the Birhors are consuming the forest produces but are low in nutritional status as the availability of such consumables highly depend on seasonality. They can only supplement their hunger during crucial months (Vidyarthi, 1987). Mean nutrient intake of both birhor male and female was less than the Recommended Dietary Allowance (RDA) for Indian (ICMR-NIN, 2020). A cross-sectional study undertaken to determine the prevalence of undernutrition using body mass index (BMI) among 18 years and above Birhor adults of Purulia district, revealed that prevalence of undernutrition (age and sex combined) among Birhors was 26.5% and the sex specific rates were 33.3 % and 19.4 % among females and males, respectively (Das et.al., 2013). A previous study of Chhattisgarh reported 41.3%, 60.3 % and 15.9% of Birhor preschool children were underweight, stunted and wasted (Somawar and Phuljhale, 2015). Another study done on health status of 5-18 years old Birhor children shows 32.5% prevalence of underweight, 22% of stunting and 24% of thinness (Kurrey et.al., 2017). Food taboos that are being observed by the Birhor specially during pregnancy and lactation also adversely affects the health of both the mother and her child. From the inception of pregnancy to its termination no specific nutritional diet is consumed by women (Ganguly, 2020). Under-nutrition as well as anaemia was prevalent among the tribal women (Ghosh, 2003). Birhors are hunter-gathering tribe and they may have been experts in hunting small mammals, but this practice has little bit stopped due to ban and unavailability of faunal resources (Chaudhury et.al., 2016). For promoting consumption of indigenous foods for improved nutrition, kitchen gardens for cultivating these nutrient rich foods can be an effective strategy (Ghosh-Jerath et. al., 2015).

## **CONCLUSION**

The present study helped in documenting the indigenous food pattern of Birhor tribal community which could be used for quantification of nutrient intake in this community. It demonstrates the richness of nutrients available in the forest-based edible NTFPs. But the nutritional status of Birhor is experiencing serious to critical nutritional stress. There is an immense scope of further study regarding nutritive value and food security to these tribal with such tremendous environmental biodiversity. To protect such native food systems before they are lost and forgotten, documentation of their food pattern, food habit can be done. Data on these aspects will be a valuable resource for the community to build upon and preserve.

## **ACKNOWLEDGEMENT**

The authors would like to thank to the authority of Cultural Research Institute, Backward Classes Welfare Department and Tribal Development Department, Government of West Bengal.

REFERENCES

1. Bisai, S., Saha, K.B., Sharma, R.K., Muniyandi, M. and Singh, N. (2014). An overview of tribal population in India. *Tribal Health Bulletin* 20 (Special issue):103-106.
2. Census of India. (2011). Office of the Registrar General and Census Operation, Ministry of Home Affairs, Government of India, New Delhi, India.
3. Census of West Bengal. (2011). Office of the Registrar General and Census Operation, Ministry of Home Affairs, Government of India, New Delhi, India.
4. Chakma, T., Rao, P.V., Meshram, P.K., Singh, S.B. (2006). Health and nutrition profile of tribals of Madhya Pradesh and Chhattisgarh. *RMRCT Seminar volume*, pp: 197-209.
5. Chang, S.T., Wasser, S.P. (2012). The role of culinary medicinal mushrooms on human welfare with a pyramid model for human health. *International Journal of Med Mushrooms*. 14:93-134.
6. Chakravorty, J., Ghosh, S., Megu, K., Jung, C and Meyer-Rochow, V.B. (2016). Nutritional and anti-nutritional composition of *Oecophylla smaragdina* (Hymenoptera: Formicidae) and *Odontotermes* sp. (Isoptera: Termitidae): Two preferred edible insects of Arunachal Pradesh, India. *Journal of Asia-Pacific Entomology*. 19:711-720.
7. Chaudhury, S., Rahaman, C.H. and Singh, H. (2016). Some ethnozoological uses of Birhor tribe of West Bengal, India. *Journal of Traditional and Folk Practices*. 4(1):33-42.
8. Das, S., Mahata, M. and Bose, K. (2013). Nutritional profile of adult Bihors of Purulia: A Particularly Vulnerable Tribal Group of West Bengal, India. *Asian Academic Research Journal of Multidisciplinary*. 1(5):262-276.
9. Dutta, S. and Bisai, S. (2020). Literacy Trends and Differences of Scheduled Tribes in West Bengal: A Community Level Analysis. *Antrocom Journal of Anthropology*. 16(1):125-132.
10. Ganguly, N. (2020). Birhor women and their healthcare utilization during pregnancy: A study on Particularly Vulnerable Tribal Group inhabiting in West Bengal, India. *International Journal of Creative research Thoughts*. 8(5):996-1002.
11. Ghosh, A.K. (2003). Health status of tribal women and children in Jharkhand and west Bengal. New Delhi: Council for social Development. Sangha Rachana.
12. Ghosh-Jerath S., Singh, A., Kamboy, P., Goldberg, G and Magsumbol, M.S. (2015). Traditional knowledge and nutritive value of indigenous foods in the Oraon tribal community of Jharkhand: An exploratory cross-sectional study. *Ecology of Food and Nutrition*. 54:495-519
13. Ghosh, K and Mullick, P.D. (2015). An ethnographic portrayal on the changing dimensions of food consumption among the Bihors in a rural setting of West Bengal. *Journal of International Academic Research for Multidisciplinary*. 3(6):277-287.
14. Gopalan, C., Sastri, B.V.R., Balasubramanian, S.C. (1989). Nutritive Value of Indian Foods. National Institute of Nutrition, Hyderabad, India
15. ICMR-NIN Expert Group on Nutrient Requirement for Indians, Recommended Dietary Allowances (RDA) and Estimated Average Requirements (EAR) – 2020.
16. Khatua, S., Dutta, A.K and Acharya, K. (2015). Prospecting *Russula senecis*: a delicacy among the tribes of West Bengal. *PeerJ*3:e810

17. Kurrey, V.K., Lokesh, S., Rakesh, N and Sharja, P. (2017). Study of health status and morbidity pattern in 5-18 years Birhor children: A primitive tribe of Chhattisgarh. *Indian Journal of Child Health*. 4(2):180-183.
18. National Institute of Nutrition. 1995. *A Manual of Nutrition*. Hyderabad: National Institute of Nutrition.
19. NNMB Technical Report No. 25. (2009). *Diet and Nutritional Status of Tribal Population and Prevalence of Hypertension among Adults - Report on Second Repeat Survey*, National Institute of Nutrition – ICMR, Hyderabad.
20. NNMB Technical Report No. 26. (2012). *Diet and Nutritional Status of Rural Population, Prevalence of Hypertension & Diabetes among Adults and Infant & Young Child Feeding Practices -Report of Third Repeat Survey*, National Institute of Nutrition – ICMR, Hyderabad.
21. Panda, M.K., Tayung, K. (2014). Diversity of wild mushrooms and its medicinal uses. *Natural Products - Drug Development*. Studium Press Pvt. Ltd. India, pp.39-62.
22. Panda, M.K., Thatoi, H.N., Tayung, K. (2017). Antimicrobial potentials of spore culture of *Geastrum* sp., a rare wild edible mushroom of Similipal biosphere reserve, Odisha, India against some significant human pathogens. *International Journal of Advance Research*. 5(9):1508-1516.
23. Sahu, C. (1995). Food and health condition of the Birhor: A vanishing tribe of Birhor. *Indian Anthropologist*. 25(2): 13-24.
24. Sanyal, T.K. (1979). And keeping the flame alive. *Bulletin of the Cultural Research Institute, Special Series No. 23*, Kolkata, Government of West Bengal.
25. Somawar, B.N.R and Phuljhale, S. (2015) Assessment of nutritional status amongst bihor tribe children residing in Dharamjaigarh block of Raigarh district (C.G.), India. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 3(10):2820-2825.

**DEMODEX VE BLEFARİT ARASINDAKİ İLİŞKİDE SON DURUM**

**THE LAST SITUATION IN THE RELATIONSHIP BETWEEN *DEMODEX* AND BLEPHARITE**

**Merih ŞİMŞEK**

Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-2484-5609

**Özgür EROĞUL**

Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-0875-1517

(Sorumlu Yazar)

**ÖZET**

**Amaç ve Kapsam:** *Demodex*, insanda daimi bir ektoparazitir. Günümüzde, *Demodicidae* ailesinin bir üyesi olan *Demodex*, dünyada 10 patojenik türü bilinmektedir. *Demodex* türleri, genellikle sebum ve epitel içeriği ile beslenirler. Bulaşı, insandan insana yakın temasla gerçekleşebilir. *Demodex* türleri, rosacea, dermatit, püstüler erupsiyon, blefarit gibi birçok hastalıkla ilişkilidir. Bunlardan, blefarit ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülen, her yaş ve cinsiyette görülebilen göz kapağı kenarının iltihaplanmasıyla karakterize, kirpik ve göz kapağını etkileyen bir göz hastalığıdır. Blefarit ile *Demodex* arasındaki ilişki 1878'de ilk kez bildirilmiştir. Blefarit, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarla da ilişkili olup bazı sistemik hastalıklara, rosacea ve seboreik dermatite de eşlik ettiği bilinmektedir. Bütün bunlarla birlikte, kuru göz, sarkma, kojunktivit ve keratitle de ilişkilidir. Yerleşim yerine göre belirlenen anterior ve posterior blefarit olmak üzere iki tip blefarit bulunmaktadır. Anterior blefaritte, kirpikler tutulur ve göz kapağının dışı etkilenir. Posterior blefaritte ise, göz kapağının iç nemli kısmı etkilenir. Anterior ve posterior blefarite neden olan yağ bezleri ve göz kapağı bezlerinde bulunan, insanı etkileyen iki akar türü vardır. Bunlar, *Demodex follicularum* ve *Demodex brevis*'dir. *Demodex follicularum* kirpik ve göz kapağı derisinin etrafını tutarken, *Demodex brevis* tek başına Sebasöz ve Meibomian bezlerinin derinliklerini tutma kabiliyetindedir. Son on yılda *Demodex* ve blefarit arasındaki ilişki çoğu kez araştırılmış ve ilişkiye dair vaka-kontrol çalışmaları yürütülmüştür. Bu çalışmada, *Demodex* istilası ile blefarit arasındaki ilişkiyi gösteren son on yıla ait çalışmalar gözden geçirilerek bu ilişkideki son durumun ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu çalışmada, 2011 ve 2021 yılları arasında ülkemizde ve dünyada yapılan, *Demodex* istilası ile blefarit arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar incelenmiş ve önemli bulgular üzerinde odaklanma çalışması yapılmıştır.

**Bulgular ve Sonuç:** Son on yılda yapılan çalışmalarda, incelenen blefarit hastalarında *Demodex* oranı ve derecesinin, kontrol deneklerinden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. *Demodex*'in blefaritten büyük ölçüde sorumlu olduğunu gösteren diğer bir kanıt ise, yapılan çalışmalarda, başarısız olan rutin tedavi sonrası, antiakar tedavinin hastalarda blefaritin klinik semptomlarını ortadan kaldırdığını gözlenmesidir. Bütün bu bilgilerin yanısıra, bir grup araştırmacıya göre blefaritten *demodex* sorumlu değil daha çok bakteriyel ajanlar sorumludur. Bu araştırmacılara bunu düşündüren olgu, *Demodex* enfestasyonunun zaten sağlıklı erişkinlerin normal deri florasıda görülmesidir. Böylece bu araştırmacılar, *Demodex*'i blefaritli hastalarda tesadüfen bulunabilen bir akar olarak kabul etmektedirler. Oysaki son on

yıla ait çarpıcı çalışmalara baktığımızda, ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde, blefarit hastalarında *Demodex* oranının kontrol deneklerinden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çin'de 2019'da yapılmış bir çalışmada, blefaritli hastalarda *Demodex* oranı %80'leri bulurken kontrol grubunda %45 oranındadır. Yine Taylanda 2021'de yapılmış bir çalışmada, blefaritli hastalarda *Demodex* oranı %67'leri bulurken kontrol grubunda %27 oranındadır. Türkiye'de 2018'de yapılmış bir çalışmada, blefaritli hastalarda *Demodex* oranı %79'leri bulurken kontrol grubunda %31 oranındadır. Türkiyede 2019 yılında yapılan bir çalışmada blefarit olgularında tespit edilen *Demodex* oranı %42 dir. Bunlardan %35'i kadın %65'i erkek olarak belirlenmiştir. Ülkemize ait veriler dünya verilerine benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak, *Demodex* akarlarının kronik blefaritli hastalarda çok yaygın ve yoğun olduğu ve oranların giderek arttığı belirlenmiştir. Blefaritli erkek hastalarda *Demodex* oranı yüksek seyrettiği belirlenmiştir. Ayrıca akar sayısı, özellikle kaşıntıdan yakınan hastalarda daha sık olduğu belirlenmiştir. Böylece, rutin blefarit tedavisi başarısız olduğunda, hastalar *Demodex* varlığı açısından taranmalı ve uygun akarisit tedavisinin uygulanmasının gerekliliği düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** *Demodex follicularum*, *Demodex brevis*, Blefarit

## ABSTRACT

**Aim and Objective:** *Demodex* is a permanent ectoparasite in humans. Today, *Demodex*, a member of the *Demodicidae* family, is known to 10 pathogenic species in the world. *Demodex* species generally feed on sebum and epithelial contents. Transmission can occur through close person-to-person contact. *Demodex* species are associated with many diseases such as rosacea, dermatitis, pustular eruption, blepharitis. Among these, blepharitis is an eye disease that is common in our country and around the world, and can be seen in all ages and genders, and is characterized by inflammation of the eyelid margin, affecting the eyelash and eyelid. The relationship between blepharitis and *Demodex* was first reported in 1878. Blepharitis is especially associated with bacterial infections and it is known that it accompanies some systemic diseases, rosacea and seborrheic dermatitis. Along with all these, it is also associated with dry eye, drooling, conjunctivitis, and keratitis. There are two types of blepharitis, namely anterior and posterior blepharitis, determined by location. In anterior blepharitis, the eyelashes are involved and the outside of the eyelid is affected. In posterior blepharitis, the moist inner part of the eyelid is affected. There are two types of mites affecting humans, located in the sebaceous glands and eyelid glands that cause anterior and posterior blepharitis. These are *Demodex follicularum* and *Demodex brevis*. *Demodex follicularum* holds around the eyelash and eyelid skin, while *Demodex brevis* alone is capable of holding deep into the Sebaceous and Meibomian glands. In the last decade, the relationship between *Demodex* and blepharitis has often been investigated and case-control studies of the relationship have been conducted. In this study, it is aimed to reveal the last situation in this relationship by reviewing the studies of the last decade showing the relationship between *Demodex* infestation and blepharitis.

**Method:** In this study, studies conducted in our country and around the world between 2011 and 2021 showing the relationship between *Demodex* invasion and blepharitis were examined and a focus study was made on important findings.

**Results and Conclusion:** In the studies conducted in the last decade, it was found that the rate and degree of *Demodex* in the examined blepharitis patients were higher than the control subjects. Another evidence showing that *Demodex* is largely responsible for blepharitis is that studies have shown that antiacar therapy eliminates the clinical symptoms of blepharitis after failed routine treatment. Besides all this information, according to a group of researchers, *Demodex* is not responsible for blepharitis, but rather bacterial agents. The reason these researchers think this is because *Demodex* infestation is already seen in the normal skin flora of healthy adults. Thus, these researchers consider *Demodex* to be a mite that can be found incidentally in patients with blepharitis. However, when we look at the striking studies of the last decade, it was found that the rate of *Demodex* in blepharitis patients in our country and in many countries of the world is higher than in control subjects. In a study conducted in China in 2019, the rate of *Demodex* in patients with blepharitis was 80%, while it was 45% in the control group. Again, in a study conducted in 2021 in Thailand, the rate of *Demodex* in patients with blepharitis was 67%, while it was 27% in the control group. In a study conducted in Turkey in 2018, the rate of *Demodex* in patients with blepharitis was 79%, while it was 31% in the control group. In a study conducted in Turkey in 2019, the rate of *Demodex* detected in blepharitis cases was 42%. 35% of these are women and 65% are men. The data of our country are similar to the world data. As a result, it has been determined that *Demodex* mites are very common and intense in patients with chronic blepharitis and the rates are gradually increasing. The *Demodex* rate was found to be high in male patients with blepharitis. In addition, the number of mites was found to be more common, especially in patients suffering from itching. Thus, when routine blepharitis treatment fails, patients should be screened for the presence of *Demodex* and the need for appropriate acaricidal therapy should be considered.

**Keywords:** *Demodex follicularum*, *Demodex brevis*, Blepharitis

## RESOURCES

BIERNAT, M.M., ZIÓŁKOWSKA, J.R., PIĄTKOWSKA, E., HELEMEJKO, I., BIERNAT, P., GOŚCINIAK, G., (2018), Occurrence of *Demodex* species in patients with blepharitis and in healthy individuals: a 10-year observational study, Japanese Journal of Ophthalmology, <https://doi.org/10.1007/s10384-018-0624-3>.

BOGACKA, D.I.K, TANOCHA, N., TANOCHA, A., CZEPITA D, GROBELNY, A., ZDZIARSKA, B., et al., (2013), *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in healthy and immunocompromised patients, Ophthalmic Epidemiology, 20(3), 159-163.

CHENGA, A.M.S., SHEHAA, H., TSENGA S.C.G., (2015), Recent advances on ocular *Demodex* infestation, Curr Opin Ophthalmol, 26, 295–300.

DEMİRKAZIK, M., KOLTAŞ, I.S., *Demodex* Kaynaklı Blefarit Olguları, (2020), Türkiye Parazitolojisi Dergisi, 44(1), 21-24.

KABATAS, N., DOĞAN, A.S., KABATAS, E.U., ACAR, M., BIÇER, T., GURDAL, C., (2016), The Effect of *Demodex* Infestation on Blepharitis and the Ocular Symptoms, Eye & Contact Lens, 0, 1–4.



- LIUA, J., SHEHAA, H., TSENGA S.C.G., (2011) ,Pathogenic role of *Demodex* mites in blepharitis, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 10(5), 505–510.
- MIZUNO, M., KAWASHIMA, M., UCHINO, M., SUZUKI, N., MITAMURA, H., UCHINO, Y., et al., (2019), *Demodex*-Mite Infestation in Cilia and its Association With Ocular Surface Parameters in Japanese Volunteers, *Eye & Contact Lens*, Doi: 10.1097/ICL.0000000000000656.
- MONGI, F., CASERO, L.L.D.R., (2018), Ácaros del género *Demodex*: parásitos colonizadores de personas sanas o asociados a patología ocular?, *Rev Argent Microbiol*, <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.09.002>.
- MURPHY, O., O'DWYER, V., MCKERNAN, A.L., (2019), Ocular *Demodex folliculorum*: prevalence and associated symptoms in an Irish population, *Int Ophthalmol*, 39, 405–417.
- NAVEL, V., MULLIEZ, A., BENOIST D'AZY, C., BAKER, J.S., CHIAMBARETTA, J.M.F., et al., (2019), Efficacy of treatments for *Demodex blepharitis*: A systematic review and meta-analysis, *The Ocular Surface*, 17, 655–669.
- RABENSTEINER, D.F., AMINFAR, H., BOLDIN I., RESCH, M.N., BERISHA, B., SCHWANTZER, G., et al., (2019), *Demodex* Mite Infestation and its Associations with Tear Film and Ocular Surface Parameters in Patients with Ocular Discomfort, *American Journal Of Ophthalmology*, <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.007>
- SAVLA, K., LE, J.T., PUCKER, A.D., (2020), Tea tree oil for *Demodex blepharitis*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Doi: 10.1002/14651858.CD013333.pub2.
- SEVGEN, S.N., MOR, N., (2019), Üniversite Öğrencilerinde *Demodex spp.* Yaygınlığının Araştırılması: Sağlık Bilimleri Fakültesi Örneği, *Türkiye Parazitolojisi Dergisi*, 43(4),198-203.
- TANRIVERDI, C., BALCI, O., DEMIRCI, G., ODABASI, M., OZSUTCU, M., TABAKCI, B.N., (2019), Comparison of Biomicroscopy and Light Microscopy Findings in *Demodex* Diagnosis in Patients With Chronic Blepharitis, *Eye & Contact Lens*, Doi: 10.1097/ICL.0000000000000660.
- UDOMWECH, L., PHASUK, N., (2021), Walailak University, Multiple Eyelid Signs are Suggestive of *Demodex* Infestation, *Clinical Ophthalmology*, 15, 671–678.
- ZEYTUN, E., KARAKURT, Y., (2018), Prevalence and Load of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* (Acari: Demodicidae) in Patients With Chronic Blepharitis in the Province of Erzincan, Turkey, *Journal of Medical Entomology*, Doi: 10.1093/jme/tjy143.
- ZHAO, Y.E., WU, L.P., HU, L., XU, J.R., (2012) Association of Blepharitis with *Demodex*: A Meta-analysis, *Ophthalmic Epidemiology*, 19(2), 95–102.
- ZHU, M., CHENG, C., YI, H., LIN, L., WU, K., (2018), Quantitative Analysis of the Bacteria in Blepharitis With *Demodex* Infestation, *Front Microbiol*, 9, 1719.



**IDENTIFICATION OF MOLECULES FROM NORTH AFRICAN CULINARY TRADITIONS WITH INHIBITORY EFFECT ON ANDROGEN RECEPTORS TO PREVENT AND TREAT PROSTATE CANCER**

**Bouchentouf Salim<sup>1,4,\*</sup>**

**Addou Hadjer<sup>2,4</sup>**

**Ghomri Amina<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>University of Saida - Dr. Moulay Tahar Faculty of Technology, Algeria.

Department of chemistry, faculty of Exact Sciences – University of Tlemcen – Algeria

<sup>3</sup>High School of Applied Sciences (ESSA) of Tlemcen, BPN° 165 Belhorizon Tlemcen, Algeria

<sup>4</sup>Laboratories of Natural and Bioactive Substances- University of Tlemcen, Algeria

**Abstract**

In recent decades, investigations of natural drugs have been particularly successful in the field of cancer drug research with the discovery of anti-leukemic alkaloids; vinblastine and vincristine from Madagascar periwinkle *Catharanthus roseus L.* (Apocynaceae). Screening of herbal remedies used as anticancer drugs has also provided modern medicine with antineoplastic drugs established and used to this day. Indeed, more than 60% of the anticancer drugs approved in the United States of America (from 1983 to 1994) were in one way or another of natural origin. Considerable efforts are currently being made by scientists around the world to assess the contribution of African spices in the fight against cancer. Prostate cancer (Pca) is considered as the second most responded to malignancy in men in the world. Treated with drugs acting as hormone receptor antagonists / partial agonists like cyproterone acetate, flutamide, bicalutamide, they not only cause acute long term toxicity but also develop drug resistance in patients. Knowing that protein-ligand interactions play a key role in the design of structure-based drugs, in this study we screened the molecules contained in spices used in North African cuisine in order to identify potential molecules that can have an anticancer effect on the prostate through a significant inhibitory activity of androgen receptors (AR). Molecular Docking is used via the Molecular Operating Environment (MOE) software to study the affinity and interaction between molecules and receptors.

**Keywords:** Prostate cancer - natural products – North African culinary spices – molecular docking.

**EFFECT OF DESIMETRIC RANGE ELECTROMAGNETIC WAVES ON  
TOTAL OXIDANT AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES IN THE BLOOD OF RATS  
IN PRENATAL AND POSTNATAL ONTOGENESIS**

**Mushgunaz Abbasova  
Aynur Quliyeva**

Institute of Physiology named after academician Abdulla Garayev of ANAS

**Background:** Electromagnetic radiation (EMR) generated by various devices (radars, mobile phones, medical equipment) causes biochemical changes in human and animal blood.

**Objectives:** To study effects of EMR of 460 MHz on total oxidant (TOA) and total antioxidant activities (TAA) in blood of the offspring exposed to its influence at different stages of prenatal and postnatal development.

**Methods:** Experiments were performed on male Wistar Albino rats. The animals were exposed to whole body radiation on “Volna-2” apparatus that emitted radiation at a frequency of 460 MHz. The animals were kept for 3-4 days for mating, then the mother rats for 6 days (embryonic period, 1-6 days of gestation), 10 days for the prefetal period (7-16 days of gestation), 5 days for the fetal period (17-21 days of gestation). For postnatal effect of EMR, 3-month-old rats were irradiated for 7, 14, 21 and 28 days. Rats were exposed to radiation at power flux density of 30  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  for 20 minutes per day. In the experiments of prenatal exposure, 20- and 30-day old offspring rats were studied. 3-month-old animals were used for experiment with postnatal exposure.

**Results:** It was found that in 20-day-old rats from the offspring of mothers exposed to electromagnetic radiation during the embryonic period of prenatal development, total oxidant activity (TOA) and total antioxidant activity (TAA) of plasma were higher than in control rats by 24.5% ( $p < 0.05$ ) and 32.9% ( $p < 0.01$ ), respectively. In 30-day-old rats, these changes are even more pronounced. 20-day-old puppies of offspring exposed to irradiation during the prefetal period have low TOA in plasma, as well as TAA in erythrocytes. In 30-day-old puppies, there is an increase in all three indicators. Oxidant-antioxidant balance is disturbed in the blood of rats from the offspring exposed to non-ionizing electromagnetic radiation in fetal stage of prenatal development. In the early period of postnatal development (20-day age), the general antioxidant activity is weak. At a relatively old age (30-day age), the overall antioxidant activity increases.

**Conclusion:** The results of studies conducted in three periods of prenatal development show that the embryonic period is more sensitive to the effects of electromagnetic radiation. In organism exposed to electromagnetic radiation during the embryonic stage of prenatal period, the general antioxidant system weakens with age, at least until the age of 30 days. The obtained data indicate that free radical processes and antioxidant protection in cells are involved in the mechanism of effects of decimeter electromagnetic fields.

**Keywords:** electromagnetic waves, prenatal, postnatal development, total oxidant and antioxidant activities, plasma, erythrocytes

## **INTRODUCTION**

As a result of the rapid development of science and technology in recent decades, there has been an excessive increase in the density of electromagnetic (EM) waves in the environment with very wide frequency and amplitude ranges, and as a logical consequence the problem of studying the biological effects of non-ionizing EM factor has come to the fore. This is also due to the fact that sources emitting EM waves in different frequency

ranges directly interfere with people's lives. Currently, experts from the United States, Sweden and Denmark have conducted a number of studies in people living 150 meters from substations, transformers, railways and power lines, and found that exposure to long-term electromagnetic fields increases the risk of developing cancer, especially leukemia in childhood for many (Goldsmith JR, 1997).

Other sources indicate that embryonic cells are the most sensitive to adverse environmental factors, as they actively proliferate and have high metabolic rates. The effects of the prenatal period lead to intrauterine growth retardation, destruction of the fetus, the formation of congenital malformations, changes in the developmental program of the organism in ontogenesis (Shibkova DZ et al., 2015, Lepekhina AS, 2012). Intrauterine developmental period is the time that determines the mechanisms' formation of organs and systems to adapt to postnatal life. Modern research shows that the effects of adverse environmental factors in the prenatal period lead to disruption of the regulatory systems of the developing organism. In particular, this applies to the protection systems of homeostasis, including the blood system. Blood combines the work of many physiological systems of the body, i.e. provides homeostatic potential and the ability to withstand experimental effects.

In this regard, the problem of studying the reactions of humans and animals to the constantly changing electromagnetic background of the environment remains relevant.

The main purpose of the study is to study the effect of non-ionizing electromagnetic waves on the total antioxidant activity in the blood at different stages of prenatal ontogeny and in the postnatal period.

## **MATERIALS AND METHODS**

The experiments were performed on white rats. The animals were taken on a "Volna-2" apparatus that emitted radiation at a frequency of 460 MHz (decimeter range). The animals were kept for 3-4 days for mating, then the mother rats for 6 days (embryonic period, 1-6 days of gestation), 10 days for the prefetal period (7-16 days of gestation), 5 days for the fetal period (17-21 days of gestation), and for postnatal development, 3-month-old rats were irradiated for 28 days. Rats were exposed to radiation in a special cylindrical chamber in the regime with a power flux density of  $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  (corresponding to an output power of 60 W) 20 minutes per day. In the experiments, 20- and 30-day pups from mothers exposed to radiation were used. 3-month-old animals were used for experiment with postnatal exposure. In experiments, total oxidant activity and total antioxidant activity were determined by the AM Goryachkovsky method (Goryachkovsky AM, 1996). The main principle of determination of total oxidant activity in this method is based on the accumulation of malondialdehyde (MDA), the end product of lipid peroxidation, and antioxidant activity is based on the assessment of degree of inhibition in the oxidation of twin-80 to MDA by ascorbate-iron system. Statistical analysis of the results of experimental measurements was performed on the basis of Student's t-criterion with the help of MS Excel program.

## **RESULTS AND DISCUSSION**

It was found that in 20-day-old rats from the offspring of mothers exposed to electromagnetic radiation during the embryonic period of prenatal development, total oxidant activity (TOA) and total antioxidant activity (TAA) of plasma were higher than in control rats by 24.5% ( $p < 0.05$ ) and 32.9% ( $p < 0.01$ ), respectively. In erythrocytes of the same animals, the TAA is increased by 8.1% ( $p < 0.05$ ) relative to the control. Compared to the control in 30-day-old rats, plasma TOA and TAA increased for 33.9% ( $p < 0.05$ ) and 40.2% ( $p < 0.05$ ), respectively, and there was no reliable increase in erythrocytes' TAA (2.7%,  $p > 0.05$ ) (Fig.1).

Studies show that radiation in the embryonic period either in 20 days or in 30-day-old puppies have high total oxidant and antioxidant activity. This increase is most pronounced in the activity of the general antioxidant system in plasma. According to the results, the increase in oxidant activity in the oxidant-antioxidant balance in the blood of offspring exposed to non-ionizing electromagnetic radiation during prenatal development is accompanied by an increase in the activity of the antioxidant system as an adaptive reaction.

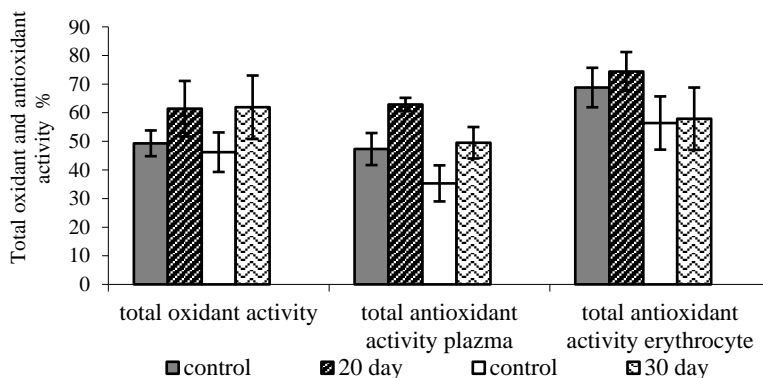


Fig.1. Total oxidant and antioxidant activities in rats from mothers exposed to electromagnetic radiation in embryonal prenatal period

In 20-day-old rats exposed to electromagnetic radiation during prefetal period (7-16 days) of prenatal development, plasma TOA decreased for 31.6% ( $p < 0.05$ ), erythrocyte TAA decreased for 49.7% ( $p < 0.01$ ) compared to the control, and there was no reliable increase in plasma TAA (5.0%,  $p > 0.05$ ). In 30-day-old rats of the same offspring, there was an increase in all 3 indicators compared to the control: plasma TOA - 60.4% ( $p < 0.01$ ), plasma TAA - 27.7% ( $p < 0.05$ ), erythrocytes TAA - 43.6% ( $p < 0.05$ ) (Fig.2).

20-day-old puppies of offspring exposed to irradiation during the prefetal period have low total oxidant activity in plasma, as well as total antioxidant activity in erythrocytes. In 30-day-old puppies, there is an increase in all three indicators. According to the results, during the period of prenatal development, the oxidant-antioxidant balance is observed to violate in the blood of infants exposed to decimeter electromagnetic radiation. Thus, in the early period of postnatal development (20-day age), the general antioxidant activity is weak. At a relatively old age (30-day age), total antioxidant activity begins to increase.

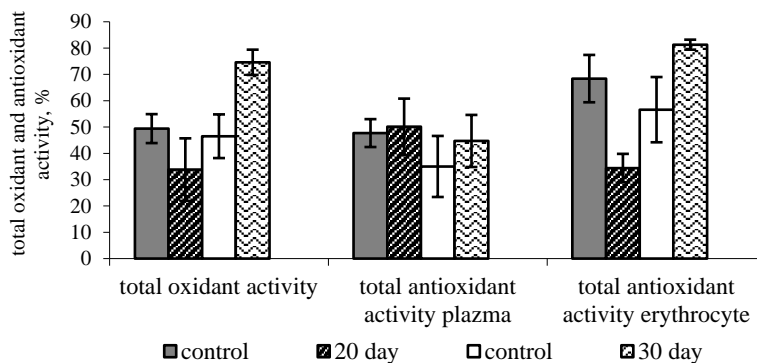


Fig.2. Total oxidant and antioxidant activities in infants from irradiated mothers during pregnancy (7-16 days of exposure)

Studies have shown that 20-day-old infants exposed to electromagnetic radiation during fetal period (17-21 days) of prenatal development had increased levels for total oxidant activity (TOA) in plasma by 4.5% ( $p > 0.05$ ) and total antioxidant activity (TAA) of erythrocytes by 7.9% ( $p > 0.05$ ) compared with their controls. However, total antioxidant activity in plasma was reduced for 16.7% ( $p > 0.05$ ) compared to control animal. In 30-day-old puppies, all three of these indicators had the levels higher than control values: plasma TOA - 17.3% ( $p > 0.05$ ), plasma TAA - 62.7% ( $p < 0.05$ ), erythrocytes TAA - 61.5% ( $P < 0.05$ ) (Fig 3).

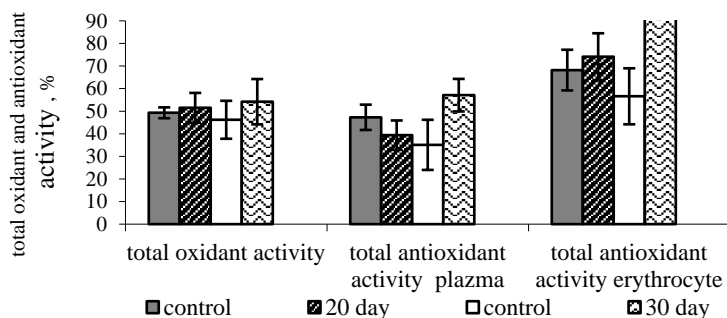


Fig.3. Total oxidant and antioxidant activity in infants born to irradiated mothers during pregnancy (17-21 days of exposure)

According to the results, the oxidant-antioxidant balance is disturbed in the blood of rats from the offspring exposed to non-ionizing electromagnetic radiation in fetal stage of prenatal development. Thus, in the early period of postnatal development (20-day age), the general antioxidant activity is weak. At a relatively old age (30-day age), the overall antioxidant activity increases.

According to the literature, after the birth, the entire antioxidant system of organism is rebuilt depending on changes in all environmental conditions, the nature and degree of oxygen supply. On the other hand, the process of embryonic development in humans and some animals, especially in the early stages of development (blastula, gastrula) is accompanied by an increasing intensity of free radical processes (Solovyova AV, 2006). Enhancing the production of reactive oxygen species (ROS) lead to the development of oxidative stress and increase the intensity of free radical processes during different stages of physiological pregnancy. In this case, the observed decrease in the activity of enzymes of the antioxidant system can be due to the reduction of substrates (active oxygen species) and the direct effect of electromagnetic fields on their activity. Lack of antioxidants in the body leads to the development of oxidative stress processes, changes in prooxidant-antioxidant balance. Increased antioxidant potential in the body reduces the degree of oxidative stress and is an adaptive (stress-limiting) response that prevents the collapse of the cell membrane (Ajiev DD, 2010, Cirenko VA et al., 2017). As we have mentioned, after the birth, the body's oxygen supply increases significantly and a situation close to oxidative stress arises. An increase in the partial pressure of oxygen in the tissues is a factor for a number of previously inactive oxidases. Thus, the use of NADPH or NADH as an electron donor activates enzymes that catalyze the reduction of molecular oxygen to superoxide radicals.

According to our studies conducted on rats for 3 months in postnatal ontogenesis, an increase in total antioxidant activity in plasma by 5.9% compared with control was observed at the end of 4 weeks exposure to electromagnetic irradiation. In erythrocytes, however, there is virtually no reliable change in the level of TAA during 4 weeks of irradiation It should also be noted that the total oxidant activity of the plasma in these animals also undergoes a slight increase by the end of the 4-week exposure. In both cases, the reliability of the differences when compared with the control values of activity levels is low (Fig.4).

Decreased overall antioxidant activity accelerates the free radical process. In addition, a decrease in antioxidant activity in plasma leads to an increase in lipid peroxidation products in oxidative stress processes. Decreased antioxidant activity also leads to an imbalance of the antioxidant defense system in the blood and in the body in general, which in turn leads to pathological conditions.

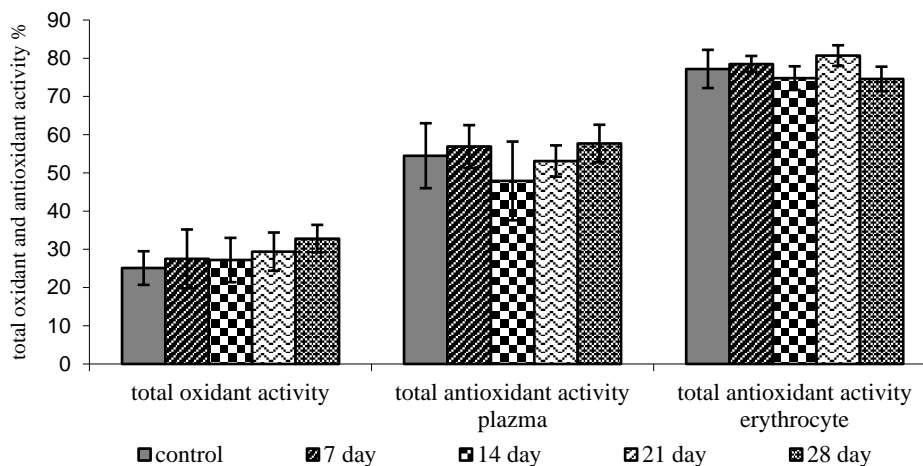


Fig.4. Total oxidant and antioxidant activities in plasma and erythrocytes in 3-month old rats exposed to 460 MHz electromagnetic radiation

Thus, the results of studies conducted in three periods of prenatal development show that the embryonic period is more sensitive to the effects of electromagnetic radiation. Thus, studies have shown that in organism exposed to electromagnetic radiation during the embryonic stage of prenatal period, the general antioxidant system weakens with age, at least until the age of 30 days.

During postnatal development, depending on the duration and intensity of electromagnetic waves, the amount of lipid peroxidation products in the body increases and the antioxidant system begins to weaken.

## REFERENCES

1. Goldsmith J.R. (1997) Epidemiologic evidence relevant to radar (microwave) effects. *Environ. Health Perspect.*, v.105(Suppl 6), 1579–1587.
2. Шибкова Д.З., Овчинникова А.В. (2015) Эфференты воздействия электромагнитных излучений на разных уровнях организации биологических систем. *Advances in Current Natural Sciences*. N 5, 156-159.
3. Лепехина А.С. (2012) Роль электромагнитных излучений в формировании синдрома задержки внутриутробного развития плода / А.С.Лепехина. *Биомедицинская инженерия и электроника*. № 2 (2). 7-11.
4. Горячковски А.М. (1996) «Клиническая биохимия.» Одесса «Астропринт». 286 с.
5. Соловьева А.В. (2006) Влияние антиоксидантов и антиагрегантов на показатели гемостаза и пол крови у беременных и родильниц с описторхозной инвазией. *Известия Челябинского научного центра*, вып. 4 (34), 132-136.
6. Аджиев Д.Д. (2010) «Исследование продуктов перекисного окисления липидов, неферментативной и ферментативной антиоксидантной системы в возрастной динамике самцов кроликов. *Вестник ВОГ и С*. Вып 14. № 4. 674-684.

7. Сиренко В.А., Николаева О.В., Павлова Е.А., и др . (2017) Окислительно-антиоксидантный гомеостаз у потомства крыс при повреждении поджелудочной железы вследствие влияния хронического стресса на систему мать-плод. Бюллетень XVI чтений им. В.В. Подвысокого, Одесса, 18-19 мая 2017 г. / Министерство здравоохранения Украины - Одесса. 248-251.



**HYDROGEN TECHNOLOGIES USING INOVATIVE ENERGY SOLUTION FOR  
SUSTAINABLE AND CLEAN ENVIRONMENT**

**Borislav Abrashev<sup>1</sup>**  
**Marin Pandev<sup>1,2</sup>**  
**Daniela Levi<sup>1,2</sup>**

Acad. Evgeni Budevski Institute of Electrochemistry and Energy Systems, Bulgarian Academy  
of Sciences, Acad. G. Bonchev Str., Bl. 10, Sofia 1113, Bulgaria

<sup>2</sup> Joint Innovation Centre, Bulgarian Academy of Sciences Bl. 26B, Sofia 1113, Bulgaria

**Abstract**

Hydrogen and fuel cell technologies have been identified as a key factor for sustainable and smart growth for a cleaner and healthier environment worldwide. Renown researchers have focused effort to develop break through technologies in order to tackle the problems of energy supply and demand over the last decades directly related to the environmental problem stemming from the use of fossil fuels. Moreover, that issue has been in the focus of attention of politicians, industrialists and experts across Europe. In order to achieve high market penetration and technology readiness research and development issues have to be resolved i. e. In the field on hydrogen production, typically from renewable energy sources (RES), energy conversion and storage, as well as, selecting the most appropriate application for each individual technology or creating synergy with the use of two or more technologies aimed for stationery applications or mobility by using environmental friendly materials and resources. Hydrogen technologies have provided a favourable pathway for smart growth and healthy living and are increasingly in the focus of large scale energy projects and European policies.

**Keywords:** hydrogen technologies, renewable energy sources, smart cities, sustainable environment

**Acknowledgments:**

Centere of competence HITMOBIL - Technologies and Systems for Generation, Storage and Consumption of Clean Energy”, No BG05M20P001-1.002-0014;

The research is done with the assistance of the Bulgarian Ministry of Education and Science under the National ROADMAP FOR RESEARCH INFRASTRUCTURE 2017-2023 approved by DCM No354/29.08.2017, “Energy storage and hydrogen energetics” (ESHER).

**CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN EKSTRA-ARTİKÜLER DİSTAL RADİUS  
KIRIKLI GENÇ VE YAŞLI HASTALARDA**

**REHABİLİTASYON PROGRAMI MI, EV PROGRAMI MI TERCİH EDİLMELİ?**

*SHOULD REHABILITATION PROGRAM OR HOME PROGRAM BE PREFERRED IN  
YOUNG AND ELDERLY PATIENTS WITH EXTRA-ARTICULAR DISTAL RADIUS  
FRACTURES UNDERGOING SURGICAL TREATMENT?*

**Betül BAŞAR**

ORCID No: 0000-0003-3547-2537

**AMAÇ:** Bu çalışmada yaşlı ve genç hastalarda cerrahi tedavi sonrası başlanan fizyoterapist eşliğindeki rehabilitasyon programı ile hastaya verilen ev programı doğrultusunda yapılan rehabilitasyon programlarının sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**YÖNTEM:** 2014 ile 2020 yılları arasında ekstra-artiküler distal radius kırığı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 242 hasta çalışmaya dahil edildi. 1. gruba 50 yaş üstü hastalar, 2. gruba ise 18-50 yaş arası hastalar alındı. Her iki gruptaki hastalar ev programı ile kendisi rehabilitasyon uygulayan hastalar (A grupları) ve fizyoterapist eşliğinde rehabilitasyon programı uygulanan hastalar (B grupları) olarak iki alt gruba ayrıldılar.1-A ve 2-A gruplarındaki hastalara bir fizyoterapist tarafından Krischak ve ark. tarafından önerilen ev programı hakkında bilgilendirme yapıldı.1-B ve 2-B gruplarındaki hastalara fizyoterapist kontrolünde whirlpool'da aktif el bilek ve el hareketleri, Maitland eklem mobilizasyon evreleme skalasına göre evre 2 - 3 radiokarpal mobilizasyon ve Keltenborn traksiyon evreleme skalasına göre kademeli olarak evre 1 ve 2 radiokarpal mobilizasyon uygulandı.

**BULGULAR:**1-A grubu ile 1-B grubu,2-A grubu ile 2-B grubu ortalama yaş,erkek kadın oranı, dominant non-dominant ekstremitte tutulumu,takip süreleri ve AO kırık sınıflaması açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 1).Son kontrollerde 1-A ile 1-B grupları eklem hareket açıklıkları, PRWE skorları ve Q-DASH skorları açısından karşılaştırıldığında B grubunda anlamlı derecede daha iyi sonuçlara ulaşıldı (Tablo 2). Kavrama güçleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.2. gruptaki hastalarda ise eklem hareket açıklıkları, PRWE skorları, Q-DASH skorları ve kavrama güçleri açısından alt gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

**SONUÇ:**50 yaş üstü hastalarda fizyoterapist eşliğinde uygulanan rehabilitasyon programı eklem hareket açıklığı, fonksiyonel sonuçlar açısından daha başarılı olmaktadır.Fakat 50 yaş

hastalarda sonuçlar açısından farklılık görülmemektedir. Bu yüzden 50 yaş üstü hastalarda fizyoterapist eşliğinde rehabilitasyon programı tercih edilmeli iken 50 yaş altı genç hastalarda ev programı ile rehabilitasyon hem zaman kaybını hem de maliyet azaltacağından tercih edilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Distal radius kırığı, Ekstra-artiküler kırık, Rehabilitasyon, Ev programı, Eklem hareket açıklığı, Fonksiyonel Sonuç.

	GRUP 1 ( >50 YAŞ)			GRUP 2 ( >50 YAŞ)		
	A (Ev Rehabilitasyon Programı)	B (Fizyoterapist Eşliğinde Rehabilitasyon)	P	A (Ev Rehabilitasyon Programı)	B (Fizyoterapist Eşliğinde Rehabilitasyon)	P
<b>YAŞ</b>	62.26±9.89	59.56±8.48	0.0887	37.49±9.24	35.78±7.55	0.3045
<b>E / K</b>	36 / 28	49 / 27	0.3858	41 / 15	31 / 15	0.6627
<b>DOMİNANT / NON-DOMİNANT</b>	50 / 14	61 / 15	0.8353	50 / 6	39 / 7	0.5596
<b>TAKİP SÜRESİ (AY)</b>	41.46±13.88	44.69±15.28	0.1928	43.23±14.49	39.43±14.38	0.1893
<b>AO SINIFLAMASI (A2 / A3)</b>	18 / 46	18 / 58	0.5664	11 / 45	10 / 36	0.8105

**Tablo 1:** Hastaların demografik verileri.

E: Erkek, K: Kadın.

	GRUP 1 ( >50 YAŞ)			GRUP 2 ( <50 YAŞ)		
	A (Ev Rehabilitasyon Programı)	B (Fizyoterapist Eşliğinde Rehabilitasyon)	P	A (Ev Rehabilitasyon Programı)	B (Fizyoterapist Eşliğinde Rehabilitasyon)	P
<b>FLEKSİYON</b>	52.67±11.12	56.72±8.94	<b>0.0207</b>	61.07±9.12	63.86±8.26	0.1078
<b>EKSTANSİYON</b>	55.50±12.03	59.52±10.14	<b>0.0363</b>	64.39±8.84	65.95±11.74	0.4578
<b>RADİAL DEVİASYON</b>	11.35±4.76	13.78±3.23	<b>0.0008</b>	15.67±3.29	16.39±4.00	0.3364
<b>ULNAR DEVİASYON</b>	14.89±6.92	19.11±5.55	<b>0.0001</b>	19.30±6.43	20.56±6.20	0.3172
<b>PRWE</b>	16.84±12.42	12.65±9.31	<b>0.0292</b>	12.05±9.19	9.91±7.86	0.2348
<b>Q-DASH</b>	14.57±11.14	10.36±7.97	<b>0.0235</b>	9.86±7.73	8.27±6.96	0.3536
<b>KAVRAMA GÜCÜ</b>	20.95±5.47	22.39±5.80	0.1334	31.17±6.18	30.60±4.98	0.6075

**Tablo 2:** Son kontrollerdeki eklem hareket açıklıkları, PRWE skoru, Q-DASH skoru, kavrama gücü değerleri.

**AIM:** We aimed to compare the results of the rehabilitation program performed after surgical treatment by the patient in line with the home program given to the patient with the rehabilitation program under the guidance of a physiotherapist in elderly and young patients.

**METHODS:** 242 patients who underwent surgical treatment for extra-articular distal radius fracture were included in the study between 2014 and 2020. Patients over 50 years of age were included in the first group, and patients aged 18-50 years in the second group. The patients in both groups were divided into two subgroups as the patients who applied the rehabilitation program with the home program (Groups A) and the patients who underwent the rehabilitation program with a physiotherapist (Groups B). The patients in groups 1-A and 2-A received the home rehabilitation program proposed by Krischak et al., all patients received a consultation by a physiotherapist, in which patients were instructed to do the proper exercise at home. Active wrist and hand movements in whirlpool, grade 2 - 3 radiocarpal mobilization according to Maitland joint mobilization staging scale and grade 1 and 2 radiocarpal mobilization according to Keltenborn traction staging scale were applied to patients in 1-B and 2-B groups under the control of a physiotherapist.

**RESULTS:** When the 1-A group and 1-B group, 2-A group and 2-B group were compared in terms of mean age, male-female ratio, dominant non-dominant extremity involvement, follow-up times and AO fracture classification, no significant difference was found between the groups (Table 1). When the 1-A and 1-B groups were compared in terms of joint range of motion, PRWE scores, and Q-DASH scores at the final controls, significantly better results were obtained in group B (Table 2). There was no significant difference between the groups in terms of grip strength. There was no significant difference between the subgroups in terms of joint range of motion, PRWE scores, Q-DASH scores and grip strengths in patients in group 2 (Table 2).

**CONCLUSION:** The rehabilitation program applied with a physiotherapist is more successful in terms of joint range of motion and functional outcomes in patients over 50 years of age. However, there is no difference in results in patients aged 50 years. Therefore, rehabilitation program with a physiotherapist should be preferred in patients over 50 years of age, while rehabilitation with home program should be preferred in younger patients under 50 years of age, as it will reduce both time and cost.

**KEYWORDS:** Distal radius fracture, Extra-articular fracture, Rehabilitation, Home program, Range of motion, Functional Outcome.

	GROUP 1 ( >50 YEARS)			GROUP 2 ( <50 YEARS)		
	A (Home Rehabilitation Program)	B (Rehabilitation with Physiotherapist)	P	A (Home Rehabilitation Program)	B (Rehabilitation with Physiotherapist)	P
Age	62.26±9.89	59.56±8.48	0.0887	37.49±9.24	35.78±7.55	0.3045
M / F	36 / 28	49 / 27	0.3858	41 / 15	31 / 15	0.6627
DOMINANT / NON-DOMINANT	50 / 14	61 / 15	0.8353	50 / 6	39 / 7	0.5596
FOLLOW-UP TIME (MONTH)	41.46±13.88	44.69±15.28	0.1928	43.23±14.49	39.43±14.38	0.1893
AO CLASSIFICATION (A2 / A3)	18 / 46	18 / 58	0.5664	11 / 45	10 / 36	0.8105

**Table 1:** Dermographic data of the patients.

M: Male, F: Female.

	GROUP 1 ( >50 YEARS)			GROUP 2 ( <50 YEARS)		
	A (Home Rehabilitation Program)	B (Rehabilitation with Physiotherapist)	P	A (Home Rehabilitation Program)	B (Rehabilitation with Physiotherapist)	P
FLEXION	52.67±11.12	56.72±8.94	<b>0.0207</b>	61.07±9.12	63.86±8.26	0.1078
EXTENSION	55.50±12.03	59.52±10.14	<b>0.0363</b>	64.39±8.84	65.95±11.74	0.4578
RADIAL DEVIATION	11.35±4.76	13.78±3.23	<b>0.0008</b>	15.67±3.29	16.39±4.00	0.3364
ULNAR DEVIATION	14.89±6.92	19.11±5.55	<b>0.0001</b>	19.30±6.43	20.56±6.20	0.3172
PRWE SCORE	16.84±12.42	12.65±9.31	<b>0.0292</b>	12.05±9.19	9.91±7.86	0.2348
Q-DASH SCORE	14.57±11.14	10.36±7.97	<b>0.0235</b>	9.86±7.73	8.27±6.96	0.3536
GRIP STRENGTH	20.95±5.47	22.39±5.80	0.1334	31.17±6.18	30.60±4.98	0.6075

**Table 2:** Range of motion, PRWE score, Q-DASH score, and grip strength values at final follow-up.

**NR3C1 GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS AND MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS**

**Mohammadreza Ardalan,**

Kidney Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

**Elham Ahmadian**

Kidney Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran,

**Irada Huseynova,**

Institute of Molecular Biology & Biotechnologies, Azerbaijan National Academy of Sciences, 11 Izzat Nabiyev, Baku AZ 1073, Azerbaijan

**Aziz Eftekhari**

Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center of Nanobiotechnology & Functional Nanosystems, Drohobych, Ukraine, Baku, Azerbaijan

**Rovshan Khalilov**

1. Department of Biophysics & Biochemistry, Baku State University, Baku, Azerbaijan

2. Joint Ukraine-Azerbaijan International Research & Education Center of Nanobiotechnology & Functional Nanosystems, Drohobych, Ukraine, Baku, Azerbaijan

3 Institute of Radiation Problems, Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

**ABSTRACT**

Glucocorticoids (GCs) therapy is a selective treatment strategy for cases with nephrotic syndrome (NS). Due to the lack of positive response of all patients to therapy and the dependency of biological effects of GCs on its receptors (GR), here, the association of the *NR3C1* gene (N363S, BclI, GR-9 $\beta$ , and ER22/23EK) polymorphisms with the response to GCs was investigated in patients with NS. In this study, 55 patients with primary NS including 29 steroid-responder (SS) and 26 steroid-resistant (SR) and also 30 healthy individuals were recruited. The polymorphisms of *NR3C1* gene were studied by PCR and sequencing of the amplified fragments and the results were compared between the groups. A3669 SNP was observed in 8.7% (n=2) of patients with SRNS and 6.3% (n=2) of responders (P=0.560). In 40.7% of steroid-responsive patients (n=11) and 21.4% of patients with SRNS (n=6), BclI polymorphism was detected that was not statistically significant (P=0.098). The N363S and ER22/23EK polymorphisms were not detected in the studied groups. No significant differences were observed between the frequency of the studied polymorphisms between the different subtypes of NS; focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), membranous glomerulonephritis (MGN), and control group. The *NR3C1* gene N363S, BclI, GR-9 $\beta$ , and ER22/23EK polymorphisms did not affect the steroid responsiveness and the pathogenesis of NS in Azarian adult patients with primary NS. Other polymorphisms within *NR3C1* gene need to be explored in large cohorts.

**Keywords:** Nephrotic syndrome, Steroids, Glucocorticoid receptor, Steroid resistance

## CONCENTRATION OF FOLIC ACID AND VITAMIN B<sub>12</sub> IN $\beta^0$ -THALASSEMIA PATIENTS

Dadashova A.R.,  
Azizova G.I.  
Azerbaijan Medical University

Folic acid is required for reactions occurring in nucleoprotein synthesis and amino acid metabolism, while vitamin B<sub>12</sub> is a coenzyme required for folate metabolism. Deficiency of these vitamins leads to disruption of nucleic acid metabolism, which affects erythropoiesis and acts as the cause of anemia development.

Thalassemias are a group of inherited microcytic hemolytic anemias that are characterized by defect in hemoglobin synthesis. In patients with  $\beta^0$ -thalassemia, there are violation of the synthesis of  $\beta$ -globin chains, iron overload, and oxidative stress. At the same time, the absorption of water-soluble vitamins is impaired and malabsorption syndrome is observed.

The purpose of our study was to determine vitamins B<sub>9</sub> (folic acid) and B<sub>12</sub> (cobalamin) in blood serum of patients with  $\beta^0$ -thalassemia.

The blood of 36 patients with  $\beta^0$ -thalassemia after splenectomy was examined. Control group consisted of 10 healthy donors.

The diagnosis of  $\beta^0$ -thalassemia was established in all patients by examining hemoglobin fractions, as well as based on WHO criteria of the clinical picture. Diagnostics is based on genetic research and quantitative analysis of the structure of hemoglobin.

Levels of biochemical parameters (hemoglobin, free and bound bilirubin and serum iron) were determined using the "Diasys" kits. Folic acid and vitamin B<sub>12</sub> were determined with the electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" which is intended for use on "COBAS E" immunoassay analyzers. Statistical significance was observed at  $p < 0.05$ .

In patients an increase in direct and indirect bilirubin was found to be by 2 and 1.5 times, respectively. Sharp increase in the levels of serum iron (by 2.5 times) and ferritin (by 3.3 times) occurred, which indicates their accumulation in the organism. A decrease in hemoglobin level by 1.7 times was observed.

Key words:  $\beta^0$ -thalassemia, folic acid, vitamin B<sub>12</sub>

Biochemical parameter	Control (n=10)	Patients with $\beta^0$ -thalassemia (n=36)	p value
Ferritin (ng/ml)	176 ± 24.2	584 ± 80.3	0.0001
Vitamin B <sub>12</sub> (pg/ml)	409 ± 112	240 ± 57.7	0.0001
Folic acid (ng/ml)	12.2 ± 2.10	9.02 ± 1.53	0.0001

In the study, we found a decrease in the concentration of vitamin B<sub>12</sub> by 1.7 times against the background of an increase in ferritin by 3.3 times, compared to control group. Along with the decrease in cobalamin, there was a decrease in folic acid levels to 9.02 ± 1.53



(ng/ml) against control at  $12.2 \pm 2.10$  (ng/ml). A decrease in these indicators leads to a decrease in the synthesis of nucleic acids and exacerbates ineffective erythropoiesis. This, in turn, complicates anemia observed in patients with thalassemia and may cause an increase in homocysteine, a factor activating oxidative stress.

MOROCCAN MEDICINAL PLANTS AS INHIBITORS AGAINST SARS-COV-2  
MAIN PROTEASE: COMPUTATIONAL INVESTIGATIONS

Ilham AANOUS<sup>a</sup>,

Assia BELHASSAN,<sup>a</sup>

Khalil EL KHATABI<sup>a</sup>,

Tahar LAKHLIFI<sup>a</sup>,

Mohammed BOUACHRINE<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> *Molecular Chemistry and Natural Substances Laboratory, Faculty of Science, Moulay Ismail University of Meknes, Morocco*

<sup>b</sup> *EST Khenifra, Sultan Moulay Sliman University, Khenifra, Morocco*

## Abstract

The new Corona-virus, recently called the severe acute respiratory syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) appears for the first time in China and more precisely in Wuhan (December 2019). This disease can be fatal. Seniors, and people with other medical conditions (diabetes, heart disease...), may be more vulnerable and become seriously ill. This is why research into drugs to treat this infection remains essential in several research laboratories. Natural herbal remedies have long been the main, if not the only, remedy in the oral tradition for treating illnesses. Modern medicine has known its success thanks to traditional medicine, the effectiveness of which derives from medicinal plants. The objective of this study is to determine if the components of natural origin have an anti-viral effect and which can prevent humans from infection by this coronavirus using the most reliable method is molecular docking, which used to find the interaction between studied molecules and the protein, in our case we based on the inhibitor of Coronavirus (nCoV-2019) main protease. The results of molecular docking showed that among 67 molecules of natural origin, three molecules (Crocine, Digitoxigenin, and  $\beta$ -Eudesmol) are proposed as inhibitors against the coronavirus based on the energy types of interaction between these molecules and studied protein.

**Keywords:** CoV-2019; Molecular docking; crocin; digitoxigenin; natural herbal;  $\beta$ -eudesmol.

**MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY**

**U. Badalova,**

**L. Bayramova,,**

**S. Badalova,**

**A. Mammadbeyli,**

**S. Ismayilova**

Department of Neurology of Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

**KEYWORDS:** multiple sclerosis, pregnancy, autoimmune diseases

**INTRODUCTION.** The relationship between multiple sclerosis (MS) and pregnancy is an important practical issue. The relevance of this problem is due to the fact that women with predominantly childbearing age are more likely to suffer from multiple sclerosis. In this case, the neurologist is confronted with the tactics of managing such patients. Recent studies have shown that MS does not adversely affect pregnancy and childbirth. As with other autoimmune diseases, pregnancy has an immunosuppressive effect on the activity of the pathological process in MS.

**RESEARCH AND FINDINGS.** We presented a clinical case of patient H., 32 years old, with a diagnosis of MS and a gestational age of about 4 weeks. The experience of the disease is about 5 years. Repeatedly received courses of hormonal pulsotherapy with metipred in a dose of 1000 mg per day for 5 - 7 days during an exacerbation of the disease. To prolong the period of disease remission, the patient takes Avonex at a dose of 30 mcg once a week IM. There is no visible pathology in the neurological status of the cranial nerves. There is a reflex difference with an increase in reflexes on the left. Decrease in muscle strength to 4 points on the left. Pathological Babinsky is positive on the left, and Marinescu - Rodovichi - on the right. On the right, intentional tremor is observed. In the Romberg position is unstable. Ataxia is observed when walking. Given the existing pregnancy, Avonex was suspended. The patient was under our observation throughout the pregnancy. Exacerbations of the underlying disease were not observed. Pregnancy ended on time with physiological birth, with the birth of a healthy baby. During the first 3 months, the baby was breastfed, and the mother felt good. Further,

taking into account clinical data and MRI data, the patient was again transferred to the Avonex preparation in order to prevent repeated exacerbations.

**CONCLUSION.** Thus, the results of our observation confirm the data of many authors that pregnancy and childbirth do not significantly affect the severity of the condition, the rate of progression, and the manifestation of MS.

COMPARATIVE EVALUATION OF BONE FORMATION MARKER  
OSTEOCALCIN AND VITAMIN D SERUM LEVELS IN WOMEN WITH  
POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AND HEALTHY WOMEN IN  
MENOPAUSE

Tatyana SIMEONOVA<sup>1</sup>,  
Krasimira STEFANOVA<sup>2</sup>,  
Pavlina YORDANOVA-LALEVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology and Pathophysiology, Medical University-Pleven;

<sup>2</sup> Diagnostic Consulting Center II - Pleven;

<sup>3</sup> Faculty of Pharmacy, Medical University-Pleven;

### Abstract

**Background:** Osteocalcin is a non-collagenous protein synthesized from osteoblasts. It plays an important role in bone mineralization and the homeostasis of calcium ions. It is used as a biomarker for bone formation and shows potential to be useful in assessing osteoporosis (OP) and predicting risk of fractures in elderly women. There are evidence that measurement of serum osteocalcin levels can be used for screening in postmenopausal patients.

**Objective:** Our study aims to assess levels of osteocalcin and vitamin D in women with osteoporosis and healthy women in menopause.

**Material and Methods:** Two groups of Bulgarian menopausal women took part in the study - 26 women with osteoporosis and 22 without osteoporosis. Diagnosis was made by measuring bone mineral density of the lumbar spine using DXA. According to WHO criteria, T-score was above -2,5SD. Immunological and biochemical tests on venous blood of all participants were made to measure levels of vitamin D, osteocalcin and in addition alkaline phosphatase, calcium and phosphorus levels by analyzers Cobas C 411 and Cobas E 311, Roche Diagnostic, respectively. Blood samples were examined without being frozen.

**Results:** Mean age in women with osteoporosis and healthy controls was  $65,6 \pm 9,2$  and  $63,6 \pm 9,6$  years respectively. The mean levels of vitamin D showed insufficiency in both groups,  $48,09 \pm 19,41$  nmol/l in patients and  $48,34 \pm 23,1$  nmol/l in controls. The levels of serum osteocalcin in patients and controls were  $23,41 \pm 10,08$  ng/ml and  $20,83 \pm 8,1$  ng/ml respectively. Calcium, phosphorus and alkaline phosphatase were within the referent values both in the patients with OP and in the healthy controls. There are no statistically significant differences in the values of vitamin D, osteocalcin and other parameters of calcium-phosphorus metabolism in both groups. Moderate negative correlations between serum osteocalcin levels with age ( $r = -0.507$ ,  $p < 0.05$ ) and BMI ( $r = -0.459$ ,  $p < 0.05$ ) in group with OP were found. A moderate positive correlation between osteocalcin with vitamin D levels was found ( $r = 0.454$ ,  $p < 0.01$ ), and a strong positive correlation with alkaline phosphatase ( $r = 0,734$ ,  $p < 0.01$ ) were found in the same group.

**Conclusion:** Our study shows that serum osteocalcin levels cannot be used to diagnose postmenopausal osteoporosis.

### Acknowledgments:

This research was funded by Medical University – Pleven, Project № 8/2020

**ENGAGEMENT OF SEROTONIN-REGULATED DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN EPILEPTIC SEIZURES IN ANIMAL MODELS AND HUMANS**

**Sh.N.AMRAKHOVA,  
Kh.M.MIRYUSIFOVA,  
A.A.MEKHTIEV.**

*Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology, NAS of Azerbaijan, Azerbaijan*

Presently numerous studies showed engagement of the serotonergic system in epilepsy. Both experimental and clinical studies revealed the advent of epileptic seizures on the background of downregulation of serotonin in the brain structures [1]. Furthermore, upregulation of the serotonergic system through activation of 5-HT<sub>1A</sub> receptor has the strong anti-seizure effect both *in vivo* and *in vitro* systems [4].

In genetically epilepsy-prone rats, decreased density of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the hippocampus relatively to non-epileptic control rats was revealed [5]. In most areas of the telencephalon and some areas of the brainstem downregulation of serotonin and tryptophan-hydroxylase activity was noted. In this case, *in vitro* studies revealed downregulation of  $V_{max}$  value, i.e. downregulation of the amount of receptors, but not their affinity to serotonin.

Along with the mentioned data, there are several notices in the literature concerning the synthesis of epileptogenic proteins during epileptic seizures, which can serve as a underlying molecular basis of this pathology [6].

In the 1<sup>st</sup> series of studies, blood samples were taken from the vein of the 8 patients immediately after cessation of epileptic seizures and poured into the sample tubes, containing 5% EDTA as an anticoagulant. Blood samples of 18 healthy persons were used as a control. The sample tubes were centrifuged at 1500 rpm for 10 min, plasma was saved and centrifuged at 9000 rpm for 20 min to precipitate platelets, which were used as antigens in the indirect solid-phase ELISA-test. Polyclonal immunoglobulins to serotonin-modulating anticonsolidation protein (SMAP), being in linear relation with serotonin [2], were used as the first antibodies. The results were digitalized in the photometer for the ELISA-test under wavelength 492 nm.

In the 2<sup>nd</sup> series of studies, dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP2), being an active component of SMAP, containing another two proteins – tubulin and actin, was purified from the cow brains through the following steps: 1) partial precipitation of brain protein extract under 40% ammonium sulfate; 2) gel-chromatography on the column of Sephadex G-150; 3) exposure to 40 mM EDTA for 14 h; 4) isoelectric focusing at pH range 4-6. Four rabbits were etherized and implanted with electrodes into the amygdala and with cannulas into the brain lateral ventricle. The rabbits were injected with penicillin at a dose of 300 units, in a volume of 20 µL into the amygdala. After the onset of epileptic seizures, the animals were administered with DRP2 at a concentration of 0.8 mg/mL and in a volume of 10 µL.

The results of the 1<sup>st</sup> series of studies showed significant upregulation of SMAP in the platelets of epileptic patients immediately after cessation of seizures relative to the healthy persons of the same age ( $p < 0.001$ ).

The results of the 2<sup>nd</sup> series of studies showed sharp induction of epileptic seizures in the rabbits having both electroencephalographic manifestations of seizures, and clonic seizures after 5-10 min since penicillin administration into the amygdala. Administration of DRP2 into the brain lateral ventricle immediately after the advent of epileptic seizures brought to drastic cessation of epileptic seizures according to electroencephalographic records and visual observation of the cessation of animals' clonic seizures.

The results support the idea of the role of downregulation of the serotonergic system in the initiation of epileptic seizures. At the same time, our earlier studies demonstrated a significant (by 50%) blockade of pollutant-induced mutations in somatic cells of the fish through administration of SMAP into the animals [3]. The anti-mutagenic activity of SMAP is referred to its effect on transduction of chromatin conformation into condensed status, protected from the impact of adverse factors. Hence, the results of sudden cessation of epileptic seizures after intra-cerebral administration of DRP2 may be due to transduction of chromatin conformation into condensed, inactive (heterochromatin) status, this way switching off synthesis of epileptogenic proteins.

**References:**

1. Jobe P.C. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav.*, 2003, 4 (Suppl. 3): S14-24.
2. Mekhtiev A.A. Revealing in the rat brain the protein possessing anticonsolidation properties. *Bulletin Exper. Biol. Med.*, 2000, V. 129, № 8, pp.147-150.
3. Mekhtiev A.A., Movsumzadeh S.K. Antimutagenic activity of serotonergic system and underlying mechanisms in sturgeon juveniles (*Acipenser gueldenstaedti persicus*) and goldfish (*Carassius auratus*). *Journal Evol. Biochem. Physiol.*, 2008, 44(5):476-481.
4. Okuhara D.Y., Beck S.G. 5-HT<sub>1A</sub> receptor linked to inward-rectifying potassium current in hippocampal CA3 pyramidal cells. *J Neurophysiol.*, 1994, 71:2161–2167.
5. Statnick M.A., Dailey J.W., Jobe P.C., Browning R.A. Abnormalities in 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor binding in severe-seizure genetically epilepsy-prone rats (GEPR-9s). *Neuropharmacology*,
6. Teillet M.A., Naquet R., Le Gal La Salle G., Meraf Ph., Schuler B., Le Douarin N.M. Transfer of genetic epilepsy by embryonic brain grafts in the chicken. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*



**DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN THE SALIVA AND ITS NATURAL AUTOANTIBODIES IN THE SERUM OF HUMANS AS A MARKERS OF ANXIETY**

**Guliyeva Sh.M.<sup>1</sup>**

**Mekhtiev A.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Nakhchivan University, Azerbaijan*

<sup>2</sup>*Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology, NAS of Azerbaijan, Azerbaijan*

**Introduction.** Modern life is characterized by high speeds, informational overloading and extreme excitation. It should be noted that certain kinds of jobs require quiet and balanced behavior, correct evaluation of unexpected situations and making adequate and prompt solutions in such situations. Nowadays it has been proven that 80% of aircraft disasters are related to the human factor, i.e. to the errors of airport operators [2]. Taking this main reason for aircraft disasters into account, one of the important problems of the modern life is undertaking timely, prompt, with application of exact and non-invasive technique evaluation of excitation and/or fatigue of humans working on such highly responsible positions.

**Methods.** The studies were carried out on patients prior to their surgery. Blood samples were taken from their veins; serums were saved, diluted 100 times with the buffer for antibodies (pH 7.2) and used as the first antibodies in the indirect, solid-phase ELISA-test on polystyrene plates (Sigma, Germany). Dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP2), being in linear relations with serotonin [1], was used as an antigen at a concentration 20 µg/mL in 0.1 M Tris buffer (pH 8.6). Anti-human mice immunoglobulins conjugated to horseradish peroxidase were used as the second antibodies. Reactions were stopped by adding 3 M NaOH 30 min later since adding substrate buffer and the results of the reaction were digitalized in the photometer for ELISA-test "Molecular Devices Spectra Max 250" (MTX Lab Systems, Inc., USA) on wavelength 492 nm. At the same time saliva samples were taken from the same patients and were used as antigens at a concentration 20 µg/mL in 0.1 M Tris buffer (pH 8.6) an indirect ELISA-test. Healthy persons were used as a control group. In parallel to this series, another series was carried out to determine cortisol level in the serum of these patients with application of the ELISA-test (Hema, Russia).

**Results.** The results showed sharp (over 2.3 times) upregulation of natural anti-DRP2 autoantibodies in the serum of patients doomed to have surgery relatively to the healthy persons ( $p < 0.001$ ). Evaluation of cortisol level in the serum of these patients showed its significant upregulation relatively to healthy persons ( $p < 0.01$ ). Along with it, in the saliva of these patients significant downregulation of DRP2 relatively to healthy persons ( $p < 0.001$ ) was revealed. Besides, we tried to measure the amount of natural anti-DRP2 autoantibodies in the saliva and found that immunoglobulins do not pass through the blood-salivary barrier, as extinctions of the wells, containing saliva samples, and blank wells with diluting buffer were identical.

**Conclusion.** As levels of natural autoantibodies to different kinds of organism's proteins in the serum present exact data on correspondent level of their inducing antigens, sharp upregulation of natural anti-DRP2 autoantibodies in the serum of patients precisely reflects the concomitant upregulated serum levels of DRP2. Hence, as upregulation of cortisol in the serum of these patients was revealed, one can consider upregulation of DRP2 as a reliable marker of anxiety. Furthermore, significant downregulation of DRP2 in the patents' saliva could be used as non-invasive and precise method of evaluation of human's anxiety through application, for example, of highly sensitive and giving quick answer graphene-based or carbon nanotube-based immunochemical biosensors.

**References:**

1. Mekhtiev A.A. Revealing in the rat brain the protein, possessing anticonsolidation properties. Bulletin of Exper. Biol. Med., 2000, V. 129, N8, pp. 147-150.
2. Shapell S., Detwiler C., Boquet A., Wiegmann D. Human error and commercial aviation accidents: A comprehensive, fine-grained analysis using HFACS. Federal Aviation Administration. DOT/FAA/AM-06/18. Office of Aerospace Medicine Washington, DC 20591. 2006.

DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 IN THE SALIVA AND ITS  
NATURAL AUTOANTIBODIES IN THE SERUM OF HUMANS AS A MARKERS OF  
ANXIETY

Guliyeva Sh.M.<sup>1</sup>

Mekhtiev A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nakhchivan University, Azerbaijan

<sup>2</sup>Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology, NAS of Azerbaijan, Azerbaijan

**Introduction.** Modern life is characterized by high speeds, informational overloading and extreme excitation. It should be noted that certain kinds of jobs require quiet and balanced behavior, correct evaluation of unexpected situations and making adequate and prompt solutions in such situations. Nowadays it has been proven that 80% of aircraft disasters are related to the human factor, i.e. to the errors of airport operators [2]. Taking this main reason for aircraft disasters into account, one of the important problems of the modern life is undertaking timely, prompt, with application of exact and non-invasive technique evaluation of excitation and/or fatigue of humans working on such highly responsible positions.

**Methods.** The studies were carried out on patients prior to their surgery. Blood samples were taken from their veins; serums were saved, diluted 100 times with the buffer for antibodies (pH 7.2) and used as the first antibodies in the indirect, solid-phase ELISA-test on polystyrene plates (Sigma, Germany). Dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP2), being in linear relations with serotonin [1], was used as an antigen at a concentration 20 µg/mL in 0.1 M Tris buffer (pH 8.6). Anti-human mice immunoglobulins conjugated to horseradish peroxidase were used as the second antibodies. Reactions were stopped by adding 3 M NaOH 30 min later since adding substrate buffer and the results of the reaction were digitalized in the photometer for ELISA-test “Molecular Devices Spectra Max 250” (MTX Lab Systems, Inc., USA) on wavelength 492 nm. At the same time saliva samples were taken from the same patients and were used as antigens at a concentration 20 µg/mL in 0.1 M Tris buffer (pH 8.6) an indirect ELISA-test. Healthy persons were used as a control group. In parallel to this series, another series was carried out to determine cortisol level in the serum of these patients with application of the ELISA-test (Hema, Russia).

**Results.** The results showed sharp (over 2.3 times) upregulation of natural anti-DRP2 autoantibodies in the serum of patients doomed to have surgery relatively to the healthy persons (p<0.001). Evaluation of cortisol level in the serum of these patients showed its significant upregulation relatively to healthy persons (p<0.01). Along with it, in the saliva of these patients significant downregulation of DRP2 relatively to healthy persons (p<0.001) was revealed. Besides, we tried to measure the amount of natural anti-DRP2 autoantibodies in the saliva and found that immunoglobulins do not pass through the blood-salivary barrier, as extinctions of the wells, con-taining saliva samples, and blank wells with diluting buffer were identical.

**Conclusion.** As levels of natural autoantibodies to different kinds of organism’s proteins in the serum present exact data on correspondent level of their inducing antigens, sharp upregulation of natural anti-DRP2 autoantibodies in the serum of patients precisely reflects the concomitant upregulated serum levels of DRP2. Hence, as upregulation of cortisol in the serum of these patients was revealed, one can consider upregulation of DRP2 as a reliable marker of anxiety.

1. Mekhtiev A.A. Revealing in the rat brain the protein, possessing anticonsolidation properties. Furthermore, significant downregulation of DRP2 in the patients’ saliva could be used as non-invasive and precise method of evaluation of human’s anxiety through application, for example, of

2. Shapell S., Detwiler C., Boquet A., Wiegmann D. Human error and commercial aviation accidents: A comprehensive, fine-grained analysis using HFACS. Federal Aviation Administration. DOI/FAA/AM-06/18. Office of Aerospace Medicine Washington, DC 20591. 2006.

**References:**

**РОЛЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНОГО БЕЛКА ФОТОСИСТЕМЫ II В  
РЕКОНСТРУКЦИИ ЭТЦ ТИЛАКОИДА ПОСЛЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО  
СТРЕССА**

**THE ROLE OF THE PHOTOSYSTEM II MAIN PROTEIN RESTORATION IN  
RECONSTRUCTION PETC OF THYLAKOID AFTER OXIDATIVE STRESS**

**Рена ГАНИЕВА**

Кандидат биологических наук, доцент, Институт ботаники Национальной Академии  
Наук Азербайджана,  
(Ответственный автор)  
ORCID NO: 0000-0001-6294-8938

**Севиля ДАДАШЕВА**

Кандидат биологических наук, доцент, Институт ботаники Национальной Академии  
Наук Азербайджана,  
ORCID NO: 0000-0001-6882-1049

**Ральфрид ГАСАНОВ**

Доктор биологических наук, профессор, Бакинский государственный университет,  
ORCID NO: 0000-0002-8102-7154

**РЕЗЮМЕ**

Хорошо известно, что тяжелые металлы повреждают фотосинтетическую цепь переноса электронов, вызывая образование активных форм кислорода, и главной мишенью является белок D1. Основная цель данной работы - определить влияние восстановления поврежденного белка на реконструкцию фотосинтетической цепи транспорта электронов после стресса.

Проростки пшеницы (*Triticum aestivum* L.) подвергались разделному действию Cd<sup>2+</sup> и Co<sup>2+</sup> в токсических концентрациях. Анализ флуоресцентных характеристик показал падение активности работы как донорной, так и акцепторной стороны ЭТЦ.

Ионы Cd<sup>2+</sup> подавляли быструю флуоресценцию определяющую процесс образования первичной радикальной пары P680<sup>+</sup> TyrZ. Ионы Co<sup>2+</sup> действовали на медленную флуоресценцию определяющую стабильный перенос электрона на хиноновый акцептор электрона Q<sub>A</sub>-Q<sub>B</sub>.

Величина отношения быстрой и медленной флуоресценции к стационарной флуоресценции уменьшалась в 2,3 и 1,3 раза, соответственно при действии Cd<sup>2+</sup>. Эти параметры снижались в 1,9 и в 3,5 раза при действии Co<sup>2+</sup>.

Для определения возможного восстановления работы ЭТЦ ФС II проростки перенесшие стресс помещали в среду культивируемых опытных проростков без содержания тяжелых металлов (ТМ). Было определено частичное восстановление работы ЭТЦ. Однако, при обработке опытных проростков хлорамфениколом величина отношения быстрой и медленной флуоресценции к стационарной флуоресценции резко снижалась при действии как Cd<sup>2+</sup>, так и Co<sup>2+</sup>. Действие линкомицина выражалось лишь в присутствии Co<sup>2+</sup>, тогда как в присутствии Cd<sup>2+</sup> эффект линкомицина не наблюдался. Вероятно, что хлорамфеникол подавляет ресинтез белка D *de novo* разрушаемого реактивными формами кислорода, что приводит к дисбалансу между инактивацией реакционных центров ФС II и синтезом новых центров.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, фотосистема II, электрон транспортная цепь, белок, флуоресценция.

## ABSTRACT

It is well-known that heavy metals damaged photosynthetic electron transport chain (PETC) through formation of reactive oxygen species and the main target is the D<sub>1</sub> protein. The main aim of this work, was to determine the impact of damaged protein restoration in reconstruction of PETC after stress.

Wheat seedlings (*Triticum aestivum* L.) were exposed to separate action of Cd<sup>2+</sup> and Co<sup>2+</sup> at toxic concentrations. Analysis of the fluorescent characteristics showed a drop in the activity of both the donor and acceptor sides of the PETC.

Cd<sup>2+</sup> ions suppressed fast fluorescence, which determines the formation of the primary radical pair P680<sup>+</sup> TyrZ. Co<sup>2+</sup> ions acted on slow fluorescence, which determines stable electron transfer to the quinone electron acceptor Q<sub>A</sub>-Q<sub>B</sub>.

The ratio of fast and slow fluorescence to stationary fluorescence decreased by 2.3 and 1.3 times, respectively, under the action of Cd<sup>2+</sup>. These parameters decreased 1.9 and 3.5 times under the action of Co<sup>2+</sup>.

To determine the possible restoration of the work of the PETC PS II, the seedlings that underwent stress were placed in the medium of cultivated experimental seedlings without the content of heavy metals (HM). Partial restoration of the PETC was determined. However, when experimental seedlings were treated with chloramphenicol, the ratio of fast and slow fluorescence to stationary fluorescence sharply decreased under the action of both Cd<sup>2+</sup> and Co<sup>2+</sup>. The effect of lincomycin was expressed only in the presence of Co<sup>2+</sup>, while in the presence of Cd<sup>2+</sup>, the effect of lincomycin was not observed. It is likely that chloramphenicol inhibits de novo resynthesis of the D<sub>1</sub> protein, which is destroyed by reactive oxygen species, which leads to an imbalance between the inactivation of PS II reaction centers and the synthesis of new centers.

**Keywords:** heavy metals, photosystem II, photosynthetic electron transport chain, protein, fluorescence.

## PORT YERİ METASTAZI

### PORT-SİTE METASTASIS

**Akbar İBRAHİMOV**

Dr, Öğr. Üyesi, Azərbaycan Tıp Universitesinin Onkoloji Anabilim Dalı

Sorumlu Yazar **Abuzər GAZIYEV**

Dr, Öğr. Üyesi, Azərbaycan Tıp Universitesinin Onkoloji Anabilim Dalı

**Aygun HASANOVA**

Dr, Araş. Görevlisi, Azərbaycan Tıp Universitesinin Onkoloji Anabilim Dalı

### ÖZET

Port yeri metastazı (PSM), laparoskopik jinekolojik kanser cerrahisinin spesifik ve zorlu bir komplikasyonudur. Araştırmalar PSM-in kayda değer morbitide ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ginekolojik hastalarda PSM-in kesin patogenezi belli değildir. İlgili literatürde PSM-in çeşitli önleyici yöntemleri hakkında bilgi verilmektedir. Bahsedilen komplikasyonu önlemek için yeni yaklaşımlar ortaya çıkmaya devam etmektedir. PSM patogenezinin hipotezleri immün yanıt, pnömoperitoneum, yara kontaminasyonu ve cerrahi yonteme odaklanır. Laparoskopik cerrahiden sonra PSM-in etkili bir şekilde önlenmesine dair inka edici kanıtlar yoktur. İrrigasyon ve tümör manipülasyonu gibi geleneksel önleyici eylemler bireysel olarak gerçekleştirilmelidir. Hipertermik CO2 ve nemlendirilmiş CO2 kullanımı, normal CO2 pnömoperitonu ile karşılaştırıldığında laparoskopik uygulanan malign tümörlü hastalarda daha iyi sonuçlara yol açmaktadır. Port yeri rezeksiyonu sağkalımda hiç bir avantaj göstermez və yara yeri ile ilişkili çeşitli sorunlara sebep olur. Laparoskopik cerrahi uygulanan jinekeoloji kanser hastalarında PSM-nin önlenmesi genel tıbbi bakımda önem arz etmektedir. Yazarların, takdim ettiği bu videosunumda port yeri metastazının cerrahi tedavisi gösterilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** laparoskopi, port yeri metastazı

### 1.GİRİŞ

Minimal invaziv cerrahi, jinekolog onkologlar için az sayıda cerrahi komplikasyonu, hızlı iyileşme süreci ve iyi kozmetik sonuçlar nedeni ile giderek daha fazla kabul edilebilir hale gelmiştir. Laparoskopik jinekolojik tümörlerin evreleme ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır ve açık cerrahi ameliyatta kıyaslandığında laparoskopik zamanı benzer sonuçlar ve daha düşük morbidite görülmektedir. Farklı kanser türleri için laparoskopik yöntemlerin yaygın kullanımı laparoskopinin potansiyel komplikasyonları hakkında daha fazla farkındalık kazanılmasına neden olmuştur. En önemli komplikasyonlardan biri port-yeri metastazlarıdır (PSM). PSM, laparoskopik ameliyattan sonra trokar yerleştirme yerine tümör hücresi implantasyonu olarak tanımlanmaktadır. Port-yeri metastazı bütün laparoskopik jinekoloji ameliyatlarının 1-2%-de meydana gelmektedir. PSM yaranma riski servikal kanserlerin laparoskopik tedavisinden sonra 0.43%, endometrial kanserlerin tedavisinden sonra 0.33% , over kanserinin tedavisinden sonra ise 16-47% oranındadır. Port-yeri metastazı, genellikle, ameliyattan kısa süre - 10 gün sonra görülmektedir. Net patogenezi bilinmemekle birlikte, patogenezi hakkında immün yanıt, yara kontaminasyonu, CO2 pnömoperitoneumu, baca etkisi, hematojen yayılım, cerrahi teknik gibi çok sayıda



hipotez vardır. PSM ile diğer yerlerde eşzamanlı metastazlar (“izole edilmemiş PSM”) genellikle sistemik nüksün bir parçası olarak kabul edilmektedir. Tüm hastalarda port-yeri metastazının daha kötü bir prognoz ile ilişkili olduğu ispatlanmasa da, çalışmalar PSM-in sağkalım oranı üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu öne sürmektedir. Özellikle ileri evre, lenf nodu tutulumu , peritoneal assiti (500 ml ve ya daha fazla), high grade histoloji olan hastalarda prognoz daha da kötüdür. Eğer PSM laparoskopik cerrahiden kısa süre sonra (7 aydan daha kısa) görülürse, ortalama sağkalma oranı 12 ay, laparoskopik ameliyattan 7 ay ve ya daha sonra görülürse, ortalama sağkalma oranı 37 aydır. Port-yeri metastazının meydana gelmesinin önleyecek kesin yöntemler bilinmemektedir. Uygun hasta seçimi, doğru cerrahi teknik, heparin gibi antiadhezion agentlerin veya tümör statik agentlerin irrigasyonu, pnömoperitoneum modifikasyonu, port yeri rezeksiyonu gibi yöntemlerin PSM yaranma riskini azalttığı düşünülmektedir. PSM cerrahi (port-yeri metastazetkomisi) ve ya adyuvant terapi ile tedavi edilebilir. Bu makalede laparoskopik cerrahi sonrası PSM meydana gelen ve kliniğimize yönlendirilen vakadan bahs edilmektedir.

## 2.ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı nadiren görülen port-yeri metastazının patogenezi, prognozu, korunma yöntemlerinin ve tedavisinin sunumundan oluşmaktadır.

## 3. OLGU

64 yaşlı kadın hasta postmenapauzal kanama ile hastaneye baş vurmuşdur. Hastadan endometrial biopsi ve pelvik MR görüntüsü alınmamıştır. Laparoskopik histerektomi ve bilateral salpingooforektomi ameliyatı uygulanmıştır. Postoperativ patohistoloji değerlendirmede IB evrede FİGO grade 2 endometrioid endometrial adenokarsinom tanısı koyulmuştur, tümörün miometriyumun yarısından fazlasına invazyonu vardır, limfovasküler invazyon görülmemiştir, serviks ve overler intakttır. 2019 Eylül PET-BT zamanı ön karın duvarında 7 sm-lik hipermetabolik malign lezyon görülmüştür. Hasta 6 kurs kemoterapi almış, 2020 Nisanda PET-BT zamanı progressiv hastalık görülmüştür (tümör boyutu 9 sm). Tarafımızdan hastaya port yeri metastazektomi ve meş ile hernioplastı ameliyatı uygulanmıştır. Postoperativ dönem komplikasyonsuz seyretmiştir.

## 4. SONUÇ

PSM, laparoskopinin nadir görülen bir komplikasyonudur. PSM kötü prognoz ile ilişkilidir. Port-yeri metastazının patogenetik hipotezleri esas olarak immün yanıt, pnömoperitoneum, yara kontaminasyonu ve cerrahi yöntem içermektedir. PSM'yi önlemenin yolları sürekli olarak güncellenmektedir ancak bu yöntemlerin sonuçları tartışmalıdır. Onkoloji prensiplerinin korunması iyi cerrahi sonuçların temelidir. Modifiye cerrahi yöntemler titizlikle benimsenmelidir. Port-yeri metastazını önlemek amacı ile makroskopik hastalığı olmayanlarda port-yeri rezeksiyonu önerilmemektedir. PSM-i önleyici yöntemlerin geliştirilmesi için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Gallotta V, Petrillo M, Conte C. Laparoscopic Versus Laparotomic Surgical Staging for Early-Stage Ovarian Cancer: A Case-Control Study. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(5):769–774. doi:10.1016/j.jmig.2016.03.006
2. Gallotta V, Conte C, Giudice MT, et al. Secondary Laparoscopic Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer: A Large, Single Institution Experience. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(4):644– 650. doi:10.1016/j.jmig.2017.10.024



3. Seror J, Bats AS, Bensaid C, Douay-Hauser N, Ngo C, Lecuru F. Risk of port-site metastases in pelvic cancers after robotic surgery. *Eur j Surg Oncol*. 2015;41(4):599–603. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.003
4. Barraez D, Godoy H, McElrath T, Kredentser D, Timmins P. Low incidence of port-site metastasis after robotic assisted surgery for endometrial cancer staging: descriptive analysis. *J Robot Surg*. 2015;9(1):91–95. doi:10.1007/s11701-014-0491-y
5. Grant JD, Garg AK, Gopal R, et al. Isolated port-site metastases after minimally invasive hysterectomy for endometrial cancer: outcomes of patients treated with radiotherapy. *Int j Gynecol*. 2015;25(5):869–874. doi:10.1097/IGC.0000000000000424
6. Manvelyan V, Khemarangsarn V, Huang K-G, Adlan A-S, Lee C-L. Port-site metastasis in laparoscopic gynecological oncology surgery: an overview. *Gynecol Minimally Invasive Therapy*. 2016;5(1):1–6. doi:10.1016/j.gmit.2015.06.009
7. Worley MJ, Slomovitz BM, Ramirez PT. Complications of laparoscopy in benign and oncologic gynecological surgery. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(3):169–175.
8. Deshmukh U, McAdow M, Black J, Hui P, Azodi M. Isolated port site recurrence of node-negative clinical stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol Rep*. 2017;20:54–57. doi:10.1016/j.gore.2017.03.001

**ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ЕВРОПЕЙСКИХ ИНДИКАТОРОВ  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ  
ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г.БАКУ**

*Зейналова Г.К.,*

*Алиева Р.К.*

*Азербайджанский медицинский университет*

*Кафедра стоматологии детского возраста*

*Ключевые слова:* кариес, заболевания периодонта, индикаторы стоматологического здоровья, система EGONID

Основываясь на стандартизированных критериях и согласованных индикаторах, определениях и методах обследования, ВОЗ разработала новые важные способы оценки хронических заболеваний и факторов риска, которые тесно связаны со здоровьем полости рта. Критерии ВОЗ разработаны для современных систем обследования населения, применительно к местным ресурсам и потребностям - это система мониторинга эффективности программ профилактики и качества стоматологической помощи населению EGONID (европейские глобальные индикаторы стоматологического здоровья). Представляется перспективным использовать новую систему EGONID для мониторинга эффективности и возможной оптимизации первичной профилактики стоматологических заболеваний среди детского населения нашей республики.

*Целью* настоящего исследования явилась апробация системы европейских индикаторов стоматологического здоровья среди детей школьного возраста г.Баку. Методы: для эпидемиологического исследования кариеса зубов и болезней периодонта среди детей школьного возраста ключевых возрастных групп 12 и 15 лет использовались новые рекомендации ВОЗ-2013 и система Европейских индикаторов стоматологического здоровья – EGONID. Исследовали 219 детей, родившихся и постоянно проживающих в г. Баку. Средний КПУ постоянных зубов варьировал от 2.018 12-летних до 3.38 у 15-летних школьников в исследованных местностях. Распространенность болезней периодонта по симптому кровоточивости десен достигала 39% и 49%. Данные субъективных индикаторов анкетированных подростков позволили выявить взаимосвязи ряда поведенческих факторов и стоматологического статуса школьников. Таким образом Европейские индикаторы стоматологического здоровья

могут быть использованы для мониторинга и комплексной оценки качества стоматологической помощи детям школьного возраста.

Aliyeva Q. Rena professor MD

Department of Pediatric Dentistry

Azerbaijan State Medical University,  
Baku, Bakhikhanov street 23, AZ1022

Zeynalova K. Gulshan ass/ professor (DDS, PhD)

Department of Pediatric Dentistry,  
Azerbaijan State Medical University,  
Baku, Bakhikhanov street 23, AZ1022

## AN OVERVIEW OF COMMON COVID-19 DIAGNOSTIC METHODS

Mehran YAZDI

Department of Electrical and Computer Engineering, Shiraz University, Shiraz, Iran

Mohadeseh Shafiei KAFRAJ

Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

### ABSTRACT

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has become the most healthcare problem for all countries around the world. Therefore, it crucially requires an accurate diagnostic test. This urgent need has pushed the scientific community to develop numerous diagnostic methods to limit infection spread effectively. In this paper, we review standard diagnostic procedures provided for COVID-19. Some of the validated methods are widely used around the world, including RT-PCR, rapid antibody tests, and immunoenzymatic serological tests. However, other methods including, radiological investigation, next-generation sequencing method, and isothermal amplification technic are used for specific applications.

**Keywords:** COVID-19, Diagnosis, RT-PCR, Rapid test, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, NGS, Isothermal amplification technic

### INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has resulted in a massive number of mortalities and has been an urgent threat worldwide. Based on the World Health Organization, globally, up to 18 June 2021, the number of confirmed patients and dead people has exceeded 177 million and 3.8 million, respectively. Notably, even the number of patients may be more than what is reported by the World Health Organization since some patients, such as those with mild symptoms, have not been confirmed as cases of infection [1]. Moreover, such a spread of COVID-19 has dramatically increased the demand for medical equipment for both diagnosis and cure [2]. Hence, still effective management of such pandemic is a tremendous challenge around the globe [3, 4]. To this aim, governments have tried to manage the disease by some procedures, from the lockdown of some social activities, including universities and markets [5], to define social distancing [6]. So optimal diagnostic plays an essential role in spreading COVID-19; however, some challenges make diagnostic uncertain; sometimes, e.g., it has a range of symptoms like the seasonal flu [7].

In order to reopen society, optimal diagnosis of infection, research on vaccines, control the spread of disease, and provide treatments are required. The optimal diagnostic test requires an acceptable level of accuracy. Since the pandemic has been spread among a considerable portion of the population, an optimal test must be rapid, too [8]. RT-PCR [9], rapid antibody and antigene tests [10], and immunoenzymatic serological tests [11] are used as validated standard methods among different diagnostic tests. However, in an emergency case, the mentioned tests are not available; in this case, another valid diagnostic method is radiological imaging, especially in the early stage of the pandemic [12]. For instance, computed tomography (CT) has been used as a complementary way for COVID-19 diagnosis. In addition, next-generation sequencing (NGS) is a diagnostic method that helps identify the coronavirus, characterizing its genome, finding novel intermediate SARS-CoV-2 hosts to block interspecies transmission,

new therapeutic target discovery, and diagnostic development [13, 14]. Furthermore, the isothermal amplification technique [15] is an effective method in diagnosing COVID-19 that can be an alternative time and money saving to PCR.

This review discusses some standard SARS-coV-2 diagnostic tools commonly used globally, including approved diagnostic methods and tests used for research purposes.

### **RT-PCR**

Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) is a standard technique to diagnose COVID-19 globally. Since the COVID-19 has some common symptoms with bacterial infections or seasonal disease, a confirmed method to differentiate the COVID-19 was required. To this aim, using several portions of a whole-genome sequence of SARS-coV-2, molecular primers and probes are designed [16, 17].

In this diagnostic method, the collected sample, usually throat swab samples, are placed in tubes containing virus preservation solutions [18]. The first step is reverse transcription. In this step, through the enzyme DNA polymerase, a complementary DNA molecule (cDNA) to the virus's RNA is synthesized (see Figure 1). Second, the RNA is removed, and the Taq DNA polymerase enzyme produces a copy of the virus's RNA as double-stranded DNA. Then the PCR generates millions of copies to be analyzed by amplifying fragments of this DNA during successive cycles. Next, to examine the match between cDNA and sequences of the SARS-CoV-2 virus, the similarity between the two sequences is analyzed. Finally, a patient is confirmed as a positive case if there is a match between the sequences.

Using RT-PCR to diagnose COVID-19 has some advantages. First, this method results in relatively low costs for laboratories, research institutes, and hospitals. However, primarily this method resulted in higher prices that made it difficult to use for large-scale diagnostics; in the following other standardized lower-cost molecular techniques have been proposed [19]. Second, RT-PCR, in comparison to different approaches, is a time-saving method [20]. Third, the data provided by this method are not influenced by operator bias and are reproducible since some RT\_PCR kits have one amplification step, i.e., after inserting the buffer of the nasopharyngeal, the machine autonomously swabs all other processes, including reverse transcription, amplification, and analysis [18].

Nowadays, RT-PCR is considered a standard gold method for COVID-19 diagnosis. However, some limitations sometimes result in false-positive or false-negative errors that make it a bit uncertain. For instance, one limitation of RT-PCR is its low sensitivity in low viral load [21]. Also, in some circumstances, such as drive-thru-swab (DTS), bad laboratory practices, environmental pollution, and chemical reagents used in the test can frequently result in pre-analytical bias [22].

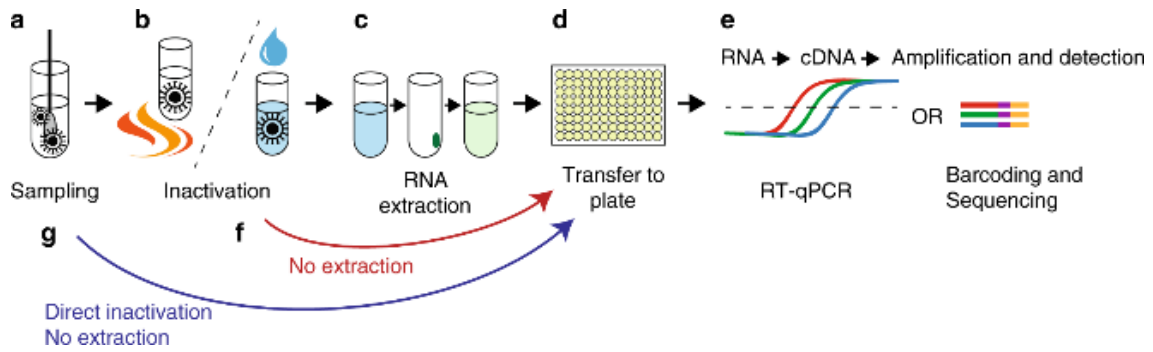


Figure 1. Schematic overview of SARS-CoV-2 RT-PCR testing procedure [20]. a) Collection of patient material and deposition of viral particles. b) Inactivation of the virus. c) RNA extraction. d,e) Transfer to PCR-plate format and cDNA synthesis by RT and qPCR detection. f,g) Direct sample testing by omitting extraction [18].

### Rapid Antibody Test

When the number of people suspected of coronavirus increased, the demand for a rapid test became increased, too. Rapid tests are required for frequent monitoring of personal operating in some places such as schools and hospitals suspected of experiencing an outbreak in infection spread. Rapid antibodies are developed to detect anti-SARS-coV-2 human antibodies in samples of blood [10]. To perform a rapid antibody test, after collecting blood samples, drops of the buffer are added to facilitate the test [23]. Then the cassette is incubated for 10 minutes. The antibody kit is a qualitative lateral flow immunochromatographic assay. The test kit has a sample pad, and combined samples flow down a conjugation pad. The antigen binds to anti-SARS-CoV-2 antibodies in the sample. In this test, two different antigens can be used, IgM and IgG. Gold nanoparticles identify the virus antigen; these particles absorb and scatter light that results in red color. During the test, the sample's antibodies react with the SARS-CoV-2 antigen and its conjugate gold nanoparticles. Then IgM and IgG antibodies will bind to the anti-human IgM and anti-human IgG antibodies, respectively. And, the rabbit IgG antibodies will bind to the Anti-Rabbit IgG Antibodies. In this case, the visible colored line is produced when conjugation with COVID-19 antigen-gold nanoparticle has occurred (see Figure 2). Eventually, If both IgM and IgG are detected, the test result is positive. A negative test result indicates that the person who is not infected with the virus might have a recent infection that the antibodies are not yet produced.

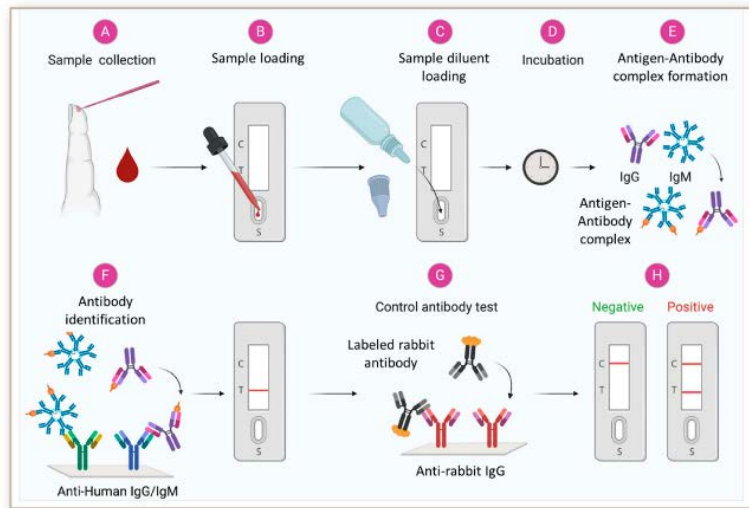


Figure 2. General steps in the antibody-based diagnostic method from blood samples [23].

Rapid antibodies have some advantages over other methods. These tests are low-cost methods that ensure positive or negative test results with a high speed of around half an hour. However, these rapid tests have a low sensitivity in comparison to other methods [10]. Antibody tests' limitations make them sometimes unreliable. For instance, assay format, selection of viral types, individual variance, diagnostic testing window, and antibody level fluctuations are among the reasons that can result in false-negative outcomes. Also, the false positive outcomes may relate to antibody cross-reactivity from other viruses or autoimmune diseases [24].

### Rapid Antigen Test

Rapid antigen test is a fast chromatographic immunoassay test that detects the SARS-CoV-2 antigens qualitatively. This method uses nasopharyngeal swab samples from subjects who are suspected of SARS-CoV-2 infection. To reach a certain diagnose, this test is used in conjunction with other laboratory diagnostic methods. A positive test result indicates the presence of coronaviral antigens; however, diagnostic tests are required to determine infection status.

In this method, the antibody of SARS-CoV-2 is coated in the test line region, and the swab sample reacts with the antibody-coated particles in the cassette. A colored line is applied in the case that sample contains SARS-CoV-2 Antigens. So, no color line is an indication of a negative result, i.e., the sample does not contain SARS-CoV-2 antigens [25].

Rapid antigen tests have some advantages over other methods, including being easy, fast, and low cost. Also, the test does not require skillful and expert laboratory personnel like different molecular technics. However, using this method, the detection of SARS-CoV-2 is only possible with high viral load; otherwise, the sensitivity declines substantially when as viral load decreases (see Figure 3). Therefore, the poor sensitivity of rapid antigen test results in false-negative results, which shows that this test should be used with other diagnostic tests to reach an acceptable certitude level of certainty.



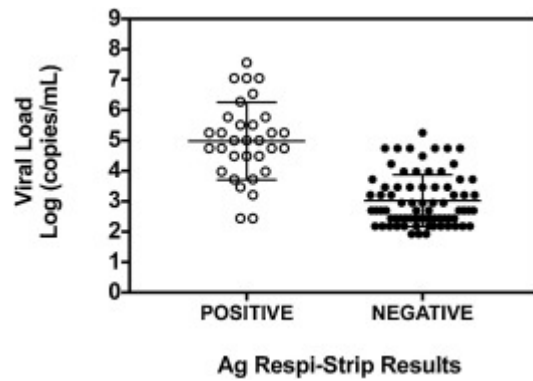


Figure 3. The association between viral load and COVID-19 Ag Respi-Strip results [25].

### Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is a frequently used diagnostic methods for serological detection of the infection. This test takes about 1-5 hours to confirm the result [26]. ELISA is a microwell/plate-based assay that employs an immobilized capture antigen and a secondary/tracer antigen targeting specific antibodies in the sample. This process results in visible color change in a chromogenic substrate which is caused by enzymatic activity that can be qualitatively or quantitatively (see Figure 4). In this method, IgM and IgG are more upregulated than IgA and are better targets in COVID-19 investigations. However, IgA is also increased in response to SARS-CoV-2 infection, and some tests have been developed to target IgA in blood samples.

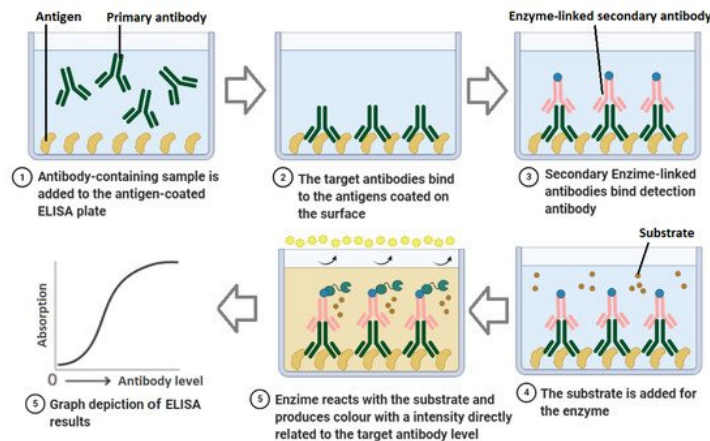


Figure 4. Schematic of Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) diagnostic method for indirect detection of SARS-CoV-2 [26].

The ELISA diagnostic method has some advantages. This method is sensitive and specific. It detects both current and previous infection. Also, its low cost, high-throughput, and requires simple facilities. Moreover, since the test is performed as a multiplexed or microarray-based test, it provides parallel detection of various antibodies in a sample.

Like other diagnostic procedures, it has some limitations, too. These limitations include requiring high sample volume, sample preparation, and probable false-positive results. Furthermore, the procedure is manual, and there is the probability of cross-reactions along with the duration of the tests. Another challenge this method has is that it requires trained personnel,

and the samples need to be delivered to specialized laboratories that make this method costly and time-consuming.

### Chest Computed Tomography

In aggregate cases of COVID-19 patients, infection leads to a severe acute respiratory syndrome. In these cases, after one week after the onset of the disease, patients present with dyspnea, hypoxemia, or both of them. These symptoms rapidly develop into acute respiratory distress syndrome, metabolic acidosis, septic shock, and coagulation dysfunction. Hence, computed tomography plays an essential role in diagnosing and evaluating these cases [27]. The typical chest CT findings are multiple ground-glass opacity (GGO), consolidation, and interlobular septal thickening in both lungs (see Figure 5). Most of the lesions are multiple, and on average,  $12 \pm 6$  lung segments have been involved. It was observed that the most common involved segments include the posterior basal segment of the right lower lobe, the dorsal segment of the right lower lobe, the dorsal segment of the left lower lobe, the lateral basal segment of the right lower lobe, and the posterior basal segment of the left lower lobe.

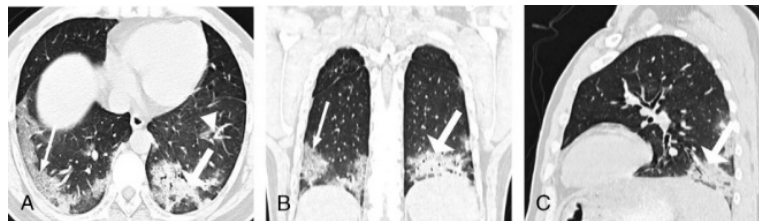


Figure 5. The typical chest CT findings were Ground glass opacity (GGO) (white triangle), consolidation (thick white arrow), and interlobular septal thickening (thin white arrow) distributed under the pleural [27].

### Next-Generation Sequencing

Next-generation sequencing (NGS) is used in tracing the origins and the evolution of infectious agents. This would help facilitate the development of molecular diagnostic tests. Also, this is essential in developing vaccines and treatments. Indeed, the design of diagnostic molecular tests as effective measures requires the knowledge of the genome sequence of SARS-CoV-2 and the etiological agent of COVID-19. This information demonstrates the need for efficient and rapid sequencing methods. The NGS method can construct a full-length viral genome for poorly characterized viruses and unknown viruses; viruses can be either from clinical samples or culture-enriched viral preparations [28].

It should be noted that the application of NGS is not directly for diagnosis; however, its application is for the discovery of novel molecular variants and molecular epidemiology. The NGS method requires expensive technologies and highly trained and skillful personnel, making it costly and unsuitable for diagnostic applications. However, NGS sequencing is the most powerful method in molecular characterization of SARS-CoV-2 to identify the novel variants during genomic surveillance screening and develop genome-based therapeutic approaches [4].

### Isothermal amplification

Widespread testing results in long processing times and increases the demand for test kits and ancillary ingredients required for sample preparation and processing. The whole process from sampling to show the result can take 4 to 6 hours or sometimes 48 hours, bases on the testing center. As discussed before, the processing time is a challenge; companies have developed different kits and proprietary rapid point-of-care molecular diagnostic methods. Most of these systems are based on RT-PCR, which includes microfluidic handling of samples and robotic automation. An alternative to PCR is the isothermal amplification of nucleic acids. This technic makes extreme amplification of nucleic acids possible at constant temperatures. This method shortens the test time and equipment cost by bypassing the thermal cycling process in PCR since this decreases the complexity of the diagnostic device [29].

Some of the developed Isothermal amplification technologies include nucleic acid sequence-based amplification (NASBA), helicase dependent amplification (HDA), rolling circle amplification (RCA), strand displacement amplification (SDA), and loop-mediated isothermal amplification (LAMP). Among these methods, RT-LAMP is used by several groups for COVID-19 diagnosis. However, this method challenges optimizing reaction conditions and designing sequence-specific primers, resulting in non-specific amplification [29].

### **Conclusion**

The COVID-19 is a tremendous challenge around the globe that needs an optimal diagnostic method. In this review, we introduced some of the prevalent techniques that are used in COVID-19 diagnosis. It can be concluded that, first, each of the methods has its advantages and disadvantages. For different cases, for instance, in the early stage of the infection or after a long time of the disease onset, various methods can diagnose accurately. Moreover, some ways are rapid and low cost. However, others are time-consuming and costly but more sensitive, distinguishing the applicability of various methods for their proper purposes.

**References:**

1. Baud, D., et al., *Real estimates of mortality following COVID-19 infection*. The Lancet infectious diseases, 2020. **20**(7): p. 773.
2. Ranney, M.L., V. Griffeth, and A.K. Jha, *Critical supply shortages—the need for ventilators and personal protective equipment during the Covid-19 pandemic*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(18): p. e41.
3. Pascarella, G., et al., *COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review*. Journal of internal medicine, 2020. **288**(2): p. 192-206.
4. Falzone, L., et al., *Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection*. International journal of molecular medicine, 2021. **47**(6): p. 1-23.
5. Nandkar, R.S., *To Study the Effect of Lockdown on Physical, Mental and Emotional Health of Common People*. International Journal of Innovative Science and Research Technology (5), 2020. **6**: p. 777-785.
6. Keskinocak, P., et al., *The impact of social distancing on COVID19 spread: State of Georgia case study*. Plos one, 2020. **15**(10): p. e0239798.
7. Buonaguro, F.M., I. Puzanov, and P.A. Ascierio, *Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS*. 2020, BioMed Central.
8. Xun, G., et al., *A rapid, accurate, scalable, and portable testing system for COVID-19 diagnosis*. Nature communications, 2021. **12**(1): p. 1-9.
9. Lan, L., et al., *Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19*. Jama, 2020. **323**(15): p. 1502-1503.
10. Boum, Y., et al., *Performance and operational feasibility of antigen and antibody rapid diagnostic tests for COVID-19 in symptomatic and asymptomatic patients in Cameroon: a clinical, prospective, diagnostic accuracy study*. The Lancet Infectious Diseases, 2021.
11. Pegoraro, M., et al., *Evaluation of three immunochromatographic tests in COVID-19 serologic diagnosis and their clinical usefulness*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2021. **40**(4): p. 897-900.
12. Kong, W. and P.P. Agarwal, *Chest imaging appearance of COVID-19 infection*. Radiology: Cardiothoracic Imaging, 2020. **2**(1): p. e200028.
13. Bhojar, R.C., et al., *High throughput detection and genetic epidemiology of SARS-CoV-2 using COVIDSeq next-generation sequencing*. PloS one, 2021. **16**(2): p. e0247115.
14. Hani, C., et al., *COVID-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis*. Diagnostic and interventional imaging, 2020. **101**(5): p. 263-268.
15. Chaouch, M., *Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): An effective molecular point-of-care technique for the rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2*. Reviews in Medical Virology, 2021: p. e2215.
16. Mahendiratta, S., et al., *Molecular diagnosis of COVID-19 in different biologic matrix, their diagnostic validity and clinical relevance: A systematic review*. Life sciences, 2020: p. 118207.
17. Chan, J.F.-W., et al., *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. Emerging microbes & infections, 2020. **9**(1): p. 221-236.
18. Gomes, J.C., et al., *Covid-19 diagnosis by combining RT-PCR and pseudo-convolutional machines to characterize virus sequences*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 1-28.
19. Dorlass, E.G., et al., *Lower cost alternatives for molecular diagnosis of COVID-19: conventional RT-PCR and SYBR Green-based RT-qPCR*. Brazilian Journal of Microbiology, 2020. **51**(3): p. 1117-1123.
20. Smyrlaki, I., et al., *Massive and rapid COVID-19 testing is feasible by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR*. Nature communications, 2020. **11**(1): p. 1-12.
21. Suo, T., et al., *ddPCR: a more accurate tool for SARS-CoV-2 detection in low viral load specimens*. Emerging microbes & infections, 2020. **9**(1): p. 1259-1268.

22. Chirumbolo, S., *Swabbing Thoroughly People for COVID-19 Positivity. Insights on the Main Bio-analytical and Microbiology Bias and Concerns*. *Current microbiology*, 2020. **77**(11): p. 3680-3684.
23. Augustine, R., et al., *Rapid antibody-based COVID-19 mass surveillance: relevance, challenges, and prospects in a pandemic and Post-Pandemic world*. *Journal of Clinical Medicine*, 2020. **9**(10): p. 3372.
24. Liu, G. and J.F. Rusling, *COVID-19 antibody tests and their limitations*. *ACS sensors*, 2021. **6**(3): p. 593-612.
25. Scohy, A., et al., *Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis*. *Journal of Clinical Virology*, 2020. **129**: p. 104455.
26. Shaffaf, T. and E. Ghafar-Zadeh, *COVID-19 Diagnostic Strategies Part II: Protein-Based Technologies*. *Bioengineering*, 2021. **8**(5): p. 54.
27. Wu, J., et al., *Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features*. *Investigative radiology*, 2020. **55**(5): p. 257.
28. Chiara, M., et al., *Next generation sequencing of SARS-CoV-2 genomes: challenges, applications and opportunities*. *Briefings in Bioinformatics*, 2021. **22**(2): p. 616-630.
29. Santiago, I., *Trends and innovations in biosensors for COVID-19 mass testing*. *ChemBioChem*, 2020. **21**(20): p. 2880.

**ANNELERİN SAĞLIK OKURYAZARLIK DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ:  
ÇOCUK GELİŞİMCİ PERSPEKTİFİ İLE DİSİPLİNLERARASI BİR ÇALIŞMA**

**Prof. Dr. Neriman ARAL**

Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0002-9266-938X

**Dr. Öğr. Üyesi Burçin AYSU**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0003-3881-191X

**Dr. Öğr. Üyesi Fatih AYDOĞDU**

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0001-5123-0824,

**Prof. Dr. Figen GÜRSOY**

Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0002-6199-4024

**Özet**

Sağlık okuryazarlığı aile ve özellikle anne boyutunda düşünüldüğünde önemi daha fazla artmaktadır. Çünkü annenin sağlık okuryazarlığı ile çocuğun sağlığı birbiri ile ilişkili olup, yüksek sağlık okuryazarlığına sahip annelerin çocuklarının sağlıklı olma olasılığı da yüksek olmaktadır. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda çocukla çalışan sağlık profesyonellerinden biri olan çocuk gelişimciler için sağlık okuryazarlığı önemli bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü çocuk gelişimciler çocukla çalışırken aileleri ve özellikle anneleri sürece dahil etmekte, sağlık okuryazarlığı da annelerin sürece dahil olmalarını etkileyebilmektedir. Annelerin sağlık okuryazarlığının belirlenmesi ve çocuk gelişimci perspektifi ile ele alınmasının; sağlık okuryazarlığı ile ilgili yapılacak disiplinler arası araştırmalara da yol göstereceği düşünülmektedir. Bu araştırmada annelerin sağlık okuryazarlıklarının belirlenmesi ve çocuk gelişimci perspektifi ile tartışılması amaçlanmıştır. Araştırmaya Ankara'nın Mamak ilçesinde ikamet eden 100 anne dahil edilmiştir. Araştırmada karma yöntem kullanılmıştır. Nicel veriler Yetişkin Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği ile, nitel veriler ise "Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu" aracılığıyla toplanmıştır. Araştırmada veri toplamaya başlamadan önce etik kurul izni alınmıştır. Sonrasında katılımcılara araştırma hakkında detaylı bilgiler verilmiş ve onam formları imzalatılmıştır. Araştırma gönüllülük esasına göre yürütülmüştür. Nicel veriler toplandıktan sonra SPSS paket programına işlenmiş,



verilerin normal dağılım gösterip göstermediği kolmogrov smirnov testi ile incelenmiştir. Veriler normal dağılım gösterdiğinden Nicel verilerin analizinde parametrik testlerden Anova ve t testi kullanılmıştır. Nitel veriler ise betimsel ve içerik analizi yöntemleriyle çözümlenmiştir. Araştırma sonucunda annelerin sağlık okuryazarlık düzeylerinin öğrenim düzeyi, eşin öğrenim düzeyi ve kronik hastalığa sahip olma durumu değişkenlerine göre anlamlı olarak farklılaştığı saptanmıştır. Diğer yandan annelerin sağlık okuryazarlık düzeylerinin yaş, çalışma durumu, eşin çalışma durumu, çocuk sayısı, aile hekimine başvurma durumu gibi değişkenlere göre anlamlı olarak farklılaşmadığı tespit edilmiştir. Araştırmanın nitel sonuçları doğrultusunda ise; annelerin sağlık bilgisi konusunda en çok başvurduğu kaynağın hekimlerin olduğu, çocuklarının sağlık sorunu konusunda en çok sağlık çalışanlarından destek aldıkları, sağlık kavramını ise bedensel, ruhsal, sosyal iyi olma ve sağlığın korunmasına yönelik yapılabileceklerle açıkladıkları belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Anne, çocuk, sağlık okuryazarlığı, karma yöntem

### **Examination of Health Literacy Levels of Mothers: An Interdisciplinary Study with a Child Developmental Perspective**

#### **Abstract**

When health literacy is considered in terms of family and especially mother, its importance increases even more. Because the health literacy of the mother and the health of the child are related to each other, the probability of the children of mothers with high health literacy to be healthy is also high. Considering this situation, health literacy emerges as an important concept for child development professionals, who are one of the health professionals working with children. Because child development professionals involve families and especially mothers in the process while working with children, health literacy can also affect mothers' involvement in the process. Determining the health literacy of mothers and handling it with a child development perspective; It is thought that it will also guide interdisciplinary research on health literacy. In this study, it is aimed to determine the health literacy of mothers and to discuss them with a child development perspective. In the study, residing in Mamak district of Ankara were included 100 mothers. Mixed method was used in the research. Quantitative data were collected with the "Adult Health Literacy Scale", and qualitative data were collected through the "Semi-Structured Interview Form". Ethics committee approval was obtained before starting to collect data in the study. Afterwards, the participants were given



detailed information about the research and consent forms were signed. The research was conducted on a voluntary basis. After the quantitative data were collected, they were processed into the SPSS package program, and whether the data showed normal distribution was examined with the kolmogrov smirnov test. Since the data showed a normal distribution, Anova and t tests, which are parametric tests, were used in the analysis of quantitative data. Qualitative data were analyzed by descriptive and content analysis methods. As a result of the research, it was determined that the health literacy levels of the mothers differed significantly according to the variables of education level, education level of the spouse and having a chronic disease. On the other hand, it was determined that the health literacy levels of the mothers did not differ significantly according to variables such as age, employment status, spouse's employment status, number of children, and application to the family physician. In line with the qualitative results of the research; It has been determined that the most frequently consulted source of mothers for health information is physicians, they receive the most support from health professionals about their children's health problems, and they explain the concept of health with what can be done for physical, mental, social well-being and protection of health.

**Keywords:** Mother, child, health literacy, mixed method

**THE PROBLEM OF EARLY DETECTION OF ACTIVATION  
OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION**

**Zulfi KADIMOVA**

Azerbaijan Medical University, Department of Pulmonary Diseases

**ABSTRACT**

Differentiation of latent and active tuberculosis infection is an urgent task of phthisiology. According to the World Health Organization, one third of all humankind has a latent tuberculosis infection (LTI). From 5-20% of infected there is a risk of development of active TB during their lifetime and in most cases tuberculosis develops in 2-5 years after infection. Thus LTI is the reservoir of future tuberculosis, therefore, early diagnosis of activation of LTI is necessary in order to control the infection with the help of preventive therapy.

The aim is to detect early the activation of LTI.

100 persons with suspicion of tuberculosis aged from 2 to 18 years, 60 men and 40 women were examined using generally accepted clinical, laboratory, radiological examination methods, TST and the innovation test with use of tuberculosis recombinant ESAT-6-CFP-10 protein allergen – “Diaskintest” (DST). All persons carried out qualitative and quantitative determination of total antibodies to *M.tuberculosis* (TTA) in the blood serum by EIA method. Tuberculosis antibodies detected using a set of “AT-Tub-Best” on the unit “Bio-Screen 500” (USA). Circulating immune complexes (CIC) were determined in blood serum with photometric determination at a wavelength of 450 nm on a spectrophotometer SF 26 (LUMAM).

The examined persons did not have a pronounced syndrome of general deviations, but only weakly expressed symptoms of intoxication in various combinations. The results of TST were positive in all the examined persons. Hyperergic reaction was observed in 22% of cases. DST was positive in 26% of cases. Hyperergic reaction according to the results of the TST and DST coincided in 9 people. In patients with positive TST and positive DST the value of TTA was in the interval 0,14-2,28 units of od, the level of the CIC was reduced to  $0,045 \pm 0,005$  units of od. In persons with latent tuberculosis infection with the level of TTA in the range 0,14-2,28 u.o.d., normal or reduced CIC values, a positive DST result the presence of only symptoms of intoxication should be interpreted as an early sign of activation of LTI which is a prescription for preventive chemotherapy.

**Keywords:** Latent Tuberculosis Infection, early detection of activation, preventive therapy.

Despite the fact that children and adolescents make up 26% of the world population and 42% of the population of a low income countries, insufficient attention has been paid to research and development in the field of tuberculosis (TB) in this age group [1, 2]. It is estimated that 1 million children under age of 15 get TB every year in the world, while 233000 children die from it every year [3, 4]. Another half a million estimated cases of TB occur annually in older children (15-20 years) [4].

Currently, there is a certain increase in attention to the problem of TB in children and adolescents, both within the framework of Global Public Health Programs, and the prevention and treatment of TB [5].

The World Health Organization (WHO) has set a goal to eliminate TB as a global problem by 2035 [6, 7]. Infection control (measures to reduce morbidity, early diagnosis and treatment) has become the most important direction of the strategy to combat TB, the next stage of reduction is to reduce the prevalence, which, in turn, should be based on preventive therapy of latent infected people. The latest measures are aimed at reducing of pool of infected people and preventing new cases of the disease [8].

According to available data, the detection and treatment of latent tuberculosis infection (LTI) can reduce the risk of developing an active disease by more than 90% [9], thereby reducing the number of potential sources of infection [10, 11]. That is, if the treatment of people with TB prevents further transmission of the infection, then the treatment of people infected with TB prevents the development of the disease in the future [12].

According to WHO estimates, a third of all mankind has LTI. 5-28% of infected people have a risk of developing active TB during their lifetime, and in most cases TB develops 2-5 years after infection [13]. The problem of differentiating latent and active tuberculosis infection is therefore, a very relevant, but difficult and not yet completely solvable task [14, 15, 16].

LTI is a condition of a persistent immune response to the antigens of MBT in the absence of clinical manifestations of the active form of TB [17].

According to the definition of the Center for Disease Control and prevention (CDC): “LTI is the presence of MBT in the body detected by a positive Mantoux test or a positive test for the release of interferon gamma”.

A person with LTI is not sick and is not contagious to others.

Tuberculin diagnostics plays a significant positive role in the detection of TB, but it has a low specificity in vaccinated children and does not allow in some cases to distinguish post-vaccination allergy from infections, active TB infection from cases of cured TB or infection with MBT [18, 19, 20].

The low specificity of the skin tuberculosis test – Mantoux is due to the fact that tuberculin is a mixture of more than 200 antigens obtained from *Mycobacterium species Humanum* and *Bovis*, which are also found in other non-tuberculosis, atypical mycobacteria, as well as in BCG strains [21].

After the decoding of the MBT genome in 1998 [22], it became possible to use individual MBT-specific proteins for the diagnosis of TB. About 4000 proteins are encoded in the MBT genome, and the profile of genes expressed at different stages of infection may vary [23, 24]. The most widely used antigens for diagnostic (ESAT-6 and CFP-10) purposes are encoded in the RD1 zone of the MBT genome, and importantly, they are expressed during the reproduction of MBT and are absent in *M.Bovis*, BCG, and most non-tuberculosis mycobacteria, except *M.*

kansasii, M. szulgai and M. marinum. They are associated with the virulence of MBT [25, 26]. In the number of countries ESAT-6 and CFP-10 were used in the development of specific diagnostic tests. On their basis an innovative reagent for a skin test was created, called “Diaskintest”, which is a recombinant protein CFP-10 – ESAT-6, produced by Escherichia coli (tuberculosis allergen, recombinant) [27]. The technique of the test is similar to the technique of the intradermal tuberculin test (the Mantoux reaction) [28].

One of the factors reflecting the transition of the LTI to active TB is the pool of total antituberculosis antibodies (TTA).

Antibodies bind the pathogen, form circulating immune complexes (CIC) and contribute to their removal from the body ([https:// biofile.ru/ bio/9002.html](https://biofile.ru/bio/9002.html)).

The purpose of the study is to detect early the activation of LTI with the aim of prescribing preventive treatment as early as possible.

**Material and methods.** 100 children and adolescents were examined for TB. Among them there were 60 male and 40 female persons aged from 2 to 18 years. All patients were examined using generally accepted clinical, laboratory and radiological research methods.

The presence of BCG vaccination, the presence or absence of a post-vaccination scar, its size, previous diseases, living conditions, contact with a tuberculosis patient, the nature and duration of contact were revealed. All the examined patients were diagnosed with Mantoux reaction and Diaskintest (DST).

Qualitative and quantitative determination of TTA in blood serum by enzyme immunoassay was performed in all patients. TTA were detected using a set of “AT-Tub-Best” (“Vector Best”, Novosibirsk) on an enzyme immunoassay “BioScreen-500” USA. Another method of investigation was the determination of CIC in blood serum with photometric determination at a wavelength of 450 nm on a spectrophotometer SF-26 (LUMAM) CIC was studied by the method of precipitation of antigen-antibody complexes in a 3,75% solution of polyethylene glycol, followed by photometric determination of the density of the precipitate. Statistical processing of the obtained results was carried out using Excel 2010.

**The results of the study.** The results of the study made it possible to exclude active TB in all patients. The examined persons did not have a pronounced syndrome of general deviations, but only weakly expressed symptoms of intoxication in various combinations. When analyzing tuberculin sensitivity by the Mantoux reaction, a positive test of varying intensity was detected in all the examined persons.

The inclusion of DST in the scheme of examination of children made it possible to clarify the nature of sensitivity to tuberculin.

All 100 examined individuals were tested using DST. Of these, 74% had a “negative” DST, and 26% had a “positive” one. The positive reaction was taken into account in the following three variants: a papule with a diameter of up to 5 mm, up to 15 mm and more than 15 mm. Papule up to 5 mm, namely 3 mm was formed on the DST in 2%, up to 15 mm in 8% (of which 1 subject had 5 mm, 3-10 mm, 3-12 mm and 1-14 mm), more than 15 mm in 16% of examined (of which 3 people had 15 mm, 1-16 mm, 3-17 mm, 2-18 mm, 1-19 mm, 3-20 mm, 1-22 mm, 1-23 mm and 1-25 mm). The response to DST with the formation of papules with a diameter of 18 mm, 20 mm and 23 mm was accompanied by the formation of a vesicle.

Hyperergic reaction according to the results of tuberculin test and DST coincided in 9 people. In patients with “positive” tuberculin test and “positive” DST was in the interval 0,14-2,28 u.o.d (units of optic density), the level of the CIC was reduced to  $0,045 \pm 0,005$  u.o.d.

It was in those with positive DST (26%) that more diverse symptoms of intoxication were found. The intoxication syndrome was more pronounced in individuals with a coincidence of the hyperergic reactions of Mantoux test and DST.

**Conclusions.** If the results of clinical, laboratory and radiological studies allow us to exclude manifestation of active TB, in persons with latent TB (“positive” Mantu test) with the level of TTA in the range 0,14-2,28 u.o.d., normal or reduced CIC values, a “positive” DST result the presence of only symptoms of intoxication should be interpreted as an early sign of activation of LTI which is a prescription for preventive chemotherapy.

#### **References.**

1. Newton S.M., Brent A.I., Anderson S., Whitlaver E., Kampmann B. Paediatric tuberculosis - *Lancet Infect Dis.*, 2008, 8 (8): 498-510. Doi: 10.1016/51473-3099 (08) 70182-8.
2. World Development Indicators. The World Bank [website] (<https://worldbank.org/table/2.1>, accessed 16 November 2018).
3. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>, accessed 23 July 2019).
4. Snow K.I., Sismamidis C., Denholm I., Sawyer S.M., Graham S.M. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. – *Eur.Respir. J.*, 2018; 51 (2). doi: 101183/13993003.02352-2017.
5. Groschel M.I. Van den Boom M., Migliori G.B., Dara M. Prioritising children and adolescents in the tuberculosis response of the WHO European Region. – *Eur. Respir. Rev.*, 2019; 28 (151): 180106. doi: 10.1183/16000617.0106-2018.
6. D’Ambrosio L., Dara M., Tadolini M. et al. TB elimination: theory and practice in Europe // *Eur. Respir. J.*, 2014, v.43, p.1410-1420.

7. Global Tuberculosis Report 2016/Jeneva: World Health Organization, 2016.
8. Van der Werf M., Blasi F., Tieseche T. et al. Lessons learnt in Europe on tuberculosis surveillance, outbreaks and BCG vaccination in 2011 // Eur. Respir. J., 2013, v.41, p.767-771.
9. Comstock I. How much isoniazid is needed for the prevention of tuberculosis among immunocompetent adults // Intern. J. Lung dis., 1999, №10, p.847-850.
10. Rieder H., Interventions for tuberculosis control and elimination // Int. Union Against Tub. Lung Dis., Paris, 2002.
11. Trajman A., Steffen R., Menzies D. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test. Testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An overview of the evidence // Pulmon. Med., 2013, article 1D601737.
12. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. Jeneva: World Health Organization; 2015(<https://www.who.int/tb/publications/elimination-framework/en/>, accessed 21 January 2019).
13. Global tuberculosis report WHO. 2013, 306p.
14. Maertzdorf J., Weiner J., Kaufmann S. Enabling biomarkers for tuberculosis control // Inf. J Tuberc. Lung Dis., 2012, v.16, №9, p.1140-1148.
15. Getahun H., Mattelli A., Abubakar I. et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries // Eur. Respir. J., 2015, v.46, №6, p.1563-1576.
16. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Jeneva: World Health Organization, 2015.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека», 2015, 36с.
18. Барышникова Л.А., Лебедева Н.О., Каткова Л.И. и др. Выявление туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети / XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 2012.
19. Валиев Р.Ш., Фатыхова Р.Х. Роль пробы «Диаскинтест» в оценке активности туберкулеза и эффективности лечения у детей / Материалы 1 конгресса Национальной Ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации», 2012, с.174-176.
20. Мотанова Л.Н., Коваленко Т.Е., Попова Ю.В. Опыт применения Диаскинтеста на территории с неблагоприятной экономической ситуацией // Туберкулез, 2013, №9, с.37-42.
21. Алексеев А.П., Фатыхова Р.Х. Опыт применения диаскинтеста в Республике Татарстан // Туберкулез и болезни легких, 2014, №10, с.61-64.

22. Cole S., Brosch R., Parkhill I. et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence // Nature, 1998, v.393, №6685, p.537-544.
23. Dillon D., Alderson M., Day C. et al. Molecular characterization and human T-cell responses to a member of a novel Mycobacterium tuberculosis mtb 39 gene family // Infect. Immun., 1999, v.67, p.2941-2950.
24. Shi L., North R., Gennaro M. Effect of growth state on transcription levels of genes encoding major secreted antigens of Mycobacterium tuberculosis in the mouse lung // Infect. Immun., 2004, v.72, №4, p.2420-2424.
25. Quinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/ CFP-10 and for virulence of Mycobacterium tuberculosis // Mol. Microbiol., 2004, v.51, p.359-370.
26. Harboe M., Oettinger T., Weker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis BCJ // Infect. Immun., 1996, v.64, p.16-22.
27. Слогодкая Л.В., Кочеткова Я.А., Филипов А.В. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулеза // Туберкулез и болезни легких, 2011, №6, с.17-22.
28. Медников Б.Л., Слогодкая Л.В. Кожная проба с препаратом Диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствора для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции. Пособие для врачей. М., 2009, 32с.



**COVID-19 PANDEMİSİNİN ÇOCUK VE ERGENLERİN FİZİKSEL  
AKTİVİTE, SEDANter YAŞAM, BESLENME, RUH SAĞLIĞI VE UYKU  
ALİŞKANLIĞINA ETKİLERİ**

EFFECTS OF COVID-19 PANDEMİC ON PHYSICAL ACTİVİTY, SEDENTARY  
LİFE, NUTRİTİON, MENTAL HEALTH AND SLEEPİNG HABİTS OF CHILDREN AND  
ADOLESCENTS

**Seçil DURAN**

Öğr. Gör, Gümüşhane Üniversitesi Şıran Sağlık Hizmetleri Meslek  
Yüksekokulu, (Sorumlu Yazar)

**Havva KARADENİZ**

Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü,

**ÖZET**

11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel pandemi olarak ilan edilen ve tüm dünyaya hızlı bir şekilde yayılan COVID-19, insanlarda akut solunum sıkıntısına neden olabilen ve solunum damlacıkları ve temas yolları yoluyla bulaşan bir koronavirüsten kaynaklanmaktadır. Virüs tükürük damlacıklarıyla yayıldığından, en sık kullanılan önlemlerden biri "sosyal mesafe" olmuştur. Genel olarak sosyal mesafe, diğer insanlardan normalden daha fazla fiziksel mesafeyi (2 m) koruma veya halka açık yerlerde insanlarla veya nesnelere doğrudan temastan kaçınma uygulamasıdır. Bu uygulamada ana amaç, maruziyeti en aza indirmek ve enfeksiyon bulaşmasını azaltmaktır. Yayılımı durdurmak için tüm ülkeler evde kalma kısıtlamaları, uzaktan eğitime geçme, sosyal faaliyetlerin olduğu alanların kapatılması gibi birtakım önlemler almıştır. Tüm toplumlar bu önlemlerden fiziksel ve psikolojik olarak etkilenmiştir. Etkilenen gruplar içinde en dezavantajlı grup gelişim dönemlerinde olan çocuk ve ergenlerdir. Nisan 2020'nin sonunda, tahminen 1,5 milyar çocuk (5-12 yaş) ve ergen (13-17 yaş), okulların kapanmasının ardından uzaktan eğitime geçiş yapmıştır. Çocuk ve ergenlerin ev içerisinde kaldıkları süreçte fiziksel aktiviteleri, ekran karşısında geçirdikleri hareketsiz zaman, beslenme ve uyku düzenlerinde değişiklikler olmuştur. Evde kalma kısıtlamalarının önemli bir etkisi de sosyal izolasyon nedeniyle ruh sağlığına olmuştur. Toplum sağlığını en çok etkileyen ve endişe verici bir durum olan ise, yaşanan bu zorlu süreçte çocukların hayatlarındaki değişikliklerin kalıcı olmasıdır. Bu değişikliklerin kalıcı olması ileride toplumlarda diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonun fazla görülmesine yol açacağı öngörülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; çocuk; ergen; fiziksel aktivite; beslenme; ruh sağlığı

**ABSTRACT**

Declared as a global pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020 and spreading rapidly all over the world, COVID-19 is caused by a coronavirus that can cause acute respiratory distress in humans and is transmitted through respiratory droplets and contact routes. Since the virus is spread by saliva droplets, one of the most commonly used measures has been "social distancing". In general, social distancing is the practice of maintaining a greater-than-normal physical distance (2 m) from other people or avoiding direct contact with people or objects in public places. The main purpose in this application is

to minimize exposure and reduce infection transmission. In order to stop the spread, all countries have taken some measures such as stay at home restrictions, distance education, closing of social activities. All societies have been affected physically and psychologically by these measures. Among the affected groups, the most disadvantaged group is the children and adolescents in their developmental stages. At the end of April 2020, an estimated 1.5 billion children (5-12 years old) and adolescents (13-17 years old) have transitioned to distance education after school closures. There have been changes in the physical activities, sedentary time spent in front of the screen, nutrition and sleep patterns of children and adolescents during their stay at home. A significant impact of stay-at-home restrictions has also been on mental health due to social isolation. What is most worrying and affecting public health is that the changes in children's lives are permanent in this difficult process. If these changes are permanent, it is predicted that diabetes, cardiovascular diseases and hypertension will be more common in the future.

**Keywords:** COVID-19; child; adolescent; physical activity; nutrition, mental health

## 1.GİRİŞ

2019 yılında Aralık ayının sonlarında, Çin'in Wuhan şehrinde açıklanamayan birçok pnömoni vakası bildirilmiştir.<sup>1</sup> Daha sonra COVID-19 olarak bilinen virüs, Çin'in Wuhan kentinde ilk vakanın tespit edilmesinden bu yana dünyada hızla yayılmıştır.<sup>2</sup> 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 salgınını küresel pandemi olarak ilan etmiştir.<sup>3</sup> Salgının başladığı günden itibaren 14 Mayıs 2021 tarihi itibarıyla Dünya'da 160 milyon COVID-19 vakası ve 3.5 milyona yakın COVID-19'a bağlı ölüm meydana gelmiştir.<sup>4</sup> Türkiye'de ise aynı tarih itibarıyla 5 milyon COVID-19 vakası ve 44 bin COVID-19'a bağlı ölüm olmuştur.<sup>5</sup> COVID-19, insanlarda akut solunum sıkıntısına neden olabilen ve solunum damlacıkları ve temas yoluyla bulaşan yeni bir tür koronavirüsten kaynaklanmaktadır.<sup>3</sup> Virüs tükürük damlacıklarıyla yayıldığından, en sık kullanılan önlemlerden biri 'sosyal mesafe' olmuştur. Genel olarak sosyal mesafe, diğer insanlardan normalden daha fazla fiziksel mesafeyi (2 metre) koruma veya halka açık yerlerde insanlarla veya nesnelere doğrudan temastan kaçınma uygulamasıdır. Ana amaç, maruziyeti en aza indirmek ve enfeksiyon bulaşmasını azaltmaktır.<sup>6</sup> 2020 yılının başlangıcından itibaren SARS-CoV-2 virüsü tüm dünyaya hızla yayılmaya başlaması ile hükümetleri nüfusun sağlığını korumak için ulusal önlemler almaya yönelmiştir.<sup>7</sup> Bu önlemler arasında etkili bir tedavi yöntemi olmadığı için enfeksiyon kaynaklarını kontrol etmenin en iyi yolunun sosyal izolasyon ve ev kısıtlamaları olduğuna karar verilmiştir. Bu nedenle, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi hemen hemen tüm ülkelerde hükümetler olağanüstü hal ilan etmiş ve insanları evde tutma çabalarını sıkılaştırmıştır. Evden çalışma imkânı olan herkes işlerini evden yürütmeye başlamış ayrıca okullar da tamamen kapatılarak uzaktan eğitim sistemine geçilmiştir.<sup>1,3,8</sup> Nisan 2020'nin sonunda, tahminen 1,5 milyar çocuk (5-12 yaş) ve ergen (13-17 yaş), okulların kapanmasının ardından uzaktan eğitime geçiş yapmıştır.<sup>9</sup> Okulların kapatılması ve evin dışına çıkma konusundaki katı kısıtlamaların bir sonucu olarak, çocuklar kapanma döneminde en dezavantajlı nüfus gruplarından biri olmuştur. Çocukların günlük yaşamındaki kısıtlamalar önemli değişikliklere yol açmıştır.<sup>3</sup> Bu nedenle okul öncesi ve okul çağındaki izole çocuklar arasındaki potansiyel sağlık riski davranışlarını araştırmak önemlidir. Özellikle tanımlanmış sağlıkla ilgili davranışları yani ekran veya monitörlerin karşısında geçirilen hareketsiz zaman (bilgisayarlar, video oyunları, tabletler, televizyon, akıllı telefonlar), fiziksel aktivite, uyku

düzeni, beslenme alışkanlıkları ve ruh sağlığı konularının araştırılması önem kazanmıştır.<sup>2,6,10</sup> COVID-19'a tepki olarak davranıştaki bu kısa vadeli değişikliklerin kalıcı olarak yerleşip, yaşlandıkça çocuklarda obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına yol açması önemli halk sağlığı endişelerinden biri haline gelmiştir.<sup>8</sup>

## 2. COVID-19 VE AZALAN FİZİKSEL AKTİVİTE

Fiziksel aktivite, vücudun enerji harcamasına neden olan herhangi bir hareketi olarak tanımlanmaktadır. Yeterli fiziksel aktivite düzeyini korumak, metabolik ve psikolojik işlevlerin yanı sıra bir insanın genel sağlık ve yaşam kalitesini sürdürmek ve iyileştirmek için gereklidir. Fiziksel aktivitenin immünolojik sistem üzerinde olumlu etkilerinden dolayı başta bakteriyel ve viral enfeksiyonlar olmak üzere birçok bulaşıcı hastalığın insidansını azalttığı bilinmektedir. Bununla birlikte, teknolojik gelişmelerden dolayı, modern yaşamdaki fiziksel aktivite önemli ölçüde azalmış ve birçok bulaşıcı olmayan hastalığın (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, obezite) gelişimine doğrudan katkıda bulunmuştur.<sup>8,11</sup>

Çocukluk ve ergenlik dönemi fiziksel aktiviteyi sürdürmek açısından kritik bir dönem olarak kabul edilmektedir. Küresel olarak, 11-17 yaş arası erkeklerin % 77,6'sı ve kızların %84,7'si yetersiz fiziksel aktivite yapmaktadır. Çocukluk ve ergenlik dönemindeki düşük fiziksel aktivitenin çok sayıda ciddi sağlık sonuçları olduğu gerçeği göz önüne alındığında, bu yaşam döneminde kazanılan hareket alışkanlıkları, daha sonra yetişkinlikte yeterli fiziksel aktivitenin sürdürülmesini etkilemektedir.<sup>11,12</sup>

Fiziksel aktivitenin faydalarını elde etmek için, DSÖ ve 2018 ABD kılavuzlarından uluslararası tavsiyeler, çocuk ve ergenleri günlük 60 dakika veya daha fazla orta-şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite yapmaya çağırılmaktadır.<sup>3,8,10,12-15</sup> DSÖ'nün hareket önerilerini karşılayan çocuklar ve gençler, daha az aktif akranlarına kıyasla daha iyi kardiyometabolik, kas-iskelet sistemi, bilişsel ve zihinsel sağlık ve bağışıklık fonksiyonuna sahiptir.<sup>3</sup> Hükümetlerin COVID-19 virüsünün yayılımını azaltmak için aldığı önlemler herkes için aynı olsa da, bu kararın herkesi eşit şekilde etkilediğini düşünmek yanlıştır.<sup>1</sup> Çocuk ailelerinin, hanenin büyüklüğü gibi kendine özgü özellikleri, çocukların yaşı, evde kardeşlerin varlığı, ebeveynlerin evde çalışıp çalışmadığı, evin türü ve kendilerine ait açık alanları olup olmadığı, sosyoekonomik durum, dijital teknoloji erişimi, evcil bir hayvana sahip olmak gibi değişkenlerin çocukların fiziksel aktivitelerini etkileyebileceği beklenmektedir.<sup>1</sup> Ayrıca COVID-19 sürecinde çocuklar evde kaldıkları için en çok ebeveynleri ile vakit geçirmektedirler. Bu sebeple çocukların fiziksel aktiviteye teşvikinde ailevi faktörler, anne-baba eğitim düzeyi de önemli rol oynamaktadır.<sup>1,7,8</sup>

Pombo ve ark. 2020 yılında 0-13 yaş grubundaki 2159 çocuk ile fiziksel aktivite seviyelerinin incelendiği bir çalışmada 0-2 yaş grubunun 3-5, 6-9 ve 10-12 yaş grubu çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>1</sup> Chambonniere ve ark. 2021 yılında 6491 çocuk ve ergenle yaptığı çalışmada çocukların toplam %42'si ve ergenlerin %58,7'si COVID-19 pandemi sürecinde fiziksel aktivitenin azaldığını bildirmiştir. Çocukların yaşadıkları yerlere göre ise; kırsal kesimde yaşayan çocukların %35,2'si, banliyöde yaşayan çocukların %46,7'sinde, kentsel kesimde yaşayan çocukların %47,9'unda fiziksel aktivite azalmıştır.<sup>7</sup> Pandemi sürecinde çocukların fiziksel aktivitesinin azalmasının sebepleri, evdeki yetişkin bireylerin işlerini evden yürütmeleri ve bu sebeple sessiz ortama duyulan ihtiyacın artması çocuklara olan ilgiyi azaltmış olabileceği düşünülmektedir.<sup>1</sup>

Yapılan son çalışmalara göre 6-15 yaş aralığındaki ABD'li çocuk ve gençlerin yaklaşık dörtte üçünün DSÖ ve Amerikan Fiziksel Aktivite Kılavuzu'na göre günde en az 60 dakika

fiziksel aktivite süresini karşılamadığını göstermektedir.<sup>8</sup> Moore ve ark. 2020 araştırmasına göre; müstakil evde yaşayan çocukların apartman dairesinde yaşayan çocuklara göre evlerinin bahçelerine çıkıp açık havada oyun oynayabilmeleri daha kolay olduğu için fiziksel aktiviteleri daha yüksek bulunmuştur. Çocukları fiziksel aktiviteye teşvik noktasında ebeveynlere önemli görevler düşmektedir. Ebeveyni daha genç olan çocukların fiziksel aktivite seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin ise ebeveynlerin kendi çocukları ile fiziksel egzersiz yapmalarından dolayı olduğu görülmektedir. Ayrıca köpeği olan ailelerdeki çocuklar köpeklerini dışarı çıkarıp gezdirdikleri ve köpeğin ihtiyacını gidermeye çalıştıkları için daha yüksek fiziksel aktivite seviyesine sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Kang ve ark. 2021 yılında 105 ülkeyi kapsayan araştırmasında, 13-15 yaş grubu çocukların %80,3'ünün günde 60 dakikadan daha az fiziksel aktivite yaptığı belirtilmiştir.<sup>14</sup>

Şangay'da yapılan bir araştırmada, pandemi öncesi ve sırasında 2426 çocuk ve ergenin (6-17 yaş) verileri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, katılımcıların genel fiziksel aktivite sürelerini haftada ortalama 540'dan 105 dakikaya düşürdüğünü göstermiştir.<sup>16</sup> Hırvatistan'da 16 yaş civarındaki 823 ergenle yapılan bir araştırmada fiziksel aktivite düzeylerinin düştüğünü ve kentsel alanlarda yaşayan ergenlerde daha güçlü bir düşüş olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup> Ülkemizde Bursa ilinde COVID-19 sürecinin 11-14 yaş aralığındaki 269 öğrencinin fiziksel aktiviteye etkisinin incelendiği araştırmada katılımcıların %65'i pandemi sırasında fiziksel aktivitelerinin düştüğünü belirtmişlerdir. Araştırmaya katılan öğrencilerin egzersizde harcadıkları sürenin normal zamanlarda ortalama 1 saat 10 dakika olduğu bildirilmiştir. COVID-19 salgını sürecinde egzersizde geçirilen süre ise ortalama 56 dakika olarak bulunmuştur.<sup>39</sup> Bulguroğlu ve ark. yaptığı 332 üniversite öğrencisinin katıldığı araştırmada katılımcıların %41,6'sı pandemi döneminde fiziksel aktivite düzeylerinin çok fazla düştüğünü belirtmişlerdir.<sup>40</sup> İlginç bir şekilde, COVID-19 pandemi sürecinde diğer ülkelerde fiziksel aktivite süreleri azalırken aksine Almanya'da fiziksel aktivite süresinin arttığı görülmüştür.<sup>10</sup> ABD'de 5-13 yaş grubunda çocuğu olan 211 ebeveyn ile yapılan araştırmada çocukların pandemi öncesine kıyasla COVID-19 sürecinde daha az fiziksel aktivite yaptıkları bildirilmiştir.<sup>8</sup>

### 3. COVID-19 VE ARTAN SEDANTER YAŞAM

Hareketsiz davranış, yetişkinlerde kardiyometabolik hastalık için yerleşik bağımsız bir risk faktörüdür ve benzer bulgular çocuklarda ve ergenlerde ortaya çıkmaktadır. Fiziksel aktivite kurallarına uyanların bile aşırı hareketsiz kalması durumunda sağlık zararlarına karşı korunamayabileceğini dikkate almak noktasında önemlidir.<sup>9</sup> COVID-19 sürecinde, çocuklarda ve gençlerde fiziksel hareketsizliğin dünyadaki yaygınlığı önemli bir düzeydedir. DSÖ kılavuzu ve çok sayıda araştırma, çocuk ve ergenlerin günde en az 60 dakika orta-şiddetli fiziksel aktivite yapmasını önerirken, hareketsiz geçen zamanın günde <120 dakika ile sınırlı olmasını bildirmektedir. COVID-19 sırasında, alınan önlemler ile çoğu insan evde hareketsiz davranışlara daha uzun zaman harcamıştır ve bu da fiziksel aktivitede azalma ile sonuçlanmıştır.<sup>3,10,14,15</sup>

Evde geçirilen sürenin artmasıyla, TV izleme ve bilgisayar, tablet ve cep telefonu kullanımının artması muhtemeldir. İtalya'da COVID-19 sürecinde yapılan bir çalışmada çocuklar ve ergenler arasında ekran karşısında geçirilen sürenin günde 4 saat arttığı bildirilmiştir.<sup>18</sup> COVID-19 sırasında birçok ülkeden çalışanlara evde tele-çalışma emri verildiğinden, elektronik cihazların kullanımı ebeveynler çalışırken çocukları meşgul etmek için yararlı bir araç görüldüğü düşünülmektedir. Buna ek olarak, normal okula devam, birçok ülkede dijital ev ödevlerinin veya dijital sınıfların yerini büyük ölçüde almıştır. Bu tür ekran temelli davranışlar (televizyon izleme, bilgisayar kullanımı, elektronik oyun oynama),



aralarında farklı etkiler tespit edilmesine rağmen, çocuklar arasında artmış kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir.<sup>19</sup> Farklı ülkelerde COVID-19 sırasında çevrimiçi oyun oynama etkinliği artmıştır.<sup>2</sup> Açık alanlara erişimi olmayan veya sınırlı erişimi olan hem çocuk hem de ergenlerin oturma ve ekran süresinde artış olduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Yapılan bir araştırmada çocukların ve ergenlerin ilk ekran süreleri, pandemi sırasındaki oturma süreleri ile de ilişkili olduğunu göstermiştir. (p <0.001). Günde 2 saatten az ekrana maruz kalan toplam %40,1 çocuk ve %44,3 ergen, pandemi döneminde 2 saatten daha uzun süre ekrana maruz kalanlarda oturma sürelerinde sırasıyla %18,3 ve %17,6 artış bildirilmiştir. Kentsel kesimde yaşayan çocukların (%41,0), kırsal kesimde yaşayanlara (%30,5) göre daha fazla oturma süresinin olduğunu bildirilmiştir. Pandemi sırasında çocukların sadece %1,4'ü ve ergenlerin %3,2'si ekran süresinin kısaldığını kabul ederken, çocukların %62'si ve ergenlerin %68,9'u ekran süresinin arttığını bildirmiştir.<sup>7</sup> 6 ile 11 yaşları arasındaki ABD'li çocukların ve gençlerin yaklaşık yarısı günde 2 veya daha fazla saat ekran karşısında kaldıklarını belirtmişlerdir.<sup>8</sup>

Beklenenin aksine, düşük gelirli hanelerden gelen çocuklar genellikle TV, DVD ve video oyunlarına daha kolay ve oyun ekipmanına (atlama ipleri, bisiklet) daha yüksek gelirli akranlarına göre daha az erişime sahip olduğu görülmüştür.<sup>20</sup> Şangay'da yapılan bir araştırmada, pandemi öncesi ve sırasında 2426 çocuk ve ergenin (6-17 yaş) verileri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, katılımcıların ekran karşısında geçirdikleri süreyi haftalık 170'ten 450 dakikaya artırdıklarını göstermiştir.<sup>16</sup> Almanya'da pandemi sürecinde fiziksel aktivite sürelerinde artış olduğu gibi ekran karşısında geçirilen hareketsiz zamanda artmıştır.<sup>10</sup> ABD'de 5-13 yaş grubunda çocuğu olan 211 ebeveyn ile yapılan araştırmada çocukların pandemi öncesine kıyasla COVID-19 sürecinde daha fazla ekran karşısında kaldıkları belirtilmiştir. Okul ve parkların kapatılması ve takım sporlarının ve organize aktivite sınıflarının iptal edilmesi virüsün yayılmasını azaltmak için gerekli adımlar olsa da, çocukların yetersiz fiziksel aktivite ve aşırı hareketsiz davranışları, önemli bir sorunu temsil etmektedir. Çünkü çocukluktaki sağlık davranışı kalıpları muhtemelen yetişkinliğe kadar devam edecektir. Bu durum da ileride ciddi sağlık sorunlarının (aşırı kilo/obezite, tip II diyabet ve metabolik sendrom) görülmesini arttırmaktadır. Bu sebepten dolayı COVID-19 kapanış süresinin ötesine uzanan kalıcı değişikliklerden kaçınmak için, çocukların boş zamanlarında ev ve mahalle temelli fiziksel aktiviteye teşvik etmek için önlemler alınmalıdır.<sup>8</sup>

#### **4. COVID-19 VE BESLENME**

Fiziksel aktivite, bir çocuğun doğru fiziksel ve psikolojik gelişimi için temel dayanaklardan birini oluşturmaktadır. Patolojilerin önlenmesi, sağlığın iyileştirilmesi için temel bir araç olarak kabul edilir ve çocukluk çağı obezitesinin azaltılmasına katkıda bulunabilir.<sup>13</sup> Görünüşe göre, çocuklar ve aileleri COVID-19 pandemi kısıtlamalarında daha az fast-food tüketebildikleri için yeme alışkanlıklarını iyileştirebileceği düşünülse de yapılan araştırmalara göre sonucun öyle olmadığı görülmüştür. Ayrıca 9 ila 10 yaş arası çocuklarda sağlıksız beslenme ile besin alımı, obezite ve koroner kalp hastalığı riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>21</sup> Farklı ülkelerde COVID-19 pandemisi sırasında çevrimiçi oyun etkinliği artmıştır. Ekran karşısında geçen sürenin artmasıyla daha fazla atıştırmalık tüketimi de artmıştır.<sup>2</sup> Avustralya nüfusu ile yapılan bir araştırma, COVID-19 salgını sırasında nüfusun

%43,4'ünün daha az egzersiz yaptığını ve bunun aşırı yeme ve egzersiz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>22</sup> Ayrıca, İtalyan nüfusunun %48,6'sında pandemi sırasında vücut ağırlığının arttığı gözlemlenmiştir.<sup>23</sup> Yine İtalya'daki başka bir çalışmada, obez çocuklar ve ergenler arasında pandemi sırasında patates çipsi, kırmızı et ve şekerli içecek alımının arttığı bildirilmiştir. İtalyan çocukların ve ergenlerin %60,3'ü ekran süresi önerilerini zaten aşarken, obezitesi olan ergenlerin %68,9'u ilk COVID-19 ile ilişkili pandemi sırasında ekran süresini arttırdığının altını çizmiştir.<sup>18</sup> İtalya'da 6-18 yaş arası obeziteye sahip 41 çocuk ile yapılan bir çalışmada çocukların fiziksel aktiviteyi haftada neredeyse 2,5 saat azalttığını göstermiştir.<sup>10</sup> Reyes-Olavarría ve ark. (2020) COVID-19 pandemisi sırasında vücut ağırlığındaki artışın kızarmış yiyecek tüketimi, düşük su tüketimi ve günde  $\geq 6$  saat hareketsiz kalma süresi ile pozitif yönde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Öte yandan, tüketilen balıklar, aktif molalar ve haftada 4 kez fiziksel aktivite, vücut ağırlığı artışı ile ters ilişki göstermiştir.<sup>24</sup> Yeme alışkanlıklarını ve sosyoekonomik aile durumu ile ilişkili bulan çalışma da mevcuttur. Pandemi sırasında sosyoekonomik durumu yüksek ailelerin genellikle sağlıklı beslenme alışkanlıkları sürdürmeye devam ettikleri bildirilmiştir.<sup>2</sup> Jakobsson ve ark., 2020 yılındaki çalışmasında eve kapanma sırasında düzenli fiziksel aktiviteyi sürdürmenin kilo alımının önlenmesi için önemli olduğunu belirtmişlerdir.<sup>25</sup>

## 5. COVID-19 VE RUH SAĞLIĞI

Birçok çocuk ve aileleri, COVID-19 salgını ve evde kalmayı travmatik olarak nitelendirebilir.<sup>3</sup> Acil durumlarda, duygusal sorunlar en önemli sosyal sorunlardan biridir ve insanların endişe, panik ve kafa karışıklığı gibi olumsuz duygulara sahip olma olasılığı daha yüksektir. Uzun süreli sosyal izolasyon, anksiyete ve ruhsal bozukluklar ruhsal hastalık riskini artırır. Ülkemizde İlbasmış ve ark. 2021 yılında yaptığı 5-15 yaş arasındaki çocukların katıldığı çalışmada kızların %27,6'sının (n=56), erkeklerin %16,4'ünün (n=36) karantina öncesine göre daha çabuk öfkelenildiği bildirilmiştir.<sup>41</sup> COVID-19 salgınında, araştırmalar duygusal stres, anksiyete, depresyon gibi ruh sağlığı sorunlarının yüksek oranda yaygın olduğunu ve insanlarda büyük psikolojik sorunlara neden olduğunu bildirmiştir. Özellikle, uzun vadeli çevrimiçi akademik öğrenme, COVID-19 salgını sırasında ergenler için başlıca çalışma yöntemi olmuştur. Kaçınılmaz olarak daha düşük fiziksel aktivite seviyelerine ve uzun süreli hareketsiz geçirilen sürenin artmasına yol açmıştır. Ergenlerin yetersiz fiziksel aktivite ve artan anksiyete düzeyi, azalmış öğrenme etkinliği ve artmış depresyon riski ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmalar, hareketsiz geçirilen sürenin artışının kötü ruh sağlığına yol açtığını bildirmektedir. Yüksek düzeyde düzenli fiziksel aktivite, öğrencilerin kaygılarını ve stresini azaltabilir ve akademik performanslarını iyileştirebilir.<sup>4</sup> Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) salgını sırasında, yorgunluk ve duygusal rahatsızlık, öfke, uykusuzluk ve depresif semptomlarla ilişkili karantinanın ardından psikolojik stres, düşük duygu-durum ve sınırlılık prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>26-28</sup> COVID-19 ile ilişkili ölümlerin de yüksek oranına ek olarak, uygulanan pandemi kısıtlamaları sırasında fiziksel ve zihinsel sağlığa artan anksiyete, depresyon veya stres gibi bazı ikincil hasarlar tespit edilmiştir.<sup>7</sup> Pandemi kısıtlamaları sırasında çocukların %72'si ve yetişkinlerin %77'si duygusal sağlıklarının kötüleştiğini ve ailelerin %55'inin evde ebeveyn-çocuk çatışmalarında artış olduğunu bildirmiştir.<sup>13</sup> Ayrıca, ekran karşısında fazla süre ile kalmanın da çocuklar arasında depresyonu artırma ihtimali olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup> Depresyon ve stres, bireyleri yüksek şekerli yiyecekler tüketmeye ve ruh hallerini yükseltmek için yüksek kalorili yiyecekler seçmeye iter. Evde uzun süre kalmak ayrıca hiperkalorik diyetleri ve daha fazla atıştırmayı teşvik edebilir, daha fazla yemek pişirme veya daha sık hazırlanmış yiyecek satın alma tercihlerini daha da etkileyebileceği ve ayrıca düşük fiziksel aktivite ile ilişkili yiyeceğe sınırsız erişime yol açabileceği düşünülmektedir. Mümkün olduğu durumlarda aileler hareketsiz boş zamanı daha aktif boş zaman uğraşlarının yerine koymayı tercih etmelidir. Yapılan araştırmalar, artan

fiziksel aktivitenin çocuklarda ve gençlerde azalmış depresif belirtilerle ilişkili olduğunu göstermiş ve fiziksel aktivitenin ruhsal hastalığın halk sağlığı yükünü azaltmak için müdahalelere dâhil edilmesi gerektiğini öne sürmüştür. Aktif bir yaşam tarzı sürdürmek, COVID-19 salgını sırasında çocuk ve ergenlerin öfkelerini, yorgunluğunu, depresyonunu azaltmaya ve olumlu duygusal durumlar oluşturmaya yardımcı olabileceği bildirilmiştir.<sup>3,14</sup>

## 6. COVID-19 VE UYKU

Uyku bozuklukları dikkat süresi, duygusal sağlık, bağışıklık fonksiyonu ve akademik performans üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.<sup>29,30</sup> 5-17 yaşındakiler için 9-11 saat kesintisiz uyku önerilmektedir.<sup>31</sup> Yetersiz uyku, hem çocuklarda hem de ergenlerde kardiyometabolik hastalık riskini artırmaktadır,<sup>30,32</sup> ve COVID-19 pandemisi sırasında kötü ruh sağlığı ile şiddetlenebilen anksiyete veya duygu-durum dalgalanmalarına neden olmaktadır.<sup>33,34</sup>

Çocukların olağan günlük alışkanlıklarında bir değişiklik yaşamaları nedeniyle, farklı uyku düzenleri bulmaları beklenmektedir. Ancak, daha yüksek ekran süresi veya sabit zaman çizelgesi gibi günlük alışkanlıkların uykuyu büyük ölçüde etkilediğini belirtirken, daha yüksek fiziksel aktivite ve açık havada oyun, okul öncesi çocuklarda daha uzun uyku ile doğrudan ilişkilendirilmiştir.<sup>35,36</sup> Genel olarak, uyku düzeni değişimleri 3-7 yaş arasındaki çocuklarda normal bir durumdur.<sup>37</sup> Özellikle, daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri ile daha uzun uyku süresi ilişkilendirilmiştir.<sup>38</sup> İtalya'da COVID-19 pandemisi sırasında çocuklar ve ergenler arasında uyku süresi 0,65 saat/gün artmıştır.<sup>18</sup> Fiziksel aktivite ile uyku düzeni arasındaki bu ilişkinin çift yönlü olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, küçük çocuklarda yeterli uyku süresini uyarlamak için fiziksel aktivite ve diğer olağan aktivitelerle ilgili olağan günlük alışkanlıkları sürdürmek faydalı olabilir.<sup>2</sup> Ülkemizde sağlık çalışanlarının çocuklarının pandemi sürecindeki uyku düzenleri incelendiğinde ebeveynlerin evlerinden uzak kalması çocuklarının uyku düzenlerinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.<sup>42</sup>

Bu alışkanlıkları oluşturmada ebeveynler çocukları için gözetimli ekran karşısında kalma süreleri, düzenli uyku ve uyanma saatleri ve kaliteli aile zamanı gibi rutinler oluşturmalarıdır. Ayrıca ev ortamında fiziksel aktivitenin genel seviyelere katkıda bulunabileceği fikrine rağmen, dışarıda ve doğada oynamanın faydaları açıktır. Dışarıda ve doğada zaman geçirmek, sağlıklı hareket davranışları için kritik bir alan sağlar. Çocuklara ve gençlere daha fazla günlük fiziksel aktivite, daha az hareketsiz davranış, daha iyi ve kaliteli uyumak için izin verir.<sup>3</sup> Bu nedenle, ebeveynler çocuklarını, pandeminin önümüzdeki birkaç ayında fiziksel aktiviteye teşvik etmeye ve hareketsiz geçen zamanı azaltmaya yönelik önlemleri sürdürmelidir.<sup>8</sup>

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 yayılımını azaltmak için alınan önlemler sonucunda yapılan araştırmalarda, çocuk ve ergenlerin ev içerisindeki fiziksel aktiviteleri azalmıştır. Okulların uzaktan eğitime geçmesi, ebeveynlerin de işlerini evden yürütmek durumunda kalması bu yüzden evde sessiz bir ortam oluşturmak için çocukları ile daha az vakit geçirmeleri, çocukların dijital oyun kullanımını ve sosyal medyada geçirdikleri zamanı artırmıştır. Ayrıca çocukların bu dönemde beslenme alışkanlıkları değişmiş ve hareketsiz geçirilen zamanın da artmış olması nedeniyle vücut ağırlıkları artmıştır. Hareketsiz geçirilen zamanın artması, fiziksel aktivitenin azalması nedeniyle kaliteli uyku geçirme süreleri azalmış ve psikolojik olarak depresyona eğilim artmıştır. Olumsuz etkileri azaltmak için yapılması gereken en önemli şey fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Bunun için de öğretmenler ile ebeveynler işbirliği içerisinde olup çocukların evde en az 60 dakika spor yapması için ödevler vermesi ve ebeveynlere çocuklarının teknolojik alet kullanımında zaman sınırlaması yapmaları önerilebilir.



**KAYNAKLAR**

1. Pombo A, Luz C, Rodrigues LP, Ferreira C, Cordovil, R. Correlates of children's physical activity during the COVID-19 confinement in Portugal. *Public Health*. 2020;189:14-9.
2. López-Bueno R, López-Sánchez GF, Casajús JA, Calatayud J, Tully MA, Smith L. Potential health-related behaviors for pre-school and school-aged children during COVID-19 lockdown: A narrative review. *Preventive Medicine*. 2020;106349.
3. Moore SA, Faulkner G, Rhodes RE, Brussoni M, Chulak-Bozzer T, Ferguson LJ, ... Tremblay MS. Impact of the COVID-19 virus outbreak on movement and play behaviours of Canadian children and youth: a national survey. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2020;17(1):1-11.
4. World Health Organization (WHO). <https://covid19.who.int/> Erişim Tarihi:15.05.2021
5. World Health Organization (WHO). <https://covid19.who.int/table> Erişim Tarihi:15.05.2021
6. Al Hourani H, Alkhatib B, Abdullah M. Impact of COVID-19 lockdown on body weight, eating habits and physical activity of Jordanian children and adolescents. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2021;1-28.
7. Chambonniere C, Lambert C, Fearnbach N, Tardieu M, Fillon A, Genin P. ... Duclos M. Effect of the COVID-19 lockdown on physical activity and sedentary behaviors in French children and adolescents: new results from the ONAPS national survey. *European Journal of Integrative Medicine*. 2021;43:101308.
8. Dunton GF, Do B, Wang SD. Early effects of the COVID-19 pandemic on physical activity and sedentary behavior in children living in the US. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1-13.
9. Bates LC, Zieff G, Stanford K, Moore JB, Kerr ZY, Hanson ED, ... Stoner L. COVID-19 Impact on behaviors across the 24-hour day in children and adolescents: physical activity, sedentary behavior, and sleep. *Children*. 2020;7(9):138.
10. Schmidt SC, Anedda B, Burchartz A, Eichsteller A, Kolb S, Nigg C, ... Woll A. Physical activity and screen time of children and adolescents before and during the COVID-19 lockdown in Germany: a natural experiment. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-12.
11. Gilic B, Ostojic L, Corluka M, Volaric T, Sekulic D. Contextualizing parental/familial influence on physical activity in adolescents before and during Covid-19 pandemic: a prospective analysis. *Children*. 2020;7(9):125.
12. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(1):23-35.
13. Cachón-Zagalaz J, Zagalaz-Sánchez M, Arufe-Giráldez V, Sanmiguel-Rodríguez A, González-Valero G. Physical Activity and Daily Routine among Children Aged 0–12

- during the COVID-19 Pandemic in Spain. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(2):703.
14. Kang S, Sun Y, Zhang X, Sun F, Wang B, Zhu W. Is physical activity associated with mental health among Chinese adolescents during isolation in COVID-19 pandemic?. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2021;11(1):26.
  15. World Health Organization. (2020). WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336656>.
  16. Xiang M, Zhang Z, Kuwahara K. Impact of COVID-19 pandemic on children and adolescents' lifestyle behavior larger than expected. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63(4):531-2.
  17. Zenic N, Taiar R, Gilic B, Blazevic M, Maric D, Pojskic H, Sekulic D. Levels and changes of physical activity in adolescents during the COVID-19 pandemic: contextualizing urban vs. rural living environment. *Applied Sciences*. 2020;10(11):3997.
  18. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T. ... Heymsfield SB. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. *Obesity*. 2020;28(8):1382-5.
  19. Robinson S, Daly RM, Ridgers ND, Salmon J. (2015). Screen-based behaviors of children and cardiovascular risk factors. *The Journal of Pediatrics*. 2015;167(6):1239-45.
  20. Tandon P, Grow HM, Couch S, Glanz K, Sallis JF, Frank LD, Saelens BE. Physical and social home environment in relation to children's overall and home-based physical activity and sedentary time. *Preventive Medicine*. 2014;66:39-44.
  21. Donin AS, Nightingale CM, Owen CG, Rudnicka AR, Cook DG, Whincup PH. Takeaway meal consumption and risk markers for coronary heart disease, type 2 diabetes and obesity in children aged 9–10 years: a cross-sectional study. *Archives of Disease in Childhood*. 2018;103(5):431-6.
  22. Phillipou A, Meyer D, Neill E, et al. Eating and exercise behaviors in eating disorders and the general population during the COVID-19 pandemic in Australia: initial results from the COLLATE project. *Int J Eat Disord*. 2020;53(7):1158–65.
  23. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med*. 2020;18(1):229.
  24. Reyes-Olavarría D, Latorre-Roman PA, Guzman-Guzman IP, et al. Positive and negative changes in food habits, physical activity patterns, and weight status during COVID-19 confinement: associated factors in the Chilean population. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):5431.
  25. Jakobsson J, Malm C, Furberg M, et al. Physical activity during the coronavirus (COVID-19) pandemic: prevention of a decline in metabolic and immunological functions. *Front Sports Act Living*. 2020;2:57.

26. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–20.
27. Yoon MK, Kim SY, Ko HS, et al. System effectiveness of detection, brief intervention and refer to treatment for the people with post-traumatic emotional distress by MERS: a case report of community-based proactive intervention in South Korea. *Int J Ment Health Syst*. 2016;10:51.
28. Mihashi M, Otsubo Y, Yinjuan X, et al. Predictive factors of psychological disorder development during recovery following SARS outbreak. *Health Psychol*. 2009;28(1):91–100.
29. Becker SP, Gregory AM. Editorial Perspective: Perils and promise for child and adolescent sleep and associated psychopathology during the COVID-19 pandemic. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2020;7(61):757-9
30. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, ... Wise MS. Consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine on the recommended amount of sleep for healthy children: methodology and discussion. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016;12(11):1549-61.
31. Tremblay MS, Carson V, Chaput JP, Connor Gorber S, Dinh T, Duggan M, ... Zehr L. Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(6):S311-S327.
32. Rudnicka AR, Nightingale CM, Donin AS, Sattar N, Cook DG, Whincup PH, Owen CG. Sleep duration and risk of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2017;140(3).
33. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, Somekh E. Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *The journal of Pediatrics*. 2020;221:64.
34. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *The Lancet*. 2020;395(10228):945-7.
35. Belmon LS, van Stralen MM, Busch V, Harmsen IA, Chinapaw MJ. What are the determinants of children's sleep behavior? A systematic review of longitudinal studies. *Sleep Medicine Reviews*. 2019;43:60-70.
36. Janssen X, Martin A, Hughes AR, Hill CM, Kotronoulas G, Hesketh KR. Associations of screen time, sedentary time and physical activity with sleep in under 5s: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2020;49:101226.
37. Taylor RW, Williams SM, Farmer VL, Taylor BJ. The stability of sleep patterns in children 3 to 7 years of age. *The Journal of Pediatrics*. 2015;166(3):697-702.
38. Khan MK, Chu YL, Kirk SF, Veugelers PJ. Are sleep duration and sleep quality associated with diet quality, physical activity, and body weight status? A population-based study of Canadian children. *Canadian Journal of Public Health*. 2015;106(5):e277-e282.

39. Korkmaz NH, Öztürk İE, Rodoplu C, Uğur, S. Ortaokul Öğrencilerinin Covid-19 Salgını Sürecinde Fiziksel Aktivite Düzeylerindeki Değişikliklerin İncelenmesi (Bursa İli Örneği). *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*. 2020;22(4):101-115.
40. Bulguroğlu Hİ, Bulguroğlu M, Özaslan A. (2021). Covid-19 Pandemi Sürecinde Üniversite Öğrencilerinin Fiziksel Aktivite, Yaşam Kalitesi ve Depresyon Seviyelerinin İncelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;12(2):306-311
41. İlbasmış Ç, Aksoy AT, Cihanyurdu İ, Ünver H, Rodopman A. COVID-19 salgınının çocukların ruh sağlığı üzerindeki etkileri. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2021;28(1):1-3.
42. Şahin B, Önal BS, Hoşoğlu, E. COVID-19 Geçirmiş Sağlık Çalışanlarının Çocuklarında Anksiyete Düzeyleri ve Uyku Sorunları. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2021;28(1):41-8.

**“KOJYLMETHYL DICHLOOROBENZYL PIPERAZINE”İN İNSAN SERVİKS ADENOKARSİNOM ÜZERİNE ANTI-KANSER ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**  
**INVESTIGATION OF THE ANTI-CANCER EFFECT OF “KOJYLMETHYL DICHLOOROBENZYL PIPERAZINE” ON HUMAN CERVIX ADENOCARCINOMA**

**Canan SEVİMLİ-GUR<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri, İzmir, Türkiye

[Orcid ID: 0000-0002-2210-5925](https://orcid.org/0000-0002-2210-5925)

**Gülşah KARAKAYA<sup>2</sup>**

<sup>2</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AbD, İzmir, Türkiye

[Orcid ID: 0000-0002-3827-7537](https://orcid.org/0000-0002-3827-7537)

**Mutlu DİLSİZ AYTEMİR<sup>2,3</sup>**

<sup>2</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AbD, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AbD, Ankara, Türkiye

[Orcid ID: 0000-0002-1433-0356](https://orcid.org/0000-0002-1433-0356)

(Sorumlu Yazar)

**ÖZET**

Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalması, invaziv özellik kazanması ve metastaz yapmasıyla kendini gösteren ve gelişmiş ülkelerin ölüm istatistik verilerinde halen ikinci sırada yer alan ölümcül bir hastalıktır. Anti-kanserojen ajanlarla ilgili birçok gelişmiş çalışma olmasına rağmen kanser ilaçlarının sağlıklı hücreleri etkilemesini önlemek mümkün olmamıştır. Bu nedenle yeni ajanlar keşfetmek amacıyla sentetik, bitkisel ve mantar kaynaklı metabolitlerin çeşitli kanser türlerine karşı etkileri araştırılmıştır.

Son zamanlardaki çalışmalar ile kojik asidin antikanser etkisinin ortaya çıkması ile birlikte kojik asidin yanında çeşitli türevleri de çalışmalara konu olmuştur.

Koji MG84 bileşiği (IUPAC adı: 2-[[4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il]metil]-3-hidroksi-6-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on); CAS no.: 2056101-70-1; INCI adı: Kojylmethyl Dichlorobenzyl Piperazine), daha lipofilik bir Mannich bazı elde etmek için sentezlenmiştir. Böylece kojik asidin düşük geçirgenliği sorununu ortadan kaldırmak için bileşiklerin yağdaki çözünürlüğü artırılmıştır.

Bu çalışmada, patentli Koji MG84 molekülünün anti-kanserojen etkisinin doza bağlı olarak belirlenmesi amaçlanmıştır. Buna göre, 200 µg/mL ile 0,78 µg/mL arasında değişen 1/2 dilüsyonlarda DMSO içinde 9 farklı Koji MG84 konsantrasyonu hazırlanmıştır. Sitotoksik aktivitesi, tümörojenik hücre dizisi HeLa (insan, serviks, adenokarsinom) ve sağlıklı hücre dizisi Vero'da (Afrika yeşil maymun böbrek epiteli) belirlenmiştir. Sitotoksik aktivite, MTT deneyi ile doza bağlı bir şekilde analiz edilmiştir. Koji MG84 bileşiği ile yapılan sitotoksikite çalışmaları sonucunda IC<sub>50</sub> değeri 821 ng/mL ile çok yüksek aktivite belirlenirken, sağlıklı hücre hattında (Vero) IC<sub>50</sub> değeri 12,214 µg/mL olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonucu, Koji MG84 molekülünün etkili bir ajan olabileceğini kanıtlamaktadır, ancak terapötik indeksi artırmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** *Anti-kanserojen ajanlar, Kojilmetil Diklorobenzil Piperazin, MTT, HeLa, Vero.*

ABSTRACT

Cancer is a deadly disease that manifests itself with the uncontrolled proliferation of cells, having invasive properties and metastasis, and still ranks second in the death statistical data of developed countries. Although there are many advanced studies on anti-carcinogenic agents it has not been possible to prevent cancer drugs from affecting healthy cells yet. For this reason, new anti-carcinogenic agents have been searched, and the anti-cancer effects of synthetic, herbal and fungal-derived metabolites against various cancer types have been investigated.

With the emergence of the anticancer effect of kojic acid on some recent studies, not only kojic acid but also its derivatives have been the subject of studies.

The compound, Koji MG84 (IUPAC name: 2-[[4-(3,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-yl]methyl]-3-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-4H-pyran-4-one; CAS no.: 2056101-70-1; INCI name: Kojylmethyl Dichlorobenzyl Piperazine), was synthesized in order to gain more lipophilic Mannich base. Thus, the oil solubility of the compounds has been increased to eliminate low permeability problem of kojic acid.

In this study, anti-carcinogenic effect of the patented Koji MG84 molecule is aimed to determine depending on the dose. For this reason, 9 different concentrations of Koji MG84 were prepared in DMSO in 1/2 dilutions ranging from 200 µg/mL to 0.78 µg/mL. Its cytotoxic activity was determined on tumorigenic cell line, HeLa (human, cervix, adenocarcinoma), and healthy cell line, Vero (African green monkey kidney epithelium). Cytotoxic activity was analyzed by MTT assay in a dose dependent manner. According to the cytotoxicity study results of Koji MG84, very high activity was determined with the IC<sub>50</sub> value of 821 ng/mL, while the IC<sub>50</sub> value in the healthy cell line (Vero) was found as 12.214 µg/mL. The findings of our study prove that the Koji MG84 molecule may be an effective agent against cancer however, additional studies are needed to increase the therapeutic index.

**Keywords:** *Anti-carcinogenic agents, Kojylmethyl Dichlorobenzyl Piperazine, MTT, HeLa, Vero.*



SEDATİV TƏSİRLİ *P. INCARNATA* NÖVÜNÜN STRESİN ARADAN  
QALDIRILMASINDA ROLU

Bədəlova Vüsalə Nəriman qızı

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası, Dendrologiya institutu

Günlük yaşam həyatımızdakı stress, həyəcan, anksiyetə, yuxu pozuntularını bərabərində gətirmişdir. Stress modern toplumun tipik xəstəliyidir və metabolizmamızı, eyni zamanda hüceyrə səviyyəsində gedən reaksiyalara təsir göstərərək dərmanların orqanizmdə müxtəlif fermentlərin təsirindən dəyişikliklərə uğramasına səbəb olur.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı depressiyanı inkişaf etmiş ölkələrdə 2020 –ci ildən etibarən öndə gələn sağlıq problemi olacağını və 2030 – cü illərdə xəstəlik gedişatında ən çox rol oynayan səbəb olacağını bildirmişdir.

Stress, həyəcan, qorxu artıq günlük həyatımızın bir hissəsinə çevrilmişdir. Məlum pandemiyanın gətirdiyi fəsadlar, məcburi maska ilə nəfəsalma və izolyasiya (özünütəcrid ) şəraitində yaşama bu faktorları daha da şiddətləndirdi. Adi görünən ancaq stress və ajiataja səbəb olan bu kimi hallarda dərman bitkilərinin istifadəsinin artması xüsusilə önəmlidir. Çünki bitkilərin tərkibindəki bioloji fəal maddələr, xəstələrə yazılan dərman preparatları ilə eyni təsirdədir. Xüsusilə terapevtik indeksi az olan dərmanlar bitki vasitələri ilə birləşən zaman təsir effekti daha da artır. Sakitləşdirici təsirlə xalq arasında tez – tez istifadə olunan bitkilər araşdırıldığında *Passiflora* başda olmaqla *Valeriana officinalis* ,*Humulus lupulus* ,*Hypericum perforatum* geniş istifadə olunmaqdadır .

*Passifloraceae* fəsiləsinə aid olan bitki Azərbaycanda “saat çiçəyi”, “qonaqotu” kimi adlarla tanınmaqdadır. *Passifloranın* tibbdə yerüstü hissələrindən istifadə olunur. Tərkibində çoxlu miqdarda C–glikozil–flavon vardır. *Passifloranın* tərkibində iki flavanoid krizin və benzoflavon hesabına aromataz aktivliyə sahibdir. Qeyd edək ki, bu növ *Passifloraceae* fəsiləsinin dərman əhəmiyyətli növü olub, XV əsrdən bu yana dünya tibbində istifadə olunur. Yuxusuzluq, anksiyetə, nevroloji, psixomatik mənşəli gastrointestinal problemlərin müalicəsində antispazmatik təsiri ilə istifadə olunmaqdadır. Bundan başqa topikal olaraq hemoroid və yanıqlarda da istifadə olunur.

Vətəni Braziliya, Cənubi Amerika olan *Passiflora* uzun illər əvvəl Gürcüstanda introduksiya olunmuşdur. 2018-ci ildən isə ilk dəfə olaraq Azərbaycanda tərəfimizdən introduksiya olunaraq geniş miqyaslı araşdırmalar aparılmışdır. Hazırda çiçək, meyvə və yarpaqlar toplanaraq qurudulur və biokimyəvi analiz olunmaq üçün hazırlanır. *Passifloranın* tərkibində alkaloidlər, kumarinlər, qlükoz, harmal, viteksin, harmin, saponin və s. vardır. Tibbdə ən çox sakitləşdirici kimi istifadə olunur. Bitki bir neyrotransmitter olan qamma aminobutirik asit (GABA) səviyyəsini artırır. Neyrotransmitterlər beyin hüceyrələri arasında əlaqəni həyata keçirən kimyəvi maddələrdir. GABA transiteri streslə əlaqəli mesaj (siqnalların mərkəzi sinir sistemindəki reseptorlara çatmasını) əngəlləyir və sakitləşməsinə səbəb olur.

İçərisindəki harmoloidlər depressiya ilə əlaqəli enzimləri blok edir. Dopamin, norefinerin və serotonin kimi antistres neyrotransmitter hüceyrələrinin aktivliyini artırır. Bitkinin bu özəllikləri insan və heyvanlar üzərində aparılan bir çox araşdırmalarla sübuta yetirilərək öz təsdiqini tapmışdır.



**OPPORTUNISTIC MYCOSES CAUSED BY *CANDIDA* AND *ASPERGILLUS* FUNGI IN HIV-INFECTED PATIENTS. MODERN APPROACH TO TREATMENT WITH THE HELP OF LIPID FORMS OF AMPHOTERICIN B.**

**Baghirova A.A.**

Institute of Botany, Azerbaijan National Academy of Sciences

**Mammadova Kh.R.**

Azerbaijan Medical University

**Abstract.** Infectious diseases caused by pathogenic strains of microorganisms, fungi and protozoa, in people with low immune status, are considered opportunistic infections. Among fungal diseases, the most common are candidiasis, and aspergillosis of various etiologies. These co-infections occur in patients with postoperative complications, hard bacterial, oncological, viral diseases, and immunodeficiency. Thus, these mycoses complicate the course of the underlying disease even more and require timely treatment. The analysis of the application of new, more effective antifungal drugs, lipid-associated forms of the macrocyclic polyene antibiotic amphotericin B in the treatment of candidiasis and aspergillus in patients with HIV infection was presented in this review.

The experimental results show that the use of liposomal antimycotics is highly effective against *Candida* and *Aspergillus* fungi and make it possible to predict their use to increase the effectiveness of the pharmacological action of antifungal drugs and reduce their therapeutic dose. The use of lipid-associated forms of amphotericin B significantly reduced the risk of mortality for any reason in comparison with the initial amphotericin B. The advantage of the lipid forms of amphotericin B is to reduce the number and severity of side effects characteristic of the amphotericin B deoxycholate, the clinical form of the antibiotic. If it is necessary to apply amphotericin B, the choice should be based primarily on clinical efficacy. This review provides a comprehensive analysis of these drugs based on the most up-to-date experimental data. These data are actual for the HIV-infected patients because such opportunistic infections make hard the duration of the disease and its treatment. Lipid-associated forms of amphotericin B may be recommended and used as more effective and low-toxic drugs in the fight with opportunistic infections.

**Keywords:** opportunistic mycoses, candidiasis, aspergillosis, human immunodeficiency virus (HIV), polyene antibiotic amphotericin B, liposomal amphotericin, lipid complex of amphotericin B

EVALUATION OF PARENTS' KNOWLEDGE AND ATTITUDES REGARDING  
ANTIBIOTIC USE

**Semanur ÖZÜDOĞRU**

Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, Kafkas University Kars, Turkey

Orcid ID:0000000179679121

**Dilara NURSAL**

University of Kafkas, Department of Child Health and Diseases, Faculty of Medicine, Kars,  
Turkey Orcid ID: 0000000278604483

**Fikret Özgür COŞKUN**

Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Kafkas University Kars, Turkey

Orcid ID: 0000000260952818

**Corresponding author:**Assistant, Professor, Semanur ÖZÜDOĞRU, Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, University of Kafkas, Kars, Turkey

Orcid ID:0000000179679121

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

## ABSTRACT

**Aim:** The widespread and inappropriate use of antibiotics is seen as the main reason for the development of antibiotic resistance. In this study, it was aimed to evaluate the knowledge and attitudes of the parents of the patients who applied to the pediatric outpatient clinic about antibiotic use.

**Material and Methods:** The study was conducted with face-to-face interviews with the parents of 100 children. Families were asked to answer a 16-item questionnaire including socio-demographic characteristics, education levels, previous illness experiences, and knowledge and attitudes about antibiotic use.

**Results:** While 52% of the 100 parents participating in our study were mothers, 48% consisted of fathers. While 85% of the participants took the child to the doctor when they got sick, 11% stated that they firstly started medication (i.e. antibiotic, antipyretic, cough syrup) by themselves before seeing the doctor. While all of the participants stated that they used antibiotics rarely (42%) or never (58%) but for the recommendation of a doctor, 84% did not have spare antibiotics at home. A significant correlation was found between the rate of knowing the antibiotic names and the education level of the parents. In addition, the answers given about changing the dose of the drug when it is not found appropriate are related to the education level.

**Conclusion:** The rate of antibiotic use in the participant group without getting doctor recommendation and the rate of having spare antibiotics at home present an important positive finding.

**Keywords:** Antibiotic, Child, Behaviour, Parent

## EBEVEYNLERİN ANTİBİYOTİK KULLANIMINA İLİŞKİN BİLGİ VE TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

### ÖZET

**Amaç:** Antibiyotiklerin yaygın ve uygun olmayan şekilde kullanımı antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin başlıca sebebi olarak görülmektedir. Bu çalışmada çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların anne babalarının antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma 100 çocuğun ebeveyni ile yüz yüze görüşülerek gerçekleştirildi. Ailelerden sosyodemografik özellikleri, eğitim düzeyleri, daha önceki hastalık deneyimleri ve antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgi ve tutumları içeren 16 sorudan oluşan anketi cevaplamaları istendi.

**Bulgular:** Çalışmamıza katılan 100 ebeveynin %52'si anne iken, %48'i babalardan oluşmaktadır. Katılımcıların %85'i çocuğu hastalandıklarında doktora götürürken, %11'i doktora gitmeden önce kendi kendilerine ilaç (antibiyotik, ateş düşürücü, öksürük şurubu vb.) kullanmayı tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Katılımcıların tamamı nadiren (%42) ya da hiçbir zaman (%58) doktor tavsiyesi olmadan antibiyotik kullanmadıklarını belirtirken, %84'ü evde yedek antibiyotik bulunmadığını belirtti. Antibiyotik isimlerinin bilinme oranı ile velilerin eğitim seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca ilacın dozunun uygun bulunmadığında değiştirilme konusunda verilen cevaplar ile eğitim seviyesi ilişkilidir.

**Sonuç:** Katılımcı grubunun doktor önerisi dışında antibiyotik kullanma oranının ve evde yedek antibiyotik bulundurma oranının düşük olması önemli bir olumluluktur.

**Anahtar Sözcükler:** Antibiyotik, Çocuk, Davranış, Ebeveyn

### INTRODUCTION

The widespread and inappropriate use of antibiotics leads to resistance of microorganisms and increase in cost and the possibility of the incidence of side effects related to drugs. Therefore, the principles of fluent antibiotic use in order to prevent inappropriate antibiotic use have been developed (1). The World Health Organization defines appropriate antibiotic use as "the cost-effective use of antibiotics with maximum clinical therapeutic effect and minimal risk of drug-related side effects and development of antimicrobial resistance" (2,3). Although febrile diseases are common in childhood and it is known that most of these diseases are due to viral

factors, antibiotics are often used incorrectly and inappropriately. In addition, antibiotics used during pregnancy can cause developmental disorders in the teeth of babies whose development begins in the prenatal period (4-6). Studies show that education has a positive effect on appropriate antibiotic use. Considering that antibiotics are most frequently used in the childhood, it is necessary to determine the knowledge of the parents and their attitudes towards drug use in order to plan a training for families (5-8).

The most important problem caused by irrational drug use is the development of resistance when it comes to antibiotics. Another danger posed by the irrational use of antibiotics is the development of drug resistance (7-9). This situation leads to the conclusion that antibiotics in commercial use will disappear in the near future and will not contribute to patient treatment. Therefore, serious studies on the irrational use of antibiotics are required. The fact that the production of new antibiotics involves long processes and that bacteria can renew themselves quickly while producing new ones increases the importance of rational antibiotic use. In this study, we aimed to determine the attitudes of the parents of the patients who applied to the pediatric outpatient clinic regarding the use of antibiotics.

## **MATERIALS AND METHODS**

Our study was carried out through face-to-face interviews with the parents of 100 children who applied to the outpatient clinic of Kafkas University Education and Research Hospital. In the questionnaire used for data collection, there were sections which aimed to understand the attitude towards antibiotic use besides sociodemographic variables. Participants in the survey were asked questions regarding their sociodemographic characteristics such as parents' age, gender, educational background, income level of the family and the number of children in the family (Table 1). The section of educational background was divided into five groups as primary school graduates, secondary school graduates, high school graduates and university graduates.

16 questions were asked under 12 headings regarding the attitudes of parents towards antibiotic use (Table 2). In our survey, we investigated how many times they used antibiotics at different times in a year, whether each febrile illness required antibiotics, what the child did about drug use when they was sick, whether they used drugs without getting the physician's recommendation.

Each patient was asked to answer the questions about whether they used the drug, how long they used the drug, what they did to know about the properties and effects of the drugs used, the dose of the drug as well as the way of administration and obtaining information.

## **RESULTS:**

100 parents participated in the study, 52% of whom consisted of mothers together with fathers with a percentage of 48%. It was seen that the age range in which the parents were most frequently grouped was between 31-35 years. Considering the educational background of the parents, it was realized that 20% were primary school graduates, 19% were secondary school graduates, 39% were high school graduates and 22% were university graduates, respectively.

When the number of children in families is taken into account, 51% of parents had fewer than three children and 49% of the parents had more than 3 children.

As for the monthly income of the patients, 22% of the families were found to state that they were low-income, 75% with middle-income, and 3% with high-income. 47 % of the parents with the highest rate thought that their children should use antibiotics in case their child's fever may not decrease despite using antipyretic drugs.

The question “Do you know that indiscriminate use of antibiotics can cause drugs to become ineffective when antibiotic use is really necessary?” was asked and no difference was observed between the answers at different education levels and the answer "yes" was found to be at the rate of "73%".

The question regarding what they do first when their child gets sick was answered as "I will take him to the doctor" by 85% of the parents while it was responded as "I will give medicine (such as antibiotics, antipyretic, cough syrup, flu medicine) without going to the doctor" with a rate of 11%.

Another question was “What do you do when an undesirable effect occurs while taking antibiotics?” and 63% of the parents answered the question as "I will apply to the doctor who gave the medicine" and 14% said "I will stop using the medicine”. There was no difference in the rate of trust in the treatment of the physician in terms of education level. However, the answers given about changing the dose of the drug when it is not found appropriate are related to the education level.

The rate of parents who do not have spare antibiotics for their children at home is 84%, the rate of parents who do is 16%. No significant relationship was observed between the number of children in the family and having spare antibiotics at home.

The percentage of knowing the names of antibiotics administered by physicians was higher in university graduates when compared to secondary school graduates. A significant relationship was found between the parents who did not answer the question "Do you know the antibiotic names" and the parents who said they knew more than two antibiotic names in terms of education level.

The last question was “Do you know that it can cause permanent damage to the teeth when used with wrong methods during pregnancy and early childhood?” and it was found that the answer to the question was “yes” at a rate of 42% and “no” at a rate of 55% while 3% did not answer the question.

## **DISCUSSION**

Unnecessary and inappropriate use of antibiotics is an important health problem all over the world. The attitudes and behaviors of families as well as doctors play an important role in the rational use of antibiotics (9,10).

Antibiotic use of parents may vary according to their socioeconomic status, education level, and previous illness experiences (9-11).

In studies conducted abroad upon parents' request for antibiotics from the doctor, the rate was found to be higher in those with low socioeconomic status, working full-time, and having low knowledge about antibiotics (9,12). In a study conducted in Israel, the desire to use antibiotics was found to be lower in young parents and those with higher education levels (13). In our study, however, when the child got sick, he was found to take the drugs at home without seeing the doctor. But in terms of issues regarding parents' educational background, no significant relationship was found between the age of the child and the initiation of medication without going to the doctor. However, Gungor et al (14) stated that the rate of starting medication without going to a doctor in parents with an education level of >8 years significantly lower than those whose status was  $\leq 8$  years.

Otitis and gastroenteritis are the most common antibiotics in children. In the study conducted by Zyoud et al. (15), it was observed that parents most frequently requested to use antibiotics in case of an earache and fever. In a study conducted in Malaysia, it was found that parents mostly used antibiotics in cases of cold, cough and fever (16). In a study conducted in Saudi Arabia, earache, cough, and fever were found to be the most common reasons for starting antibiotics (17). In our study, patients' relatives were most likely to use antibiotics in case of having fever and sorethroat, It was determined that they started to use antibiotics in cases of infection, which was consistent with the literature. Rates of starting antibiotics without doctor's advice differs between countries (15). This rate was 5.5% in Malaysia, 10 % in Greece, 6% in Cyprus and 18% in the USA (9,18,19), respectively. In a study conducted in our country in 2013, upon over-the-counter antibiotics, the rate of use was found to be 8.1% (20). The rate of using antibiotics without recommendation was quite low (11%), which was a positive finding. This may be a reflection of the national action plan for rational drug use initiated by the Ministry of Health in 2014. However, the high rate of initiation of drugs without the recommendation of a doctor indicates that more information should be given about drugs other than antibiotics.

Families may sometimes keep spare antibiotics at home so that they can start the medication immediately when their child is sick. In a study conducted in Spain, a high rate of 37% of families had spares at home (21).

In studies conducted in our country, the rates of having spare antibiotics at home vary. In a study conducted in Giresun, 15.4% of parents had spare antibiotics at home, while this rate was found to be 21.5% in a study conducted in İzmir. This rate was found to be 6.9% in another study conducted with patients who applied to a primary health care institution in Mersin (20,22,23). In our study, however, the rate of families having spare antibiotics at home was as low as 16%. In our country, antibiotics are available in pharmacies without a doctor's prescription. Decrease in sales may result from intensive effective and efficient use of public information.

As a result, the low rate of using antibiotics without getting the doctor's recommendation and having a spare antibiotics at home is an important positive finding. However, it is noteworthy to state that 15% of the participants give medication (antibiotics, antipyretic, anti-flu drugs, etc.) or non-drug herbal products without going to the doctor when their child gets sick. It is thought that families need more information on this issue. There is a need for multicenter studies that can represent different socioeconomic status and include more participants.

**REFERENCES**

1. Mora, Y., Avila-Agüero, M. L., Umaña, M. A., Jiménez, A. L., París, M. M., & Faingezicht, I. (2002). Epidemiologic observations of the judicious use of antibiotics in a pediatric teaching hospital. *International Journal of Infectious Diseases*, 6(1), 74-77.
2. Graft-Aikins, A., Chalker, J., Lee, D., & Miralles, M. (2001). Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries: A review. Management Sciences for Health Arlington, VA, United States of America. *World Health Organization*.
3. Alumran, A., Hou, X. Y., & Hurst, C. (2013). Assessing the overuse of antibiotics in children in Saudi Arabia: validation of the parental perception on antibiotics scale (PAPA scale). *Health and quality of life outcomes*, 11(1), 1-8.
4. Harnden, A., Perera, R., Brueggemann, A. B., Mayon-White, R., Crook, D. W., Thomson, A., & Mant, D. (2007). Respiratory infections for which general practitioners consider prescribing an antibiotic: a prospective study. *Archives of disease in childhood*, 92(7), 594-597.
5. Holstiege, J., Schink, T., Molokhia, M., Mazzaglia, G., Innocenti, F., Oteri, A., ... & Garbe, E. (2014). Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC pediatrics*, 14(1), 1-10.
6. Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., & Hay, A. D. (2010). Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 340.
7. Dekker, A. R., Verheij, T. J., & van der Velden, A. W. (2015). Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Family practice*, 32(4), 401-407.
8. Gold, H. S., & Pillai, S. K. (2009). Antistaphylococcal agents. *Infectious disease clinics of North America*, 23(1), 99-131.
9. Cantarero-Arévalo, L., Hallas, M. P., & Kaae, S. (2017). Parental knowledge of antibiotic use in children with respiratory infections: a systematic review. *The International Journal of Pharmacy Practice*, 25(1), 31-49.
10. Bayram, N., Günay, İ., Apa, H., Gülfidan, G., Yamacı, S., Kutlu, A., ... & Ünal, N. (2013). Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı ile İlgili Ailelerin Tutumlarını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 7(2).
11. Kozyrskyj, A. L., Dahl, M. E., Chateau, D. G., Mazowita, G. B., Klassen, T. P., & Law, B. J. (2004). Evidence-based prescribing of antibiotics for children: role of socioeconomic status and physician characteristics. *Cmaj*, 171(2), 139-145.



12. Braun, B. L., Schott, D. A., Portwood, J. L., Andorf, C. M., & Sen, T. Z. (2019). PedigreeNet: a web-based pedigree viewer for biological databases. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 35(20), 4184–4186.
13. Vinker, S., Ron, A., & Kitai, E. (2003). The knowledge and expectations of parents about the role of antibiotic treatment in upper respiratory tract infection—a survey among parents attending the primary physician with their sick child. *BMC Family Practice*, 4(1), 1-6.
14. Güngör, A. (2018). Çocuklarda antibiyotik kullanımı ile ilgili ebeveynlerin tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 13(3), 203-207.
15. Sa'ed, H. Z., Taha, A. A., Araj, K. F., Abahri, I. A., Sawalha, A. F., Sweileh, W. M., ... & Al-Jabi, S. W. (2015). Parental knowledge, attitudes and practices regarding antibiotic use for acute upper respiratory tract infections in children: a cross-sectional study in Palestine. *BMC Pediatrics*, 15(1), 1-9.
16. Chan, G. C., & Tang, S. F. (2006). Parental knowledge, attitudes and antibiotic use for acute upper respiratory tract infection in children attending a primary healthcare clinic in Malaysia. *Singapore Medical Journal*, 47(4), 266–270.
17. Al-Dossari, K. (2013). Parental knowledge, attitude and practice on antibiotic use for upper respiratory tract infections in children. *Majmaah J Health Sci*, 1(1), 39-51.
18. Panagakou, S. G., Spyridis, N., Papaevangelou, V., Theodoridou, K. M., Goutziana, G. P., Theodoridou, M. N., Syrogiannopoulos, G. A., & Hadjichristodoulou, C. S. (2011). Antibiotic use for upper respiratory tract infections in children: a cross-sectional survey of knowledge, attitudes, and practices (KAP) of parents in Greece. *BMC Pediatrics*, 11, 60.
19. Rousounides, A., Papaevangelou, V., Hadjipanayis, A., Panagakou, S., Theodoridou, M., Syrogiannopoulos, G., & Hadjichristodoulou, C. (2011). Descriptive study on parents' knowledge, attitudes and practices on antibiotic use and misuse in children with upper respiratory tract infections in Cyprus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(8), 3246-3262.
20. Kenesarı, C. K., & Özçakar, N. (2016). Annelerin çocuklarında antibiyotik kullanımına ilişkin yaklaşımları: Kısa bilgilendirme ne kadar etkili?. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 20(1), 16-22.
21. González, J., Orero, A., & Prieto, J. (2006). Storage of antibiotics in Spanish households. *Revista española de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 19(3), 275-285.
22. Yapıcı, G., Balıkçı, S., & Özge, U. (2011). Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuranların ilaç kullanımı konusundaki tutum ve davranışları. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(4), 458-465.

23. Bireller, E. S., Dinç, A. B., Şahin, E., Ergen, A., & Çakmakoğlu, B. (2016). Antibiyotiklerin akılcı kullanımının ebeveynler üzerinde araştırılması. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi, 6(12), 33-44.

Table 1. Questionnaire form regarding sociodemographic characteristics

<b>Participant: -Mother (52%) -Father (48%)</b>
<b>Age (years):</b>
• 18-25 years (17%)
• 26-30 years (22%)
• 31-35 years (27%)
• 36-40 years (19%)
• ≥41 years (15%)
<b>Educational Background:</b>
• Primary School (20%)
• Secondary School (19%)
• High School (39%)
• Faculty/School (22%)
<b>Working status: -Not working (48%) -Working (52%)</b>
<b>Income Status: -Low (22%) -Medium (75%) -High (3%)</b>
<b>Number of children in the family: -≤3 children (51%) -&gt;3 children (49%)</b>

Table 2. Questionnaire form regarding antibiotic use

<b>What do you do first when your child gets sick?</b>	
I will take him to the doctor	85%
I give medicine (such as antibiotics, antipyretics, cough syrup, flu medicine) without going to the doctor	11%
I try to treat myself with non-drug herbal products, cures, etc. without going to the doctor	4%
<b>In which situations do you think it is necessary for your children to use antibiotics?</b>	
( ) if the child's fever does not decrease despite using antipyretic	47%
( ) if the child gets sick frequently	18%
( ) if there is an antibiotic that he has been used before and is known to be effective	17%
( ) when the child has a cough	8%
( ) when a child has a dental abscess	8%
No answer	2%
<b>What Do You Do If Side Effects Occur While Using Antibiotics?</b>	
( ) Consulting for the elderly	4%
( ) Consulting for another doctor	15%
( ) Applying to the doctor who gave the drug	63%
( ) Discontinue medication	14%
( ) Asking the doctor by telephone	4%
( ) Reading the prospectus	3%
( ) Others	1%

***In which process do you think the antibiotics is ineffective?***

( ) If the complaints do not go away on the day of starting antibiotic use,	8%
( ) if complaints do not go away in the first 48 hours	21%
( ) if complaints do not go away in 2-5 days	24%
( ) if the complaints do not go away at the end of a week	15%
( ) when the box is finished	6%
( ) at the end of the doctor's recommended time	24%
( ) after 10 days	0%
No answer	2%

***What is your duration of use for the antibiotics prescribed by the doctor?***

( ) I use until the drug finishes	22%
( ) I use it as long as the doctor tells me	54%
( ) I quit when my child gets better	6%
( ) I use it between 5-10 days	7%
No answer	11%

***I pay attention to use the antibiotic in the recommended dose.***

( ) Yes	95%
( ) No	3%
No answer	2%

***I change the recommended dose of antibiotics when I find it inappropriate.***

( ) Always	9%
( ) Sometimes	27%
( ) Undecided	17%
( ) Never	47%

***Do you know that indiscriminate use of antibiotics can cause drugs to become ineffective when antibiotic use is really necessary?"***

( ) Yes	73%
( ) No	27%

***How often do you use antibiotics for your child yourselves or on the advice of a pharmacist?***

( ) Rarely	42%
( ) Often	0%
( ) Never	58%

***Names of antibiotics that the mother knows***

( ) Amoxicillin+clavulanic acid	51%
( ) Cephalixin	9%
( ) Penicillin	34%
( ) Amoxicillin	19%
( ) Ampicillin	5%
( ) Ciprofloxane	7%
No answer	16%

***Do you keep spare antibiotics at home for your children?***

( ) Yes	16%
( ) No	84%

***Do you know that when used with wrong methods during pregnancy and early childhood, it can cause permanent damage to the teeth?***

( ) Yes	42%
( ) No	55%
No answer	3%

**CLIMATE CHANGE AND EMERGING INFECTIOUS DISEASES:  
THE INDIAN SCENARIO**

**Manuel Thomas Ph. D**

Research Consultant, Unibiosys Biotech Research Labs  
2<sup>nd</sup> Floor, Sahaan Arcade, Cochin University Road (CUSAT Jn.), South Kalamassery, Cochin,  
Kerala, India; doctorfungus007@gmail.com

**Nisha P. Ph. D**

Assistant Professor, Department of Biosciences  
MES College, Marampally. Ernakulam. Kerala, 683105, India; nishapthirumeni@gmail.com

**ABSTRACT**

Climate change is one of the greatest threats to human health currently and Emerging Infectious Diseases (EIDs) pose substantial threat to global health security, as the outbreak of EIDs not only cause large numbers of human deaths but also have very large socio-economic crippling impacts in today's globalized world. Developing countries like India are expected to face an array of health effects due to climate change, including vector-borne and water-borne diseases. Changes in climate are likely to change frequency, lengthen the transmission seasons, and alter the geographic range of important vector-borne diseases across India. It should be noted that there is historical evidence of associations between climatic conditions and vector-borne diseases. Most of the states in India are facing emerging infectious disease threats due to climate change impacts. Concerted efforts are needed to reduce the future impact of climate change induced emerging infectious diseases across India which include comprehensive vector control activity coupled with increased awareness among medical profession of the threat posed by specific diseases, regular risk assessments, and increased preparedness for the occurrence of a disease emergency.

**Key words:** Climate change, Emerging Infectious Diseases, Vector-borne diseases, Water-borne diseases

**COMPARISON OF PROFESSIONAL EDUCATION, SOCIOCULTURAL CHARACTERISTICS IN TERMS OF VALUE, GENDER PERCEPTION, TENDENCY TO VIOLENCE**

**Cagla YIGITBAS**

**Assoc. Prof. Dr., Corresponding author**, Giresun University, Faculty of Health Sciences, Department of Midwifery, Giresun, Turkey, ORCID ID: 0000-0002-3789-1156

**Aliye BULUT**

**Assoc. Dr.**, Gaziantep Islamic Science and Technology University, Faculty of Health Sciences, Department of PublicHealth, Gaziantep, Turkey, ORCID ID:0000-0002-4326-0000

**ABSTRACT**

The term “Value”; is accepted to be guiding explain mental-social constructions, processes, and social behavior. It has been reported that social and cultural values and roles socio-culturally attributed to woman and man are effective on “gender perception” which is acquired and may vary between generations. The aim of the present study is to investigate whether or not professional education and sociocultural characteristics make a difference on value, gender, and tendency to violence.

The study was conducted with quantitative design. Students from departments of Theology and Nursing at two universities located in the Black Sea and Eastern Anatolia Regions were included in the study. Total number was 449. sample selection was not used in the study and the data were collected from 359 individuals (response rate of 79.95%). In the study, porter value questionnaire, perception of gender scale and violence tendency scale were used,  $p < 0.05$  significance level was accepted.

It was found that the variable of sex caused a difference in terms of value, gender, and tendency to violence. University and level of income for perception of value; age range, university, department, type of family, the location where they spent the most of life, current residence place, mother’s employment, and father’s employment for the perception of gender; and sex and the current residence place for tendency to violence caused difference. A negative and advanced correlation was found between age and gender perception and between gender perception and tendency to violence.

**Keywords:** Gender perception, portrait / basic value, professional and sociocultural characteristics, tendency to violence

**INTRODUCTION**

The term “Value”; is accepted to be guiding explain mental-social constructions, processes, and social behavior. Values are acquired during socialization process and are the beliefs that

are used as guide by the individuals when choosing their preferences, attitudes, and behaviors, are hierarchically structured based on order of importance, are relatively consistent, and express that which behaviors or goals are personally or socially desired. Values directly motivate behaviors and vary within the life cycle of human being (Demirutku & Sümer, 2010).

It has been reported that social and cultural values and roles socio-culturally attributed to woman and man are effective on “gender perception” which is acquired and may vary between generations. While the definition of the sex concept includes biological aspects of being woman and man, gender concept includes the results of identification and modelling process. Gender roles affect many areas such as family life, social life, and preference of profession and education (Dokmen, 2004).

Professional values arising from the reflection of personal and basic values in which gender perception is effective and originating from professional ethical values affect the quality of service improves decision-making skill and are important in terms of vocational socialization (Işık et al., 2018). In this sense, it is crucial to reveal the values that are assumed to be effective on gender and violence perception.

The aim of this study is to determine whether or not some variables and professional education caused difference in fourth-year students studying in nursing and theology departments from universities in two cities where eastern and western cultures are lived in Turkey, in terms of “perception of value”, “gender perception”, and “tendency to violence”, and whether or not there was a correlation between them.

## **MATERIAL and METHODS**

### ***Population and Sample***

The study was conducted with quantitative method and descriptive cross-sectional design. Population of the study consisted of fourth-year students receiving Nursing and Theology education at central campuses of the universities located two cities in Black Sea Region (University A) and East Anatolia Region (University B). The number of nursing students was 108 and the number of theology students was 178 for the city in Black Sea Region.

The mean age of the participants in the present study was  $22.57 \pm 3.00$  (min-max:19 - 52). In the study, the participation rate of the students from theology department was 59.8%. Of the participants, 72.7% had nuclear family type, 24.0% had extended family type, and the rest (3.3%) were indicated to live in broken family type. W

### ***Data Collection Tools***

Personal information form was used for independent variables, and Portrait Values Questionnaire (PVQ), Perception of Gender Scale (PGS), and Violence Tendency Scale (VTS) were used for dependent variables.

***Portrait Values Questionnaire (PVQ):*** It was developed by Schwartz, Melech, Lehmann, Burges, Harris, and Owens in order to measure basic values. Turkish adaptation of the scale was carried out by Demirutku and Sümer. The scale consists of 40 items and is scored using a 6-point-Likert scale includes a rating. Total score ranges between 40-240 points.

**Perception of Gender Scale (PGS):** Altınova and Duyan developed the scale and conducted its reliability -validity study(Altınova & Duyan, 2013). It is applied to adults and measures attitudes of individuals about how they perceive gender roles regarding various aspects (Altuntaş & Altınova, 2015). The scale consists of 25 items. High scores signify a positive perception of gender.

**Violence Tendency Scale (VTS):** This scale was developed by Göka, Bayat and Türkçapar in 1995 for a study conducted on the behalf of Ministry of National Education (Cetinkaya, 2013).The scale consists of 20 items.

### **Ethical Approval**

Before the study, ethical approval (09/12/2019-E.25007) was received, participants were informed in written and through informed consent form in accordance with Criteria of the Declaration of Helsinki.

### **Data Analysis**

For the analysis, Statistical Package for the Social Sciences-22 (SPSS-22) program was used, error checks and tables were realized via the program. Mann Whitney U (MWU) and Kruskal Wallis (KW) tests were applied. Descriptive data were indicated in percentages, chi-square and spearman's correlation tests were applied, and  $p < 0.05$  was accepted as statistical significance level.

## **RESULTS**

It was examined the distribution about whether or not participants' descriptive characteristics (age range, gender, department, the university, family type, income perception, mother's education, father's education, mother's profession, father's profession, the location where they spent the most of life, current residence place, choosing the profession willingly, and status of still loving and willing the department) caused a difference in terms of the scales (PVQ, PGS and VTS).

PVQ: Portrait Values Questionnaire, PGS: Perception of Gender Scale, VTS: Violence Tendency Scale

This study was determined that:

- ✓ The variable of sex caused difference in terms of PVQ, PGS, and VTS ( $p < 0.05$ ).
- ✓ Median value of PVQ was higher in those who were studying at the university A and reported that their expenses were higher ( $p < 0.05$ ).
- ✓ Median values of PGS were higher in those who were 22 years old and younger, were receiving nursing education, were studying at university A, were living in a broken family type, spent most of their lives in the district, were staying at private dormitory, had a working mother, had a high school graduate mother, had a working father, and had a secondary school graduate father ( $p < 0.05$ ).
- ✓ VTS median values were higher in those indicating that they were living in a rented house ( $p < 0.05$ ).
- ✓ The variables of choosing the department willingly and still loving and willing the department did not cause a difference in terms of PVQ, PGS, and VTS ( $p > 0.05$ )



**Table 1.** PVQ, PGS and VTS score distribution of the participants (N = 359)

Scales	Mean ± SD	Median	Min-Max	Cronbach	%95 CI
<b>PVQ</b>	194.49 ± 23.13	197	106-240	0.909	192.12-196.94
<b>Subscale</b>					
Power	11.26 ± 3.32	12	3-18	0.589	10.91-11.60
Achievement	17.29 ± 4.20	18	4-24	0.720	16.85-17.73
Hedonism	14.12 ± 3.19	15	3-18	0.687	13.79-14.45
Stimulation	13.93 ± 2.65	14	3-18	0.421	13.66-14.21
Self-direction	20.65 ± 3.07	21	9-24	0.660	20.33-20.97
Universalism	32.43 ± 4.06	34	16-36	0.756	32.01-32.85
Benevolence	20.27 ± 3.32	21	10-24	0.675	19.93-20.62
Security	25.76 ± 3.87	27	11-30	0.720	25.36-26.17
Conformity, and Tradition	38.73 ± 6.05	40	18-48	0.741	38.10-39.36
<b>PGS</b>	93.50 ± 21.28	98.50	37-125	0.923	94.66-95.72
<b>VTS</b>	36.12 ± 8.20	34.00	20-86	0.842	35.24-36.95

**Table 2.** Relationship between age, PVQ, PGS and VTS scores of the participants (N= 359)

Variable		Age	PVQ	PGS	VTS
<b>Age</b>	rho	1.00			
	p				
<b>PVQ</b>	rho	-0.035	1.00		
	p	0.509			
<b>PGS</b>	rho	-0.217**	0.088	1.00	
	p	<b>0.001</b>	0.097		
<b>VTS</b>	rho	0.019	0.009	-0.181**	1.00
	p	0.719	0.858	<b>0.001</b>	

✓ Spearman correlation analysis was performed. \*\*Significant at 0.01 level.

In the present study, a negative and significant correlation at the level of 0.01 was found between age and PGS and between PGS and VTS.

## CONCLUSION

In conclusion, personal values are known to be influenced by scientific, technological, cultural, and economic developments, changes, and globalization. It was found in the present study that participants' age group, sex, region of their university in Turkey, profession, family

type, income level perception, the location where they spent the most of life, current residence place, mother's employment, mother's education, father's employment, father's education were the variables causing the differences, there was a negative correlation between age and gender perception, and also between violence tendency and gender perception. It is recommended to conduct the study with both those receiving professional education in different fields and participants including more universities.

## REFERENCES

- Ađırkan, M., & Kađan, M. (2017). The relationship between value orientations and psychological resilience levels of university students. *Erzincan University Journal of Education Faculty*, 19(3), 225-245.
- Altınova, H. H., & Duyan, V. (2013). The validity and reliability study of gender perception scale. *Society and Social Work*, 24(2), 9-22.
- Altuntaş, O., & Altınova, H. H. (2015). Determining the relationship between gender perception and socioeconomic variables. . *Turkish Studies-International Periodical For The Languages, Literature and History of Turkish or Turkic*, 10(6), 83-100.
- Center, K. H. U. o. G. a. W. s. S. R. (2020). *Perception of Gender and Women's Studies in Turkey* (2020). Retrieved from <https://dspace.ceid.org.tr/xmlui/bitstream/handle/1/324/ekutuphane3.5.1.1.25.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Cesur, S., Bayad, A., Yılmaz, O., & Tepe, B. (2018). Development of a values scale and its relationship with political and religious orientation. *Electronic Journal of Social Sciences* 17(66), 401-420.
- Cetinkaya, S. K. (2013). The examination of the relationship between tendency of violence and gender roles attitudes among the university students. *Psychology of Object-Journal*, 1(02), 21-43.
- Demirutku, K., & Sümer, N. (2010). Measurement of core values: Turkish version of the portrait values questionnaire. *Turkish Psychology Articles*, 13(25), 17-25.
- Dokmen, Z. (2004). *Gender: Social psychological explanations*.
- Durgun, S. K., & Ulaş, S. C. (2019). Determination of attitudes of midwifery / nursing students towards social gender roles. *Medical Sciences*, 14(2), 93-103.
- Esen, E., Soylu, Y., Siyez, D. M., & Demirgürz, G. (2017). An investigation of gender perception of university students according to gender role and gender variables. *e-International Journal of Educational Research*, 8(1).
- Göldađ, B. (2015). The level of violence disposition of students and their value perceptions. *Turkish Science Research Foundation*, 8(4), 1-15.
- Gönenç, İ. M., Topuz, Ş., Yılmaz sezer, N., Yılmaz, S., & Büyükkayacı Duman, N. (2018). Effect of gender course on gender perception. *Journal of Ankara Health Sciences*, 7(1), 22-29.

- Işık, G., Egelioglu Cetişli, N., Tokem, Y., Yılmaz, D., & İlhan, A. (2018). Personal and Professional Difference between the Generation of Nurses. *Journal of Health Sciences and Professions*, 5(1), 72-80.
- Kalaycı, Ş. (2009). SPSS applied multivariate statistical techniques. *Ankara: Asil Publishing*.
- Keskin, U., & Sağlam, H. İ. (2014). Examining the level of humanitarian values of class teacher candidates from different variables. . *Sakarya University Journal of Education*, 4(1), 81-101.
- Özcan, B. (2019). Investigating Basic Individual Values of Turkish High School Students. *OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 14(20), 1187-1210.
- Özdemir-Becerem, B., & Bilgen, Z. (2019). Investigation of value perceptions of preservice preschool teachers in terms of a range of variables. *Journal of Theory & Practice in Education (JTPE)*, 15(4).
- Özpuat, F. (2017a). Hemşirelik öğrencilerinin şiddet eğilimleri ile toplumsal cinsiyet algıları arasındaki ilişki. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, 2(2).
- Özpuat, F. (2017b). The relationship between nursing students' violent tendencies and gender perceptions. *Başkent University Faculty of Health Sciences Journal*, 2(2).
- Özpuat, F., & Özvarış, Ş. B. (2019). The determination of the self-efficacy levels and gender perception among the students of the akşehir school of health. . *Sted*, 28(2), 98-107.
- Öztürk, M., & Ünal, V. (2019). A relation between basic human values and life satisfaction: The case of sivas Cumhuriyet University. *Journal of Faculty of Letters* 36(1).
- Pesen, A., Kara, İ., Kale, M., & Abbak, B. S. (2016). Examining university students' perceptions of gender and their conflict and violent awareness levels. *International Journal of society Research*, 6(11), 325-340.
- Schwartz, S. H., Melech, G., Lehmann, A., Burgess, S., Harris, M., & Owens, V. (2001). Extending the cross-cultural validity of the theory of basic human values with a different method of measurement. *Journal of cross-cultural psychology*, 32(5), 519-542.
- Selçuk, K. T., Avcı, D., & Mercan, Y. (2018). Exposure to Dating Violence among University Students: Relationship between Exposure to Violence, and Attitudes towards Dating Violence and Perception of Gender. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(3).
- Tanrıverdi, A., & Ulu, M. (2018). The relationship between the meaning and purpose of life and value orientations in high school students. *Journal of Çukurova University of Faculty of Theology*, 18(2), 1198-1234.
- Tosunoz, I. K., Oztunc, G., Eskimez, Z., & Demirci, P. Y. (2019). Determination of nursing students' tendency to violence.
- Uçar, T., Derya, Y. A., Karaaslan, T., & Tunç, Ö. A. (2017). The attitudes of university students regarding gender roles and violent behaviours. *Sted*, 26(3), 96-103.

- Uçtu, A., & Karahan, N. (2016). Analysis of the Relation between Gender Roles, Social Gender Perception of the Health College Students and their Violence Tendency. *İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 5(8), 2882-2905.
- Ünal, F., Tarhan, S., & Köksal, E. Ç. (2017). The role of gender, grade, department and socialization of gender norms in predicting perception of gender. *Bartın Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 6(1), 227-236.
- Yılmaz, S. (2018). Reflections of gender roles in daily life: Çorum / Alaca example. *İmgelem*, 2(2), 59-79.

CONDITIONS AFFECTING PHYSICIANS' RESILIENCE / BURNOUT DURING  
COVID-19

**Cagla YIGITBAS**

Assoc. Prof. Dr. Corresponding author, Giresun University, Faculty of Health Sciences,  
Department of Midwifery, Giresun, Turkey, ORCID ID: 0000-0002-3789-1156

**Aliye BULUT**

Assoc. Prof. Dr. Gaziantep Islamic Science and Technology University, Faculty of Health  
Sciences, Department of Midwifery, Gaziantep, Turkey, ORCID ID: 0000-0002-4326-0000

**Aziz BULUT**

Assist. Prof. Dr. Gaziantep University, Faculty of Medicine, Dept. of General Surgery,  
Gaziantep, Turkey ORCID ID: 0000-0001-6613-3082

**ABSTRACT**

The COVID-19 pandemic has made health-related conditions (especially in terms of the quality and quantity of institutions and their employees) visible. The most serious burden of the COVID-19 pandemic has been on health personnel. Whereas many professionals or self-employed people in the world have had the chance to create safer environments, this situation has necessitated the opposite conditions for healthcare personnel, especially physicians. The research was conducted to determine the resilience/burnout of physicians who serve on the front lines of health. This research was descriptive cross-sectional study. The number of physicians working in Turkey as of 2020 is 165 363 persons; In calculating the sample size,  $p = 0.80$ ,  $q = 0.20$ ,  $d = 0.05$  were taken, and the minimum number of people to be reached was calculated as 246 people. Due to the necessity of isolation, the data were collected online. Resilience Scale for Adults, Maslach Burnout Inventory were used in the survey in the study. Before collecting the data obtained with the principle of voluntary participation, volunteers who received ethical permission were enabled to answer all questions, significance level of  $p < 0.05$  was accepted. The mean age of the participants in the study was  $35.75 \pm 7.05$  (Min - Max: 24-60 years). The rate of those who stated that they had anxiety about their health due to the pandemic was 85.8%. It has been determined that the age range, income perception, whether they like their profession or not, and whether they are satisfied with the unit they work in are the variables that make a difference in the levels of resilience and burnout of physicians. Self-efficacy, family and social network, coping, and adaptation scores of the physicians in the study were above average in terms of their resilience. While the resilience scores of the participants are above the average, their resilience scores are below the average. Physicians' resilience is also remarkable, and many variables make a difference on these levels and their sub-scales.

**Keywords:** COVID-19, Physicians' Resilience, Physicians' Burnout (Frustration), Turkey

## INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic has made health-related conditions (especially in terms of the quality and quantity of institutions and their employees) visible. The disease spread more rapidly than predicted (Lauer et al., 2020). There was no time in terms of both surveillance and disease control in this case (Kangqi et al., 2020; Zhu et al., 2020). Many reasons such as the initial lack of increased burden and scientific information about the disease, personnel having difficulty in accessing personal protective equipment, the anxiety of catching the disease, having to treat the patient whose prognosis changes rapidly, being faced with an ethical dilemma in patient prioritization due to the increased need for medical devices, being seen as a person at risk for the disease by others and therefore having to both exclude themselves and face the exclusion of others, having to work for a long time without a day off/break, witnessing their teammates die due to the pandemic, and being away from their children / families / social support sources have led to a feeling of inadequacy in health personnel (Fang et al., 2020; Hiçdurmaz & Üzar-Özçetin; Jun, Tucker, & Melnyk, 2020; Karasu & Öztürk Çopur, 2020; Liu et al., 2020; Puradollah, 2020; Schwartz, King, & Yen, 2020; Zhi, 2020). All of this may have led to burnout in health personnel. It is reported in the literature that burnout may lead to deteriorations in the physical, mental, and social health status of the person, may traumatize the social identity of the individual and may have a restrictive effect on organizational commitment (Demirel, Tohum, & Kartal, 2017). On the other hand, it is stated in the literature that negative life events may lead to resilience and a high level of resilience has a protective effect on individuals (Bike-Esen, 2020).

This research aims to reveal the relationship between resilience and burnout in physicians from the perspective of COVID-19 and the sociodemographic characteristics that may affect them from the perspective of Turkey.

## METHODOLOGY

The research is quantitative, a general screening model, and cross-sectional. The number of physicians working in Turkey as of 2020 is 165.363 pearson; the formula  $(N \cdot t^2 \cdot p \cdot q) / [d^2 \cdot (N - 1) + t^2 \cdot p \cdot q]$  was used to calculate the sample size and  $p = 0.80$ ,  $q = 0.20$ ,  $d = 0.05$  was considered, and the minimum number of people to be reached was calculated as 246 people. A simple random method was preferred for data collection. The data were collected with the Google survey application because it was both faster and easier in the Internet-based digital environment. The participants were informed by the information text at the top of the data collection form within the criteria of the Helsinki Declaration and the data were collected from “volunteer participants who stated that they did not have any psychiatric disease diagnosed by the physician”.

**Data Collection Tools:** Individual Information Form, Resilience Scale for Adults, and Maslach Burnout Inventory were used as data collection tools.

**Resilience Scale for Adults (RSA):** The Turkish validity and reliability study of the scale, published by Ryan and Caltabiano in 2009 as “The Resilience in Midlife Scale (RIM-S)”, was conducted by Savi Cakar et al., in 2014. The scale aims to measure the resilience levels of

individuals between the ages of 35-60 who need to adapt to major changes / struggles. The items of the original scale consisting of 25 items are grouped under five sub-scales. These are Self-Efficacy (SE) Family and Social Networks (FSN), Perseverance (P), Internal Locus of Control (ILC), and Coping and Adaptation (CA), respectively. Scores that can be obtained from the scale range from 20 to 100. A total RSA score can be obtained by adding the scores of all items after eight of the items in the scale are reverse coded. The scale is based on 5-point Likert ratings ranging from 0 to 4; a high score obtained from the scale means that the level of resilience is also high. Savi et al. reported the Cronbach's Alpha value of the scale as .71. (Savi Çakar, Karataş, & Çakır, 2014)

**Maslach Burnout Inventory (MBI):** The use of the MBI developed by Maslach and Jackson (1986) and whose Turkish adaptation and the validity-reliability study was conducted by Ergin (1992) was preferred in order to determine the burnout status of the participants. The scale consists of a total of 22 items and evaluates burnout in 3 sub-scales: Emotional Burnout (EB), Desensitization (D), and Personal Achievement (PA). Evaluation of each sub-scale is performed separately. The high score in the EB and D sub-scales and the low score in the PA sub-scale indicate the high level of burnout. Expressions about EB and D are negative, and statements about PA are positive. Four separate evaluation scores, namely general burnout and sub-scale scores, are obtained from the MBI. Cronbach's Alpha values were explained as .83 for EB, .71 for D, and .72 for PA in the Turkish adaptation study.

**Ethics:** Before the research, written consent was obtained from the X University's Scientific Research (03/06/2020-E.9355, number: 9234550/044/) and Publication Ethics Committee and the Ministry of Health Scientific Research Platform ([2020-11-03T16\\_07\\_24.xml](#)). With the information text provided at the top of the research form according to the criteria of the Helsinki Declaration, the data were collected from "volunteer participants who reported not having any psychiatric illness diagnosed by a physician." All participants gave their informed consent in line with the principle of volunteering.

**Statistical Analysis:** The data obtained from the research were evaluated with the SPSS-22 software and error checks, tables, and statistical analyses were performed. Chi-square analysis was performed between some characteristics and the levels of resilience and burnout/frustration, and the appropriate parametric / nonparametric tests were performed between independent variables and RSA and MBI. Tukey-HSD test was applied to determine which averages caused this effect in cases where the results of variance analysis were found to be significant.  $p < 0.05$  was considered as a statistical significance level.

## RESULTS

The mean age of the participants in the study was  $35.75 \pm 7.05$  (Min - Max: 24-60 years). The average duration of service in the profession is  $11.05 \pm 7.32$  years (Min - Max: 1-37 years). Some sociodemographic characteristics of the participants are shown in Table 1.

It was observed in this study that the variables of gender, marital status, who they currently live with, in which part of Turkey they currently work, whether they have any habits, whether they have chronic diseases, whether they have willingly chosen their profession, what their area of



expertise is, what kind of city structure they are currently working in (province – district - village), whether they were diagnosed with COVID-19 did not make any difference in terms of both RSA and MBI ( $p > 0.05$ ).

It was also examined in this study whether the sub-scales of the resilience scale made a difference in terms of some characteristics of physicians. Accordingly;

- It was observed that being 36 years and older ( $p = 0.046$ ), currently doing their profession with lovingly ( $p = 0.001$ ), not having any patients diagnosed with COVID-19 in the unit they work in ( $p = 0.046$ ), perceiving the income level as high (KW = 9.234,  $p = 0.010$ ), being satisfied with the unit they work in ( $p = 0.001$ ), and working for 21 and more years were high and made a difference in *the self - efficacy of the physicians* ( $p = 0.048$ ).
- It was observed that currently doing their profession with love ( $p = 0.001$ ), working 40 hours or less per week ( $p = 0.041$ ), not having a patient diagnosed with COVID-19 in the unit they are currently working ( $p = 0.046$ ), living with spouse or spouse and children ( $p = 0.009$ ), not having any habits ( $p = 0.006$ ), being satisfied with the unit they work ( $p = 0.001$ ) were high and made a difference in *the family and social network scores of the physicians*.
- It was observed that being 35 years old and under ( $p = 0.001$ ), being male ( $p = 0.003$ ), doing their profession with love ( $p = 0.001$ ), not having to be isolated from the people they lived with during the pandemic ( $p = 0.039$ ), living in the Black Sea region ( $p = 0.018$ ), being very satisfied with the unit they work in ( $p = 0.001$ ) were high and made a difference in *the perseverance of physicians*.
- It was observed that being 36 years and older ( $p = 0.007$ ), currently doing their profession lovingly ( $p = 0.001$ ), not having any patients diagnosed with COVID-19 in the unit they work in ( $p = 0.039$ ), not experiencing anxiety due to the pandemic ( $p = 0.025$ ), not having any patients diagnosed with COVID-19 in the unit they work in ( $p = 0.025$ ), and being satisfied with the unit they work in ( $p = 0.001$ ) were high and made a difference in *the internal locus of control of the physicians*.

**Table 1.** Some Characteristics of Physicians (n = 246)

<b>Characteristic</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Gender</b>		
Men	166	67.5
Women	80	32.5
<b>Area of Expertise</b>		
Fundamental Sciences	2	0.8
Internal Sciences	84	34.1
Surgical Sciences	89	36.2
No Expertise	71	28.9
<b>Work time per week</b>		
Less than 40 hours	84	34.1
41 hours or more	162	65.9
<b>Presence of patients diagnosed with COVID-19 in their unit</b>		
No	65	26.4
Yes	181	73.6
<b>Being diagnosed with COVID-19</b>		
No	186	75.6
Yes	60	24.4
<b>Presence of people diagnosed with COVID-19 from teammates</b>		
No	16	6.5
Yes	230	93.5
<b>Anxiety about their health due to the pandemic</b>		
No	35	14.2
Yes	211	85.8

**Table 2.** The relationship between physicians' RSA and MBI and their sub-scale scores (n = 246)

Characteristic		SE	FSN	P	ILC	CA	RSA	EB	D	PA	MBI
SE	r	1.00									
	p										
FSN	r	.487**	1.00								
	p	.001									
P	r	.506**	.180**	1.00							
	p	.001	.005								
ILC	r	.467**	.155*	.292**	1.00						
	p	.001	.015	.001							
CA	r	.514**	.343**	.395**	.090	1.00					
	p	.001	.001	.001	.158						
RSA	r	.929**	.597**	.638**	.506**	.659**	1.00				
	p	.001	.001	.001	.001	.001					
EB	r	-.414	-	-	-	-	-	1.00			
	p	.001	.221**	.483**	.265**	.220**	.454**				
D	r	-	-.152*	-	-.108	-	-	.587**	1.00		
	p	.302**	.017	.428**	.090	.284**	.368**	.001			
PA	r	-	-	-	-	-	-	.286**	.293**	1.00	
	p	.494**	.192**	.408**	.288**	.309**	.514**	.001	.001		
MBI	r	-	-	-	-	-	-	.885**	.770**	.598**	1.00
	p	.532**	.271**	.560**	.279**	.342**	.580**	.001	.001	.001	

- SE (Self-Efficacy), FSN (Family and Social Networks), P (Perseverance), ILC (Internal Locus of Control), CA (Coping and Adaptation); RSA (Resilience Scale for Adults), EB (Emotional Burnout), D (Desensitization), PA (Personal Achievement), MBI (Maslach Burnout Inventory)<sup>a</sup>: Spearman's correlation, \*:0.05 level relationship, \*\*\*:0.01 level relationship

On the other hand, this study was determined that those 36 years and older, those who described the income level as high, those who are currently doing their profession lovingly, and those who are satisfied with the units they work in had high resilience scores whereas those 35 years and under, those who described the expense level as high, those who do not like the profession they currently work in, and those who are not satisfied with the units they work in had high burnout scores. A negative and moderate relationship was found between physicians' resilience and burnout scores at a significance level of 0.01 in this study, as can be seen in Table 2 ( $p < 0.01$ ). A relationship was also found between the sub-scale scores of both RSA and MBI ( $p < 0.01$ ).

## CONCLUSIONS

Health practices can be applied in a healthy way, not by a physician alone, but thanks to a team. The leader of this team is undoubtedly the physician. A physician's experiencing feeling of inadequacy and burnout affects not only themselves and their family but also their entire team in the working environment. Over time, the feeling of inadequacy and burnout of the physician increases in a vicious cycle, and conflicts within the team increase. The whole team is negatively affected and other employees may be dragged into burnout together with these conflicts. All results show that a physician's feeling of inadequacy and burnout is a very important problem that affects many people. A problem affecting so many people should be questioned and resolved together with all the underlying reasons for this reason.

## REFERENCES

- Bike-Esen, Ü. (2020). The role of perceived organizational justice and job stress on the relationship between job satisfaction and organizational commitment. *Third Sector Social Economic Review*, 55(1), 282-299. doi:10.15659/3.sektor-sosyal-ekonomi.20.02.1
- Boyacı, İ. (2020). Health system transformation in Turkey (2003-13): Revisiting the health reforms amid COVID-19 pandemic. *Istanbul Commerce University Journal of Social Sciences*, 19(37), 59-80. Retrieved from <http://acikerisim.ticaret.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11467/3487/59-80.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Demirel, Y., Tohum, E. U., & Kartal, Ö. (2017). The effect of burnout on organizational commitment: A study on nurses in a university hospital. *Kastamonu University Journal of Economics & Administrative Sciences Faculty*, 18(1), 444-460. Retrieved from <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=389134f5-e02f-4867-a421-b7d144e68f85%40sessionmgr101>
- Fang, X.-H., Wu, L., Lun-Shan, L., Xiao-Hong, K., Wang, H., Xiong, Y.-J., . . . Wu, G.-C. (2020). Analysis on mental health status and needs of health care workers in designated medical institutions of tuberculosis during the epidemic period of COVID-19. *Research Square*, 1-16. doi:<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-22402/v1>

- Gabbe, S. G., Webb, L. E., Moore, D. E., Harrell Jr, F. E., Spickard Jr, W. A., & Powell Jr, R. (2008). Burnout in medical school deans: an uncommon problem. *Academic Medicine*, 83(5), 476-482. doi:10.1097/ACM.0b013e31816bdb96
- Güngörmüş, K., Okanlı, A., & Kocabeyoğlu, T. (2015). Factors influencing resilience in nursing students. *Journal of Psychiatric Nursing*, 6(1), 9-14. doi:10.5505/phd.2015.80299
- Hacimusalar, Y., Kahve, A. C., Yasar, A. B., & Aydin, M. S. (2020). Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on anxiety and hopelessness levels: a cross-sectional study in healthcare workers and community sample in Turkey. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 181-188. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.07.024
- Hiçdurmaz, D., & Üzar-Özçetin, Y. S. Protection of COVID-19 frontline nurses' mental health and prevention of psychological trauma. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing*, 7, 1-7. doi:10.31125/hunhemsire.775531
- Hirsh, J. B., Mar, R. A., & Peterson, J. B. (2012). Psychological entropy: a framework for understanding uncertainty-related anxiety. *Psychological review*, 119(2), 304-320. doi:<https://doi.org/10.1037/a0026767>
- Jun, J., Tucker, S., & Melnyk, B. M. (2020). Clinician mental health and well-being during global healthcare crises: Evidence learned from prior epidemics for COVID-19 Pandemic. In (Vol. 17, pp. 182-184): Worldviews on Evidence-Based Nursing.
- Kalaycı, Ş. (2009). SPSS applied multivariate statistical techniques. *Ankara: Asil Publishing*.
- Kangqi, N., Poon, B. H., Kiat Puar, T. H., Shan Quah, J. L., Loh, W. J., Wong, Y. J., . . . Raghuram, J. (2020). COVID-19 and the risk to health care workers: A case report. *Annals of internal medicine*, 172(11), 766-767. doi:<https://doi.org/10.7326/L20-0175>
- Karasu, F., & Öztürk Çopur, E. (2020). An Intensive Care Nurse in the Forefront of the Epidemic While Increasing Cases of Covid-19: "HEROES IN FRONT-LINE". *Journal of Intensive Care Nursing*, 24(1), 11-14.
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., . . . Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577-582. doi:<https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Liu, C.-Y., Yang, Y.-z., Zhang, X.-M., Xu, X., Dou, Q.-L., Zhang, W.-W., & Cheng, A. S. (2020). The prevalence and influencing factors in anxiety in medical workers fighting COVID-19 in China: a cross-sectional survey. *Epidemiology & Infection*, 148. doi:10.1017/S0950268820001107
- Looseley, A., Wainwright, E., Cook, T., Bell, V., Hoskins, S., O'Connor, M., . . . Group, S. S. I. (2019). Stress, burnout, depression and work satisfaction among UK anaesthetic trainees; a quantitative analysis of the Satisfaction and Wellbeing in Anaesthetic Training study. *Anaesthesia*, 74(10), 1231-1239. doi:<https://doi.org/10.1111/anae.14681>

- Marchand, A., Blanc, M., & Beaugerard, N. (2018). Do age and gender contribute to workers' burnout symptoms? *Occupational Medicine*, 68(6), 405-411. doi:<https://doi.org/10.1093/occmed/kqy088>
- Norlund, S., Reuterwall, C., Höög, J., Lindahl, B., Janlert, U., & Birgander, L. S. (2010). Burnout, working conditions and gender-results from the northern Sweden MONICA Study. *BMC Public Health*, 10(1), 1-9. doi:<https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-326>
- Oğuzberk, M., & Aydın, A. (2008). Burnout in Mental Health Professionals. *Clinical Psychiatry*, 11(4), 167-179. Retrieved from [https://jag.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD\\_11\\_4\\_167\\_179.pdf](https://jag.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_11_4_167_179.pdf)
- Okray, Z., & Abatay, G. B. (2016). The comparison of job burn-out and job satisfaction among nurses of primary health care and inpatient treatment institutions. *Turkish International Journal of Special Education and Guidance & Counselling (TIJSEG)*, 4(2).
- Puradollah, M. (2020). Necessity of attention to mental health of the front line nurses against COVID-19: a forgotten requirement. *International Journal of Community Based Nursing and Midwifery*, 8(3), 280. doi:10.30476/IJCBNM.2020.85889.1301
- Savi Çakar, F., Karataş, Z., & Çakır, M. A. (2014). An adaptation the resilience in midlife scale to Turkish adults. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Education Faculty*, 32, 22-39. Retrieved from <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/yetiskin-yilmazlik-olcegi-toad.pdf>
- Schwartz, J., King, C.-C., & Yen, M.-Y. (2020). Protecting health care workers during the COVID-19 coronavirus outbreak-lessons from Taiwan's SARS response. *Clin Infect Dis*, 71(15), 858-860. Retrieved from <https://www.mentice.com/hubfs/COVID-19/CID%20-%20Letter%20on%20preventing%20exposure%20lessons%20from%20SARS%20-Schwartz.pdf>
- Sharma, A., Sharp, D. M., Walker, L. G., & Monson, J. R. (2008). Stress and burnout among colorectal surgeons and colorectal nurse specialists working in the National Health Service. *Colorectal Disease*, 10(4), 397-406. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2007.01338.x>
- Turgut, N., Karacalar, S., Polat, C., Kıran, Ö., Gültop, F., Kalyon, S. T., . . . Kaya, E. (2016). Burnout syndrome during residency. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*, 44(5), 258. doi:10.5152/TJAR.2016.28000
- Zhi, Z. I. X. B. X. Z. (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Novel, Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology*, 41(2), 145-151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., . . . Lu, R. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*, 382(8), 727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017

**SEMPTOM KONTROLÜ HAKKINDAKİ ÜST BİLİŞLER ÖLÇEĞİ-KISA FORMUNUN (SKHÜBÖ-KF) PSİKOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN TÜRK ÖRNEKLEMİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

EVALUATION OF PSYCHOMETRIC CHARACTERISTICS OF METACOGNITIONS ABOUT SYMPTOMS CONTROL SCALE IN TURKISH SAMPLE

**Didem ACAR**

Arş. Gör. Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji, Bursa, Türkiye,  
(Sorumlu Yazar)

**H. Özlem SERTEL BERK**

Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Psikoloji, İstanbul, Türkiye,

**ÖZET**

Psikolojik bozuklukların açıklamasında kullanılan üst bilişsel model son yıllarda fiziksel sağlık koşullarında test edilmeye başlanmış ve çalışmalar belirtiye odaklanma ve endişenin önemine işaret etmektedir. Bu kapsamda geliştirilmiş olan Semptom Kontrolü Hakkında Üst Bilişler Ölçeği-Kısa Formu (SKHÜBÖ-KF), kronik yorgunluk sendromu başta olmak üzere farklı kronik fiziksel hastalıklarda endişe, belirti odağı ve ruminasyon düzeyini değerlendirmektedir.

Bu çalışmanın amacı ise, SKHÜBÖ-KF'nin Türkçe adaptasyonunun gerçekleştirilmesi, geçerlik güvenirliğinin belirlenmesidir. Çalışmanın örneklemini farklı kronik fiziksel hastalığa (örn. kanser,diyabet) sahip 80 (65'i kadın, 15'i erkek) katılımcıdan oluşmuştur. Katılımcılar çeviri-geri çeviri yöntemi ile Türkçe'ye uyarlanmış SKHÜBÖ-KF'nin yanı sıra sosyo-demografik form, Üst Biliş-30 Ölçeği ve Kısa Form-36'yı doldurmuşlardır.

Temel bileşenler analiz sonuçları, ölçeğin orijinali ile tutarlı olarak iki faktöre işaret etmiş ve iki faktörlü model varyansın %60.12'sini açıklamıştır. Ölçek orijinalinde olduğu gibi iki faktörden (her biri 4 madde) oluşmuştur. Güvenirlik sonuçları iç tutarlılık katsayılarının  $\alpha=.66-.83$  arasında değiştiğine işaret etmiştir. Yakınsak geçerlik sonuçları, SKHÜB'nin her iki alt boyutun üst biliş ölçeği toplam puanı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışma sonuçları SKHÜB'ün Türkçe formunun kronik hastalığı olan bireylerde semptom kontrolüne dair üst bilişleri değerlendiren geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğunu göstermiştir

**Anahtar Kelimeler:** Üst bilişler, Kronik hastalıklar, Semptom kontrolü, Güvenirlik, Geçerlik

**ABSTRACT**

The metacognitive model used in explaining psychological disorders has been tested in physical health conditions in recent years, and studies point out the importance of symptom focus and anxiety. The Metacognitions about Symptoms Control Scale-Revised (MaSC-R), which was developed for especially chronic fatigue syndrome and different chronic physical diseases in this context, evaluates the level of anxiety, symptom focus and rumination.



The aim of this study is to perform the Turkish adaptation of the MaSCS-R and to define validity and reliability of it. The sample consisted of 80 chronic illness (e.g. cancer, diabetes) patients (65 female, 15 male). Participants completed a socio-demographic form, Metacognition Scale-30 and Short Form 36 as well as Turkish version of MaSC-R which was adapted by translation-back translation method.

Consistent with the original scale, results of the principal components analysis pointed out two factors, and the two-factor model explained 60.12% of the variance. The scale consists of two factors (each with four items) as in the original. Reliability results indicated that internal consistency coefficients varied between  $\alpha=.66-.83$ . Results of convergent validity results showed that MaSC-R was related to the total score of the metacognition scale of both subscales. The results of the study showed that the Turkish version of MaSC-R is a valid and reliable measurement tool that evaluates metacognitions regarding symptom control among individuals with chronic diseases.

**Keywords:** Metacognitions, Chronic illnesses, Symptom control, Reliability, Validity

## MENİNGİOMA: KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

### MENINGIOMA: A CLİNİCOPATHOLOGICAL EVALUATION

Pınar CELEPLİ

Uzm. Dr. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

ORCID: 0000-0001-7643-6263

#### ÖZET

**Amaç:** Meningiomlar araknoid-cap hücrelerinden köken alan ve genellikle yavaş büyüyen iyi huylu tümörlerdir. Klinik olarak yerleşim yerlerine ve bası yaptıkları yapılara göre nörolojik semptom ve bulgular verirler. Histopatolojik derecelendirme, meningiomlarda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada amaç merkezimizde tanı almış meningiom olguların klinik ve patolojik özelliklerinin profilini çıkarmaktır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada, 2010-2020 yılları arasında merkezimizde intrakranial kitle nedeniyle opere edilen ve meningiom tanısı almış 180 hasta, 2016 DSÖ(Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamasına göre histopatolojik olarak, klinikopatolojik özellikleri ile birlikte yeniden değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmada, meningiom tanısı ile opere edilen olguların 120 (%66,7)'si kadın, 60 (%33,7)'i erkektir. Kadın/Erkek oranı:2/1'dir. Olgular 10-85 yaş aralığında olup, yaş ortalaması  $56.4 \pm 13.7$ 'dir. Baş ağrısı 126 (%70,0) olgu ile en sık görülen başvuru nedeni iken; 45 (%25.0) olgu görme ve konuşma bozukluğu, 32 (%17.8) olgu epilepsi, 27 (%15.0) olgu motor defisit ve 14 (%7.8) olgu ile senkop izlemektedir. En sık yerleştikleri lokalizasyonlar: konveksite 73 (%40.6), parasagittal 24 (%13.3), olfaktor oluk 16 (%8.9) bölgesidir. Histopatolojik olarak 153 (%85.0)'ü grade I, 22(%12.2)'si grade II ve 5 (%2.8)'i grade III olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak en sık transizyonel tip (%40.5) ve bunu izleyen meningotelyomatöz (%30.0), fibröz (%17.2), psammomatöz (%5.5), anjiomatöz (%2.2), şeffaf hücreli (%2.4), rabdoid (%1.1), papiller (%0.6) ve lenfoplazmositten zengin (%0.6) tip izlendi.

**Sonuç:** Meningiomlar klasik olarak benign tümörlerdir ve daha çok kadınlarda görülür. Bununla birlikte, 2016 DSÖ sınıflandırmasına göre, Grade II tümörlerin oranı artmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Meningiom, patoloji, klinik

## ABSTRACT

**Objective:** Meningiomas are benign tumors that are rooted in arachnoid-cap cells and usually slow-growing. They give neurological symptoms and signs according to their clinical location and the structures they compress. Histopathological grading is accepted as one of the most important prognostic factors in meningiomas. The aim of this study is to profile the clinical and pathological features of meningioma cases diagnosed in our center.

**Materials and Methods:** In this study, 180 patients who were operated for intracranial mass and diagnosed with meningioma in our center between 2010-2020, have been reevaluated with respect to their clinical and histopathological features using the 2016 WHO (World Health Organization) classification.

**Results:** In the study, of the cases operated with the diagnosis of meningioma, 120 (66.7%) were female and 60 (33.7%) were male. Female / Male ratio: 2/1. The cases are between the ages of 10-85 and the average age is  $56.4 \pm 13.7$ . Headache was the most common symptom with 126 (70%) patients; 45 (25.0%) patients had visual and speech impairment, 32 (17.8%) had epilepsy, 27 (15.0%) had motor deficit, and 14 (7.8%) had syncope. The most common localizations are: convexity 73 (40.6%), parasagittal 24 (13.3%), olfactory groove 16 (8.9%). Histopathologically, were evaluated 153 (85.0%) is grade I, 22 (12.2%) is grade II and 5 (2.8%) is grade III. Transitional type (40.6%) is the most common type followed by meningotheliomatous (30.0%), fibrous (17.2%), psammomatous (5.5%), angiomatous (2.2%), clear cell (2.4%), secretory types (1.1%), rhabdoid (1.1%), papillary (0.6%) and lymphoplasmacyte-rich meningioma (0.6%).

**Conclusion:** Meningiomas were classically considered benign tumors and are more often seen in women. However, according to the 2016 WHO classification, the proportion the rate of Grade II tumors has increased.

**Keywords:** Meningioma, pathology, clinic

MAXIMAL OXYGEN UPTAKE (VO<sub>2</sub>MAX) OF AZERBAIJAN SENIOR

NATIONAL KARATE TEAM

ULKER MAMMADLI LUTFALI

Azerbaijan National Institute of Sports Medicine and Rehabilitation

**Annotation:** To date, no research has explored the physical profile of Azerbaijanian elite Karatekas and no statistical database in this area exist. Eight highly competitive male practitioners and five female practitioners ages ranged from 18 to 30 years participated in this study. One of the indicators of physical activity, Vo<sub>2</sub>max was measured by the applied test. Results: VO<sub>2</sub>max value for male was 39.5±5.2 ml/kg/min and 34.25±3.30 ml/kg/min for female

**Key words:** Maximal oxygen consumption (VO<sub>2</sub> max.), Elite Karatekas, Kumite

**Introduction**

Karate literally translated means ‘empty hand’, and it is derived from a martial art developed in Okinawa, Japan, in the early 17th century (Chaabene, Hachana, Franchini, Mkaouer, & Chamari, 2012). After World War II, karate spread throughout the world, and it is currently one of the most attractive combat sports, also in Azerbaijan.

Karate is divided into kata and kumite. Kata is a set form in pre-established sequences of offensive and defensive techniques and movements. Kumite, in contrast, is a real match/combat between two competitors under strict rules; they are free to move, kick and punch in defensive and offensive manners (Chaabene, Hachana, Franchini, Mkaouer, & Chamari, 2012).

The physiological characteristics of athletes are generally measured by testing their components’ fitness and skill. The fitness components usually include cardiorespiratory endurance, muscular strength, muscular endurance, flexibility and body composition (Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, et al. 2005). One of the most important factors governing an athlete’s performance is their level of cardiorespiratory endurance. Cardiorespiratory endurance involves the ability to sustain prolonged exercise involving both the cardiovascular and respiratory systems. The body’s demand for oxygen during strenuous activity is dependent on the efficiency as well as the ability of these systems to work together. Maximum oxygen uptake (VO<sub>2</sub>max) is considered a key determinant of an individual’s current level of cardiorespiratory fitness. It is defined as the largest amount of oxygen that an individual can utilize during an exercise of increasing intensity (Lippincott William and Wilkins, 2006).

VO<sub>2</sub>max is considered to be a valid indicator of respiratory, cardiovascular and muscular system cooperative function (Impellizzeri F, Marcora S.2007). For activities where body mass is used to classify athletes in weight categories, such as karate, oxygen uptake is measured relative to body mass in mL/kg/min. It has been reported that the VO<sub>2</sub>max (mean – SD) of national and international male karate practitioners ranges from 47.8 – 4.4 to 61.4 – 2.6mL/kg/min, and from 32.75 – 4.1 to 42.9 – 1.6mL/kg/min for females.

The purpose of this study was to investigate VO<sub>2</sub>max of Azerbaijan senior national karate team.

**Subjects and methods:**

Eight highly competitive male practitioners and four female practitioners ages ranged from 18 to 30 years participated in this study. Five of them are world champions. Tests were conducted on two different days for males and females at the same time of day. Each subject performed an incremental test to volitional exhaustion on a bicycle ergometer (Monark 839E) with 12-lead ECG and VO<sub>2</sub> testing fully integrated in one sophisticated software. The test was conducted in air condition facilities with a temperature set at 21 °C and after a light training day. For the test we used Conconi Protocol which was started with 3- minute unloading pedaling, then 50 W load was applied and increased for 20 W at each minute until maximal exertion is reached (Grazzi et al. 1999).

**Statistical analysis:**

Descriptive statistics included means and standard deviations (SD). One- sample t-test was performed to identify difference between national Azerbaijan karate team VO<sub>2</sub> max variables and “world standarts”. Significance level was set at p < 0.05.

**Results:**

The characteristics of the subjects are shown in Table1.

	<b>Male (n=8)</b>	<b>Female (n=4)</b>
<b>Age (years)</b>	<b>26-4.84</b>	<b>24-2.44</b>
<b>Hight (sm)</b>	<b>175.37-5.12</b>	<b>165.5-5.06</b>
<b>Weight (kg)</b>	<b>80.12-9.38</b>	<b>59.75-9.06</b>
<b>VO<sub>2</sub>max (ml/kg/min)</b>	<b>39.5-5.2</b>	<b>34.25-3.30</b>

**Values are [mean-SD]**

As reported above in “Introduction” section, the VO<sub>2</sub>max (mean – SD) of national and international male karate practitioners ranges from 47.8 – 4.4 to 61.4 – 2.6 mL/kg/min and from 32.75 – 4.1 to 42.9 – 1.6mL/kg/min for females.

**Statistics**

		VO2max	Weight
N	Valid	12	12
	Missing	0	0
Mean		37.75	73.33
Std. Error of Mean		1.498	3.864
Std. Deviation		5.190	13.385
Variance		26.932	179.152
Range		16	44
Minimum		30	51
Maximum		46	95

**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VO2max	12	37.75	5.190	1.498

**One-Sample Test**

Test Value = 48

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VO2max	-6.842	11	.000	-10.250	-13.55	-6.95

**Discussion:**

The results presented in this paper, clearly demonstrate significant difference between Azerbaijan national team VO2max values and other national karate practitioners ( $p < 0.05$ ). The VO2max values may reflect differences in the mode of exercise testing. In some studies, a cycle ergometer was used, which results in 8–10% lower VO2max values compared with those achieved during treadmill tests (Astrand PO, Rodahl K. 1977; Astrand PO, Saltin B. 1961). We used cycle ergometer for our study.

Another point which should also be taken into consideration, the test was performed in the pre-season period of team.

One limitation of the present study is that the data was provided from only twelve karate athletes. Thus, future investigations using larger samples and athletes with other characteristics must be carried out to confirm the conclusions in this study.

**Summary:** The present study is the first description of the physical fitness characteristics of Azerbaijani male and female elite karate athletes. These results could be used by karate scientists in further physiological investigations and talent identification, also in the construction of training programs of the sports scientists, coaches, and these athletes.

It is necessary to note there is also a strong need in creating a database with statistical data helping compare and analyze the influence and effect of various types of training and states on injuries as well as improvement of results/achievements.

**Xülasə:** Hazırkı araşdırma azərbaycanlı kişi və qadın elit karate idmançılarının fiziki hazırlıq xüsusiyyətlərinin ilk təsviridir. Bu nəticələr karate alimləri tərəfindən sonrakı fizioloji araşdırmalarda və istedadların müəyyənəşdirilməsində, idman alimlərinin, məşqçilərin və bu idmançıların təlim proqramlarının qurulmasında istifadə edilə bilər.

Qeyd etmək lazımdır ki, müxtəlif növ təlimlərin və vəziyyətlərin zədələnmələrə təsirini və nəticələrini müqayisə və təhlil etməyə, həmçinin nəticələrin / nailiyyətlərin yaxşılaşdırılmasına kömək edən statistik məlumatlar olan bir verilənlər bazasının yaradılmasına da ehtiyac var.

## References

1. Imamura H, Yoshimura Y, Uchida K, et al. Maximal oxygen uptake, body composition and strength of highly competitive and novice karate practitioners. *Appl Human Science* 1998; 17 (5): 215-8
2. Astrand PO, Rodahl K. Textbook of work physiology. New York (NY): McGraw-Hill, 1977
3. Astrand PO, Saltin B. Maximal oxygen uptake and heart rate in various type of muscular activity. *J App Physiol* 1961; 16: 977-81
4. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, et al. How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur J Cardio Prev Rehab* 2005; 12: 102-14
5. Chaabene H, Hachana Y, Franchini E, et al. Reliability and construct validity of the karate-specific aerobic test. *J Strength Cond Res*. Epub 2012 Feb 15
6. American College of Sports Medicine (ACSM). Resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott William and Wilkins, 2006
7. Grazi G, Casioni I, Mazzoni G, Uliari S, Conconi F. Protocol of the Conconi test and determination of the heart rate deflection point. *Physiol Res* 2005; 54: 473-5
8. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Care Med* 2003;167:211-77
9. Kuipers H, Keizer HA, de Vries T, von Rifthoven P, Wijts M. Comparison of heart rate as a non-invasive determinant of anaerobic threshold with the lactate threshold when cycling. *Eur J Appl Physiol* 1988; 64: 1758-9
10. Chaabene, H, et al. Physical and Physiological Profile of Elite Karate Athletes - A Review. *Sports Med* 2012; 42:829-43.
11. Sinning WE. Body composition and athletic performance. In: Clarke DH, Eckert HM, editors. *Limits of human performance (the academy papers, 18)*. Champaign (IL): Human Kinetics, 1985: 45-561.
12. Ravier G, Grappe F, Rouillon JD. Comparison between the maximal variables of velocity, force and power from two analysis methods in the functional assessment of karate. *Sci Sports* 2003; 18: 134-40



13. Ravier G, Grappe F, Rouillon JD. Application of force velocity cycle ergometer test and vertical jump tests in the functional assessment of karate competitor. *J Sports Med Phys Fitness* 2004; 44: 349-55
14. Francescato MP, Talon T, di Prampero PE. Energy cost and energy sources in karate. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 71: 355-61
15. Doria C, Veicsteinas A, Limonta E, et al. Energetics of karate (kata and kumite techniques) in top-level athletes. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107: 603-10
16. Zehr EP, Sale DG. Oxygen uptake, heart rate and blood lactate responses to the chito-ryu seisan kata in skilled karate practitioners. *Int J Sports Med* 1993; 14: 269-74
17. Koropanovski N, Berjan B, Bozic PR, et al. Anthropometric and physical performance profiles of elite karate kumite and kata competitors. *J Hum Kinet* 2011; 30: 107-14
18. Kuipers H, Keizer HA, de Vries T, von Rifthoven P, Wijts M. Comparison of heart rate as a non-invasive determinant of anaerobic threshold with the lactate threshold when cycling. *Eur J Appl Physiol* 1988; 64: 1758-9.
19. Glaister M. Multiple sprint work : physiological responses, mechanisms of fatigue and the influence of aerobic fitness. *Sports Med* 2005;35:757-77.
20. Iide K, Imamura H, Yoshimura Y, et al. Physiological responses of simulated karate sparring matches in young men and boys. *J Strength Cond Res* 2008;22:839-44.
21. Mohamed Souhail Chelly, Souhail Hermassi, Roy J Shephard; *Journal of Strength and Conditioning Research* 2015; 29(8)/2128–2136

**SÜD VƏZİSİ XƏRÇƏNGİ ZAMANI ORQANQORUYUCU ƏMƏLİYYATLAR**  
**BREAST CONSERVING SURGERY FOR BREAST CANCER**

**Tamara QULİYEVA**

Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrasının dosenti,  
Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasının poliklinika və diaqnostika şöbəsinin  
müdiri,

**ÖZET**

Məqalədə orqanqoruyucu əməliyyat keçirən süd vəzisi xərçəngi olan 209 xəstənin müalicə nəticələri yer almışdır. Xəstələrin təhlili xəstəliyin mərhələsindən, şişin histoloji və histokimyəvi quruluşundan, müalicə metodlarından və residivlərin əmələ gəlməsindən asılı olaraq aparılmışdır.

**Açar Sözlər:** süd vəzisinin orqansaxlayıcı əməliyyatı, süd vəzisi xərçəngi, cərrahi müalicə

**ABSTRACT**

This article describes treatment results of 209 patients with breast cancer, who had organ-preserving surgeries. Patients' analysis was conducted depending on the stages of the disease, histological and histochemical structure, treatment methods, as well as the occurrence of the relapses.

**Keywords:** breast conserving surgery, breast cancer, surgical treatment

**1. GİRİŞ**

Süd vəzisi xərçəngi uzun müddət ərzində qadın əhalisi arasında aparıcı pozisiyaları qoruyub, saxlayır, iqtisadi inkişaf etmiş ölkələrdə isə qadınların əsas ölüm səbəbi kimi gündəmə çıxmışdır. Bununla yanaşı, son zamanlar bu patologiya üzrə həm xəstələnmə, həm ölüm göstəricilərinin sabit artması qeyd edilir. Xərçəngin bu formasının sosial əhəmiyyəti o qədər vacibdir ki, ona həsr olunmuş araşdırmalar müasir onkologiyanın ön yerlərini tutur.

Süd vəzisi xərçənginin əsas müalicə üsulu ənənəvi olaraq cərrahi əməliyyat hesab olunur. Son zamanlar süd vəzisi xərçəngi ilə olan pasiyentlərin cərrahi müalicəsində bir çox mühüm nailiyyətlər əldə edilmişdir. Mammoqrafik skriningin geniş tətbiq edilməsi kiçik ölçülü şişləri vaxtında aşkarlayır, bu da orqanqoruyucu əməliyyatların (OQƏ) istifadəsinə imkan yaradır. Süd vəzisi xərçənginin (SVX) erkən mərhələlərində rekonstruktiv-plastik komponentin əlavəsi ilə bir çox orqanqoruyucu əməliyyatların aparılması mümkündür. Süd vəzisinin qorunmasının əhəmiyyətinin vacibliyi qadın üçün mübahisəsizdir. SVX-in müəyyən formaların müalicəsində bu yanaşmanın məqbulluğu bu sahədə geniş təcrübənin əldə olunması ilə bağlıdır və bu tip əməliyyatların müsbət qiymətləndirilməsinə və praktikada geniş istifadə olunmasına yol açmışdır. Süd vəzisinin orqanqoruyucu əməliyyatlarından istifadəsi, qadınların əməliyyatdan sonrakı dövrdə həyat keyfiyyətinə şübhəsiz müsbət təsir edir və funksional reabilitasiyanı tezləşdirir [1].

Beləliklə, SVX-də orqanqoruyucu əməliyyatların əsas məqsədi şişin sağlam toxumalar sərhəddində kəsilib götürülməsi və orqanın estetik görünüşünün tezliklə bərpa olunmasıdır. Bununla yanaşı, onkologiyanın bu istiqamətinin strategiyası iki məsələnin eyni zamanda həll olunmasından irəli gəlməlidir: maksimal onkoloji etibarlılığı və orqanın estetik görünüşünü təmin etmək. Ekonom əməliyyatların geniş istifadəsi radioterapiyanın, kimyəvi-dərman və hormonoterapiyanın kombinasiyaları ilə mümkündür [2, 3]. Polikiyaterapiyanın və hormonal terapiyanın protokollarının təkmilləşdirilməsi SVX-i ilə xəstələrin müalicənin effektivliyini artırır və beləliklə, orqanqoruyucu əməliyyatların geniş istifadəsinə imkanlar yaradır. Hal-hazırda, kombinəedilmiş və kompleks terapiya proqnostik amilləri nəzərə almaqla SVX-i ilə xəstələrdə OQƏ-ın uğurla tətbiq edilməsinə imkan yaradır. Pasiyentlərin yaşından və xəstəliyin mərhələsindən başqa, şişin bədxassəlilik dərəcəsini qiymətləndirmək məqsədi ilə molekulyar-bioloji xüsusiyyətlərini və terapiyaya rezistentliyini əks etdirən individualizasiya meyarlarını da nəzərə almaq mütləqdir [5].

Orqanqoruyucu müalicənin bir sıra əks göstərişləri vardır. Mütləq əks göstərişlər: dərinin total zədələnməsi, şişin multisentrik böyüməsi və ya diffuz mikrokalsinatların olması, öncədən süd vəzisində şüa terapiyanın verilməsi, rezeksiya kənarlarında şiş hüceyrələrinin olması [4].

Nisbi əks göstərişlər: şişin ölçüsünün süd vəzisində nisbətən böyük olması, şişin multifokal böyüməsi, birləşdirici toxumanın sistem xəstəlikləri, hansılar ki, əməliyyatdan sonrakı dövrdə aparılan radioterapiya zamanı ağır fəsadlaşma ilə nəticələnə bilər.

İlk dəfə dünyada orqanqoruyucu əməliyyat SVX-də 1927-ci ildə J.Hirsch tərəfindən aparılmışdır. Hal-hazırda orqanqoruyucu əməliyyatlara aşağıdakılar aiddir:

- tumorektomiya;
- lampektomiya;
- süd vəzisinin sektoral rezeksiyası + qoltuqaltı limfodisseksiya;
- süd vəzisinin radikal rezeksiyası (RR)
- süd vəzisinin radikal rezeksiyası – vəzin  $1/8$ -dən  $2/3$ -nə kimi kəsilib götürülməsi, kvadrantektomiyası – vəzin  $1/4$ -nin kəsilib götürülməsi;
- süd vəzisinin subtotal reseksiyası, regional limfodisseksiya ilə və gilə-areola kompleksin (GAK) və submammar büküşün qorunub saxlanması ilə [6].

Son zamanlar şişin mərkəzi kvadrantların ətrafında yerləşməsinə nəzərə alaraq bu əməliyyatların həcmində GAK-in kəsilib götürülməsi də daxil edilmişdir. Dünyada ən geniş istifadə edilən orqanqoruyucu əməliyyatlar lampektomiya (sektoral rezeksiya, qoltuqaltı limfodisseksiya ilə) və kvadrantektomiyadır. Müxtəlif müəlliflərin tədqiqatlarına görə, uzaq metastazların tezliyi və yaşama göstəriciləri hər iki qrupda eynidir, lakin lampektomiya aparılan xəstələrdə lokoregionar residivlər 7% hallarda, kvadrantektomiya aparılan xəstələrdə isə 2,2% olmuşdur. Bir çox randomizə edilmiş tədqiqatların nəticələri onu subut edir ki, orqanqoruyucu əməliyyatlara düzgün və detallı xəstə seçimi ümumi yaşama göstəricilərini mastektomiya keçirmiş xəstələrin yaşama göstəriciləri ilə eyniləşdirir [7].

## **2. ARAŞTIRMA VE BULGULAR**

Süd vəzi xərcəngi ilə orqanqoruyucu əməliyyat aparılan xəstələrin aparılmış əməliyyatın həcmindən asılı olaraq onkoloji nəticələrinin (lokoregionar residivlərin tezliyi, ümumi yaşama və residivsiz yaşama göstəriciləri), əməliyyatdan sonrakı fəsadların tezliyini, estetik nəticələrin qiymətləndirməkdir.

2016-2020 illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasında SVX-in düyünlü forması ilə müalicə almış 209 pasiyentin kompleks müalicəsinin nəticələrinin təhlili aparılmışdır. Xəstələrin orta yaşı – 56 yaş təşkil etmişdir. OQƏ aparılmış 209 xəstədən: 83 xəstəyə radikal rezeksiya əməliyyatı, 4 xəstəyə – kvadrantektomiya və limfodisseksiya, 122 xəstəyə – lampektomiya və limfodisseksiya aparılmışdır. Radikal rezeksiya aparılmış bütün xəstələrə süd vəzisinin həcmninin  $\frac{1}{3}$ -ni və ya  $\frac{1}{4}$ -ni törəmə və böyük döş əzələsinin fassiyası ilə birlikdə kəsilib, götürülməsi və regionar limfodisseksiya icra olunmuşdur. Bununla yanaşı, OQƏ aparılmış 83 xəstəyə simmetrizasiya məqsədi ilə kontrateral süd vəzisinin reduksiyası da icra olunmuşdur. 12 pasiyentdə daxili kvadrantların kəsilib, götürülməsi nəticəsində yaranmış defektin aradan qaldırılması məqsədi ilə süd vəzisinin toxumalarının dislokasiyası və fiksasiyası və yaranmış defektin doldurulması icra olunmuşdur.

Mərhələlər üzrə xəstələr aşağıdakı şəkildə paylanmışdır: 0 mərhələ - 2(0,96%) xəstə, I mərhələ - 89(42,6%), IIA mərhələ - 76(36,4%), IIB mərhələ - 23(11%), IIIA mərhələ - 18(8,6%), IIIB mərhələ - 1(0,44%) xəstə.

Xəstələrin mərhələlər, şişin differensiasiya dərəcəsi, histoloji quruluşu, hormonal statusuna görə paylanması aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir:

**Cədvəl №1** Xəstələrin mərhələlər və histoloji quruluşuna görə paylanması (%)

<b>Kriteriyalar</b>	<b>Xəstələrin sayı</b>
Mərhələ:	
0	2 (0,96)
I	89 (42,6)
IIA	76 (36,4)
IIB	23 (11)
IIIA	18 (8,6)
IIIB	1 (0,44)
G:	
G <sub>1</sub>	66 (31,6)
G <sub>2</sub>	138 (66)
G <sub>3</sub>	5 (2,4)
Histoloji forma:	
infiltrativ	129 (61,7)
axacaqdaxili	64 (30,6)
infiltrativ paycıq	11 (5,3)
qarışıq	5 (2,4)
nadir formalar	

Hormonal status:	
luminal A tip	81 (38,8)
luminal B tip	64 (30,6)
HER2 neo pozitiv tip	33 (15,8)
tripl negativ tip	31 (14,8)

Əməliyyatdan sonrakı dövrdə bütün xəstələr radioterapiya qəbul etmişdir. Şüa terapiyası standart protokollarla aparılmışdır: süd vəzisinə – COD 50Qr, əməliyyatdan sonrakı çapığa – əlavə 10Qr, regional limfozonalara (körpücükaltı-, körpücüküstü-, qoltuqaltı, parasternal) – 50Qr.

Əməliyyatdan əvvəl 97 xəstə neoadyuvant PKT standart sxemlər üzrə qəbul etmişdir. Onlardan 15 xəstə (15,5%) – luminal A tipə, 18 xəstə 18,5(%) – luminal B tipə, 33 xəstə (34,0%) – HER-2-Neo pozitiv tipə, 31 xəstə (32,0%) – tripl neqativ tipə aid olmuşdular.

Bununla yanaşı, hormonpozitiv xəstələrdə 103 (100%) antihormonal müalicə, 58 (56,3%) xəstədə isə yumurtalıqların fəaliyyətinin dayandırılması aparılmışdır.

**Cədvəl №2.** Xəstələrin aparılan müalicə üsullarına görə paylanması (%)

Müalicə üsulları	Xəstələrin sayı	% göstəriciləri
əməliyyat + radioterapiya	24	(11,5%)
əməliyyat + radioterapiya + HT	36	(17,2%)
əməliyyat+ PKT + radioterapiya	22	(10,5%)
əməliyyat + PKT + radioterapiya + HT	30	(14,4%)
NPKT + əməliyyat + radioterapiya	48	(23,0%)
NPKT + əməliyyat + radioterapiya + HT	49	(23,4%)
Cəmi	209	(100%)

Biz süd vəzisinin qalan hissəsində əmələ gələn residivlərin təhlilini aparmışıq. 5 il ərzində residivlər 6 (2,8%) xəstədə müşahidə olunmuşdur. Mərhələlər üzrə residivlərin rastgəlmə tezliyi aşağıdakı kimi paylanmışdır: I mərhələ – 1 (0,45%), II mərhələ – 4 (1,9%), III mərhələ – 1 (0,45%) təşkil etmişdir.

Qeyri-qənaətbəxş proqnostik morfoloji amillərdən II və III bədləşmə dərəcəli infiltrative axacaq xərçəng, selikli xərçəng, şişətrafi damarların mənfəzində xərçəng embollarının olması, şiş ocağının ətrafında karsinoma in situ-nun olmasıdır. Residiv müşahidə edilən 4 xəstənin yaş həddi 40 yaşa qədər, 2 xəstə 40 yaşdan yuxarı olmuşdur.

### 3. SONUÇ ve KAYNAKÇA

Süd vəzisi xərçənginə görə orqanqoruyucu əməliyyat keçirmiş xəstələrin 5-illik müşahidəsində residiv 6 (2,8%) xəstədə aşkar edilmişdir. Residivlərin əmələgəlmə tezliyi şişin histoloji quruluşundan, xəstəliyin mərhələsindən, xəstələrin yaşından asılı olmuşdur.

Tədqiqat randomizə olmadığına görə nəticələr ilkin hesab edilə bilər.

Ədəbiyyat

1. Mitov F.S., Molov V.V. Breast-conserving surgery in early-stage breast cancer (indications, local recurrences, survival, cosmetic results). *Folia Med (Plovdiv)* 2006; 48(1): 23-30
2. Mittendorf E.A., Buchholz T.A., Tucker S.L. et.al. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg* 2013; 257(2): 173-9
3. Ontilio A.A., Engel J.M., Stankowski R.V., Doi S.A. Survival comparisons for breast conserving surgery and mastectomy revisited: community experience and the role of radiation therapy. *Clin Med Res* 2015; 13(2): 65-73
4. Kurtz J.M., Jacquemier J., Amalic R. et.al. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Ann Surg* 1990; 212: 38-44
5. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. М.: АБВ-пресс, 2013. С. 86-8; 101-2; 151-60; 234. Semiglazov V.F., Paltuyev R.M., Semiglazova T.Yu. i.dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka molochnoy zhelezy. M.: ABV-press. 2013. S. 86-8; 101-2; 151-60; 234 (In Russia)
6. Джатой И., Кауфман М., Пети Ив. Жан. Атлас хирургии молочной железы. М., 2009. Dzhatoy I., Kaufman M., Peti Iv. Zhan. Atlas khirurgii molochnoy zhelezy. M.. 2009 (In Russia)
7. Портной С.М., Лактионов К.П., Коротких И.Ю. и др. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Конференция Онкохирургия – 2010 «В будущее через новые технологии», 31 мая – 2 июня, 2010. М., 2010. Portnoy S.M., Laktionov K.P., Korotkikh I.Yu. i dr. Organosokhranyayushchiye operatsii pri rake molochnoy zhelezy. Konferentsiya Onkokhirurgiya – 2010 «V budushcheye cherez novyye tekhnologii». 31 maya – 2 iyunya. 2010. M.. 2010 (In Russia)

**ENDOVASCULAR AORTIC REPAIR WITH CARDIATIS MULTILAYER FLOW MODULATOR IN A PATIENT UNDERWENT ASCENDING AORTIC REPLACEMENT FOR TYPE I AORTIC DISSECTION**

**TİP I AORT DİSSEKSİYONU İÇİN ÇIKAN AORT REPLASMANI YAPILMIŞ BİR HASTADA KARDİATİS ÇOK KATMANLI AKIM MODÜLATÖRÜ İLE ENDOVASKÜLER AORT TAMİRİ**

**Eyüp Serhat ÇALIK**

Associate Professor, Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery.

0000-0001-7682-6229 (Corresponding Author)

**Bilgehan ERKUT**

Professor, Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery

0000-0002-8771-3112

**ABSTRACT**

Aneurysmatic dilatation can be seen frequently in the remaining parts of the aorta over the years after ascending aortic replacement for Type I aortic dissection. We present the treatment of dissecting aortic aneurysm that occurred years later in a patient who had ascending aortic graft replacement due to Type I aortic dissection using Cardiatris multi-layer flow modulator (MFM®).

A 72-year-old female patient who underwent ascending aortic replacement 9 years ago for Type I aortic dissection. Computed tomography (CT) showed chronic dissection and aneurysmal dilatation from the aortic arch to the iliac arteries in the continuation the replaced ascending aortic graft. The thoracic aortic diameter was 5 cm and the abdominal was 3 cm.

Because, MFM® allows excellent patency of the branches and supports its safety and performance, with no paraplegia, visceral or renal insult, we decided to perform an endovascular procedure using MFM® from the ascending aorta to the iliac arteries in order to preserve vital branches patency. We performed the endovascular intervention using 2 aortic and 2 peripheral MFM® stents successfully (Figure 1).

Despite the advancement of open surgical techniques, graft materials and technological possibilities, there is still a 30% mortality rate associated with open surgical repair for these patients. Endovascular repair has produced promising results in that high-risk patients. The MFM endovascular treatment has been shown to be a life-saving option in patients who have previously undergone cardiac surgery and alternative to open surgery in selected patient groups with Type I aortic dissection.

**Keywords:** Multilayer flow modulator, Aortic dissection, Aortic aneurysm, Endovascular repair.



## ÖZET

Tip I aort diseksiyonu için çıkan aort replasmanından yıllar sonra aortun geri kalan kısımlarında anevrizmatik dilatasyon sıklıkla görülebilir. Cardiatis çok katmanlı akış modülatörü (MFM®) kullanarak Tip I aort diseksiyonu nedeniyle çıkan aort grefti replasmanı olan bir hastada yıllar sonra ortaya çıkan dissekan aort anevrizmasının tedavisini sunuyoruz.

Dokuz yıl önce Tip I aort diseksiyonu nedeniyle çıkan aort replasmanı yapılan 72 yaşında bir kadın hasta. Bilgisayarlı tomografide (BT) değiştirilen çıkan aort greftinin devamında aortik arkten iliak arterlere kadar kronik diseksiyon ve anevrizmal dilatasyon görüldü. Torasik aort çapı 5 cm ve abdominal çapı 3 cm idi.

MFM®, parapleji, visseral veya renal hasar olmaksızın dalların açıklığına izin verdiği ve güvenlik ve performanslarını desteklediği için, hayati dalların açıklığını korumak için çıkan aorttan iliak arterlere kadar MFM® kullanarak endovasküler girişim uygulamaya karar verdik. Endovasküler müdahaleyi 2 aort ve 2 periferik MFM® stent kullanarak başarıyla gerçekleştirdik (Şekil 1).

Açık cerrahi tekniklerin, greft materyallerinin ve teknolojik olanakların ilerlemesine rağmen, bu hastalar için açık cerrahi onarım ile ilişkili olarak hala% 30'luk bir ölüm oranı vardır. Endovasküler onarım, bu yüksek riskli hastalarda umut verici sonuçlar vermiştir. MFM endovasküler tedavisinin, daha önce kalp cerrahisi geçirmiş hastalarda hayat kırtaran bir seçenek olduğu ve Tip I aort diseksiyonu olan seçilmiş hasta gruplarında açık cerrahiye alternatif olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Çok katmanlı akım modülatörü, Aort diseksiyonu, Aort anevrizması, Endovasküler onarım.

## INTRODUCTION

The results of surgical treatment of dissecting and aneurysmatic aortic diseases have gradually improved with the decrease in mortality in recent years. However, comorbidities and mortality rates associated with the surgical procedure still carry a high risk with open surgery.

In the last decade, endovascular repair techniques of thoracic aortic problems such as dissecting aneurysm have been used to treat these diseases, especially in high-risk patients, but they have limited use in aortic arch and ascending aortic pathologies.(1,2)

In this study, we present the treatment of dissecting aortic aneurysm that occurred years later in a patient who had ascending aortic graft replacement for Type I aortic dissection using Cardiatis multi-layer flow modulator (MFM®).

## CASE REPORT

A 72-year-old female patient who underwent ascending aortic replacement 9 years ago for type I aortic dissection with chest, back and low back pain. Contrast-enhanced computed tomography (CT) showed chronic dissection and aneurysmal dilatation from the aortic arch to the iliac arteries after the ascending aortic graft replacement. The aortic diameter was measured as approximately 5 cm at the thoracic level and 3 cm at the abdominal (Fig.1A). Supra-aortic,

visceral and renal arteries originated from the true lumen. The false lumen and the true lumen shared the same ostium at the level of the left renal artery (Fig.1B).

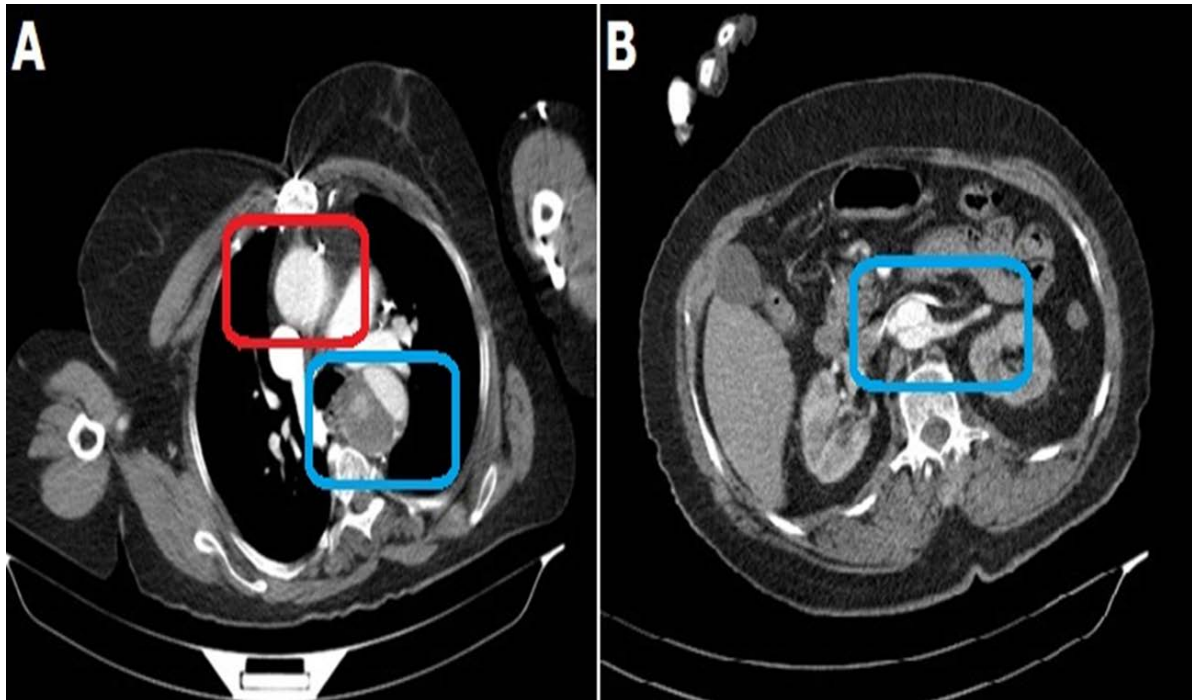


Fig. 1A, B: Computed Tomography scan of the patient.

It was determined that the patient's chronic dissection continued from the aortic arch to the iliac arteries and the aortic diameters gradually increased in the years following the previous surgery. It was decided to aortic aneurysm repair, since thoracic aortic diameter increased approximately 1 cm and abdominal aortic diameter 0.5 cm increased in the last 1 year and the patient's pain increased. Open repair was abandoned due to the high mortality and morbidity risk. It was decided to perform endovascular repair. But thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) for the thoracic region and endovascular aortic repair (EVAR) for the abdominal region were not appropriate for the patient. Because there were vital aortic branches such as supra-aortic, mesenteric, celiac and renal arteries throughout the entire aorta and it was inevitable that these branches would be occluded with this type of endovascular application. Finally we decided to perform an endovascular procedure using MFM® for all aortic tissue from the ascending aorta to the iliac arteries in order to preserve vital branches patency.

2 aortic and 2 peripheral MFM® stents were prepared in appropriate sizes for the patient (Fig.2).(3)

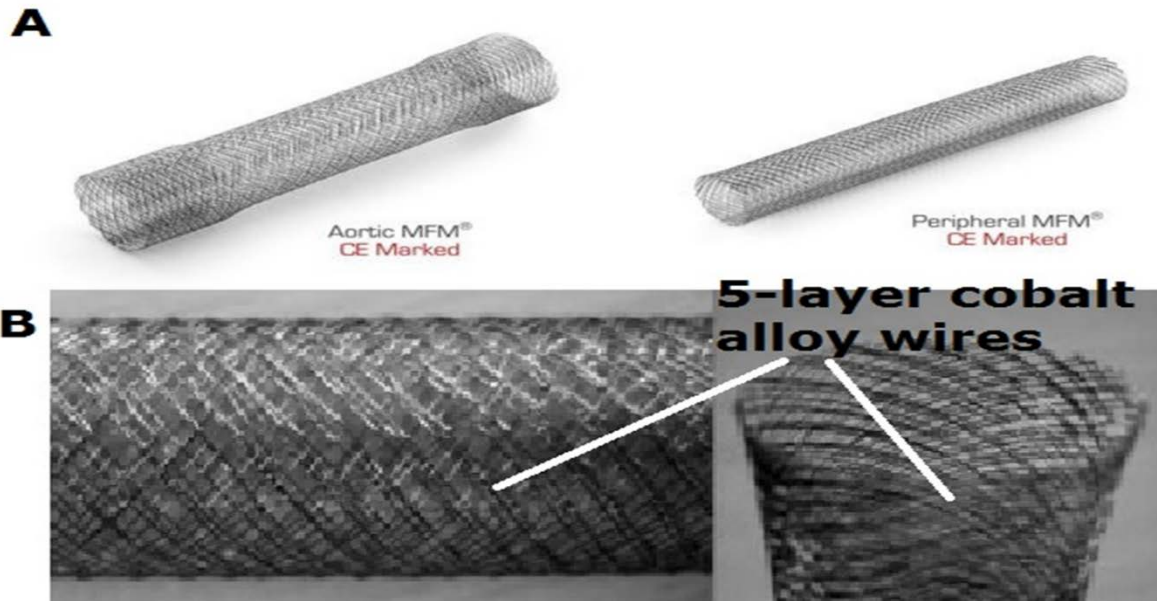


Fig. 2: Image of aortic and peripheral MFM stents.(3)

The stents were successfully placed from ascending aorta to iliac arteries gradually (Fig.3 A,B,C)

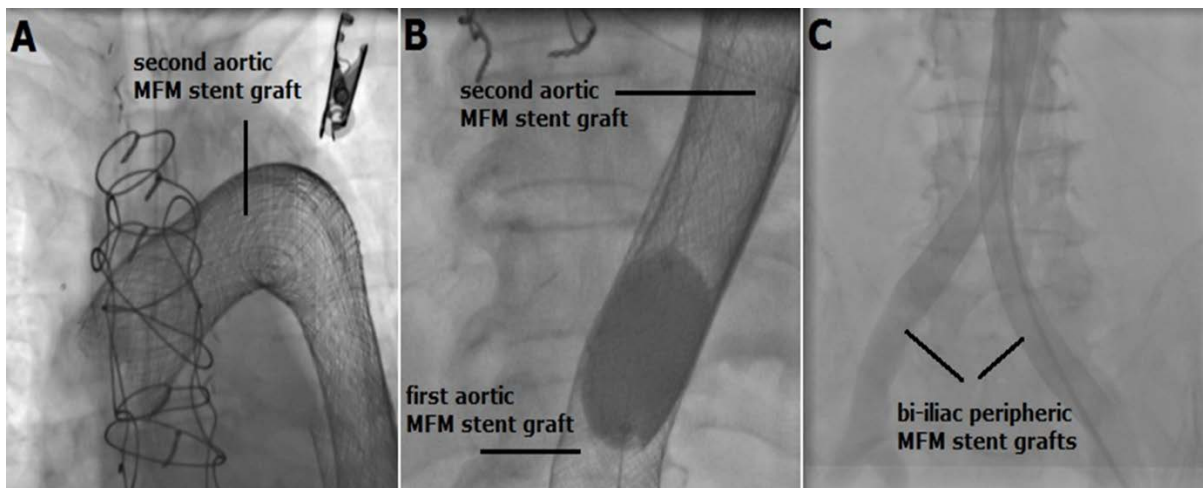


Fig. 3 A,B,C: Placement of aortic MFM stent graft.

The schematic view at the end of the process is as in Fig.4.\* In post-procedure follow-up, distal peripheral pulses were palpable, and no problem was observed in organ perfusion. The patient was discharged asymptotically on the 2th day after the procedure and she was very well at first month follow-up.

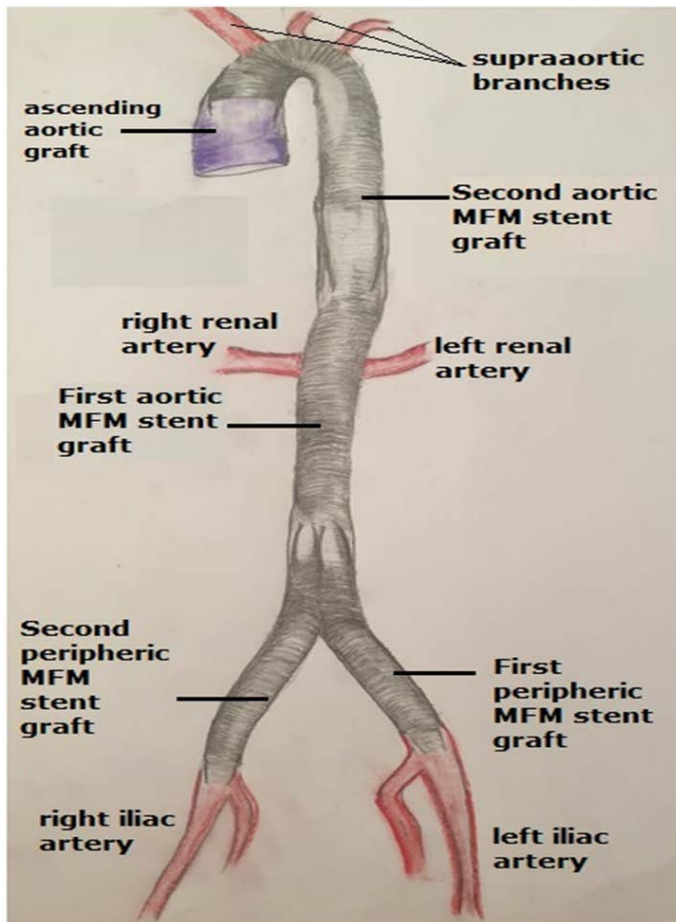


Fig 4: Schematic view of endovascular application using 4 MFM stent grafts. (\*:The Picture was drawn by Art Teacher Derya Erkut.)

## DISCUSSION

Due to the successful results of endovascular repair in aortic diseases, it has been used frequently in aortic dissections and aneurysms, especially after proximal aortic surgery, in recent years. Endovascular treatment of anatomically appropriate aortic dissections has a much less morbidity and mortality, The closure of the entry sites, creating a low-pressure false lumen and causing thrombosis.(2)

Endovascular stent graft applications (TEVAR and / or EVAR) are increasing in Type III aortic dissections of traumatic or hypertensive origin. However, in these cases, occlusion of the side branches associated with the aorta and vital organ perfusions may adversely affect and cause undesirable consequences. With the use of aortic MFM® stent grafts in recent years, occlusion of aortic branches has been prevented and organ perfusions have been preserved.(2,4)

As in our patient, in patients who underwent ascending aortic surgery due to Type I aortic dissection, dissection continues in the remaining parts of the aorta and aneurysmal dilatation develops later. Since the entire aorta is affected in such patients, either the aorta is completely replaced by open surgery with high mortality rate or endovascular intervention can be applied. However, this endovascular intervention method to be chosen should have the feature of protecting the aortic branches patency to keep organ perfusion intact.

Aortic MFM® stent grafts are produced for this purpose have become very important and life-saving products.(5) MFM® devices are an endovascular intervention method that incorporates unique abilities that benefit both patients and medical staff. It has many features such as restoration of healthy laminar blood flow, preservation of branch artery patency, organized stable thrombus formation, rapid endothelialization along the vessel wall, and an effective minimally invasive implantation procedure. The Cardiatis MFM® is made from interconnected multilayered layers and cobalt-alloy metallic wires, naked and self-expanding braided wire tapered. It has a 3D layered structure that reduces turbulence, without causing an organizing thrombus and any reduction in collateral blood flow.(5,6)

MFM® increases the intraluminal thrombus load in the complex thoracoabdominal aortic aneurysms and thus closes the aneurysm sac and maintains the patency of the aortic branches. The mechanism of flow modulation is based on the configuration of the aneurysm and presence or absence of collaterals. If branches are present, the flow is redirected to the collaterals owing to the Venturi effect. The MFM® converts the turbulence in the aneurysm sac to laminar flow. The laminar flow in the aneurysm decreases the shear stress on the aneurysm wall, and thus increases the gradual development of thrombus as a result of the decreased flow rate in the aneurysm.(7,8) Consequently, rupture risk is decreased. Besides, the device maintains the patency of the vital branches such as mesenteric, renal, intercostal, and lumbar arteries depending on the venturi effect caused by the blood flow.(9,10)

## **CONCLUSION**

The MFM endovascular treatment has been shown to be a life-saving option in patients who have previously undergone cardiac surgery and an open surgical alternative in selected patient groups with Type I aortic dissection.

The MFM has the advantage of being simple and easy to deploy, and its minimal invasiveness allows for negligible impact on patients' comorbid status, rendering it ideal for use in high-risk polymorbid patients.

## **REFERENCES**

1. Petrov I, Stankov Z, Tasheva I, et al. Endovascular treatment of acute aortic dissection Stanford Type A. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:218–9.
2. Nienaber CA, Sakalihasan N, Clough RE, et al. Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) in proximal (Type A) aortic dissection: ready for a broader application? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:S3–11.
3. The streamliner multilayer flow modulator (Cardiatis, Isnes, Brussels, Belgium); [http://www.cardiatis.com/?page\\_id=7](http://www.cardiatis.com/?page_id=7).
4. Hynes N, Sultan S, Elhelali A, et al. Systematic review and patient-level meta-analysis of the streamliner multilayer flow modulator in the management of complex thoracoabdominal aortic pathology. *J Endovasc Ther* 2016;23: 501–12.
5. Calik E, Erkut B. Endovascular repair of a Stanford Type A dissection with the Cardiatis multilayer flow modulator. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Feb 1;28(2):321-323. doi: 10.1093/icvts/ivy241.

6. Sultan S, Sultan M, Hynes N. Early mid-term results of the first 103 cases of multilayer flow modulator stent done under indication for use in the management of thoracoabdominal aortic pathology from the independent global MFMVR registry. *J Cardiovasc Surg* 2014;55:21–32.
7. Oderich GS. Evidence of use of multilayer flow modulator stents in treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms and dissections. *J Vasc Surg* 2017; 65: 935–937.
8. Ovalı C, Sahin A, Eroglu M, et al. Treatment of aortic and iliac artery aneurysms with multilayer flow modulator: single centre experiences. *Int J Vasc Med* 2018; 2018: 7543817.
9. Ucci A, Curci R, Azzarone M, et al. Early and mid-term results in the endovascular treatment of popliteal aneurysms with the multilayer flow modulator. *Vascular* 2018; 26: 556–563.
10. Sultan S, Kavanagh EP, Stefanov F, et al. Global MFM Collaborators. Endovascular management of chronic symptomatic aortic dissection with the Streamliner Multilayer Flow Modulator: twelve-month outcomes from the global registry. *J Vasc Surg* 2017; 65: 940–950.



**MELATONIN AND N-ACETYL CYSTEINE AGAINST OXIDATIVE DAMAGES  
INDUCED BY AN ACUTE DOSE OF MICROCYSTIN LR ON MICE LIVER**

**Leila AIT ABDERRAHIM\***

**Khaled TAIBI**

**Mohamed BOUSSAID**

Ibn Khaldoun University, Tiaret, Algeria

\* Corresponding author

**Abstract**

Microcystin-LR is a hepatotoxic cyclic heptapeptide produced by some species of bloom forming aquatic cyanobacteria. The liver is the main target of this toxin however it has been shown that MC-LR can also cause damages to the other tissues. Several episodes of human and livestock poisoning have been reported after drinking contaminated fresh water.

The toxicity is associated with the inhibition of serine-threonine phosphatases 1 and 2A and also to the generation of intracellular reactive oxygen species leading to oxidative stress triggering apoptosis, disrupting the cytoskeleton, damaging DNA and leading to development of degenerative diseases.

In order to counteract the damaging effects of such toxic agents, the use of exogenous antioxidants may constitute an effective protection and therapy for the body tissues.

In this study, we focused on melatonin and N-acetyl-L-cysteine (NAC) as antioxidant agents; where the former is a hormone synthesized in the pineal gland and plays an important role in the regulation of circadian rhythms and the latter is the acetylated form of the amino acid L-cysteine and plays an important role as a glutathione precursor; a key cellular antioxidant and detoxifier.

BalbC mice were used to assess the protective effect of melatonin (20 mg/ kg body weight) and N-acetylcysteine (10 mM/ kg body weight) against an acute dose of MC-LR (LD<sub>50</sub>= 34.5 mg/ kg body weight) injected intraperitoneally after 10 days of supplementation with the antioxidants orally.

Biomarkers of toxicity were assayed; that is lipid peroxidation (LPO), protein carbonyl content (PCC), reduced glutathione (GSH) and serum lactate dehydrogenase (LDH) and sorbitol dehydrogenase (SDH).

Results demonstrated that the liver of mice treated only with the toxin suffers significant oxidative damages while antioxidant treated mice were significantly less affected. Melatonin



was found to have a better protective effect than N-acetylcysteine against MC-LR-induced toxicity.

These results may suggest a therapeutic use of these substances against oxidative damages caused by different toxins.

**Keywords:** Microcystin LR, oxidative stress, antioxidants, melatonin, N-acetyl cysteine, liver, mice.

ANTILEISHMANIAL POTENTIAL OF NANO LIPID CARRIERS  
INCORPORATED WITH MILTEFOSINE

Fatima Zahid<sup>1</sup>

Fakhar-Ud-Din<sup>\*2</sup>

Gul Majid Khan<sup>\*3</sup>

Department of Pharmacy, Quaid-i-Azam University, Islamabad, Pakistan

\*Corresponding author: *Department of Pharmacy, Quaid-i-Azam University, Islamabad, Pakistan*

<sup>1</sup> ORCID NO: 0000-0002-5587-0703

<sup>2</sup> ORCID NO: 0000-0001-9537-4897

<sup>3</sup> ORCID NO: 0000-0003-3282-1711

**Abstract**

The purpose of this study was to enhance the anti-leishmanial efficacy of miltefosine (MTF) and reduce its toxic effects by loading it into nanostructured lipid carriers (NLCs). Microemulsion technique was used to prepare MTF-loaded NLCs. The optimized NLCs were characterized in terms of various physicochemical parameters including particle size, poly dispersity index (PDI), zeta potential, transmission electron microscopy (TEM), X-ray diffraction (XRD) and Fourier transform infrared (FTIR) technique. In vitro and in vivo assays were performed to evaluate the potential of NLCs as an effective nanocarrier system for oral delivery of MTF in *Cutaneous Leishmaniasis*. The optimized MTF-loaded NLCs exhibited mean particle size of  $160.8 \pm 5.3$  nm with narrow PDI and high incorporation efficiency (IE%) of  $96.17 \pm 1.3\%$ . MTF-loaded NLCs demonstrated slow release of the incorporated drug as compared to the drug solution. The optimized formulation showed significant decrease in hemolytic potential, 2.5~folds increase in anti-leishmanial efficacy and 6~fold decrease in macrophage cytotoxicity as compared to MTF solution, in vitro. Macrophage uptake study confirmed passive targeting ability of MTF-loaded NLCs. In-vivo analysis demonstrated enhanced anti-leishmanial effect of the MTF-loaded NLCs and better pharmacokinetic profiles with no gastrointestinal (GI) toxicity. NLCs are potential nanocarriers for the oral delivery of MTF with enhanced anti-leishmanial activity, better safety profile and reduced hemolytic potential.

**Keywords:** Nanostructured lipid carriers, microemulsion, miltefosine, cutaneous leishmaniasis, cellular uptake, IC50, pharmacokinetic analysis, hemolytic potential

## PREPARATION, PHARMACOKINETICS, AND ANTITUMOR POTENTIAL OF MILTEFOSINE-LOADED NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS

Maimoona Malik

Fakhar-ud-Din

Nanomedicine research group, Department of Pharmacy, Quaid-e-Azam University  
Islamabad, Pakistan.

### Abstract:

**Background:** The purpose of this study was to investigate the suitability of nanostructured lipid carriers (NLCs) loaded with miltefosine (HePC) as an anticancer drug for the treatment of breast cancer.

**Methods:** HePC-NLCs were prepared using a microemulsion technique and then evaluated for particle size, polydispersity index (PDI), incorporation efficiency, in vitro release of entrapped drug, and hemolytic potential. Furthermore, pharmacokinetic, biodistribution, and liver toxicity analyses were performed in Sprague–Dawley rats, and antitumor efficacy was evaluated in Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) and squamous cell carcinoma-7 (SCC-7) cells in vitro and in tumour-bearing BALB/c mice in vivo. Advanced analyses including survival rate, immunohistopathology, and terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labelling (TUNEL) assays were performed to evaluate apoptosis in vivo.

**Results:** The average particle size of the HePC-NLCs was  $143 \pm 16$  nm, with a narrow PDI ( $0.104 \pm 0.002$ ), and the incorporation efficiency was found to be  $91 \pm 7\%$ . The NLCs released HePC in a sustained manner, and this release was significantly lower than that of free drug. The in vitro hemolytic assay demonstrated a significantly reduced hemolytic potential (~9%) of the NLCs compared to that of the test formulations. The HePC-NLCs demonstrated enhanced pharmacokinetic behaviour over free drug, including extended blood circulation and an abridged clearance rate in rats. Furthermore, the HePC-NLCs exhibited higher cytotoxicity than the free drug in MCF-7 and SCC-7 cells. Moreover, the HePC-NLCs showed significantly enhanced ( $P < 0.005$ ) antitumor activity compared to that of the control and free drug-treated mouse groups. Tumour cell apoptosis was also confirmed, indicating the antitumor potential of the HePC-NLCs.

**Conclusion:** These findings demonstrate the ability of NLCs as a drug delivery system for enhanced pharmacokinetic, antitumor, and apoptotic effects, most importantly when loaded with HePC.

**Keywords:** breast cancer, miltefosine, nano lipid carriers, bioavailability, pharmacokinetics, antitumor efficacy

**EREKTİL DİSFONKSİYON ETİYOLOJİSİNİN FOTOPLETİSMOGRAFİK DALGA FORMU İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

ASSESSMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION ETIOLOGY WITH  
PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC WAVEFORM

**Murat BUYUKAKSU**

Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics,  
Antalya, Turkey, ORCID: 0000-0003-0751-9545  
(Corresponding Auothor)

**Aslınur SIRCAN-KUCUKSAYAN**

Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics,  
Antalya, Turkey, aslinur. ORCID: 0000-0002-4168-8564

**Murat UCAR**

Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Urology,  
Antalya, Turkey, ORCID: 0000-0002-8690-0485

**ÖZET**

Endotelial fonksiyon, kan basıncı ve perfüzyonu düzenlemede rol oynayan vasküler tonus, kan akışı, inflamasyon, koagülasyon, vaskülogenez ve adhezyon gibi süreçleri kontrol eden moleküllerin endotelden salınımını yansıtan bir ölçüdür. Endotelial disfonksiyon birçok hastalıktaki ortak patolojik mekanizmadır ve kardiyovasküler hastalıkların erken bir belirteci olabilir. Dolayısıyla endotelial fonksiyonun klinikte kantitatif olarak ölçümü ve değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı hastalarda endotelial fonksiyon değerlerini fotoplethysmografi akış aracılı dilatasyon (PPG-FMD) yöntemi ile ölçmek ve elde edilen sonuç grafiklerinin dalga formlarını karşılaştırarak değerlendirmektir. Böylece PPG-FMD yöntemi ile endotelial fonksiyon ölçümünün klinik açıdan ayırıcı tanıda kullanılma potansiyelini belirlemek amaçlandı.

Çalışmaya farklı etiyojilere bağlı erektil disfonksiyon (ED) tanısı almış sekiz erkek (dört vasküler ED ve dört nörojenik ED tanısı) ve ED tanısı olmayan benzer demografik özelliklere sahip dört erkek olmak üzere toplam 12 katılımcı dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen katılımcılarda standart FMD protokolü ile ölçüm yapıldı. Katılımcıların her iki el işaret parmağına PPG sensörleri yerleştirilerek kayıt alındı. Üç dakikalık baseline kaydının ardından sol kola yerleştirilen tansiyon manşonu sistolik basıncın 50mmHg üstüne kadar şişirildi. Beş dakikalık arteriyel oklüzyonun ardından tansiyon manşonu söndürüldü ve 4 dakika süre için kayıt alınmaya devam edildi. Daha sonra sinyal bilgisayar ortamında analiz için kaydedildi ve her katılımcı için PPG-FMD grafikleri elde edildi.

PPG-FMD sonuç grafiklerinin dalga formları karşılaştırıldığında erektil disfonksiyonun etiyojisine bağlı olarak grafiklerin dalga formlarının değiştiği bulundu. Nörojenik (non-vasküler) ED'ye sahip katılımcıların sonuç grafiklerinin dalga formlarının vasküler ED

hastalarından farklı olduğu ve sağlıklı katılımcıların grafiklerine benzediği belirlendi. Farklı etiyojilerde maksimum dilatasyon zamanı ve eğri altında kalan alanın farklı olduğu bulundu. Daha ileri çalışmalar sonucunda, PPG-FMD grafiklerinin ölçümünün klinikte tanı için önemli bir yöntem olarak kullanılma potansiyeli bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Endotelial Fonksiyon, Erektel Disfonksiyon, Fotopletizmografi, Akış Aracılı Dilatasyon

## ABSTRACT

Endothelial function reflects the release of molecules that control processes such as vascular tone, blood flow, inflammation, coagulation, vasculogenesis and adhesion, blood pressure, and perfusion from the endothelium. Endothelial dysfunction is the common pathological mechanism under various diseases and also an early marker of cardiovascular disease. Therefore, clinical quantitative measurement and interpretation of the endothelial function are essential. The present study aims to measure endothelial function values in patients using the photoplethysmography flow-mediated dilatation (PPG-FMD) method and evaluate the result graphs by comparing the waveforms of the charts. Thus, in the etiology of the diseases, the PPG-FMD method is aimed to determine the potential to use the endothelial function measurement in the clinical point of diagnosis. In this way, it is aimed to determine the potential of endothelial function measurement by the PPG-FMD method in the clinical differential diagnosis.

A total of 12 participants were included in the study, including eight men diagnosed with erectile dysfunction (ED) (four diagnosed with vascular ED and four diagnosed with neurogenic ED) and four men with similar demographics without an ED diagnosis. The endothelial function of participants was measured using standard FMD protocol. PPG signals were taken by placing PPG sensors on the index finger of both hands of participants. After three minutes of baseline measurement, a cuff placed on the left arm were inflated to 50mmHg above the systolic blood pressure. After an arterial occlusion period of five minutes, the cuff was deflated, and measurement was continued for another four minutes. The signal was then recorded for analysis in a computer environment, and PPG-FMD graphs were obtained for each participant.

The waveforms of the PPG-FMD outcome graphs were found to vary depending on the etiology of erectile dysfunction. It was determined that the waveforms of outcome graphs of participants with neurogenic (non-vascular) ED were different from those of vascular ED patients and similar to those of healthy participants. In addition, it was found that the maximum dilation time and the area under the curve were different in different etiologies. With further studies, the measurement of PPG-FMD graphs has the potential to be used as an important method for diagnosis in the clinical setting.

**Keywords:** Endothelial Function, Erectile Dysfunction, Photoplethysmography, Flow-Mediated Dilatation

## INTRODUCTION

The endothelium is a single layer of cells that covers the inner surface of the lymph and blood vessels in our body. Although a century and a half have passed since the discovery of endothelial cells, the critical functions of this unique cell layer have been understood in recent years<sup>1-2</sup>. It is known that the endothelial layer has essential roles in coagulation, fibrinolysis, inflammation, vasculogenesis, and substance exchange<sup>3</sup>. In addition, it provides vascular tone regulation by secreting various vasoactive agents according to the requirements in different parts of the body. Over time, deterioration in endothelial function may occur due to physiological changes such as aging or chronic diseases. This pathology, which is described as endothelial dysfunction, has been shown to be involved in the physiopathology of many chronic diseases.

Endothelial dysfunction is a common pathological mechanism in many diseases and may be an early marker of cardiovascular disease<sup>4</sup>. Therefore, quantitative measurement is crucial in the clinical setting. The basis of endothelial function measurement is based on the determination of the amount of reactive hyperemia (RH), which is the response to the release of vasodilator agents (NO, etc.) from the endothelium during reperfusion after a short period of ischemia. While there are invasive methods such as venous occlusion plethysmography that measure with this principle, noninvasive approaches such as ultrasound flow-mediated dilatation (USG-FMD) and peripheral arterial tonometry (PAT) have been developed. Although it has not yet entered the clinical routine, the USG-FMD method, which is the gold standard in this regard, has been shown to be effective in many scientific studies. However, USG-FMD has a limited use potential due to disadvantages such as expensive equipment and requires experienced operators. In recent years, it has been shown that Photoplethysmography Flow-mediated Dilatation (PPG-FMD) method is a practical and valid approach to evaluate endothelial function in humans<sup>6-7</sup>.

In USG-FMD, arterial diameter measurement is usually done every 10-15 seconds, and the result curve is interpolated. On the other hand, in the PPG-FMD method, the amplitude value can be calculated for each pulse wave, thus achieving a much higher temporal resolution in the result curve. In addition, the equipment used in the PPG-FMD method is relatively cheaper and does not require operator experience. In both methods, the parameter presented in the literature is the maximum dilatation response calculated according to the baseline situation. This value calculated in percent (%) is accepted as a quantitative representation of the endothelial function of the person. Besides this numerical outcome parameter, the waveform of the PPG-FMD result graphs can also provide valuable information about the patient's vascular health.

The present study aimed to measure the endothelial function in healthy volunteers and patients diagnosed with erectile dysfunction using the PPG-FMD method and to evaluate the waveforms of the resulting graphs by considering the etiology of the disease. In addition, it was aimed to determine the potential of using endothelial function measurement with the PPG-FMD method in the clinical differential diagnosis.

## METHOD AND RESULTS

Eight erectile dysfunction patients and four healthy controls were included in the study. Inclusion criteria were being male, older than 18 years, and volunteering to participate in the study. Exclusion criteria were the presence of diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease for all groups. The patient group was divided into two according to the etiology of erectile dysfunction. While four of the patients had erectile dysfunction of vascular origin, the other four had non-vascular (neurogenic) erectile dysfunction. All participants in the study underwent a comprehensive urological examination, and their erectile dysfunction status was assessed with the IIEF score.

Then, endothelial function was measured by the PPG-FMD method for all participants. For this, all participants were taken to a quiet room for measurement after 12 hours of fasting in the morning, without being allowed to drink tea or coffee. They were allowed to lie on and rest for 15 minutes, and their vital signs were measured and recorded during this period.

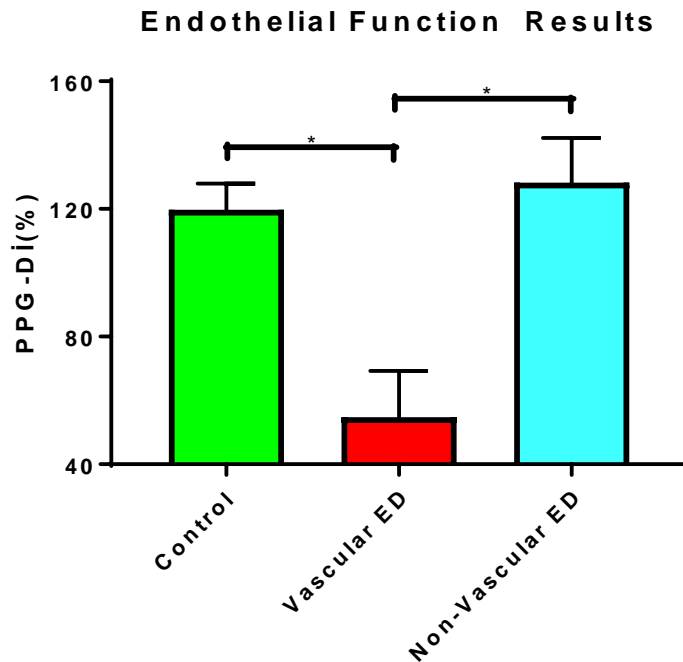
Pulse wave amplitudes of the left hand were corrected using a continuous correction approach, which is described in detail elsewhere<sup>8</sup>. PPG signals were acquired from the second finger of both hands for a total of 12 minutes. Relative pulse wave amplitude change after occlusion was calculated according to the mean baseline amplitude. The maximum dilatation index value was taken as the endothelial function result of the person. Demographics, vital signs, and endothelial function results were compared across study groups.

**Table 1.** Results of demographics, anthropometric and vital signs of the study groups.

	Control (n=4)	Vascular ED (n=4)	Non-Vascular ED (n=4)	<i>p</i> value
Age (years)	59.0±6.8	58.0±3.7	56.8±8.7	0.895
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9±1.8	25.5±2.7	25.6±1.1	0.569
Heart Rate (BPM)	60.5±13.7	77.8±14.6	65.8±13.6	0.253
SpO <sub>2</sub> (%)	98.5±0.6	97.8±1.5	98.3±0.5	0.561
SBP (mmHg)	141.3±19.7	135.0±8.2	132.5±7.8	0.638
DBP (mmHg)	85.8±9.8	83.5±7.1	81.5±1.9	0.708
IIEF Score	27.8±1.3	7.8±3.5	10.0±5.1	< 0.001

Data were presented as mean±SD for continuous measurements and number of participants (percentage value) for categorical data. ED: Erectile Dysfunction, BMI: body mass index, SpO<sub>2</sub>: arterial oxygen saturation, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.





**Figure 1:** Endothelial function results of the study groups. Data were presented as mean $\pm$ SD. \*  $p < 0.001$

In Figure 2, PPG-FMD result graphs of four different participants are presented. The results of a patient with erectile dysfunction (ED) of vascular origin in A and B, a patient with ED of neurogenic (post-operative) origin in C, and a healthy participant in D are presented.

As expected, Figure 2 shows that the maximum dilatation capacities at A and B are markedly lower than C and D. Another remarkable point is that the result curves are quite different from each other in shape. The first obvious difference is that the curves in A and B reach zero (baseline average) in approximately the twentieth second. On the other hand, the curves in C and D increase more rapidly. The slope of the curve as it rises in the first part also varies considerably according to the pathology.

Another remarkable point is that the outcome curve of the participant in C, that is, with neurogenic (non-vascular) ED, resembles the result of a healthy person more than vascular ED patients. This supports that vascular health is preserved and that ED pathology is due to nerve injury.

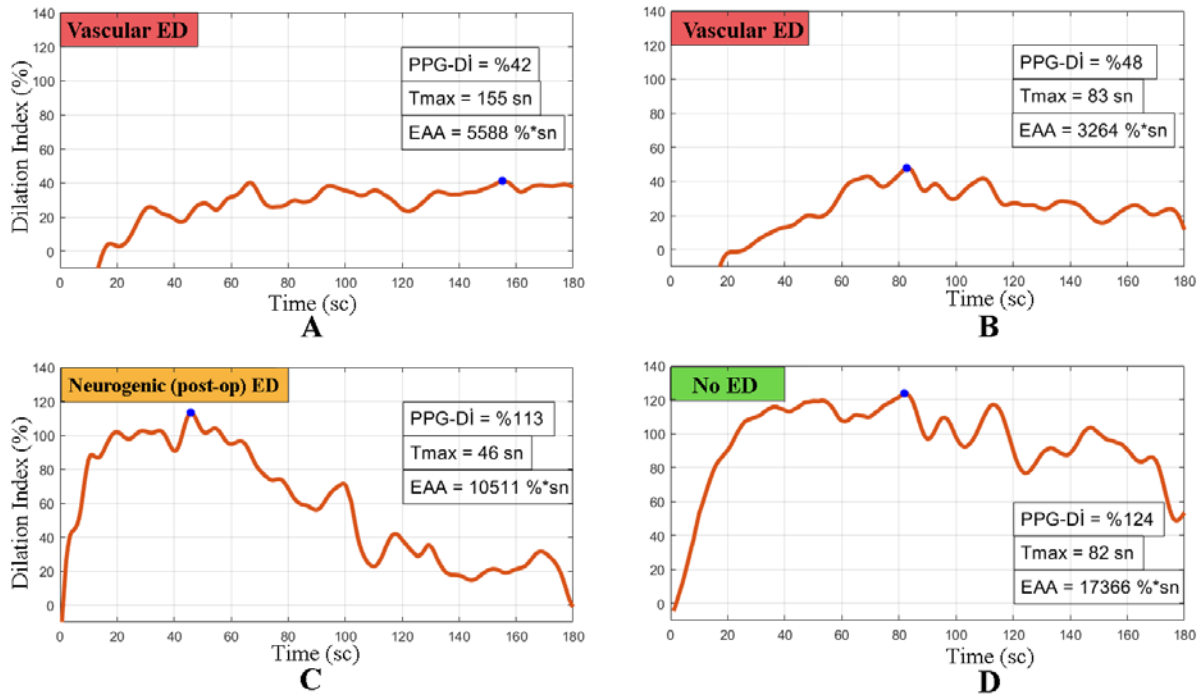


Figure 2: PPG-FMD result graphs of four different participants. PPG-FMD result graphs of two different patients with vascular ED are shown in A and B. Result of a patient with neurogenic ED was presented in C, and the result of a healthy person was in D.

## DISCUSSION

The results of our study show that endothelial function is impaired in patients with vascular erectile dysfunction, and this deterioration can be measured with the PPG-FMD method. We also showed that endothelial function values are preserved in non-vascular ED patients. The results show that the PPG-FMD method can help clinicians in the differential diagnosis of ED patients. With extensive studies on this subject, it will be possible to make more precise inferences.

In addition to quantitatively measuring endothelial function, PPG-FMD provides us with a detailed result graph. This graph may provide additional information about Flow-mediated Dilation, the molecular mechanism of which we do not yet know in detail. Therefore, we think that in the future, the PPG-FMD outcome curve will become a familiar outcome curve, like the pulmonary function test curve, which can be evaluated visually by all physicians regarding lung health.

## REFERENCES

1 His, W. Die häute und höhlen deskörpers. Basel: Schweighauser. 1865.

- 2 Galley, H. F., & Webster, N. R. Physiology of the endothelium. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2004; 93 (1): 105-113.
- 3 Kopiczna-Grzebieniak, E., & Grabowska-Bochenek, R. [endothelial cells and atherosclerosis. Role of endothelium in regulation of coagulation, fibrinolysis and tonus of vascular walls]. *Postepy Hig Med Dosw*. 1994; 48 (1): 19-33.
- 4 Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Feletou, M., & Tang, E. H. C. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol*. 2017; 219 (1): 22-96.
- 5 Zahedi, E., Jaafar, R., Ali, M. A. M., Mohamed, A. L., & Maskon, O. Finger photoplethysmogram pulse amplitude changes induced by flow-mediated dilation. *Physiol Meas*. 2008; 29 (5): 625-637.
- 6 Hsien-Tsai Wu, Member, IEEE, Bo-Yi Lin, Cheng-Chan Yang, Yu-Nian Ou, and Cheuk-Kwan Sun Assessment of Vascular Health With Photoplethysmographic Waveforms From the Fingertip *IEEE Journal Of Biomedical And Health Informatics*, Vol. 21, No. 2, March 2017
- 7 Sircan-Kucuksayan A, Buyukaksu M, Canpolat M. Girişimsel Olmayan Endotelial Fonksiyon Ölçüm Yöntemleri [Internet]. Efe Akademi. Efe Akademi Yayınevi; 2020 [Available from: <https://efeakademi.com/urun/saglik-bilimlerinde-multidisipliner-arastirmalar-4/>]
- 8 Buyukaksu, M., Sircan-Kucuksayan, A., & Canpolat, M. (2021). Measurement of endothelial function using photoplethysmography with continuous correction approach: a pilot study. *International Journal of Advances in Medicine*, 8(3), 362-368. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20210478>

**USNIC ACID EXHIBITS CYTOTOXIC ACTIVITY AND REGULATES *PIR*NA-651 AND *PIR*NA-823 EXPRESSIONS IN U373 GLIOBLASTOMA MULTIFORME CELLS**

**Mücahit SECME**

<sup>1</sup>Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Denizli, Turkey, ORCID:0000-0002-2084-760X (Corresponding Author)

**Muhammed Fatih DOĞAN**

<sup>2</sup>Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Denizli, Turkey, ORCID:0000-0003-4628-2771

**ABSTRACT**

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and aggressive primary brain tumor of the central nervous system, usually occurs in adults. Conventional chemotherapy has limited efficacy due to low blood-brain barrier penetration, intra-tumor heterogeneity, intrinsic GBM resistance, and non-specific toxicity. piRNAs are short non-coding RNA molecules 24-34 nucleotides in length and associated with the PIWI protein, which belongs to the subfamily of argonate proteins. piRNAs are new players involved in tumorigenesis. Natural molecules isolated from plants, fungi and lichens have been used for many years in the treatment of various diseases, including cancer. Usnic acid is a dibenzofuran derivative, an important lichen secondary metabolite. It is one of the most studied molecules in pharmaceutical research due to its antiviral, antimicrobial, antiproliferative, anticancer and antioxidant effects. The aim of the study is determining therapeutic effects of usnic acid on cell cytotoxicity and piRNA expression changes in U373 glioblastoma cells under *in vitro* conditions. The cytotoxic effect of usnic acid on U373 cells was detected by XTT method. Total RNA isolation was performed by Trizol-reagent and subsequently total transcriptome cDNA was synthesized. *piR-651* and *piR-823* expression changes between control and dose groups were evaluated by Real-Time PCR method. Usnic acid decreased cell viability and its IC<sub>50</sub> value in U373 glioblastoma cells was determined as 70.65 µM at 24<sup>th</sup> hour. *piR-651* and *piR-823* expressions were downregulated in usnic acid treated U373 cells. According to results, usnic acid exhibits cytotoxic activity and inhibits the proliferation of U373 cells. Furthermore, its effect mechanisms may be associated with the downregulation of piRNA expressions that have a role in different cellular processes. In conclusion, this study may contribute further and detailed pharmaceutical research about usnic acid and its therapeutic potential to treat glioblastoma.

**Key Words:** *Usnic acid, piRNA, U373 cells, Glioblastoma multiforme*

**CHANGE OF BODY WEIGHT OF 3 MONTHLY RATS DEVELOPED UNDER  
CONDITIONS OF MOTHER HYPOKINESIA**

**Nargiz Sh. Mahmudova**

**Aynur Q. Qaflanova**

**Gunay Sh. Hadjiyeva**

Academician A.Garayev Institute of Physiology Azerbaijan National Academy of Sciences,  
AZ1100, Baku, Azerbaijan

As you know, hypokinesia is a limitation of motor activity, leading to various and multiple changes in the developing body. Moreover, the most significant deviations of physiological parameters from the norm are observed as a result of the influence of the studied factor on the early period of prenatal development.

The aim of our research is to study changes in the biometric index of rats in the early period of postnatal development. The experiments were carried out on outbred white rats grown in vivar conditions of the Institute of Physiology. In the work, offspring was used in the amount of 60 animals (22 control and 38 experimental) obtained from 25 mothers (4 control and 21 experimental). The control group of animals during the entire pregnancy was kept under normal conditions in metal cages measuring 50x30x30 cm, 2-3 individuals in each. To create a hypokinesia condition, special cells of 14x8x20 cm in size were constructed in which pregnant females were placed, one individual in each. Hypokinesia of pregnant female rats was created in three periods of ontogenesis: in the embryonic (E<sub>0</sub>-E<sub>7</sub>), in the prefetal (E<sub>8</sub>-E<sub>14</sub>) and fetal (E<sub>15</sub>-E<sub>21</sub>) periods. After the expiration of how the pregnant females spent the selected period of pregnancy under conditions of hypokinesia, the remainder of the gestation period they were placed in normal (normal) conditions.

In 3-month-old control rats, the average body weight was  $158.6 \pm 17.9$  g. Experimental animals of the same age weighed on average: in the embryonic period  $121.6 \pm 11.5$  g, in the prefetal period -  $94.0 \pm 3.4$  g and in the fetal period -  $140.6 \pm 12.8$  g. The research results showed that all critical periods of antenatal development are more or less sensitive to the adverse effects of hypokinesia conditions.

So, it was revealed that hypokinesia causes a significant decrease in body weight of the body stress factor developing under conditions.

It was found that the greatest difference in weight was observed in offspring exposed to the factor during the prefetal period.

**Keywords:** hypokinesia, postnatal development, periods of ontogenesis, biometric index, rats.

**NEXUS BETWEEN MENTAL HEALTH AND OPTIMAL PERFORMANCE OF SECURITY OPERATIVES IN NIGERIA: IMPORTANCE, CHALLENGES, AND PROSPECTS**

**FABOYEDE, O. SAMUEL PhD<sup>1</sup>**

**FABOYEDE, O. ADEKEMI PhD<sup>2</sup>**

**OGUNNIYI, OLAJUMOKE PhD<sup>3</sup>**

1, AND 3- DEPARTMENT OF BUSINESS ADMINISTRATION, KOLADAISI UNIVERSITY, IBADAN, OYO STATE, NIGERIA

2- DEPARTMENT OF BIOLOGICAL SCIENCES, CRAWFORD UNIVERSITY, IGBESA, OGUN STATE, NIGERIA

**Correspondence Author:** Samuel Faboyede,

**ABSTRACT**

Nigeria, like many developing nations, is having a mental health crisis. Mental health and well-being are essential for optimal performance in all areas of life, internal security inclusive. The unprecedented rise in the level of insecurity experienced in Nigeria in recent years has greatly called to question, the optimal performance ability of security operatives to live up to expectations. Using an exploratory study approach, this paper establishes the critical importance of prioritizing positive mental health/wellness for defence and security personnel, exposes the causative factors for their mental disorders, and highlights the modalities for entrenching an effective mental health governance system for the country. The paper finds that, although, mental health has been an increasing area of concern, Nigeria's security problems could be permanently resolved from the human security perspective, by choosing sound mental health as a variable. The paper therefore recommends a strong emphasis on increased mental health awareness, interventions to increase the use of mental health services, and strategies to achieve a rise in the capability and level of preparedness of the country to prevent and/or respond to national security emergencies for growth and sustainable development.

**Keywords:** Mental health; Wellness, Optimal performance; Security operatives; Nigeria.

**EFFECTS OF MELATONIN AND CURCUMIN TREATMENTS ON THE OVARIUM  
IN KIDNEY ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY: A HISTOPATHOLOGICAL  
INVESTIGATION**

**Asst. Prof. Dr. Ayşe KÖSE VURUŞKAN**

University of Health Sciences, Faculty of Medicine, ORCID NO: 0000-0002-4136-3014

**MSc, Nur ELAĞÜL**

University of Health Sciences, Health Sciences Institute, ORCID NO: 0000-0001-5962-5935

**Asst. Prof. Dr. Tansel SAPMAZ**

University of Health Sciences, Faculty of Medicine, ORCID NO: 0000-0002-7820-5837

**MSc, Sude TOPKARAOĞLU**

University of Health Sciences, Health Sciences Institute, ORCID NO: 0000-0002-7680-7156

**ABSTRACT**

**Aim:** We aimed to investigate how bilateral renal ischemia-reperfusion (I/R) damage affects the ovaries as a distant organ and the effects of melatonin (MEL), curcumin (CUR) and melatonin+curcumin (MEL+CUR) treatments on I/R damage.

**Material and Methods:** 42 female Wistar rats were used in the study. Rats were divided into 6 groups and study was designed as follows: Control group (G1) – opening and closing the abdomen only (sham surgery group) –, I/R group (G2) – 45 min ischemia followed by 2 h reperfusion –, I/R+MEL group (G3) – 45 min ischemia, intraperitoneal (i.p) 20 mg/kg MEL injection 5 min before reperfusion, followed by 2 h reperfusion –, I/R+CUR group (G4) – 45 min ischemia, 5 min before reperfusion i.p 200 mg/kg CUR injection and then 2 hours reperfusion –, I/R+MEL+CUR group (G5) – 45 min ischemia, 5 min before reperfusion i.p 20 mg/kg MEL and 200 mg/kg CUR injection, followed by 2 hours reperfusion –. At the end of the reperfusion period, the rats were sacrificed. Right ovaries were removed from the peritoneum and fixed. After fixation and follow-up, tissue sections were stained with hematoxylin&eosin (H&E), Periodic acid-Schiff (PAS)+Hematoxylin (PAS+H) and Masson's trichrome stains. Pathological changes were scored and statistically evaluated.

**Results:** Compared to the control group, there was a decrease in hemorrhage, vascular congestion, follicular degeneration, inflammation, interstitial edema, vasodilation and growing follicle numbers in all groups; these changes were severe in the G2 group; Mild to moderate severity was observed in the G3, G4 and G5 groups.

**Conclusion:** Renal I/R damage significantly affects the ovaries histopathologically. MEL, CUR, and MEL+CUR partially preserve the histological structure, but MEL treatment seems to be more effective than CUR treatment.

**Keywords:** Ischemia-Reperfusion, Curcumin, Melatonin, Ovary, Distant Organ Damage



## 1. INTRODUCTION

Ischemia-reperfusion injury is a condition that causes pathological problems associated with surgical procedures such as myocardial infarction, organ transplantation, coronary angioplasty and an unavoidable (1). It is a process characterized by the temporary interruption of blood flow to an organ, followed by reperfusion and oxygenation. The level of tissue damage is related to the amount and duration of the decrease in blood flow, and the situation is exacerbated by reperfusion (2). After reperfusion, migration of polymorphonuclear leukocytes (PML) and platelets into the tissue is stimulated. PML, on the other hand, increases the formation of inflammatory cytokines and free oxygen radicals, and lipid peroxidation occurs in mitochondria and cellular membranes (3). As a result of these changes, inflammation and organ dysfunction may develop in the tissues (2).

Melatonin is a hormone secreted by the pineal gland, discovered by Aaron Lerner in 1958 (4). While its synthesis and secretion increase in the dark, its production is inhibited by light, and it regulates the circadian rhythm with this function (5). As a result of studies, it has been reported that melatonin has many cell protective effects such as anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-apoptotic (6–8), and it has been shown that melatonin reduces I/R damage thanks to these effects (8–11).

Curcumin is a bioactive polyphenolic compound identified in the turmeric (*Curcuma longa*) (12). Curcumin, which has come to the fore in recent years, has been shown to have anti-inflammatory, anti-diabetic, anti-cancer and anti-aging effects (13–16). However, it has been reported that it may have a protective role in I/R injury, thanks to its biological functions (17–20).

It has been reported in the literature that acute kidney injury, which may occur due to I/R or other reasons, causes damage by activating various signaling pathways on tissues and organs in distant regions such as the brain, heart, lung, liver and gastrointestinal system (21). However, we could not find any study examining the ovary as a distant organ damage after kidney I/R injury. In this study, we aimed to investigate the effects of melatonin and curcumin on the ovary as distant organ damage by causing kidney I/R damage.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Animals and Establishment of Experimental Model

The animals were housed in plastic cages at 21–22 °C, 12 hours dark and 12 hours bright light period and fed with normal pellet feed and water without being subjected to any diet. Our study was modified according to the experimental design of Aydin et al. (22). Forty-two (42) female Wistar rats weighing 170–200 grams were randomly divided into 6 groups two weeks before the experiment and the groups were formed as follows: G1 (Control group) (n=6) – opening and closing the abdomen only (sham surgery group) –, G2 (I/R group) (n=7) – 45 min ischemia, then 2 h reperfusion –, G3 (I/R+MEL group) (n=7) – 45 min ischemia, 20 mg/kg MEL (Sigma-Aldrich, Germany) as i.p injection 5 min before reperfusion, followed by 2 h reperfusion –, G4 (I/R+CUR group) (n=7) – 45 min ischemia, 200 mg/kg CUR (Sigma-Aldrich, Germany)

injection 5 min before reperfusion as i.p and then 2 h of reperfusion –, G5 (I/R+MEL+CUR group) (n=7) – 45 min of ischemia, i.p injections of 20 mg/kg MEL and 200 mg/kg CUR 5 min before reperfusion, followed by 2 h of reperfusion. Right ovaries of all animals were taken into 10% buffered formaldehyde for histopathological investigation.

## **2.2.Surgical Procedures**

All procedures were carried out according to the guidelines of the Council of Europe (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes). This study was found ethically appropriate by the University of Health Sciences Hamidiye HADYEK.

After anesthesia of 90 mg/kg ketamine and 10 mg/kg xylazine to all rats, the lower peritoneum was opened by midline laparotomy. After determining the right and left renal arteries entering the organ from the hilum of both kidneys, microvascular clamps were placed and the peritoneum was closed by suturing immediately and ischemia was applied for 45 minutes. Injections were administered 40 minutes after the onset of ischemia. 5 minutes after the injection, the clamps were removed, the kidneys were waited for blood circulation again, and then the peritoneal areas were closed by suturing again. All rats whose reperfusion period was completed were sacrificed by exsanguination method and their right ovaries were dissected.

## **2.3.Histopathological Evaluation**

The ovaries were fixed in 10% buffered formaldehyde for 48 hours. Then, histological tissue processing was performed with an automatic tissue processor (ThermoScientific, USA), and then all tissues were embedded in paraffin blocks, 5- $\mu$ m semi-thin sections were taken on microtome (ThermoScientific, USA). After dewaxing the tissue sections, they were stained with routine H&E, PAS+H and Masson's trichrome kit (ChemBio, Turkey). The stained sections were examined under x10 objective with a light microscope (Zeiss, Germany) and their images were taken (Axiocam, Germany). At least five microscopic fields were analyzed and scored semi-quantitatively. Ovarian injury criteria included hemorrhage, vascular congestion, follicular degeneration (granulosa cells), inflammation (PML infiltration), edema, vasodilation, and follicle counts including corpus luteum. Samples were scored on a scale of 0 to 3 (0: none; 1: mild; 2: moderate; 3: severe). Evaluations were done blindly by the same pathologist.

## **2.4.Statistical Analysis**

Continuous data were presented as mean  $\pm$  standard deviation. Statistical analyzes were performed using GraphPad Prism 8.1.0 (GraphPad Inc., California, USA). Data suitable for normal distribution were searched with the Shapiro Wilk's test. One-way ANOVA and Tukey's test were performed for parametric data, Kruskal Wallis analysis was performed for non-parametric data and  $p < 0.05$  values were considered statistically significant.

### 3. RESULTS

The results of all variables scored histopathologically are presented in **Table 1** and **Table 2**. Micrographs showing the histopathological findings of the groups are shared in **Figure 1**. It was determined that the hemorrhage in the G2 (I/R) increased significantly compared to the control group ( $p=0.0093$ ) and no significant difference was observed between the other groups in terms of hemorrhagic profile. When all groups were compared to the control group, it was observed that the vascular congestion of the G4 (I/R+CUR) increased ( $p=0.0045$ ); follicular degeneration of the G2 increased ( $p=0.0281$ ); the inflammation levels of the G2 and G3 (I/R+MEL) were significantly increased ( $p=0.0106$ ;  $p=0.0490$ , respectively); the edema levels of the all groups [G2, G3, G4, G5 (I/R+MEL+CUR)] showed a significant increase ( $p=0.0062$ ;  $p=0.0204$ ;  $p=0.0153$ ;  $p=0.0010$ , respectively); vasodilation levels of the G4 and G5 increased ( $p=0.0132$ ;  $p=0.0321$ , respectively). The difference in primordial, primary, secondary follicle and corpus luteum counts of the groups was not statistically significant [ $p=ns$  (not significant)]. However, the number of tertiary follicles in the G2 decreased significantly compared to the control group ( $p=0.0299$ ). Also, the level of vacuolization in cytoplasm of corpus luteum's lutein cells is severe in G2, moderate in G4; mild in G3 and G5.

**Table 1.** Comparison of the histopathological conditions of the groups.

	G1	G2	G3	G4	G5	<i>p</i> value
Hemorrhage	0,60±0,55	1,67±1,03	1,17±0,75	1,43±0,53	1,00±1,15	0,107
Vascular Congestion	0,60±0,55	2,00±0,89	1,67±0,82	2,43±1,13	1,86±1,35	0,009*
Follicular Degeneration	0,40±0,55	1,83±1,47	1,17±0,41	1,14±0,69	0,71±1,11	0,031*
Inflammation	0,40±0,55	2,00±1,10	1,67±0,82	1,43±0,79	1,14±1,21	0,020*
Edema	0,00±0,00	2,00±1,10	1,83±0,75	1,86±0,69	2,29±0,95	0,007*
Vasodilation	0,40±0,55	1,67±0,82	1,33±1,03	2,14±1,07	1,86±1,35	0,004*

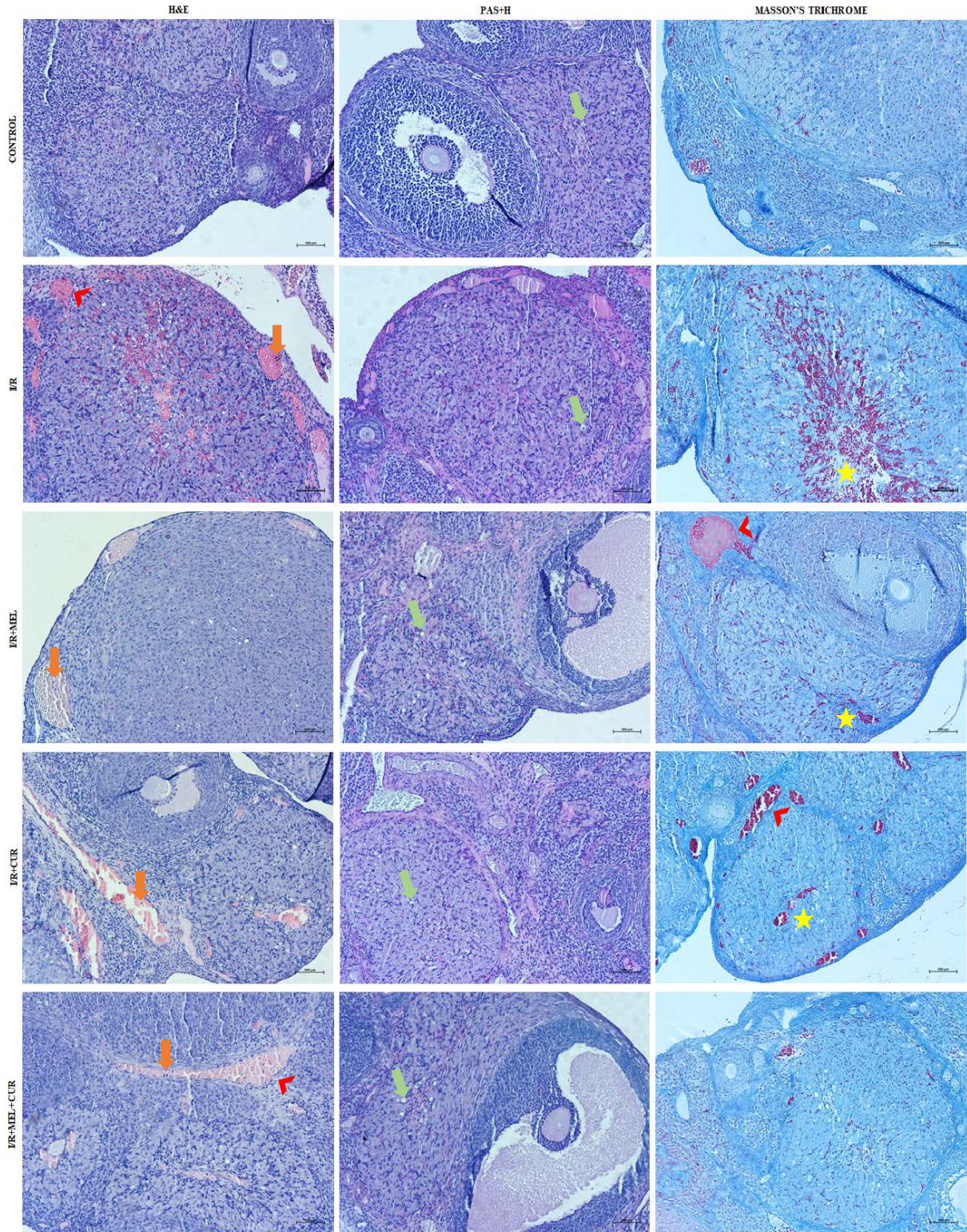
\*Statistically significant.

**Table 2.** Comparison of follicle and corpus luteum counts of the groups.

	G1	G2	G3	G4	G5	<i>p</i> value
Primordial Follicle Count	16,80±9,71	8,00±6,23	5,83±2,40	7,43±4,12	7,71±5,77	0,185
Primer Follicle Count	5,40±3,91	4,83±2,40	5,17±4,79	5,86±3,76	7,57±5,88	0,916
Secondary Follicle Count	4,80±2,28	2,50±2,88	2,67±3,39	4,43±3,05	4,86±2,54	0,247
Tertiary Follicle Count	2,80±1,48	0,83±0,98	2,50±1,52	2,14±1,77	2,00±1,53	0,286
Count of Corpus Luteum	9,60±3,65	8,00±3,74	11,33±4,46	8,29±3,25	8,43±4,65	0,444

\*Statistically significant.





**Figure 1.** Histopathological status in ovarian samples (vascular congestion: red arrowhead, PML infiltration: orange arrow, vacuolization: green arrow, hemorrhagic areas: yellow star, scale bar: 500  $\mu$ m).



#### 4. DISCUSSION

Due to interventions such as organ transplantation or other surgical interventions, blood pressure changes, inflammation occurs with PML infiltration, free oxygen radicals increase, and for these reasons other organs are also affected by these changes. It has been demonstrated by studies that I/R damage causes damage to distant tissues or organs, and studies that try to eliminate this damage have taken their place in the literature (21,22).

MEL, which is associated with the circadian rhythm; it has been reported that it can be used as a therapeutic agent in cases where membrane structures are disrupted, and situations such as increased mitochondrial redox and mitophagy due to I/R damage (8). In addition, studies have shown that MEL treatments has a wide application area for treatment purposes such as stroke, hypertension, cancer and reproduction (5,7,23). CUR, which is found in large amounts in turmeric, has been researched in preclinical studies since 1949 for reasons such as its high biological safety and tolerance, and modulation of many signaling molecules, and CUR has continued to be used as a therapeutic agent against a number of human diseases with many aspects, especially its anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial effects (16). CUR may be a protective agent due to such as its anti-inflammatory effect on kidney I/R injury, its antioxidant effect protecting neurons by reducing the levels of reactive oxygen derivatives that are emerged at high levels with I/R injury, and titration of microglia/macrophage polarization in ischemic damage in brain tissue demonstrated by studies (14,17,18). However, since we have not encountered a study showing how the ovaries are affected by kidney I/R damage, we aimed to investigate the effect of bilateral kidney I/R damage on the ovaries and how this damage is affected by the injection of MEL and CUR agents via the i.p route.

Based on the findings of our study, we observed that renal I/R application also causes damage to the ovaries, MEL and CUR applications are effective in mitigating I/R damage in terms of histological structure, but MEL provides more effective protection than CUR. On the other hand, we found that there was no significant difference in the G5 compared to the G3.

We evaluated the histological findings of the control group as normal in terms of all variables, we did not detect any pathological conditions. In the study of Karaçor et al. (3), it was reported that the levels of hemorrhage, follicular degeneration, vascular stasis, inflammation, interstitial edema and vacuolization increased significantly in the I/R group compared to the control group. Similar histopathological findings have been demonstrated in other studies in the literature (24–26). We found a significant increase in the levels of hemorrhage, follicular degeneration, inflammation with PML infiltration, edema, vasodilation, vacuolization and cellular degeneration in lutein cells of the corpus luteum in the we applied I/R (G2). In the ovarian torsion-detorsion model performed by Turkoz et al. (27), they reported that the acute findings of the I/R group turned into partial PML infiltration, edema and vascular dilatation findings in the group in which I/R+MEL was applied, but they said that the MEL application did not completely preserve the histological structure. Hemadi et al. (28), demonstrated that MEL application reduced the levels of mixed oocyte-granulosa complex, shedding and scattered interstitial appearance of granulosa cells. Finally, in the study of Kalyoncu et al. (29), it was

reported that MEL significantly reduced hemorrhage, follicular degeneration and general tissue damage. In our study, MEL reduced the levels of all pathological findings, especially corpus luteum vacuolization, compared to the G2 in terms of all parameters, the severity of the damage in the G3 was mild compared to the G2, but these findings were not statistically significant; when the G3 was compared with the control group, pathological findings continued. In studies examining the effect of CUR on I/R damage in the ovarian tissue, it was reported that pathological conditions (hemorrhage, vascular congestion, cellular degeneration, PML infiltration, interstitial edema) decreased to a mild level (30–32). In our current study, the histopathological structure in the G4 maintained the pathological findings compared to the control group, but the severity of these findings was moderate compared to the G2. Among the groups, the G5 was closest to the control group in terms of hemorrhage, follicular degeneration and inflammation. G3 was closest to the control group in terms of vascular congestion and vasodilation.

Hemadi et al. (28) found that, in general, the number of growing follicles increased with MEL treatment; In another study by Hemadi et al. (33), they reported that primordial follicles that underwent apoptosis after ovarian transplantation reappear as of the 7th day of transplantation with the effect of MEL. Kalyoncu et al. (29) found that there was a significant increase in the number of primordial follicles in the 10 mg/kg MEL group compared to the I/R group, but there was no statistically significant difference between the groups in terms of other follicle counts. On the contrary, in the study of Noori Hassanvand et al.(34), the group that received 20 mg/kg MEL showed a significant increase in follicle numbers compared to the transplant group. In our study, we did not find a significant difference between the groups in terms of primordial, primary, secondary follicle and corpus luteum counts. However, we obtained the highest number of follicles in the G5 in terms of primordial, primary and secondary follicles. We found the highest number of tertiary follicles in the G3, and we found a significant decrease in the G2 compared to the control group. On the other hand, the level of vacuolization in the cytoplasm of corpus luteum's lutein cells was severe in the G2, but in the other groups was less compared the G2. At this point, we determined that MEL, CUR and MEL+CUR treatments generally increase the count of growing (primordial, primary and secondary) follicles after I/R injury. In this study, we observed that especially melatonin significantly improved the histological structure against I/R damage for both groups (G3 and G5), while curcumin partially reduced I/R damage, although not as much as melatonin. However, it is possible to say that follicle structure and numbers were preserved in the groups in parallel with the decrease in pathological severity.

## **5. CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS**

In conclusion, our findings revealed that renal I/R intervention can significantly affect the ovaries as distant organ damage, and that applying melatonin, curcumin or both agents together for organ transplantation or another surgical intervention can be used to alleviate or minimize the side effects that may occur. Since there has not been any study on this subject in the literature

yet, we can recommend advanced dosage studies, biochemical, immunohistochemical and molecular tests to have a deeper level of knowledge.

## 6. REFERENCES

1. Zang X, Zhou J, Zhang X, Han Y, Chen X. Ischemia Reperfusion Injury: Opportunities for Nanoparticles. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020;6(12):6528–6539. doi:10.1021/acsbiomaterials.0c01197
2. Tang J, Zhuang S. Histone acetylation and DNA methylation in ischemia/reperfusion injury. *Clin Sci.* 2019;133(4):597–609. doi:10.1042/CS20180465
3. Karaçor T, Dogan Z, Elibol E, Bulbul M, Nacar MC. Effects of iloprost on experimental ischemia and reperfusion injury in rat ovary. *Biotech Histochem.* 2020;95(5):373–380. doi:10.1080/10520295.2019.1703219
4. Arendt J. Aaron Lerner, who discovered melatonin. *J Pineal Res.* 2007;43(1):106–107. doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00457.x
5. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, vd. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(3):434–443. doi:10.2174/1570159X14666161228122
6. Amaral FG do, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):472–479. doi:10.20945/2359-3997000000066
7. Cipolla-Neto J, Amaral FG. *Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights.* C 39.; 2018. doi:10.1210/er.2018-00084
8. Ma Z, Xin Z, Di W, vd. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3989–3998. doi:10.1007/s00018-017-2618-6
9. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, vd. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(1):42–49. doi:10.1111/ijlh.12426
10. Han YS, Lee JH, Lee SH. Melatonin suppresses ischemia-induced fibrosis by regulating miR-149. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525(2):354–359. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.090
11. Shi S, Lei S, Tang C, Wang K, Xia Z. Melatonin attenuates acute kidney ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by activation of the SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Bioscience Reports.* 2019;39(1):BSR20181614. doi:10.1042/BSR20181614
12. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules.* 2019;24(16):1–27. doi:10.3390/molecules24162930
13. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, vd. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1325–1348. doi:10.1111/bph.13621
14. Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IMA, Chin D, Wagner AE, Rimbach G. Curcumin—from molecule to biological function. *Angew Chemie - Int Ed.* 2012;51(22):5308–5332. doi:10.1002/anie.201107724
15. Moghaddam Aghili SN, Oskouie MN, Butler AE, Petit PX, Barreto GE. Hormetic effects of curcumin: What is the evidence? *J Cell Physiol.* 2018;234(7):10060–10071. doi:10.1002/jcp.27880
16. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *Am Assoc Pharm Sci J.* 2013;15(1):195–218. doi:10.1208/s12248-012-9432-8



17. Zhang J, Tang L, Li G Sen, Wang J. The anti-inflammatory effects of curcumin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Ren Fail.* 2018;40(1):681–687. doi:10.1080/0886022X.2018.1544565
18. Liu Z, Ran Y, Huang S, vd. Curcumin Protects Against Ischemic Stroke by Titrating Microglia/Macrophage Polarization. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:233. doi:10.3389/fnagi.2017.00233
19. Hongtao C, Youling F, Fang H, Huihua P, Jiying Z, Jun Z. Curcumin alleviates ischemia reperfusion-induced late kidney fibrosis through the APPL1/Akt signaling pathway. *J Cell Physiol.* 2018;233(11):8588–8596. doi:10.1002/jcp.26536
20. Mokhtari-Zaer A, Marefati N, Atkin SL, Butler AE, Sahekbar A. The protective role of curcumin in myocardial ischemia–reperfusion injury. *J Cell Physiol.* 2018;234(1):214–222. doi:10.1002/jcp.26848
21. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;81(10):942–948. doi:10.1038/ki.2011.241
22. Aydin MS, Caliskan A, Kocarlan A, vd. Intraperitoneal curcumin decreased lung, renal and heart injury in abdominal aorta ischemia/reperfusion model in rat. *Int J Surg.* 2014;12(6):601–605. doi:10.1016/j.ijssu.2014.04.013
23. Esteban-Zubero E, García-Gil FA, López-Pingarrón L, vd. Potential benefits of melatonin in organ transplantation: a review. *J Endocrinol.* 2016;229(3):R129–R146. doi:10.1530/JOE-16-0117
24. Tokgoz VY, Sipahi M, Keskin O, Guvendi GF, Takir S. Protective effects of vitamin D on ischemia-reperfusion injury of the ovary in a rat model. *Iran J Basic Med Sci.* 2018;21(6):593–599. doi:10.22038/ijbms.2018.26914.6581
25. Koc K, Erol HS, Colak S, Cerig S, Yildirim S, Geyikoglu F. The protective effect of propolis on rat ovary against ischemia-reperfusion injury: Immunohistochemical, biochemical and histopathological evaluations. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:631–637. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.113
26. Kirmizi DA, Baser E, Okan A, Kara M, Yalvac ES, Doganyigit Z. The effect of a natural molecule in ovary ischemia reperfusion damage: Does lycopene protect ovary? *Exp Anim.* 2021;70(1):37–44. doi:10.1538/expanim.20-0080
27. Turkoz Y, Celik O, Hascalik S, vd. Melatonin reduces torsion-detorsion injury in rat ovary: Biochemical and histopathologic evaluation. *J Pineal Res.* 2004;37(2):137–141. doi:10.1111/j.1600-079X.2004.00146.x
28. Hemadi M, Saki G, Shokri S, Ghasemi FM. Follicular dynamics in neonate vitrified ovarian grafts after host treatment with melatonin. *Folia Morphol (Warsz).* 2011;70(1):18–23.
29. Kalyoncu Ş, Yılmaz B, Demir M, vd. Melatonin attenuates ovarian ischemia reperfusion injury in rats by decreasing oxidative stress index and peroxy nitrite. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(6):1513–1522. doi:10.3906/sag-2004-135
30. Sak ME, Soydinc HE, Sak S, vd. The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion in rat ovary. *Int J Surg.* 2013;11(9):967–970. doi:10.1016/j.ijssu.2013.06.007
31. Eser A, Hizli D, Haltas H, vd. Effects of curcumin on ovarian ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Biomed Reports.* 2015;3(6):807–813. doi:10.3892/br.2015.515
32. Behroozi-Lak T, Ebrahimpour M, Zarei L, Pourjabali M, Farhad N, Mohaddesi H. Systemic administration of curcumin nanoparticles protects ischemia-reperfusion injury in ovaries: An animal model study. *Rev Assoc Med Bras.* 2018;64(1):22–31. doi:10.1590/1806-9282.64.01.22
33. Hemadi M, Shokri S, Pourmatroud E, Moramezi F, Khodadai A. Follicular Dynamic and Immunoreactions of the Vitrified Ovarian Graft After Host Treatment with

Variable Regimens of Melatonin. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(5):401–412.  
doi:10.1111/j.1600-0897.2011.01087.x

34. Noori Hassanvand M, Soleimani Mehranjani M, Shojafar E. Melatonin improves the structure and function of autografted mice ovaries through reducing inflammation: A stereological and biochemical analysis. *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105679.  
doi:10.1016/j.intimp.2019.105679

**ROBOTİK EL YARDIMI İLE UZAKTAN TIBBİ OPERASYON**  
**REMOTE MEDICAL OPERATION WITH ROBOTIC HAND**

**Belal ALBREJAWI ALHUMSI**

Lisans öğrencisi, Kastamonu Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Biyomedikal  
Mühendisliği Bölümü  
ORCID NO: 0000-0001-6010-9356

**Hayriye ALTURAL**

Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Biyomedikal  
Mühendisliği Bölümü,  
ORCID NO: 0000-0001-6801-3148

**ÖZET**

Sağlık hizmetlerinde teknolojik yeniliklerin kabulü ve artan kullanımı hem sağlık uzmanları hem de hastalar için kritik derecede önemlidir. Bu çalışmada, hasta ile hekim arasında herhangi bir temas olmaksızın son teknolojik yöntemleri kullanarak cerrahi işlemlerin gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Özellikle askeri alanda acil tıbbi operasyonların gerektiği durumlarda uzaktan tıbbi müdahalenin önemi konusunda farkındalık yaratmak hedeflenmiştir. Örneğin, savaşlarda sağlık personeli, askerlerin tüm yaşamlarından sorumludur. Fakat sağlık personelinin herhangi bir çatışma bölgesinde veya tehlikeli maddelerin olduğu bölgelerde tıbbi müdahalede bulunması oldukça riskli ve zordur. Bu tür tehlikeli koşullar altında uzaktan tıbbi müdahalenin gerçekleştirilmesi bu riski azaltabilmektedir. Uzaktan tıbbi müdahale, sadece savaş durumlarında değil birçok acil durumun gerektiği sağlık problemlerinde büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda bu tıbbi müdahaleyi gerçekleştirmek için elektronik platformdan oluşan bir prototip sistem geliştirilmiştir. Bu sistemde uzman hekim gerekli tıbbi müdahaleyi kablosuz iletişim aracılığıyla gerçekleştirebilecektir. Ayrıca yapılan müdahaleyi diğer hekimler de uzaktan takip edebilecektir.

Çalışmamızda uzaktan haberleşme ve veri aktarımı için iki adet Arduino platform ve iki adet NRF24L01 kablosuz iletişim (WiFi) modülü kullanılmıştır. Bu kablosuz iletişimde 0°-180° dönebilen servo motorlara açısal veriler aktarılarak robotik düzende mekaniksel hareketler sağlanmıştır. Sistemde kontrolü sağlayan ve kontrol edilen iki adet robotik el bulunmaktadır. Kontrolü sağlayan elin eklem kısımlarında potansiyometreler, kontrol edilen elin eklem kısımlarında ise servo motorlar bulunmaktadır. Motorların hareket açıları 20°-160° aralığında sınırlandırılmıştır. Kontrolü sağlayan elin kullanıcı tarafından hareket ettirilmesiyle elde bulunan potansiyometrelerin direnç değişimlerine bağlı olarak diğer elde bulunan servo motorların WiFi ile hareketi sağlanmıştır. Böylece robotik ellerle uzaktan basit bir deneysel tıbbi operasyon gerçekleştirilmiştir. Deneyimizde bir insanın bedeninden kurşun çıkartılmasına benzetim olarak muz üzerinde kesme ve içerisinden nesne çıkarma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Gelecekte acil durumlar için tıbbi operasyonların birden fazla hekim tarafından uzaktan kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmesi sağlanacaktır. Böylece acil vakalarda gecikmeden kaynaklanan ölüm oranları azaltılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Robotik El, Kablosuz İletişim, Tıbbi Operasyon

## ABSTRACT

The acceptance and increased use of technological innovations in healthcare is critically important to both healthcare professionals and patients. In this study, it is aimed to perform surgical procedures using state-of-the-art technological methods without any contact between patients and physicians. It is aimed to raise awareness about the importance of remote medical intervention, especially in cases where emergency medical operations are required in the military field. For example, in wars, medical personnels are responsible for the entire lives of soldiers. However, it is very risky and difficult for them to intervene in any conflict zone or in areas with dangerous substances. Performing remote medical intervention under such hazardous conditions can reduce this risk. Remote medical intervention is of great importance not only in warfares, but also in health problems where many emergencies are required. In our study, a prototype system consisting of an electronic platform has been developed to perform this medical intervention. In this system, specialist physician will be able to perform the necessary medical intervention via wireless communication. In addition, other physicians will be able to monitor this intervention remotely.

In our study, two Arduino platforms and two NRF24L01 wireless communication (WiFi) modules were used for remote communication and data transferring. In this wireless communication, mechanical movements are provided in robotic setup by transferring angular data to servo motors that can rotate between  $0^\circ$  and  $180^\circ$ . There are two robotic hands that provide control and are controlled in the system. There are potentiometers in the joint parts of the control hand, and servo motors in the joint parts of the controlled hand. The movement angles of the motors are limited in the range of  $20^\circ$  to  $160^\circ$ . With the movement of the control hand by the user, the movement of the servo motors in the other hand is provided by WiFi, depending on resistance changes of the potentiometers. Thus, a simple experimental medical operation was performed remotely with robotic hands. In our experiment, cutting and removing objects from a banana was performed as a simulation of removing a bullet from a human body.

In the future, medical operations for emergency cases will be carried out by more than one physician in a remotely controlled manner. Thus, the death rates caused by delay in emergency cases will be reduced.

**Keywords:** Robotic Hand, Wireless Communication, Medical Operation

**MİR-149 T>C VE MİR-196A2 C>T POLİMORFİZMLERİ İLE KOLOREKTAL  
KANSER RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

INVESTIGATION OF ASSOCIATION BETWEEN MIR-149 T>C AND MIR-196A2 C>T  
POLYMORPHISMS AND COLORECTAL CANCER RISK

**Bayram Bayramov**

AMEA Genetik Kaynaklar Enstitüsü, İnsan Genetiği Laboratuvarı, Bakü, Azerbaycan  
ORCID: 0000-0002-5176-2174  
(Sorumlu Yazar)

**Nuru Bayramov**

Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Cerrahi Hastalıklar Bölümü, Bakü, Azerbaycan  
ORCID: 0000-0001-6958-5412

**Şelale Abdulrahimli**

AMEA Genetik Kaynaklar Enstitüsü, İnsan Genetiği Laboratuvarı, Bakü, Azerbaycan  
ORCID: 0000-0003-0429-8943

**Hazi Aslanov**

Topcubaşov adına Bilimsel Cerrahi Merkezi, Cerrahi Bölümü, Bakü, Azerbaycan  
ORCID: 0000-0001-6566-4041

**ÖZET**

**Giriş.** Son dönemlerde yapılan çalışmalar mikro RNA'ların (miRNA'lar) kolorektal kanser dahil kanser hastalıklarında önemli rola sahip olduklarını göstermektedir. miRNA'lar, yeni biyobelirteçlerin tanımlanması, kanserin erken teşhisi, 'kişiselleştirilmiş' tedavinin seçimi ve hastalığın prognozu için kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı, kolorektal kanser tanısı konulan hastalarda miR-149 T>C ve miR-196A2 C>T gen polimorfizimlerinin kanser riski üzerindeki ilişkisinin araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metod.** Çalışmaya 120 hasta ve 125 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrollerden alınan venoz kan örneklerinden DNA ekstraksiyonu gerçekleştirildi. Polimorfizimler PCR-RFLP yöntemleriyle %2-lik aqaroz gelde belirlendi.

**Bulgular.** mir-149 geninin TT, TC ve CC genotiplerinin sıklığı hastalarda %44.2, %32.5 ve %23.3, sağlıklı kontrollerde ise sırasıyla %39.2, %44 ve %16.8 idi. TC (OR=0.66; 95%CI=0.37-1.15; P=0.142) ve CC (OR=1.23; 95%CI=0.62-2.45; P=0.550) genotipleri ile kolorektal kanser riski arasında istatistik olarak ilişki belirlenmedi. Bunun yanı sıra, kadın hastalarda heterozigot TC (OR=0.43; 95%CI=0.19-1.01; **P=0.048**) hastalık riskinin azalmasıyla ilişkili bulundu. mir-196A2 geninin genotip dağılımı hastalarda %26.7 CC, %40.8 CT ve %32.5 TT, kontrollerde ise sırasıyla %24, %38.4 ve %37.6 olarak belirlendi. Heterozigot CT ve mutant homozigot TT genotipleriyle kolorektal kanser arasında anlamlı ilişki bulunamadı (P>0.05). Benzer şekilde, kadınlar arasında, miR-196a2 geninin TT genotipi (OR=0.34 ; 95%CI=0,12-0,98; **P=0,045**) kolorektal kanserin azalma riskiyle ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamız, özellikle kadın hastalar arasında miR-146a ve miR-196a polimorfizimlerinin kolorektal kanser duyarlılığında önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar sağlar.

**Anahtar kelimeler:** Kolorektal kanser, miR-149, miR-196a, Polimorfizm, PCR-RFLP

## Abstract

**Introduction:** Recent studies indicated that micro RNAs (miRNAs) have an important role in cancer diseases, including colorectal cancer. miRNAs can be used for identification of new biomarkers, early detection of cancer, selection of 'personalized' treatment and prognosis of disease. The aim of this study is to investigate the relationship between miR-149 T>C and miR-196A2 C>T gene polymorphisms on cancer risk in patients diagnosed with colorectal cancer.

**Materials and methods:** 120 patients diagnosed with cancer and 125 healthy individuals were included in the study. DNA extraction was performed from venous blood samples from patients and controls. Polymorphisms were determined in 2% agarose gel by PCR-RFLP methods.

**Results:** The frequency of TT, TC, and CC genotypes of the mir-149 gene was 44.2%, 32.5%, and 23.3% in patients, and 39.2%, 44%, and 16.8% in healthy controls, respectively. No statistical correlation was found between TC (OR=0.66; 95%CI=0.37-1.15; P=0.142) and CC (OR=1.23; 95%CI=0.62-2.45; P=0.550) genotypes and colorectal cancer. In addition, heterozygous TC (OR=0.43; 95%CI=0.19-1.01; **P=0.048**) was associated with reduced disease risk among women. The genotype distribution of the mir-196a2 gene was determined as 26.7% CC, 40.8% CT and 32.5% TT in patients, and 24%, 38.4% and 37.6% in healthy controls, respectively. No significant association was found between heterozygous CT and mutant homozygous TT genotypes and colorectal cancer (P >0.05). Similarly, among women, the TT genotype of the miR-196a2 gene (OR=0.34 ; 95%CI=0.12-0.98; P=0.045) was associated with a reduced risk of colorectal cancer.

**Conclusion:** Our study provides evidence that miR-146a and miR-196a polymorphisms may play an important role in colorectal cancer susceptibility, especially among female patients.

**Keywords:** Colorectal cancer, miR-149, miR-196a, Polymorphism, PCR-RFLP

İLTİHABİ BAĞIRSAQ XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ *NQO1* GENİNİN C609T  
POLİMORFİZMİNİN TƏDQIQI

STUDY OF C609T POLYMORPHISM OF *NQO1* GENE IN INFLAMMATORY BOWEL  
DISEASES

**Gülər İsmayılova**

(Məsul müəllif)

AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

ORCID: 0000-0001-7631-7221

**Bayram Bayramov**

AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

ORCID: 0000-0002-5176-2174

**Nuru Bayramov**

Azərbaycan Tibb Universiteti, Cərrahi Xəstəliklər Kafedrası, Bakı, Azərbaycan

ORCID: 0000-0001-6958-5412

**Şəlalə Abdurəhimli**

AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

ORCID: 0000-0003-0429-8943

**Hazi Aslanov**

M. Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzi, Cərrahiyyə şöbəsi, Bakı, Azərbaycan

ORCID: 0000-0001-6566-4041

**Giriş.** İltihabi bağırsağ xəstəliyi, kompleks bir genetik xəstəlik olub, çoxsaylı genetik və ətraf mühit dəyişikliklərinin təsiri ilə immun-mikrobiom əlaqəsinin pozulması ilə meydana çıxan xəstəlikdir. İltihabi bağırsağ xəstəliklərinin dəqiq etiologiyası məlum deyil, mövcud nəticələr xəstəliyin səbəbinin immun sisteminin bağırsağ florasına qarşı davamlı və nizamsız cavab reaksiyası üzərində dayanır. Kron və ulserativ kolit iltihabi bağırsağ xəstəliklərinə aid olub həzm kanalının xroniki, təkrarlanan və ya davamlı aktiv xəstəlikləridir. Kron xəstəliyinə ən çox nazik bağırsağın sonunda yoğun bağırsağın başlanğıcında rast gəlinir. Xəstəlik zamanı iltihablaşma bağırsağ divarının bütün qatlarına keçə bilər. Ulserativ kolit yoğun və düz bağırsağı əhatə edir və iltihab yalnız bağırsağ qişasının daxili qatında baş verir. Kolit xəstəliyi adətən rektumdan və yoğun bağırsağın distal sahələrindən başlayır, lakin, proksimala qədər davam edərək bütün kolonu əhatə edə bilər. Tədqim olunan tədqiqat işində Azərbaycanda iltihabi bağırsağ xəstələrində *NQO1* geninin C609T polimorfizmi öyrənilmiş, xəstəliklə allel və genotip tezlikləri arasındakı risk hesablanaraq təyin edilmişdir.

**Material və Metod.** Tədqiqat işi 47 ulserativ kolit, 21 Kron və 50 nəzarət qrupu olmaqla ümumilikdə 3 qrup üzərində aparılmışdır. 68 xəstədən və kontrol qrupundan götürülmüş venoz qan nümunələrindən “Solving out” metodu ilə DNT ekstraksiya olunmuşdur. Nəticələr PCR-RFLP metodları ilə 2%-li aqaroz gəldə görüntülənmişdir.

**Nəticə.** Nəticələrin təhlili göstərmişdir ki, Ulserativ kolit xəstələrində CC, CT, TT genotiplərinin tezliyi müvafiq olaraq 66%, 30% və 4%, Kron xəstələrinə aid nümunələrdə müvafiq olaraq CC 76%, CT 24%, TT genotipinə isə rast gəlinməmişdir. Nəzarət qrupunda isə bu nisbət isə 70% CC, 28% CT və 2% TT aşkar edilmişdir. CT (OR=1,13; 95%CI=0,47-2,7; P=0,788) və TT (OR=2,23; 95%CI=0,19-26,1; P=0,603) genotipləri ilə ulserativ kolit xəstəliyi arasında pozitiv asossiasiya aşkar olunmadı. Kron xəstəliyində heteroziqot CT (OR=0,78; 95%CI=0,24-2,54; P=0,681) genotipi ilə xəstəlik arasında hər hansı assosiasiya aşkar olunmamışdır.



**Müzakirə.** Tədqiqat işində *NQO1* geninin heteroziqot CT və homoziqot TT genotipləri ilə iltihabi bağırsaq xəstəlikləri arasında statistik əsərlilik aşkar olunmadı. Tədqiqat işi daha böyük tədqiqat qruplarında təkrarlana bilər.

**Açar sözlər:** İltihabi bağırsaq xəstəlikləri, Kron, Kolit, PCR-RFLP, Polimorfizm

### Abstract

**Introduction.** Inflammatory bowel disease is a complex genetic disease caused by a violation of the immune-microbiome relationship according to numerous genetic and environmental changes. The exact etiology of inflammatory bowel disease is unknown, but the recent results are based on the persistent and irregular response of the immune system to the intestinal flora of the cause of the disease. Crohn's and ulcerative colitis are chronic, recurrent, or persistent active diseases of the gastrointestinal tract. Crohn's disease occurs at the end of the small intestine and the beginning of the large intestine. During the disease, inflammation can spread to all layers of the intestinal wall. Ulcerative colitis covers the large and small intestine, and inflammation occurs only in the inner layer of the intestinal mucosa. Colitis usually begins in the rectum and distal areas of the large intestine, but can extend to the proximal and cover the entire colon. In the present study, the C609T polymorphism of the *NQO1* gene in patients with inflammatory bowel disease in Azerbaijan, determined the risk between the disease and the allele and genotype frequencies.

**Material and Method.** The study was conducted on a total of 3 groups, including 47 ulcerative colitis, 21 Crohn's disease, and 50 control groups. DNA was extracted from venous blood samples which were taken from 68 patients and the control group using the Solting out method. The results were visualized in 2% agarose gel by PCR-RFLP methods.

**Results.** Analysis of the results showed that the frequency of CC, CT, TT genotypes in patients with ulcerative colitis was 66%, 30% and 4%, respectively, and in the samples of Crohn's patients, CC 76%, CT 24% and TT genotype were not found, respectively. In the control group, this ratio was found 70% CC, 28% CT and 2% TT. Positive association was not found between ulcerative colitis and genotypes CT (OR = 1.13; 95% CI = 0.47-2.7; P = 0.788) and TT (OR = 2.23; 95% CI = 0.19-26.1; P = 0.603). No association between heterozygous CT (OR = 0.78; 95% CI = 0.24-2.54; P = 0.681) genotype and disease was found in Crohn's disease.

**Discussion.** The study did not find a statistical relationship between the heterozygous CT and homozygous TT genotypes of the *NQO1* gene and inflammatory bowel disease. The result of this experiment can be repeated in larger research groups.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative Colitis, PCR-RFLP, Polymorphism.

**AKUT AYAK BİLEĞİ YARALANMALI BİREYLERDE DENGE VE  
FONKSİYONUN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF BALANCE AND FUNCTION IN INDIVIDUALS WITH  
ACUTE ANKLE INJURY**

**Mert İLHAN**

Arş. Gör., Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ortez ve Protez Bölümü,  
İstanbul,

ORCID ID: 0000-0001-7982-5694

**Fatih ERBAHÇECİ**

Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara,

ORCID ID: 0000-0002-7806-8166

**Nilgün BEK**

Prof. Dr., Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve  
Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, ORCID ID: 0000-0002-2243-5828

**Ahmet Güray BATMAZ**

Op. Dr., Memorial Ataşehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul,

ORCID ID: 0000-0001-9283-582X

**Amaç:** Akut ayak bileği yaralanması geçirmiş bireylerde fonksiyonel durumun ve dinamik denge performansının incelenmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma için gerekli izinler alındıktan sonra Memorial Ataşehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü'ne Mart 2020- Şubat 2021 tarihleri arasında akut ayak bileği yaralanması şikayeti ile başvuran 26 birey çalışma grubuna dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise, benzer demografik özelliklere sahip 26 sağlıklı birey basit rastgele yöntemle çalışmaya dahil edildi ve toplamda 52 birey ile sonlandırıldı. Hastalar yaralanmayı takip eden 4. haftada ilk değerlendirmeye alındı ve 8. haftada değerlendirmeler tekrarlandı. Kontrol grubuna aynı test ve değerlendirmeler tek seferde yapıldı. Katılımcıların demografik özellikleri Tanıtıcı Özellikler Bilgi Formu, dinamik dengeleri Star Excursion Balance Test (SEBT) ve fonksiyonel durumları AOFAS Ayak Bileği ve Arka Ayak Ölçeği kullanılarak ölçüldü. Veriler, tanımlayıcı istatistikler, Varyans analizi (ANOVA), t testi ve Pearson Korelasyon Analizi kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yapılan ilk ölçümde çalışma grubunun her yöne dinamik denge uzanma mesafeleri sağlıklı olgulardan farklı bulundu ( $p<0,05$ ). Çalışma grubunda yer alan hastaların 6 yöne SEBT testi uzanma mesafesi ortalamaları ikinci ölçümlerinde artış gösterdi ( $p<0,05$ ). 8 hafta sonunda çalışma grubu ile kontrol grubu arasında posterior yöne uzanma mesafesi ortalama değeri

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $p<0,05$ ). Çalışma grubunda yer alan bireylerin AOFAS toplam skoru ilk ve son ölçümleri ortalama değerleri ile kontrol grubunda yer alan katılımcıların ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,01$ ).

**Sonuç:** Araştırma sonucunda akut ayak bileği yaralanması geçiren bireylerin yaralanmayı takip eden 4 ve 8. haftalarda sağlıklı olgulara göre fonksiyonel durum ve dinamik denge yetersizlikleri gösterdiği bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Ayak bileği yaralanması, denge, fonksiyon, postüral kontrol

## ABSTRACT

**Purpose:** The study was carried out to examine the functional status and dynamic balance performance of individuals with an acute ankle injury and to compare them with healthy individuals.

**Materials and Methods:** After obtaining the necessary permissions for the study, 26 individuals who applied to Memorial Ataşehir Hospital, Orthopedics and Traumatology Department with the complaint of acute ankle injury between March 2020 and February 2021 were included in the study group. As the control group, 26 healthy individuals with similar demographic characteristics were included in the study by simple random method and ended with a total of 52 individuals. The patients were evaluated for the first time in the 4th week following the injury and the evaluations were repeated in the 8th week. The same tests and evaluations were applied to the control group in one go. The demographic characteristics of the participants were measured using the Introductory Information Form, their dynamic balance was measured using the Star Excursion Balance Test (SEBT), and their functional status was measured using the AOFAS Ankle and Hind Foot Scale. Data were evaluated using descriptive statistics, Analysis of Variance (ANOVA), t-test and Pearson Correlation Analysis.

**Results:** In the first measurement, the dynamic balance reach distances of the patient group in all directions were different from the healthy subjects ( $p<0.05$ ). In the study group the mean of reaching in 6 directions of SEBT improved ( $p<0.05$ ). At the end of 8 weeks, there was a statistically significant difference between the mean value of reaching posteriorly between the patient group and healthy subjects ( $p<0.05$ ). A statistically significant difference was found

between the mean values of the first and last measurements of the AOFAS total score of the individuals in the patient group and the mean values of the participants in the control group ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** As a result of the research, it was found that individuals with acute ankle injury showed functional status and dynamic balance deficiencies compared to healthy subjects in the 4th and 8th weeks following the injury.

**Keywords:** Ankle injury, balance, function, postural control

**COVID-19 PANDEMİSİNDE BİREYLERİN AĞIZ SAĞLIĞI ETKİ PROFİLİ İLE  
ALGILANAN STRESS DEĞERLERİ  
ORAL HEALTH İMPACT PROFILE AND PERCEIVED STRESS OF İNDİVİDUALS  
DURING THE COVID-19 PANDEMİC**

**Didem ÖZKAL EMİNOĞLU**

Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID : 0000-0001-9406-3368

**ÖZET**

**Amaç:** Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkan, hızla dünya çapında 350.000'den fazla insanı enfekte eden ve 16.000'den fazla ölüme neden olan COVID-19 hastalığını bir pandemi olarak ilan etmiştir. Pandemiye bağlı ani yaşam tarzı değişiklikleri bireylerin psikolojik, fiziksel ve ağız sağlığını olumsuz şekilde etkilemiştir. Bu araştırmanın amacı, COVID-19 pandemisi döneminde bireylerin ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesini ve stres düzeylerini değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine başvuran 1531 hasta sosyodemografik veri formu, "Ağız Sağlığı Etki Profili-14 (OHIP-14)" ve "Algılanan Stres Ölçeği-10 (ASÖ-10)"dan oluşan çevrimiçi anket formunu doldurmuştur. Veriler SPSS 20.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Kişilerin OHIP-14 ve ASÖ-10 puan ortalamaları  $8,93 \pm 7,18$  ve  $17,12 \pm 7,14$  olarak bulunmuştur. Coğrafi konum, eğitim durumu, kronik hastalık varlığı ve ara yüz fırçalarının kullanımı gibi değişkenler, bireyler arasında ölçülen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır. Yaş; OHIP-14 skorunu etkilemezken, ASÖ-10 skoru ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır. ASÖ-10 skoru özellikle 18-24 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Cinsiyet ve medeni durum OHIP-14 skorunu etkilemese de; ASÖ-10 ortalama değeri kadınlarda ve bekâr bireylerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sigara içme durumu ve diş fırçalama sıklığı gruplar arasında ASÖ-10 skorunu etkilememiştir; ancak günde iki kez dişlerini fırçalayanların ve sigara içmeyenlerin OHIP-14 skoru istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

**Sonuç:** Pandemi döneminin beraberinde getirdiği olumsuzluklarla mücadele eden bireylere sunulacak eğitim ve hizmetler sayesinde ağız ve diş sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesini iyileştirecek ve stresle başa çıkmayı kolaylaştıracak stratejiler oluşturulabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağız Sağlığı Etki Profili, COVID-19, Diş Hekimliği, Periodontoloji, Stres

**ABSTRACT**

**Aim:** The World Health Organization (WHO) has declared the COVID-19 disease, which emerged in China in December 2019, rapidly infecting more than 350,000 people worldwide and causing more than 16,000 deaths, as a pandemic. Sudden lifestyle changes due to the pandemic negatively affected the psychological, physical and oral health of the individuals. The aim of the present survey is to evaluate oral health-related quality of life and stress status of individuals during the COVID-19 pandemic.

**Materials and methods:** 1531 patients who referred to periodontology clinic of faculty of dentistry have filled an online survey questionnaire which is consisted of sociodemographic

data form, “Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14)” and “Perceived Stress Scale-10 (PSS-10)” forms. The data were analyzed using the SPSS 20.0 package program.

Results: OHIP-14 and PSS-10 average score of individuals were found  $8,93 \pm 7,18$  and  $17,12 \pm 7,14$ . Variables as geographic location, educational status, presence of a chronic disease, and use of interdental brushes did not cause a statistically significant difference in the parameters measured between individuals. While age did not affect the OHIP-14 score, PSS-10 score decreased with advancing age. In addition, PSS-10 mean score was statistically significantly higher especially in the 18-24 age group. Though gender and marital status did not affect OHIP-14 score, PSS-10 score was found to be significantly higher in women and in single individuals. Smoking status and tooth brushing habit did not affect PSS-10 score between groups, however, OHIP-14 score of individuals who brush their teeth twice a day and non-smokers were found to be relatively lower.

Conclusion: It may be possible to improve the quality of life related to oral / dental health and to create strategies to cope with stress with the education and services to be offered to individuals who are struggling with the negativities brought about by the pandemic period.

**Keywords:** COVID-19, Dentistry, Oral Health Impact Profile, Periodontology, Stress

## YETİŞKİN BİREYLERİN SAĞLIK OKURYAZARLIĞI VE COVID-19 AŞISINA YÖNELİK TUTUMLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

DETERMINATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HEALTH LITERACY AND THE ATTITUDES TOWARDS THE COVID-19 VACCINE IN ADULT INDIVIDUALS

**Dr. Öğr. Üyesi Uğur DOĞAN**

Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Yusuf Şerefoğlu Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

**ORCID NO:** 0000-0002-6572-956X

### ÖZET

COVID-19 pandemisi tüm dünyadaki insanları ve toplumları olumsuz olarak etkilemiş durumdadır. Hastalığın olumsuz etkilerinin ve mortalitenin azaltılabilmesi için geliştirilmiş olan çeşitli aşıların kullanımı tavsiye edilmektedir. Ancak toplumda aşı ile ilgili olumsuz tutuma sahip bireylerin varlığı aşılama çalışmalarının istenen hız ve miktarda yapılamamasına neden olmaktadır. Bireylerin aşı ile ilgili tutumlarının belirlenmesinde çeşitli faktörler etkili olabilmektedir. Bireylerin kendi sağlıkları ile ilgili sahip oldukları tutumların yönünün belirlenmesinde sağlık okuryazarlığı seviyesinin etkili olduğu bilinmektedir. Bu araştırmada yetişkin bireylerin sağlık okuryazarlığı ve COVID-19 aşısına yönelik tutumları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Tanımlayıcı ve kesitsel bu araştırma gönüllü, okur-yazar ve 18 yaş ya da üzerinde olan bireylerle yürütüldü (N=210). Veriler bireysel bilgi formu, “COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği (AYTÖ)” (2 alt boyutlu) ve “Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği (SOÖ)” (4 alt boyutlu) kullanılarak online olarak toplandı. Elde edilen veriler SPSS 20.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, tek yönlü ANOVA ve bağımsız t-test kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak belirlendi.

Katılımcıların %69.5’inin kadın, %87.1’inin yükseköğretim mezunu, %70.5’inin herhangi bir işte çalışmadığı, yaş ortalamalarının  $25.32\pm 8.15$  ve son 1 yılda hastaneye başvuru sayılarının  $4.20\pm 4.73$  olduğu belirlendi. Kadınların SOÖ puanının ve herhangi bir işte çalışmayanların AYTÖ puanlarının yüksek olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ). Katılımcıların yaşları ve son 1 yılda hastaneye başvuru sayıları ile bazı ölçek alt boyut puanları arasında ilişki olduğu bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca SOÖ ve AYTÖ’nün bazı alt boyut puanları arasında da ilişki olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ).

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde yetişkin bireylerin sağlık okuryazarlığındaki artış ile COVID-19 aşısına yönelik tutumun iyileştirilebileceği düşünülmektedir. Buna göre toplum genelinde sağlık okuryazarlığını arttıracak etkinlikler planlanarak daha yüksek toplumsal aşılama seviyelerine ulaşılması mümkün olabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; Sağlık okuryazarlığı; Aşı tutumu



## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has adversely affected people and societies all over the world. It is recommended to use various vaccines developed to reduce the negative effects of the disease and mortality. However, the presence of individuals who have a negative attitude towards vaccination in the society causes vaccination studies to be carried out at the desired speed and amount. Various factors may be effective in determining the attitudes of individuals about vaccination. It is known that the level of health literacy is effective in determining the direction of the attitudes of individuals about their own health. In this study, it was aimed to determine the relationship between the health literacy of adults and their attitudes towards the COVID-19 vaccine.

This descriptive and cross-sectional study was conducted with volunteers, literate individuals aged 18 years or older (N=210). Data were collected online using the individual information form, "Attitudes Towards COVID-19 Vaccine Scale (ATV-COVID-19)" (2 sub-dimensions) and "Health Literacy Scale (HLS)" (4 sub-dimensions). The obtained data were evaluated using the SPSS 20.0 program. Number, percentage, mean, standard deviation, one-way ANOVA and independent t-test were used to evaluate the data. The relationship between numerical variables was examined with the Pearson correlation test. Statistical significance level was determined as  $p < 0.05$ .

It was determined that 69.5% of the participants were women, 87.1% were higher education graduates, 70.5% were not working in any job, their mean age was  $25.32 \pm 8.15$  and the number of hospital admissions in the last 1 year was  $4.20 \pm 4.73$ . It was determined that the ATV-COVID-19 scores of women and those who do not work in any job were higher ( $p < 0.05$ ). It was found that there was a correlation between the age of the participants and the number of hospital admissions in the last 1 year and some scale sub-dimension scores ( $p < 0.05$ ). In addition, it was determined that there was a relationship between HLS and some sub-dimension scores of ATV-COVID-19 ( $p < 0.05$ ).

When the data obtained are evaluated, it is thought that the attitude towards the COVID-19 vaccine can be improved with the increase in the health literacy of adult individuals. Accordingly, it will be possible to reach higher social vaccination levels by planning activities that will increase health literacy throughout the society.

**Keywords:** COVID-19; Health literacy; Vaccination attitude

## AUTİZM SPEKTR POZUNTUSUNUN MOLEKULAR PATOGENEZİNƏ BAXIŞ

### AN OVERVIEW OF THE MOLECULAR PATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS

**Zeynəb Məmmədova**

(Məsul müəllif)

AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

ORCID: 0000-0001-8133-4253

**Şəlalə Abdurəhimli**

AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

ORCID: 0000-0003-0429-8943

Autizm erkən yaş dövrlərindən başlayaraq sosial münasibətlər və ünsiyyət sferasında problemlərin olması ilə özünü göstərən ümumi inkişaf problemidir. Autizmin əlamətləri əsasən iki yaşından etibarən özünü göstərməyə başlayır, lakin autizm diaqnozu üç yaşından etibarən qoyulur. Praktika göstərir ki, Autizm və Autistik Pozuntularından əziyyət çəkən uşaqların 30-40%-də xəstəliyin yaranması səbəblərini müəyyən etmək olmur. Uşaq autizminin (UA) mənşəyini izah etmək üçün müxtəlif nəzəriyyələr irəli sürülür. Son zamanlarda bu xəstəliyə genetik faktorların yol açdığına və araşdırmaların bu istiqamətdə aparılmasına üstünlük verilir.

Autizmdə genetik faktorların rolu bir sıra tədqiqatlar əsasında aparılmışdır. Bu tədqiqatlara misal əkizlər üzərində aparılmış tədqiqatları göstərmək olar. Monoziqot əkizlər (MZ) və diziqot əkizlərdə (DZ) xəstəliyin konkordans faizinin çox böyük fərqlilik göstərməsi, o cümlədən bacı-qardaşda xəstəliyin olma riski digər insanlara nəzərən yüksək olması bu xəstəliyin etiologiyasında genetik faktorların olduğunu sübut etmişdir. Məlum olduğu kimi monoziqot əkizlər (MZ) genlərin hamısını, diziqot əkizlər isə (DZ) genlərin yarısını paylaşır. MZ-də konkordans faizinin 100 faiz olması xəstəliyin tamamilə genetik bir xəstəlik olduğunu göstərən bir faktordur. Aparılmış tədqiqatlarda MZ və DZ-larda konkordans faizi fərqlilik göstərmişdir. Autizmdə MZ-lərdə konkordans faizinin 100 olmaması, eyni zamanda MZ konkordans faizinin DZ-lara nisbətən yüksək olması bu xəstəliyin etiologiyasında həm irsi, həm də ekoloji faktorların olduğunu göstərmişdir. Bu araşdırmaların nəticəsi göstərmişdir ki, autizm multifaktoral bir xəstəlikdir. Heteroziqot, germline, *de novo* mutasiya tədqiqatlarına əsaslanaraq autizmlə əlaqəli 100-dən çox gen və gen bölgələri aşkarlanmışdır. Bu dəyişmələrin ölçüsü tək nukleotid polimorfizmdən tutmuş milyona qədər olan kopya say dəyişmələrinə (CNVs) qədər olur. Dünya populyasiyasını nəzərə alqda *de novo* mutasiyalar autizm yaranmasında iştirakı daha azdır (~3%).

Ümumi olaraq autizmlə bağlı genetik dəyişikliklər 3 qrup altında tədqiq edilir:

1. Müxtəlif xromosom anomaliyaları (5%)
2. Genlərdəki bəzi kopya say dəyişikləri (10-20%)
3. Klinik əlamətlər daxilində autizm simptomlarının yer aldığı və tək gen mutasiyalarının səbəb olduğu genetik sindromlar (5%)

Autistik xəstələrin 3%-də xromosomal anomaliyalara rast gəlinmişdir. Xüsusilə 15-ci xromosom anomaliyaları ən çox rast gəlinən anomaliyalardır. 15-ci xromosom anomaliyası

aşkar edilən autistik xəstələrin çoxunda əqli gerilik və epilepsiyaya da rast gəlinir. Ən çox görülən anomaliya 15q11-13 bölgəsində baş verən interstisyal dublikasiya və delesiyadır. Autizmin patogenezinə neuropeptid, neurotransmitter, neyrotropin, snaptik plastiklik və neyroimmunitet ilə əlaqəli genlərin böyük rol oynadığı düşünülməkdədir. 2q13.3 və Xp22.3 delesiyalarındakı minimum kritik xromosomal bölgələrin müəyyən edilməsi zamanı autizmlə əlaqəli olaraq *SHANK* və *NLGN4* genlərində mutasiya olduğu müəyyən edilmişdir. **Açar sözlər:** Autizm, Gen, Xromosom, Polimorfizm

## Abstract

Autism is a common developmental disorder characterized by problems in social relationships and communication from an early age. Symptoms of autism usually begin to appear at the age of two, but autism is diagnosed at the age of three. Practice shows that it is impossible to determine the causes of the disease in 30-40% of children with autism and autistic disorders. Various theories have been proposed to explain the origin of autism. Recently, the disease is caused by genetic factors, and research in this area is preferred.

The role of genetic factors in autism has been based on several studies. Examples of these studies are studies on twins. The fact that the concordance rate of the disease in monozygotic twins (MZ) and dizygotic twins (DZ) is very different, as well as the high risk of disease in siblings compared to other people, proves the presence of genetic factors in the etiology of this disease. As is well known, monozygotic twins (MZ) share all genes, while dizygotic twins (DZ) share half of the genes. The fact that the concordance rate in MZ is 100% is a factor indicating that the disease is completely genetic. Studies have shown a difference in the percentage of concordance in MZ and DZ. The absence of 100 percent concordance in MZ in autism, as well as the high percentage of concordance in MZ compared to DZ, showed that there are both hereditary and environmental factors in the etiology of this disease. The results of these studies have shown that autism is a multifactorial disease. Based on heterozygous, germline, and de-novo mutation studies, more than 100 genes and gene regions associated with autism have been identified. These changes range in size from single nucleotide polymorphisms to millions of base-like copy number variations (CNVs). Considering the world population, de novo mutations are less involved in the development of autism (~ 3%).

In general, genetic changes associated with autism are studied under 3 groups:

1. Various chromosomal abnormalities (5%)
2. Some copy number variations in genes (10-20%)
3. Genetic syndromes with autism symptoms and caused by single-gene mutations (5%)

Chromosomal abnormalities were found in 3% of autistic patients. In particular, abnormalities of chromosome 15 are the most common. Mental retardation and epilepsy are also found in most autistic patients with abnormalities in chromosome 15. The most common anomalies are interstitial duplication and deletion in the region 15q11-13. Genes associated

with neuropeptides, neurotransmitters, neurotrophins, synaptic plasticity, and neuroimmune are thought to play a major role in the pathogenesis of autism. Mutations in the SHANK and NLGN4 genes are associated with autism during the determination of the minimum critical chromosomal regions in 2q13.3 and Xp22.3 deletions.

**Keywords:** Autism, Gene, Chromosome, Polymorphism

**ERKEK MEME LEZYONLARININ PATOLOJİSİ: VAKA SERİSİ VE LİTERATÜR  
TARAMA**  
PATHOLOGY OF MALE BREAST LESIONS: CASE SERIES AND LITERATURE  
REVIEW

**İrem BİGAT**

Yüksek Lisans Öğrencisi, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,  
Biyomedikal Mühendisliği, ORCID: 0000-0003-0067-1675  
(Sorumlu Yazar)

**Pınar CELEPLİ**

Uzman Doktor, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü,  
ORCID: 0000-0001-7643-6263

**Salih CELEPLİ**

Uzman Doktor, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi,  
ORCID: 0000-0002-3596-7938

**ÖZET**

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserdir. Erkek meme kanserleri nadir görülür ve tüm meme kanserlerinin %1'den azını oluşturur. Nadir olması nedeniyle çok az çalışma vardır ve spesifik erkek standart protokolü yapılamamıştır. Erkek meme kanserleri ile ilgili güncel tedavi yaklaşımı ve prognostik faktörler meme kanserli kadınlara yapılan çalışmalardan çıkarılmıştır. Erkeklerde meme kanserleri daha ileri yaşta ve tanı anında ileri evrede saptanmaktadır. Bu çalışmada amaç erkeklerde saptanan meme lezyonlarının profilini çıkarmak, kanserli olguları klinik ve patolojik olarak değerlendirmektir.

Bu çalışmada, jinekomasti ve meme karsinom vakalarını da içeren erkek meme lezyonlarını retrospektif olarak inceleyerek 5 yıllık deneyimimizi sunuyoruz.

Hastanemiz Ocak 2015-Ocak 2020 tarihleri arasında retrospektif olarak; 6 invaziv karsinom, 1 intraduktal papillom, 3 pilomatiksoma, 1 lipomatozis ve 32 jinekomasti olmak üzere toplam 43 erkek meme lezyonu tespit ettik. Malign lezyonlar 4- 8. dekadlarda görüldü. Malign lezyonlar Grade II ve Grade III olarak izlendi. Tümör boyutu en küçük 1,1cm en büyük 3,0 cm olarak tespit edildi. Her bir vakada farklı düzeyde hormon reseptör ekspresyonu izlendi.

Erkek meme tümörleri sıklıkla jinekomasti gibi benign hastalıklar ile karışabildiği için, hasta ve hekimler tarafından göz ardı edilebilir. Bu yüzden tanı konduğu anda ileri evreye ulaşan meme tümörleri ile karşımıza çıkabildiği için daha dikkatli yaklaşım gerekmektedir.

Erkeklerde tespit edilen lezyonların çoğu benign olmasına karşın ileri yaşta memede ele gelen kitle varlığında malignite ön planda düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Erkek Meme Karsinomu, Erkek Meme Lezyonları, Hormon Profili

## **ABSTRACT**

Breast cancer is the most common cancer that causes death in women. Male breast cancers are rare and make up less than 1% of all breast cancers. Therefore, there are very few studies and no specific male standard protocol has been made. The current treatment approach and prognostic factors for male breast cancers have been removed from studies on women with breast cancer. In men, breast cancers are detected at an advanced age and at an advanced stage. Purpose of this study is to profile breast lesions detected in men and to evaluate cancer cases clinically and pathologically.

We present our 5-year experience by retrospectively examining male breast lesions including cases of gynecomastia and breast carcinoma.

Retrospectively between January 2015-January 2020 in our hospital; we detected 43 male breast lesions, including 6 invasive carcinomas, 1 intraductal papilloma, 3 pilomatrixoma, 1 lipomatosis and 32 gynecomastia. Malignant lesions were seen in the 4-8th decades. Malignant lesions were Grade II and Grade III. Tumour size was determined as the smallest 1.1 cm and the largest 3.0 cm. Different levels of hormone receptor expression were observed in each case.

Since male breast tumours can often be confused with benign diseases, they can be ignored. Therefore, a more careful approach is required since it can be encountered with breast tumours that reach advanced stage during diagnosis. Although most of the lesions detected in men are benign, malignancy should be considered at the forefront in the presence of a mass in the breast at an advanced age.

**Keywords:** Male Breast Carcinoma, Male Breast Lesions, Hormone Profile

## THE MANAGEMENT OF ACUTE GASTRODUODENAL HEMORRHAGE

P.H.Najafgulyeva

II Department of Surgical Diseases of AMU

**Introduction.** The solution of the problem of effective treatment of gastroduodenal hemorrhage of ulcer origin remains a topical issue in modern surgery. At present, the incidence of gastroduodenal hemorrhage remains high at 7.4-16% and lethality at 13-15%. Such a high percentage requires new research in the treatment and prevention of gastroduodenal hemorrhage.

**The aim of the study** is to improve the results by improving the complex treatment and prevention of gastroduodenal hemorrhage of ulcer origin.

**Materials and methods:** During 2013-2019, 375 patients diagnosed with gastroduodenal hemorrhage of ulcer origin were under our supervision at the City Clinical Hospital No. 5. Of the patients, 90 were women and 285 were men. The age range of patients was 20-80. Bleeding from gastric ulcer in 97 patients, bleeding from 12-finger intestinal ulcer in 278 patients. In these patients, the diagnosis was made by emergency fibroesophageal gastroduodenoscopy, hemostatic in the complex treatment of patients (aminocaproic acid 100ml x 3 times intravenously, disinon 2ml x 4 times intramuscularly, transamine 5ml x 2 times intravenously, kleston 5ml x 2 times histamine, H-histamine H) blockers - ranitidine 50 mg x 3 times, kvamatel 20 mg x 2 times or proton pump inhibitor (pantoprazole - 30 mg intravenously x 1 time), infusion-transfusion (erythrocyte mass, plasma, protein preparations, etc.), antihelicobacterial (clarithromycin 0.5 x 2 times, amoxicillin 1.0 x 2 times) treatment was used.

**Conclusion:** In the majority of patients receiving the above treatment regimen, the acute period was eliminated, the bleeding was stopped quickly. 15 patients underwent endoscopic hemostasis (coagulation + sclerotherapy) due to continued bleeding and ineffectiveness of conservative treatments. Due to the continuing bleeding, even if endoscopic hemostasis is performed, there is a high probability of recurrence of bleeding, emergency surgery was performed. According to our observations, in the case of gastroduodenal hemorrhage, complex treatment with modern drugs is a convenient method, which allows to quickly eliminate the bleeding, to quickly stop the acute period, to discharge patients from the hospital as soon as possible. In addition to diagnosing gastroduodenal hemorrhage, the FEQDS examination also stops the bleeding by endoscopic hemostasis for therapeutic purposes, thus significantly reducing the risk of surgery.



**PEDİATRİK KARACİĞER TÜMÖRLERİ; 31 OLGULUK TEK MERKEZ  
DENEYİMİ**

PEDIATRIC LIVER TUMORS; SINGLE CENTER EXPERIENCE WITH 31 CASES

**Dr. Öğretim Üyesi Gupse TURAN**

ORCID ID: 0000-0002-4207-2833

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

**ÖZET**

**Giriş:** Karaciğer kitleleri, tüm intra-abdominal kitlelerin yaklaşık %5-6'sını oluşturur; karaciğer tümörleri çocukluk çağında oldukça nadirdir. Benign tümörler tüm çocukluk çağı karaciğer tümörlerinin üçte birini oluştururken, malign tümörler tüm çocukluk çağı malignitelerinin %1'ini oluşturur. Tümörün kesin tanısı ve tipi, histopatolojik değerlendirmeye dayanır.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda son 15 yılda, pediatrik hastalarda görülen karaciğer tümörlerinin histopatolojik özelliklerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Patoloji Anabilim Dalı arşivinden, 16 yaş altı hastalarda, 2006-2020 yıllarında tanı alan tüm karaciğer tümörü olguları çıkarıldı ve mikroskopik olarak tekrar değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 31 olguda karaciğer tümörü saptanmıştı. Bu tümörlerin %77.4'ü (24/31) maligndi. Hastaların yaşı 7 günlük – 12 yıl arasında değişmekteydi; ortalama yaş 44,3 aydı. Hastaların 17'si erkek, 14'ü kız çocuğuydu (E / K= 1,2 / 1). Hepatoblastom, bu yaş grubunda en sık görülen (n=12, %38,7) malign karaciğer tümörüydü. Ardından hepatosellüler tümörler (n=8, %25,8) gelmekteydi. Benign tümörler (n=7, %22,6) 3 olguda mezenkimal hamartom, 1 olguda hepatosellüler adenom, 1 olguda infantil hemanjiom ve 2 olguda makronodüler rejeneratif hiperplazi idi. Ayrıca 3 olguda karaciğerde nöroblastom metastazı ve 1 olguda pankreatik adenokarsinom metastazı olmak üzere toplam 4 olguda (%12,9) metastatik karaciğer tümörü mevcuttu.

**Sonuç:** Pediatrik karaciğer tümörlerinin nadir görülmeleri ve histopatolojik tanı dağılımlarının erişkinlerdekinden farklı olması nedeniyle, bu olgularda tanı güçlüğü söz konusu olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer, çocuk, pediatrik, tümör, malign, benign.

## ABSTRACT

**Introduction:** Liver masses constitute approximately 5-6% of all intra-abdominal masses; liver tumors are extremely rare in childhood. While benign tumors constitute one third of all childhood liver tumors, malignant tumors constitute 1% of all childhood malignancies. The definitive diagnosis and type of tumor is based on histopathological evaluation.

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the histopathological features of liver tumors seen in pediatric patients in the last 15 years at Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Pathology.

**Materials and Methods:** All liver tumors diagnosed between 2006-2020 in patients under 16 years of age were extracted from the archive of the Department of Pathology and reevaluated microscopically.

**Results:** Liver tumors were detected in a total of 31 cases. Of these tumors, 77.4% (24/31) were malignant. The patients' age ranged from 7 days to 12 years; the mean age was 44.3 months. Seventeen of the patients were boys and 14 were girls M / F= 1,2 / 1). Hepatoblastoma was the most common malignant liver tumor in this age group (n=12, 38.7%); followed by hepatocellular tumors (n=8, 25.8%). Benign tumors (n=7, 22.6%) were mesenchymal hamartoma in 3 cases, hepatocellular adenoma in 1 case, infantile hemangioma in 1 case, and macronodular regenerative hyperplasia in 2 cases. In addition, there were metastatic liver tumors in 4 cases (12.9%); including neuroblastoma metastases in the liver in 3 cases and pancreatic adenocarcinoma metastasis in 1 case.

**Conclusion:** Since pediatric liver tumors are rare and their histopathological features are different from adults, diagnosis may be difficult in these cases.

**Key words:** Liver, child, pediatric, tumor, malignant, benign.

## DƏMİR DEFİSİTLİ ANEMİYASI OLAN ÇOX DOĞAN QADINLARDA DƏMİR MÜBADİLƏSİNİN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

**Pərvanə İsmayıl qızı Əliyeva**

II mama-ginekologiya kafedrasının assistenti, tibb ü.f.d.

Anemiya orqanizmin fizioloji tələbatını yerinə yetirən qırmızı qan hüceyrələrinin azalması ilə baş verən bir vəziyyətidir. ÜST-nin verdiyi qərara uyğun olaraq anemiya hamilə olmayan qadınlarda 120g/l-dən az və 15 yaşdan yuxarı hamilə qadınlarda 110g/l-dən az götürülür. Anemiya qlobal cəmiyyətin sağlıq problemidir, nəticə etibarilə insan sağlamlığı üçün sosial və iqtisadi inkişafı əks etdirir. ÜST qiymətləndirməsinə görə iki milyard anemiyalı şəxsdən bir milyonu ildə dünyasını dəyişir, bunun isə 1/3-i Afrika və cənub-şərqi Asiyanın payına düşür (1). ÜST məlumatlarına əsasən əhalisi 6 milyarda çatan dünyada 2 milyard insan dəmir defisitli anemiyadan əziyyət çəkir. Bu isə bütün anemiyaların 80%-ni təşkil edir. İnkişaf etmiş ölkələrdə, Avropada və Rusiyada reproduktiv yaşlı qadınların 12%-də DDA müşahidə olunur. Dəmirin gizli defisiti həmin kateqoriyadan olan qadınların 60%-də müşahidə edilir(2).

Fizioloji olaraq hemoqlobinin konsentrasiyası hamilə qadınlarda hamiləliyin birinci və üçüncü üçaylığında 5g/l düşür. Lakin bəzi tədqiqatlarda 8 və 13g/l səviyyəsi arasında düşməsi də qeyd olunur (3). ÜST və Dünya bankının məlumatları göstərir ki, əmək qabiliyyətinin müvəqqəti itirmə səbəbi ilə 15-44 yaşlı qadınlar arasında anemiya üçüncü yerdə durur. Rusiya Federasiyası Səhiyyə Nazirliyinin 2000-ci il məlumatına əsasən 1278486 halda qan və qanyaradıcı orqanların xəstəlikləri baş vermişdir, onların 86%-ni anemiyalar təşkil edir. Əhalinin başqa qruplarında dəmir defisitli anemiya 50% və hətta 70-80% təşkil edir. Son onillikdə anemiyanın rastgəlmə tezliyinin 6 dəfə artdığı və uşağdoğma yaşı olan qadınlar, hamilələr, 12-17 yaşlı uşaqlar arasında daha çox yüksəlmişdir (4). Anemiya hamilə qadınlar arasında ciddi qlobal sağlıq problemidir. ÜST məlumatına əsasən dünyada 29% qadın reproduktiv yaşda bu xəstəlikdən əziyyət çəkir. Dəmir defisitli anemiya yüksək tezlikli rast gəlinən qida defisiti ilə yaranan pozulmadır. Ənənəvi olaraq dəmirin oral qəbulu ilə əlaqədar gastrointestinal dözümsüzlük nəticəyə müvafiq təsir edir (5).

Dəmir defisiti hamilələrdə anemiyaya səbəb olur. Anemiyanın səbəbinin müəyyən olunması zəruridir, müvafiq və effektiv müalicə idarə olunmalıdır. Əgər kifayət qədər diaqnoz, yaxud idarə olunmasa hamiləlik ərzində ana və dölə kəskin təsir edəcəkdir (6).

Anemiya qırmızı qan hüceyrələrinin və hemoqlobinin azalması ilə nəticələnən bir vəziyyət olub, əksərən orta və aşağı gəlirli ölkələrdə baş verən sağlıq problemidir və vaxtından

qabaq doğuşların, perinatal və neonatal ölümə səbəb olan böyük risk amilidir (1,7). Anemiya bunlarla yanaşı ana ölümünün baş verməsində böyük faiz təşkil edir. Anemiya dünyada reproduktiv yaşda olan yarım milyarddan artıq qadına təsir göstərir (7).

Epidemioloji cəhətdən DDA dünyanın bütün ölkələrində yayılmışdır. Ona daha çox əhalinin ətlə normal qidalanma imkanı olmayan zəif inkişaf etmiş ölkələrdə rast gəlinir. Dünya əhalisinin təxminən üçdə birində dəmir defisiti vardır. ÜST-nin məlumatlarına görə inkişaf etməkdə olan ölkələrdə DDA-nın yayılması 55-60% arasındadır, inkişaf etmiş ölkələrdə isə 18% təşkil edir. Hər il dünyada ana ölümlərinin 20-40%-i DDA ilə əlaqələndirilir. Bütövlükdə qadınlar kişilərə nisbətən bu xəstəlikdən daha çox əziyyət çəkir. DDA əsasən uşaqlarda, yeniyetmələrdə, fertil yaşda olan qadınlarda rast gəlinir (8).

Dəmir defisitli anemiya (DDA) hematoloji sindrom olub, dəmir defisiti nəticəsində hemoqlobinin sintezinin pozulması, anemiyanın və sideropeniyanın təzahürü, eləcə də orqan və toxumaların trofik pozulmasının inkişafı ilə xarakterizə olunur. Dəmir defisitli anemiya (DDA) – orqanizmdə dəmirin daxil olmasının, mənimsənilməsinin pozulması və ya patoloji itirilməsi nəticəsində hemoqlobinin miqdarının azalması ilə xarakterizə olunan patoloji vəziyyətdir.

Dəmir defisitli vəziyyətin təsnifatı xəstəliklərə 10-cu baxışın beynəlxalq təsnifatına uyğundur:

-D50- DD (asidonik, sideropenik, hipoxrom)

-D50.0 DDA xronik qanitimə ilə bağlıdır (xronik posthemorragik anemiya).

-D50. Sideropenik disfagiya (Kelli Paterson və Plamer Buncon sindromu)

-D50-8 Digər DDA

-D50-9 dəqiqləşdirilməmiş DDA(2).

ÜST ekspertləri hemoqlobinin konsentrasiyasından asılı olaraq DDA-ın təsnifatını aşağıdakı kimi qəbul etmişdir:

-Yüngül dərəcəli anemiya- hemoqlobin 100-109 q/l;

-orta dərəcəli anemiya- hemoqlobin 99-

70 q/l;

-ağır dərəcəli anemiya- hemoqlobin

69 q/l-dən aşağı(9).

Dəmir defisti vəziyyətinin inkişafının 3 ardıcıl mərhələsi ayırd edilir:

Dəmirin prelatent defisiti- dəmirin depodan sərf olunması

-zərdabda dəmirin konsentrasiyası normaldır;

-zərdabda ferritinin konsentrasiyası azalır.

Dəmirin latent defisiti- nəqli və toxuma dəmirinin səviyyəsinin azalması.

-zərdabda dəmirin konsnetrasiyası azalır;

-ümumi dəmiri birləşmə qabiliyyəti azalır.

-dəmir defsitinin toxuma əlamətləri baş verir.

Dəmir defisitli anemiya.

-hemoqlobinin, eritrositlərin azalması.

Dəmir defisitli anemiyanın səbəbi 95% hallarda dəmir defisitinin və yaxud dəmir mübadiləsinin pozulmasıdır (40%-ə qədər). Mədəniyyətin müxtəlifliyi, vegeterianlıq, çoxmillilik, iqlim şəraiti ölkəmizdə müxtəlif ərazilərdə anemiyanın tezliyini müəyyən edilir. Məsələn, mərkəzi ərazilərdə anemiya 25-30%-ə qədər, periferiyada 1%-dən 90%-ə qədər rast gəlinir (2).

Hamilələrdə anemiyanın inkişaf riskinin amilləri:

-qıdada dəmirin miqdarının azalması;

-pis utilizasiya nəticəsində dəmir mübadiləsinin ferritin və hemosiderinin depolaşması prosesinin, eləcə də zülal sintezinin, dəmir nəqlinin pozulması, hipoavitaminoz, qaraciyər xəstəlikləri (hepatoz, preeklampsiya).

-hamiləliklər arasında kiçik intervalların olması və tez-tez doğuşlar, çoxdöllülük;

-laktasiya;

-xronik infeksiya xəstəlikləri;

-ətraf mühitin kimyəvi maddələr və pestisidlər ilə çikirlənməsi;

-qida məsullarından dəmirin mənimsənilməsinə mane olan içməli suların yüksək minerallaşması (10).

Dəmir insan orqanizmində əvəzolunmaz biomaterial olub, hüceyrənin funksiyasının yerinə yetirilməsində açar rolunu oynayır. O toxuma tənəffüsü prosesində dəmirin iştirakı ilə oksidləşmə və reduksiyanı təmin edir (11). Normada insan orqanizmində hem və qeyri-hem birləşməsi şəklində 4-5 q miqdarında dəmir olur. Dəmirin ən çox miqdarı (3000 mq-a yaxın) hemoqlobinin, 25 mq isə toxuma tənəffüsü fermentlərinin (sitoxrom, katalaza, peroksidaza) tərkibindədir. Eyni zamanda orqanizmdə qeyri-hem birləşmələri şəklində 1500 mq-a qədər ehtiyat Fe qaraciyərdə, dalaqda və sümük iliyyində, depolaşmış vəziyyətdə isə hemosiderin və ferritin tərkibində yerləşir(6).

Paylanması. İnsan orqanizmində 3-4 qrama qədər dəmir vardır. Ondan 70%-i həyati aktiv, 30%-i toxumalarda depolaşmış və 0,1%-i daşıyıcı zərdabın  $\beta$ -qlobulin fraksiyası ilə bağlıdır. Dəmirin əsas kütləsi hemoqlobində konsentrasiya olunub (1500-3000 mq-a yaxın), depoda (daxili üzvlərdə hemosiderin və ferritin) 500-dən 1500 mq-a qədər, fermentlərdə və başqa tənəffüs mioqlobulinlərində 500 mq-dan çox olmayaraq yerləşmişdir. Transferrin (plazmanın  $\beta$ -qlobulini) dəmirin nəqli forması olub, qaraciyərdə sintez olunur və dəmiri ötürən əsas plazma zülalıdır. Transferrinin sayəsində dəmir qaraciyərdən və dalaqdan mühafizə olunduğu yerdə sümük iliyyindən eritroid sıradan inkişaf edən hüceyrələrə düşür. Daşıyıcı dəmir (dövr edən, zərdab) 3-4 mq (11-26 mkmol/l) təşkil edir (12).

Dəmirin orqanizmdə kinetikasi. Sərbəst ionlu dəmir xeyli zədələyici təsirə malikdir. Sərbəst radikalların əmələ gəlməsinin induksiyası hesabına hüceyrələrin ölümünü törətməyə qadirdir ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  valentliklərin dəyişməsi ilə əlaqədar reaksiyalar). Bununla əlaqədar orqanizmdə şelasyon növüdə üstünlük təşkil edir, dəmirin absorpsiyası, nəqli və depolaşması zamanı xüsusi makromolekulyar daşıyıcıdan istifadə olunur(13).

Anemik vəziyyətin erkən diaqnostikasi və vaxtında profilaktikasi üçün hamiləliyin aşağıdakı müddətlərində qadın orqanizmində ferrokinetika göstəricilərini təyin etmək lazımdır :

-hamilələri qeydiyyata alan zaman (12 həftəyə qədər)

-hamiləliyin 20-25 həftəliyində

- hamiləliyin 30 həftəsində

- hamiləliyin 35 həftəsində (12)

Dərmanları seçərkən üstünlük tərkibində fol turşusu, askorbin turşusunun və sianokolobamini olduğu preparatlardan istifadə etmək daha məqsədə uyğundur.

Dəmir defisitli anemiya zamanı hamilə qadınlarda istifadə olunan dərman preparatlarının siyahısı aşağıdakı cədvəllərdə verilmişdir(9), (cədvəl 2)

Cədvəl 1

Preparat	Əlavə komponentlər	Dərman forması	Dəmirin miqdarı, mq
<b>Sorbifer durules</b>	Askorbin turşusu	Tablet	100,0
<b>Ferronat</b>	Fumar turşusu	Suspenziya	10,0 (1 ml-də)
<b>Ferlaturm</b>	Protein suksinilat	Suspenziya	2,6(1 ml-də)
<b>Apo-ferroqlikonat</b>	Fol turşusu, askorbin turşusu, sianokobalamin	Tablet	33,0
<b>Fefol</b>	Fol turşusu	Kapsul	47,0
<b>Ferropleks</b>	Askorbin turşusu	Draje	10,0
<b>Fenüls</b>	Askorbin turşusu, nikotinamid, B qrupu vitaminləri	Kapsul	45,0
<b>Tardiferon</b>	Mukoporteaza	Tablet	80,0
<b>Gino-tardiferon</b>	Mukoporteaza, askorbin turşusu	Tablet	80,0
<b>Ferro-Folqamma</b>	Fol turşusu, askorbin turşusu, sianokobalamin	Kapsul	112,6
<b>Aktiferrin kompozitum</b>	D, L serin, fol turşusu	kapsul,sirop	34,8
<b>Maltofer</b>	Polimaltoz kompleksi	çeynəmə tabletlər, məhlul	100,0 10,0 (1 ml-də)
<b>Totema</b>	marqans, mis, saxaroza, sitrat və benzoat natirum	məhlul	10,0 (1 ml-də)



<b>Ferrum Lek</b>	Kompleks birləşmələr ilə	tablet, sirop	100,0 50,0 (1 ml-də)
-------------------	--------------------------	---------------	-------------------------

Heyvani mənşəli qidaların tərkibində dəmirin miqdarı aşağıdakı cədvəldə verilmişdir(13),(Cədvəl 2).

Cədvəl 2

<b>Ərzaq</b>	<b>Əsas dəmirtərkibli birləşmələr</b>
<b>Qaraciyər</b>	Ferritin, hemosiderin
<b>Mal dili</b>	Hem
<b>Dovşan əti</b>	Hem
<b>Hindquşu əti</b>	Hem
<b>Toyuq əti</b>	Hem
<b>Mal əti</b>	Ferritin, hemosiderin
<b>Skumbriya</b>	Ferritin, hemosiderin
<b>Sazan</b>	Ferritin, hemosiderin
<b>Nalim</b>	Ferritin, hemosiderin

Dünyada hamilələrdə dəmir defisitinin profilaktikasına iki yanaşma vardır:

1. Fərdi yanaşma orqanizmdə dəmir ehtiyatının vəziyyətini qiymətləndirməyə əsaslanır.
2. Rutin yanaşma fərdi xüsusiyyətlər hesaba alınmadan bütün hamilələrə ferropreparatın təyin edilməsi ilə bağlıdır.

Fərdi yanaşmaya nümunə olaraq, Səhiyyə üzrə Norvec Şurasının məsləhəti ilə razılaşmaq olar: bu dəmir tərkibli preparatları ilə müalicənin aparılması zamanı hamiləliyin 12 həftəsinə qədər ZF-in təyininə əsaslanır. ZF-in səviyyəsi 15 nq/ml-dən az olduqda gecikmədən dəmir preparatı qəbul edilməlidir, 15-20 nq/ml-dirsə, hamiləliyin 12-14 həftəsində, 20-60 nq/ml-dirsə hamiləliyin 20-ci həftəsində müalicə aparılmalıdır, ZF-in səviyyəsi 60 nq/ml-dən yuxarı olduqda isə profilaktiki olaraq dəmir preparatınının qəbulu tələb olunmur.

Rutin yaşama nümünə ÜST məsləhətidir: hamiləlik zamanı DDA-nın 25-30% yayıldığı bölgələrdə 60 mq elementar dəmir və 400 mkq fol turşusu hamiləliyin ikinci yarısının gedişində, anemiya 40%-dən çox yayılıqda dəmir və fol turşusu eyni dozada bütün hamiləlik müddətində və 3 ay zahılıq dövründə məsləhət görülür(12).

## ƏDƏBİYYAT

1. Keokenchanh, S. Prevalence of anemia its associate factors among women of reproductive age in Lao PDR: Evidence from Nationally Representative Survey / Keokenchanh S., Kounnavong S., Tokinobu A. [et al.] // Hindawi Anemia, V.2021, Article ID 8823030, 9 pages, <https://doi.org/10.1155/2021/8823030>

2. Доброхотова, Ю.Э. Железодефицитная анемия в акушерство и гинекологической практике / Ю.Э. Доброхотова, О.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология, - 2016. №8, - с.10-15

3. Churchill, D. The change in hemoglobin concentration between the first and third trimesters of pregnancy: a population study / D.Churchill, M.Nair, S.J.Stanwort, M.Knight // BMC Pregnancy and Childbirth, - 2019. v.19 <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2495-0>

4. Тихомиров, А.Л. Лечение, диагностика и адекватная профилактика железодефицитных состояний в практике акушера-гинеколога / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Е.В. Ночевкин // Акушерство и гинекология, - 2015. №4, - с.69-74

5. Biniwale, P. Liposomal Iron for Iron Deficiency Anemia in Women of Reproductive Age: Review of Current Evidence / P. Biniwale, B.Pal, T.Sundari [et al.] // Open Journal of Obstetrics and Gynecology, - 2018. v.08, - No.11 10.4236/ojog.2018 811100

6. Kerna, N.A. Anemia in Pregnancy: Practical Review / N.A. Kerna, L.U. Akabike, E.Solomon [et al.] // EC Gynecology. Review Article- 2021. v.10.1, - p. 35-43.DOI:10.31080/ecgy.2021.10.00565.

7. Yadav, U.K. Factors Associated with Anemia among Pregnant Women of Underprivileged Ethnic Groups Attending Antenatal Care at Provincial Level Hospital of Province 2, Nepal , Hindawi / U.K. Yadav, P. Ghimire, A. Amatya [et al.]//Anemia, - 2021. V.2021, Article ID 8847472, 9p. <https://doi.org/101155/2021/8847472>

8. Доброхотова, Ю.Э. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности / Ю.Э. Доброхотова, И.В. Бахарева // Лечебное дело, - 2016. №3, - с.4

9. Выхристюк, Ю.В. Железодефицитная анемия у беременных: принципы лечения и профилактики / Ю.В. Выхристюк, Л.И. Ильенко, Р.И. Шалина [и др.] // Лечебное дело, -

2017. №1, - с.24-34

10. Сокур, Т.Н. Принципы профилактики и лечения железодефицитной анемии у беременных / Т.Н. Сокур, Н.Д. Дубровина, Ю.В. Федорова // Гинекология, - 2007. Т09, - №2, - с.8-14

11. Есеев, А.А. Принципы лечения железодефицитной анемии у женщин с гинекологической патологией / А.А. Есеев, О.Ю. Пивоварова, А.В. Аграновская // Акушерство и гинекология, - 2014. №3, - с.111-115

12. Пересада, О.А. Железодефицитная анемия при беременности / О.А. Пересада, Г.С. Котова, И.И. Солонко // Медицинские новости, - 2013. №2,- с.6-12

13. Городецкий, В.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: диагностика и лечение: Методические рекомендации. / В.В. Городецкий / М.: Медпрактика-М, - 2008. - 27 с.

## PREVENTION OF HEALTH CRISIS FOR COUNTRIES WITH LIMITATIONS

**Yasaman Parsia**

Independent researcher, Gothenburg, Sweden

Pharmaceutical products are one of humanity's most vital necessities. Nations may lack the necessary production technology and/or raw materials to manufacture these products internally. As a result, any country may face a shortage of these life-saving products and medicine due to many possible reasons. However, because of certain political limitations, some countries are even having difficulties importing these pharmaceuticals and/or medical instruments. Even it is reported that Lymphoma, Morquio syndrome, Crohn's disease, prostate cancer, and recently COVID-19, are among many diseases that are with low-quality drugs. Patients in these countries are with life-threatening conditions. These issues have the potential to cause irreversible losses. The researcher, after a literature review, discovered certain problems caused by some political crisis or limitations such as war, sanctions, coups, etc. They are (1) extra financial load on the healthcare systems, (2) lowering pharmaceutical quality and patient treatments, (3) reviving medical black markets, (4) negatively affecting primary health care, (5) issues with curing difficult diseases such as cancer, and (6) dropping education and research quality. Global health should be guaranteed, hence this study aims to propose a solution. By visiting the World Health Organization (WHO) website, it is defined to cover people to achieve the best possible health. Its missions are to keep the world safe, promote health, and assist the vulnerable regardless of the country or political boundaries. WHO has also aimed to exhibit compassion for all human beings, advocate sustainable methods to health, and seek to make individuals feel protected, respected, empowered, fairly treated, and rightly recognized, according to their website. Therefore, the author concludes that it is the WHO's (plus the United Nation's) responsibility to pay more attention to those who are suffering from a lack of pharmaceuticals and medical aids due to their country's crisis or limitations. These organizations can bypass or solve the limitations to help people's life. In the time of problems, they should act to improve countries' access to pharmaceuticals and therapeutic technologies.

**Keywords:** Pharmaceutical products, World Health Organization (WHO), Political limitation.

**PUBLIC HEALTH IN PUBLIC AND SCIENTIFIC AWARENESS**

**Shahryar Sorooshian<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Business Administration, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

<sup>2</sup>Saito University College, Selangor, Malaysia

The action or process of avoiding disease, improving health, and enhancing the quality of life via coordinated efforts and educated decisions of the community, institutions, and people is known as public health. It is reported that the most effective approach for mitigating health issues is public health awareness. Hence, the goal of this study is to provide an overview of public health awareness and trends. For research and analysis inputs gathered regardless of language, geographical or political boundaries. A search method was developed to query one Scientific and one general database. Based on the resources given by the databases, a bibliometric analysis for scientific publications and a hit trend analysis for general online texts were created. There is a significant difference in public health scores based on findings of this study and some nations appear to under-invest in public health. To conclude the work, comments and suggestions are provided to improve public health scores and awareness.

**Keywords:** Public Health, Scopus, Google Trends.

**YÜKSEK GLİKOZLU BESİYERİ İLE INVITRO DENEYSEL DİYABETİK  
MODELDE HASARA UĞRAMIŞ SPERMLERE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE,  
KOŞULLU BESİYERİ VE TROMBOSİT ZENGİN PLAZMA İLE DESTEKLENMİŞ  
STROMAL VASKÜLER FRAKSİYON ETKİSİ**

EFFECT OF STROMAL VASCULAR FRACTION SUPPLEMENTED WITH  
MESENCHYMAL STEM CELLS, CONDITIONED MEDIUM AND PLATELET RICH  
PLASMA ON DAMAGED SPERM BY INVITRO EXPERIMENTAL DIABETIC MODEL  
WITH HIGH GLUCOSE MEDIUM

**Rabia DURUŞMA**

Yüksek Lisans Öğrencisi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,

ORCID NO: 0000-0002-5521-9267

(Sorumlu Yazar)

**Erdoğan KOCAMAZ**

Doç. Dr. Öğr. Üyesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji  
Anabilim Dalı,

ORCID NO:0000-0002-5508-0461

**ÖZET**

Bu çalışmada sağlıklı hayvanlardan alınan spermelerde kültür ortamında yüksek glikozlu besiyeri kullanılarak diyabetik (DB) hasar oluşturuldu. Spermere mezenkimal kök hücre (MKH), 48 saatlik salgıladıkları faktörler olan koşullu besiyeri (KB) Niş ve Trombosit Zengin Plazma (PRP) ile desteklenmiş Stromal Vasküler Fraksiyon (SVF) uygulamaları yapılarak deneysel diyabetik modelde sperm hasarının azaltılması amaçlandı.

12 haftalık Wistar Albino cinsi 15 adet sıçandan elde edilen spermeler kültür ortamında 6 gözlü flasklara alınarak 15 farklı grup olacak şekilde belirlendi. Kontrol (KG), Sham (SG), DB, DB+ MKH, DB + KB, DB+MKH+ KB, DB+ PRP, DB+ SVF, DB+ MKH+PRP, DB+ MKH+ SVF, DB+ KB+ PRP, DB+ KB+ SVF, DB+MKH+ KB+ PRP, DB+ MKH + KB+ SVF ve DB+ MKH+ KB+ PRP+SVF olarak grupları ayrıldı. Üç saatlik uygulamada morfoloji, canlılık ve hareket değerlendirilmeleri yapılarak yaymaları hazırlanan örnekler oksidatif stres için e-NOS ve i-NOS ile apoptoz için Terminal Transferased UTP Nick End Labeling (TUNEL), Caspas 3, 8 ve 9 ile immünohistokimyasal olarak analiz edildi. DB

besiyeri ortamının sperme verdiği hasarda oluşan morfolojik, canlılık ve hareket bozukluklarının artan eNOS ve iNOS ile artan apoptotik belirteçler ile ilişkili olduğu belirlendi. Uygulamaların istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde sperm morfoloji, canlılık ve hareketini koruyarak oksidatif stres ve apoptozu azalttığı görüldü. Bireysel uygulamalarda olumlu etki varken MKH+KB+PRP+SVF kombinasyonunun anlamlı bir şekilde daha etkin olduğu saptandı. DB invitro modelin sperm hasarı yapması ve uygulamalar ile bu hasarın önlenmesi model olarak diğer tedavi olasılıkları için önemli olabileceğini gösterdi. MKH, PRP, KB ve SVF kombinasyonunun ilk defa kullanıldığı bu çalışma ile hücresel tedavi olarak hücre sayısının artırılması, büyüme faktörlerinin çoğaltılması ve sinyal mekanizmalarının güçlendirilmesi sonucunda oldukça yararlı olabileceği belirlendi. Toplumda yüksek prevalansta görülen ve giderek artan erkek infertilitesine yönelik hücresel tedavi gibi maliyetleri az ve etkinliği çok yeni rejeneratif yöntemin gelişmesine katkı sağlayacak sonuçlarımız çocuk sahibi olmak isteyen ailelere ümit olacaktır. Deney hayvanı ve insan çalışmaları ile bulguların doğrulanması ve mekanizmaların aydınlatılması klinikte kullanımlarını sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İnfertilite, Diyabet, Kök hücre, PRP, Koşullu besi yeri, SVF, Sperm, Sıçan

## **ABSTRACT**

Diabetic (DD) damage was created in this work by utilizing a high glucose medium in the culture media of healthy animals sperm. We used mesenchymal stem cells (MSC), conditioned media (CM) Niche, which is the factors they secrete for 48 hours, and Stromal Vascular Fraction (SVF) mixed with Platelet Rich Plasma (PRP) to minimize sperm damage in an experimental diabetes. Sperm samples from 15 Wistar Albino rats were collected and divided into 15 groups in 6-well flasks filled with culture medium. The groups were divided into Control (CG), Sham (SG), DD, DD+ MSC, DD + CM, DD+MKH+ CM, DD+ PRP, DD+ SVF, DD+ MSC+PRP, DD+ MSC+ SVF, DD+ CM + PRP, DD+ CM + SVF, DD+MKH+ CM + PRP, DD+ MSC + CM + SVF, and DD+ MSC+ CM + PRP+SVF. Smears of sperms were prepared after analyzing morphology, viability, and movement in three-hour application by phase contrast microscopy. Smears were used for morphology and immunocytochemistry which e-NOS and i-NOS for oxidative stress, and Terminal Transferase UTP Nick End Labeling (TUNEL), Caspase 3, 8, and 9 for apoptosis were used. It was observed that morphological, viability, and movement abnormalities produced by diabetic medium damage



to sperm were linked to higher levels of eNOS and iNOS, as well as higher levels of apoptotic markers. The applications reversed these markers to lower level while preserving sperm morphology, vitality, and motility. These results were statistically significant. While individual applications showed promise, the combination of MSC+CM+PRP SVF showed much more success.

The high glucose medium as an in vitro model for DD has been proven to induce sperm damage similar to diabetic testis which could be good model for other treatment options. As a consequence of raising the number of MSC, boosting the growth factors, and enhancing the signalling mechanisms by combination of cell therapies used in this study, it was found that the combination of MSC, PRP, CM, and SVF might be highly effective as a cellular therapy. Our results, which will aid in the creation of a novel low-cost, high-efficiency regenerative treatment, such as cellular therapy for male infertility which has a high prevalence in society and is gradually expanding, will provide hope to families who wish to have a baby. Experimental animal and human investigations will be used to confirm these findings and elucidate the mechanisms, allowing them to be used in the clinic.

**Keywords:** Infertility, Diabetes, Stem cell, PRP, Conditional medium, SVF, Sperm, Rat

**ЭФФЕКТ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ НА АКТИВНОСТЬ  
ФЕРМЕНТОВ ГЛИКОЛИЗА МОЗГА ГИПОКСИЧЕСКИ  
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАННЫХ КРЫС**  
EFFECT of ACUTE PRENATAL HYPOXIA on the ACTIVITY of BRAIN  
GLYCOLYSIS ENZYMES of HYPOXIC PRECONDITIONING WHITE RAT

**А.М.Рашидова**

*Институт Физиологии им. академика Абдуллы Караева НАН Азербайджана*

**Afag M. Rashidova**

*Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology, ANAS, Baku; Azerbaijan*

ID ORCID: 0000-0002-1452-3086

Гипоксическое прекондиционирование (Гп/к) как метод формирования ишемической и гипоксической толерантности организма - перспективное направление в медицине и эффективная схема Гп/к может значительно улучшить профилактику и лечение заболеваний гипоксии-/ишемического генеза (Yang S.C. et al. 2009;Новиков В.Е. и др., 2018). Применение Гп/к в отношении гиперчувствительного к гипоксии развивающегося мозга может дать определенный нейропротекторный эффект.

Активность одного из ключевых ферментов гликолиза пируваткиназы (ПК, 2.7.1.40) и маркера аэро-/анаэробных процессов ЛДГ (1.1.1.27) определялась в сравнительном аспекте на 17, 30 и 90 дни постнатального онтогенеза в структурах головного мозга белых крыс, подвергшихся пренатально на стадии органогенеза сначала 15%-й Гп/к, и далее 5%-й гипоксии. В компартментах структур мозга крыс с удлинением постнатального онтогенеза активность ПК и ЛДГ повышалась по сравнению с контролем ( $<0.01$ ) и с показателями активности ферментов в группе крыс, подвергнутых пренатально лишь только 5%-ной гипоксии( $<0.001$ ). Кроме этого, в митохондриях (МТХ) активность ПК и ЛДГ на 30-й и 90-й дни развития повышалась в 2-3 раза по сравнению с 17-м днем, то есть процесс был пролонгирован и устойчив. В то же время в МТХ клеток лимбической коры мозга активность ферментов была почти в 2 раза ниже показателей других исследуемых структур ( $<0.01$ ), что свидетельствует о состоянии внутреннего гомеостаза - мозг усиленно борется за его сохранение и нормализацию работы редокс-системы (Rashidova A.M., 2021).

В цитозоле активность ферментов в 2-2.5 раза ниже, чем в МТХ структур мозга Гп/к крыс, то есть в постнатальном онтогенезе преобладание активности ферментов в компартментах клеток структур мозга изменилось. Активность ферментов после Гп/к и далее 5%-ной гипоксии в несколько раз выше контроля и после воздействия лишь только 5%-й гипоксии ( $<0.01$ ;  $<0.001$ ), что может быть связано с активацией NIF-1A (Taie S., et al., 2009).

Суммируя, можно предположить, что Гп/к стимулируя толерантность головного мозга к гипоксии, сыграло определенную роль протектора как активности ПК и ЛДГ в частности, так и энергетического метаболизма структур головного мозга в целом.

**Ключевые слова:** пируваткиназа (ПК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), белая крыса, онтогенез, структуры головного мозга, preconditionирование (Гп/к), гипоксия, энергетический обмен.

**ABSTRACT.** Hypoxic preconditioning (Hp/c) as a method of forming ischemic and hypoxic tolerance of the body is a promising scientific direction in medicine as a prerequisite. Effective scheme of Hp/c can significantly improve the prevention and treatment of diseases of hypoxia-/ ischemia genesis (Yang C., 2009; Novikov V.E, 2018). The use of Hp/c in relation to the developing brain, hypersensitive to hypoxia, may have a certain neuroprotective effect.

The activity of one of the key enzymes of glycolysis of pyruvate kinase (PK 2.7.1.40) and a marker of aero- /anaerobic processes lactate dehydrogenase (LDH 1.1.1.27) was determined in a comparatively at 17, 30 and 90 days of postnatal ontogenesis in some brain structures of white rat that were prenatally exposed first to 15% Hp/c and then to 5% hypoxia. It was found that in the compartments of rat brain structures with extension of postnatal ontogenesis the activity of PK and LDH increased compared to control ( $<0.01$ ) and the indicators of enzyme activity in a group of rats exposed prenatally to only 5% hypoxia ( $<0.001$ ). Besides that in the mitochondrial fractions (MF) the enzyme's activity increased by 2-3 times on 30 and 90 days of development as compared to the 17<sup>th</sup> day, i.e. the process was prolonged and steady. At the same time the enzyme's activity turned out to be almost 2 times lower in the MF of the Limbic cortex than of other brain structures ( $<0.01$ ), that indicates a state of internal homeostasis - the brain fights hard for its preservation and normalization of the redox-system (Rashidova A.M.,2021).

In the cytosol the enzyme's activity is 2-2.5 times lower than in the MF of brain structures of Hp/c rat, i.e. in postnatal ontogenesis prevalence of the enzyme's activity in the compartments of brain structures is changed. The enzyme's activity after Hp/c and then 5% hypoxia is several times higher than control and after the effect of only 5% hypoxia ( $<0.01$ ;  $<0.001$ ) that can be is connected with the activation of HIF-1A (Taie S., 2009).

Summing up, it can be assumed that Hp/c by stimulating the brain's tolerance to hypoxia, played a certain role as a protector of both the activity of PK and LDH in particular, and the energy metabolism of brain structures in general.

**Key words:** pyruvate kinase (PK), lactate dehydrogenase (LDH), a white rat, prenatal ontogenesis, brain structures, preconditioned (Hp/c), hypoxia, energy metabolism.

**REFLECTIONS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE ON DENTISTRY**

**Mehmet Kutluhan UÇUK**

Istanbul Bezmialem Vakif University, Dentistry Faculty, Department of Endodontics

ORCID ID: 0000-0001-6719-9286

**ABSTRACT**

Human mental functions such as learning, understanding, problem solving are defined as intelligence. The use of devices for the development of intelligence had led to the thought of machine intelligence. Artificial intelligence (AI), is a self-learning computer science based on simulating and imitating human intelligence, thoughts and reactions. At the heart of artificial intelligence are psychology, computer science, philosophy, mathematics, linguistics, and health sciences as known. In health sciences, artificial intelligence not only provides interpretation and documenting through electronic health records, but also collects data from existing records of physicians by providing their support for their decision to identify a high-risk situation or helps preventing from misdiagnosis. Artificial intelligence can be used in almost every medical field such as drug development, monitoring patient, personalized patient treatment plans, radiography analysis for cancer, dental treatments and that type of things. Today, treatment of dental caries, detection and assessment of risk groups, evaluating oral images then constructing of the prosthesis or planning orthodontic treatment, even robotic surgery and dental implants can be seen usage of artificial intelligence in many fields. Micro-endodontic-robots are also used in the study of Endodontics, which is associated with pain, blocked root-canals, also narrow viewing angles in its working area. Devices can evaluate anamnesis information and intra-oral images that entered with their own encoding. Based on radiographs, it can create a three-dimensional-configuration of the root-canal and reveals data such as caries depth and calcifications in the root-canal. It provides mechanical and biological disinfection of root-canal. In this way, the possibility of root-canal treatment complications such as perforation, transportation, removal of excess dental tissue, tool separation and that type of things can be minimized. As a result, the potential in artificial intelligence is that it currently works as decision support systems that assist physicians in their clinical practice. The inclusion of artificial intelligence applications in dentistry will increase both awareness and treatment quality. It will provide patients to have more effective medical interventions. The multidisciplinary data structure in health services and the rapid growth of data indicate that artificial intelligence usage for health sciences will increase in the coming years.

**Keywords:** Artificial intelligence, Dentistry, Endodontics

## REHABILITATION APPROACH IN PATIENTS WITH STROKE

Cuma UZ,MD

Physical Therapy and Rehabilitation,Kırıkkale High Specialized Hospital, Kırıkkale,Turkey

ORCID NO: 0000-0001-5277-0101

### ABSTRACT:

Stroke is a clinical picture that progresses with complete motor loss and/or sensory impairment and other neurological disorders in the opposite half of the body due to a lesion in the cerebral vascular structure. Stroke continues to be an important health problem that affects a large part of society with its high frequency and mortality and causes disability in survivors. It is the most common neurological problem globally and ranks third among the causes of death after cardiovascular diseases and cancers. The clinical manifestations of the diseases are highly different. Cognitive and communication disorders, visual field loss, or perceptual deficits may accompany hemiplegia or hemiparesis that develop due to stroke. The basic principles of stroke rehabilitation are the recognition, prevention, and treatment of comorbid diseases, stroke-related medical complications; training for maximal functional independence; providing psychosocial coping, and adaptation of the patient and his family; It is the completion of the process of returning to society, which includes home, family, work, leisure, and professional elements, and as a result, increasing the quality of life.

The patient with hemiplegia to be rehabilitated must first be evaluated in terms of physical, psychosocial, and occupational-economic aspects. Also, the type of stroke (hemorrhagic, thromboembolic) is essential for its treatment and the time to start rehabilitation. Generally, in patients with thromboembolic stroke, rehabilitation is started 1-2 days later if there is no life-threatening condition. In patients with hemorrhagic stroke, this period can take up to two weeks. Rehabilitation is generally performed in 2 phases, namely acute phase and subacute-chronic phase rehabilitation. Rehabilitation started in the acute period of the stroke patient; It should be considered as all of the activities that include returning to the community, home, work, lifelong follow-up, and the postal period.

**Keywords: Stroke, stroke rehabilitation, spasticity, ambulation**

### ÖZET:

Hemipleji beyin damarsal yapısında meydana gelen lezyon sonucu karşı vücut yarısında tam motor kayıp ve/veya duyu bozukluğu ve diğer nörolojik bozukluklarla seyreden bir klinik

tablodur. İnme yüksek oranlardaki sıklığı ve mortalitesi ile toplumda büyük bir kesimi etkileyen ve hayatta kalan kişilerde özürllülüğe yol açan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.Dünyada en sık karşılaşılan nörolojik sorun olup ölüm nedenleri içinde kalp-damar hastalıkları ve kanserlerden sonra üçüncü sırada yer alır.Serebrovasküler hastalıkların klinik görünümleri son derece farklıdır.İNme sonucu gelişen hemipleji veya hemipareziye bilişsel (kognitif) ve iletişim bozukluğu, görsel alan kaybı ve ya algısal defisitler de eşlik edebilir.İNme rehabilitasyonun temel prensipleri komorbid hastalıklar ,inme ilişkili medikal komplikasyonların tanınması önlenmesi ve tedavisi; maksimal fonksiyonel bağımsızlık için eğitim; hasta ve ailesinin psikososyal başa çıkma ve adaptasyonunun sağlanması; ev,aile,iş,boş zaman değerlendirme ve mesleki unsurları içine alan topluma dönüş sürecinin tamamlanması ve sonuç olarak yaşam kalitesinin arttırılmasıdır.

Rehabilitasyona alınacak hemipleji hastanın öncelikle fiziksel, psikososyal ve mesleki-ekonomik yönden değerlendirilmesi gerekir.Ayrıca inmenin tipi (hemorajik,tromboembolik) de tedavisi ve rehabilitasyona başlama zamanı için önemlidir. Genellikle tromboembolik tipte inmeli hastalarda hayati tehlike yoksa rehabilitasyona 1-2 gün sonra başlanır. Hemorajik tipte inmeli hastalarda ise bu süre iki haftayı bulur.Rehabilitasyona genelde akut evre ve subakut-kronik evre rehabilitasyonu olmak üzere 2 evrede uygulanır. Rehabilitasyon ,inmeli hastanın akut döneminde başlanan; postakut dönemin yanısıra topluma ,eve,işe geri dönüş ve ömür boyu izlemi içine alan aktivitelerin tümü olarak ele alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** İnme, inme rehabilitasyonu, spastisite,ambulasyon

**REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİ GÖRMÜŞ GENÇ DAİMİ DİŞLERİN  
TEDAVİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE TREATMENT RESULTS OF YOUNG  
PERMANENT TEETH WHICH HAVE BEEN REGENERATIVE ENDODONTIC  
TREATMENT

**Arş. Gör. Enes Mustafa AŞAR**

(Sunucu Yazar)

Selçuk University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Konya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-3432-8584

**Doç. Dr. Murat Selim BOTSALI**

Selçuk University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Konya, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-5719-5430

**ÖZET**

**Giriş:** Çürük, travma ve dental anomaliler gibi çeşitli nedenlerle canlılıklarını kaybeden immatür dişlerde endodontik tedavi gereksinimi ortaya çıkabilir. Kök gelişimi dişlerde ağız içerisine sürdükten 3 yıl sonra tamamlanır. Kök uçları kapanmadığından geleneksel endodontik tedavi planlanamaz. Böyle açık apeksli dişlerde apeksifikasyon yöntemleri veya rejeneratif endodontik tedavi yöntemleri tercih edilmelidir. Açık apeksli dişlerde geleneksel apeksifikasyon tedavileri kök olgunlaşmasını devam ettiremez ayrıca ince dentin duvarları dişlerin kırılma ve zayıf yapıda olmasına neden olur. Rejeneratif endodontik tedavi Dentin-pulpa kompleksinin yenilenmesini amaçlayan biyolojik temelli bir tedavidir. Rejeneratif endodontik tedavi semptomların giderilmesi, kök gelişiminin devamlılığı ve pulpa dokusunun rejenerasyonu hedeflemektedir.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı farklı rejeneratif endodontik tedavi protokollerinde tedavi başarısının klinik ve radyografik açıdan restrospektif olarak karşılaştırılması ve değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Bu çalışmaya 2014-2019 tarihleri arasında Selçuk üniversitesi diş hekimliği fakültesinde rejeneratif endodontik tedavi gören 38 vaka dahil edildi. Tutulan kayıtlara göre iskele olarak 16 vakada PRP, 22 vakada PRF kullanıldı. Toplam takip süresi 12-77 ay arasında değişkenlik gösterdi. Radyografik görüntüler Image J yazılımı yardımıyla ölçülerek kök uzunluk ve genişliğindeki değişimler nicel olarak hesaplandı. Tedavilerin başarı oranları Bezgin ve arkadaşlarının puanlama indeksi referans alınarak 0-3 puan aralığında değerlendirilmiştir. Kök uzunluğu ve genişliğindeki değişimler, apikal kapanma, başarı puanlaması PRP ve PRF tedavi yöntemleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



**Bulgular:** Değerlendirmeler sonucunda apikal kapanma, kök uzunluk artışı, başarı puanlaması açısından PRP ve PRF tedavi yöntemleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmazken, kök genişliğinde artış açısından PRP grubu anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Çalışma grubunu oluşturan genç daimi daimi dişler dikkate alındığında dişlerin semptomsuz olarak tutulabilmesi bir başarı kriteri olarak düşünülmelidir. Bu çalışmanın sonuçları hastalar ve diş sağkalımı klinik ve radyografik açıdan başarılı olarak değerlendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Rejeneratif endodonti, İmmatür diş, Kök gelişimi

## ABSTRACT

**Introduction:** The need for endodontic treatment may arise in immature teeth that have lost their vitality due to various reasons such as caries, trauma, and dental anomalies. Apexification or regenerative endodontic treatment should be preferred in such immatür teeth. Conventional apexification treatments in immatür teeth cannot root maturation, and thin dentin walls cause teeth to be fragile and weak. Regenerative endodontic treatment is a biologically based treatment aimed at regenerating the dentin-pulp complex. Regenerative endodontic treatment aims to relieve symptoms, maintain root development and regeneration of pulp tissue.

**Aim:** The aim of this study is to compare and evaluate the success of treatment in different regenerative endodontic treatment protocols, clinically and radiographically.

**Methods:** In this study, 38 cases who treated regenerative endodontic treatment at Selcuk University Faculty of Dentistry between 2014-2019. In this study PRP was used in 16 cases and PRF was used in 22 cases. Follow-up time ranged from 12 to 77 months. The changes in root length and width were calculated by measuring the radiographs with the help of Image J software. The success rates of the treatments were evaluated in the range of 0-3 points based on the scoring index of Bezgin et al. Changes in root length and width, apical closure, success score was compared statistically in terms of PRP and PRF treatment methods.

**Results:** Consequently, of the evaluations, there was no statistically significant difference between PRP and PRF treatment methods in terms of apical closure, root length increase, and success scoring, while the PRP group was found to be significant in terms of root width increase.

**Conclusion:** When young permanent teeth are considered, symptom-free retention of teeth should be considered as a success criterion. The results of this study can be evaluated as clinically and radiographically successful for patients and dental survival.

**Keywords:** Regenerative endodontics, Platelet-rich fibrin, Platelet-rich plasma, immature tooth

**RENKLENMİŞ DEVİTAL DİŞLERİN WALKİNG BLEACHİNG TEKNİĞİ İLE  
BEYAZLATILMASI: OLGU SUNUMU**

BLEACHING DISCOLOURED NONVİTAL TEETH USING WALKİNG BLEACHİNG  
TECHNİQUE: CASE REPORT

**Hanife ALTINIŞIK**

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilimdalı,  
ORCID ID: 0000-0001-7430-4750

**ÖZET**

**Tanıtım:** Estetik görünüm, güzel bir gülümsemeye doğrudan ilişkilidir. Gülümsememizi güzelleştiren ise sağlıklı, beyaz ve parlak görünümlü dişlerdir. Travma, hemoraji ya da yetersiz restorasyonlar nedeniyle pulpa yapısının bozulması veya kök kanal tedavisinde kullanılan kanal patları sebebiyle devital dişlerde renk değişimi görülebilmektedir. Bu tür dişlerde uygulanan 3 ayrı yöntem bulunmaktadır. En eski olanı ‘Walking Bleach’ yöntemi olup, bunun dışında internal ve eksternal uygulamaların birlikte yapıldığı (inside/outside teknik) bir yöntem ve ofis ağartma yöntemi uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kanal tedavisi sonrasında renk değiştirmiş maksiller santral dişlerin Walking Bleaching tekniği ile beyazlatılmasını sunmaktır.

**Olgu bildiri:** Olgu 1, 2 ve 3’te hastaların radyolojik ve klinik muayene sonucunda daha önceden kök kanal tedavisi uygulanmış maksiller anterior dişlerinde renk değişikliği olduğu saptanmıştır. Hastaların ilgili dişlerinin pulpa odalarına %37’lik karbamid peroksit içeren preperat beyazlatma ajanı olarak uygulanmıştır. 3 gün sonraki ikinci seansta yeterli beyazlama gözlenmediğinden beyazlatma ajanları yenilenmiş olup hastalar 4 gün sonra yeniden çağırılmıştır. Üçüncü seansta dişlerin istenilen düzeyde beyazladığı tespit edildiğinden beyazlatma ajanları serum fizyolojik ile tamamen uzaklaştırılmıştır. Kaviterler kurutulduktan sonra kompozit rezin ile restore edilmiştir. Belli aralıklarla yapılan takiplerde dişlerin asemptomatik olduğu ve diş renklerinin stabil kaldığı gözlenmiştir. Radyografik incelemeler sonucunda patolojiye rastlanmamıştır.

**Sonuç:** Karbamid peroksit, çeşitli nedenlerle renk değişikliğine uğramış devital dişlerin beyazlatılmasında başarılı sonuçlar vermiştir. Bu nedenle devital bleaching prosedürlerinin uygulanması geleneksel tedavi yöntemlerine iyi bir alternatif olarak önerilmektedir. Ancak hastalar olası servikal kök rezorpsiyonları ve yeniden renklenmeler konusunda uyarılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Devital diş, karbamid peroksit, Walking bleaching

## ABSTRACT

**Introduction:** Aesthetic appearance is directly related to a beautiful smile. What makes our smile beautiful is healthy, white and bright-looking teeth. Discoloration of devital teeth can be seen due to deterioration of pulp structure due to trauma, hemorrhage or inadequate restorations, or due to canal sealers used in root canal treatment. There are 3 different methods applied in these teeth. The oldest one is the 'Walking Bleach' method. Apart from this, a method in which internal and external applications are made together (inside/outside technique) and office bleaching method are applied. The aim of this study is to present the bleaching of maxillary central teeth with the Walking Bleaching technique.

**Case Report:** After radiological and clinical examination of the patients in cases 1, 2 and 3 was determined that there was discoloration in the maxillary anterior teeth that had previously undergone root canal treatment. In the first appointment of the patients, bleaching agents containing 37% carbamide peroxide were applied into the pulp chambers. Since adequate whitening was not observed in the second session 3 days later, the bleaching agents were renewed and the patients were called again 4 days later. Since colors of teeth were determined as desirable level, bleaching agents were removed with saline in the final appointment. Cavities were dried and restorations were performed with composite resin. After periodic follow-ups, it was observed that the teeth were asymptomatic and the color of the teeth remained stable. No pathology was found as a result of radiographic examinations.

**Conclusion:** Carbamide peroxide has given successful results in bleaching of devital teeth. Therefore, using the devital bleaching procedures is recommended as a good alternative to traditional treatment methods. However, patients should be warned about possible cervical root resorption and recolorization.

**Keywords:** Devital teeth, carbamide peroxide, Walking bleaching

**YAŞLI KÖPEKLERDE SOL VENTRİKÜL DİSKİNEZİ'SİNİN  
EKOKARDİYOĞRAFI İLE BELİRLENMESİ.**

**Prof. Dr. Mehmet İRİADAM**

Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Eyyübiye Yerleşkesi,  
Eyyübiye, Şanlıurfa.

**Dr. Öğretim Görevlisi Melahat TOKER**

Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara,  
Türkiye.

**ÖZET;**

Köpeklerde ekokardiyografiyle anteroapikal akinezi veya diskinezinin yanısıra apikal balonlaşma kolaylıkla saptanabilmektedir. Bunlar arasında mitral anterior kapağın sistolik öne hareketine bağlı olarak gelişen mitral yetersizlik, dinamik sol ventrikül çıkış yolu darlığı, trombus oluşumu ile ventrikül serbest duvar yırtılması yer almaktadır. Bazal hiperkinezi, apikal akinezi ve mitral yetmezlik sonucu dinamik olarak intraventriküler gradientinde artış veya sol ventrikül çıkış yolunda gradient saptanmaktadır. Bunlar geçici olup, apikal balonlaşma gerilediğinde ortadan kalkmaktadır. Bu çalışmada yaşlı köpeklerde (geriatri) semptomlara bağlı olarak elektrokardiyografi ile Renkli Doppler ekokardiyografi uygulandı. Aynı zamanda bütün köpeklere B mod (iki boyutlu) ve M mod teknikleri ile ekokardiyografileri uygulandı. Color Doppler, CW ve PW Doppler ekokardiyografi ile gradientler, velositeler, yetmezlikler, E ve A dalgaları, E/A oranı ile segmenter duvar hareketleri incelendi. Kısa ve uzun eksen görüntülerinde B ve M mod değerlendirilmelerinde sırasıyla Teicholz yöntemi ve modifiye Simpson yöntemleriyle Ejeksiyon fraksiyonları (%) alındı. Amerikan ekokardiyografi cemiyetinin kriterlerine göre belirlenen 17 segmentin değerlendirilmesi sonucu diskinezi tanısı konuldu. Sol ventrikül apikal anevrizması ile diskinezi belirlenen köpekler ayrı grup olarak değerlendirildi.

Bu çalışmamızda temel amaç ekokardiyografi ile köpeklerde miyokardiyal infarktüs sonucu gelişen diskinezi bölgelerinin değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır.

**Anahtar Kelime;** Geriatrik köpek, ekokardiyografi, sol ventrikül, diskinezi

**ECHOCARDIOGRAPHY OF LEFT VENTRIC DYSKINESIS IN OLDER DOGS.**

**SUMMARY;** Apical ballooning can be easily detected by echocardiography in dogs with anteroapical akinesis or dyskinesis. These include mitral insufficiency due to systolic forward movement of the mitral anterior valve, dynamic left ventricular outlet stenosis, thrombus formation and ventricular free wall tearing. As a result of basal hyperkinesis, apical akinesis and mitral insufficiency, a dynamic increase in intraventricular gradient or gradient is detected on the left ventricular output pathway. These are temporary and the decline of apical ballooning disappears. In this study, color doppler echocardiography was applied to

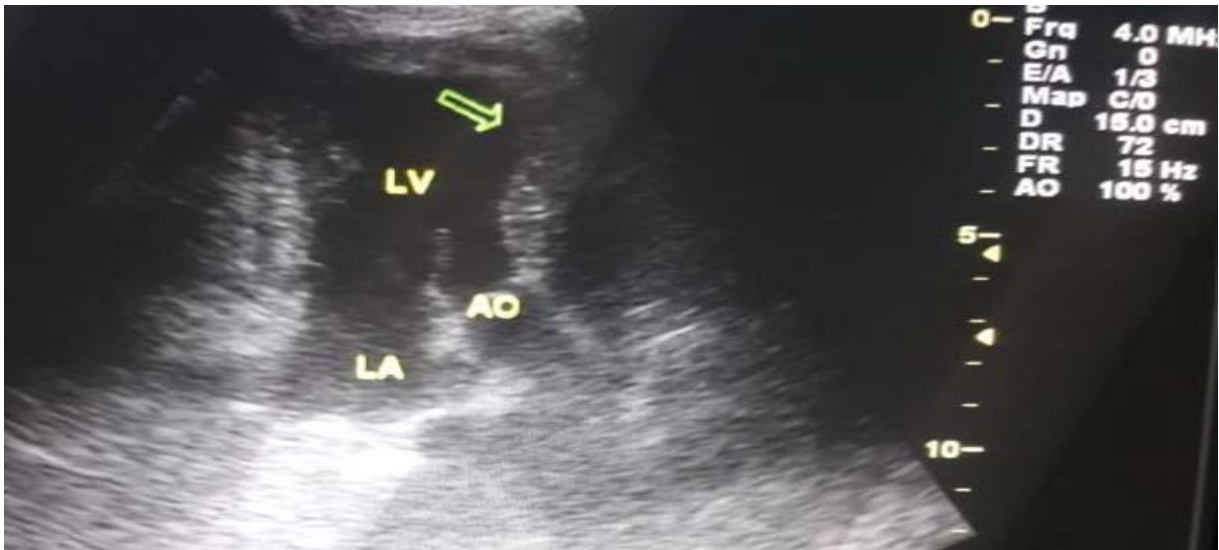
older dogs (geriatrics) with electrocardiography due to symptoms. At the same time, all dogs were examined with B mode (two-dimensional) and M mode techniques and echocardiography. Color Doppler, CW and PW Doppler echocardiography examined gradients, velocities, insufficiencies, waves E and A, E/A ratio and segmentary wall movements. Ejection fractions with Teicholz method and modified Simpson methods respectively in B and M mode evaluations in short and long axis images (%) Retrieved. Dysthesis was diagnosed as a result of the evaluation of 17 segments determined according to the criteria of the American society of echocardiography. Dogs with left ventricular apical aneurysm and dysthesis were evaluated as separate groups.

The main objective of this study is based on the evaluation of dysthesis regions that develop as a result of myocardial infarction with echocardiography.

**Keyword;** Geriatric dog, echocardiography, left ventricle, dyskinesia.

## 1. GİRİŞ

Akut miyokard infarktüsü mortalite ve morbidite'nin başlıca nedenlerinden biridir. Laboratuvar sonuçları ile elektrokardiyografinin tanı için yeterli olmadığı durumlarda ekokardiyografi segmenter duvar hareket bozukluğu tanıya yardımcı olmaktadır. Ancak hızlı, non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olmasına karşın ekokardiyografinin de çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Ekokardiyografinin uygun koşullarda yapılması, akut miyokard infarktüs tanısını kolaylaştırdığı gibi gereksiz kaynak ve zaman kaybını azaltarak tedaviye ulaşım hızını artırılmaktadır. Diskinezi; sol ventrikül miyokardının bir kısmının diyastolde kasılıp, sistolde gevşemesi (paradoks hareket) olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikül anevrizması ile diskinezinin en önemli sebebi miyokard infarktüsleridir (Şekil 1).



Şekil 1. Sol ventrikül apikal diskinezi.

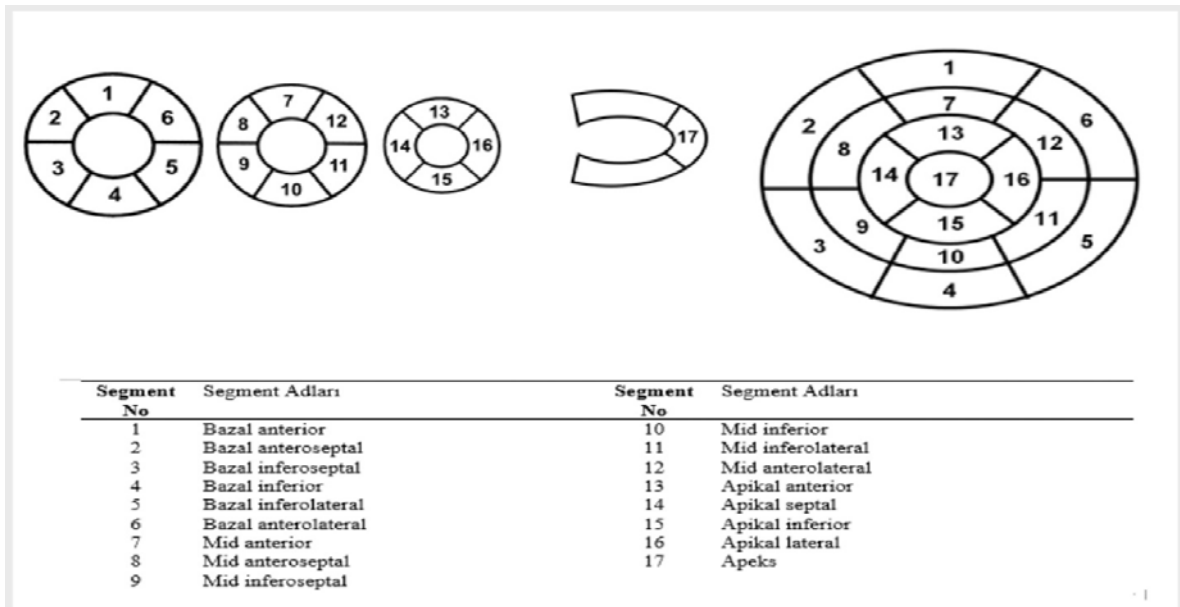
Erken dönemde sol ventrikül yetersizliği çoğunlukla diyastolik disfonksiyona bağlı olup normal ejeksiyon fraksiyonu ile ortaya çıkmaktadır. Bu durumda kalp yetmezliğinin

gelişmesinde mitral yetmezlik önemli bir rol almaktadır. Bu nedenle ön ve yan miyokardiyal enfarktüs, önemli ölçüde miyokardiyal kütle kaybı ya / ya da ventriküler dilatasyona bağlı olarak papiller kas iskemisi ile mitral kapaklarda korda hasarı gelişebilmektedir. Akut miyokard enfarktüsü, iskemi nedeniyle oluşan miyokard doku nekrozu ile çoğunlukla gelişen bir trombüsün koroner arterin tıkanmasına bağlı olarak gelişmektedir.

Çoğu miyokard enfarktüsü anterior veya inferior olup, posterior miyokard infarktüsünün gelişmesi içinde sol ventrikül arka duvarını etkilemesi ile gerçekleşebilmektedir. Potansiyel olarak miyokardın kurtarılabilmesi için tıkanmış koroner arterin yarısının bir saat içinde üçte ikisinin de üç saat içinde de kaybolması ile gerçekleşebilir. Miyokard enfarktüsün kesin tanısı için ekokardiyografi ve manyetik rezonansın yanı sıra kardiyak biyobelirteçlerin (troponin) üst referans limitinin üzerine çıkması ya/yada alt referans sınırının altına düşmesi gibi ilave değerlere ihtiyaç bulunmaktadır.

## 2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

Çalışma özel pet kliniklerine kalp yetmezliği semptomlarıyla gelen, 3 dişi ve 2 erkek köpek üzerinde yapıldı. Yaşları 9-21, ağırlıkları 23-44 kg arasında değişen farklı ırklardaki köpeklerin sol ventrikül fonksiyonlarını belirlemek üzere parasternal uzun ve kısa eksen görüntüleri alındı. Bütün köpeklerin sol ventriküllerinin 17 segment görüntüleri Amerikan ekokardiyografi cemiyetinin belirlediği standartlar üzerinden değerlendirildi. Alınan tüm görüntülerde AU5 cihazı ile 2.5 MHz'lik araştırıcı prob kullanıldı. Kısa ve uzun eksen görüntülerinde B ve M mod değerlendirmelerinde önce Teicholz sonra da modifiye Simpson yöntemleriyle ejeksiyon fraksiyonları (%) alındı.



Şekil 2. Sol ventrikül segment modeli



Mitral kapak düzeyinde ventrikül uzun eksenine dik olarak alınan M mod değerlendirmede sol ventrikül diyastol çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı belirlendi. Parasternal uzun eksen görüntülerinde ise posterior duvar kalınlığı ölçüldü. Bu değerlerle de ejeksiyon fraksiyon hesaplandı. Apikal 4 odacık görüntülerle elde edilen sistol ve diyastol sonundan da epikardiyal sınırlar çizildi.

### **3. BULGU ve TARTIŞMA**

Miyokard enfarktüsü; kalp kasının bir bölümüne yetersiz kan akışı sonucunda kalıcı hasarın oluşması durumudur. Kalbi besleyen damarlarda kan akışının çeşitli nedenlerle ani azalmasına ya/ ya da kesilmesine bağlı olarak gelişen, o damarın beslediği kalp kasında çeşitli derecelerde hücre ölümü ile sonuçlanan ve kalp krizi olarak tanımlanan bir hastalıktır. Hastaların kalp krizinden kaybedilmelerinin önlenmesi enfarktüsün olduğu andan tedaviye başlanılan zamana bağlıdır. Kalp krizlerinin çoğu koroner arterlerde (kalp kasına kan ve oksijen taşıyan atardamarlar) oluşan pıhtılar (trombüs) sebebiyle meydana gelmekte, pıhtılar genellikle ateroskleroz sonucu meydana gelen değişiklikler yüzünden daralmış koroner arterlerde oluşur. Arter duvarının içindeki aterosklerotik plak bazen çatlar ve bu da pıhtı oluşumunu tetikler. Hasar gören kalp kası kasılma yeteneğini kaybeder ve kalbin geri kalan kısmı hasar gören bu bölümün işini de yapmak zorunda kalır. Kardiyak hastalıkların prognozu ile tedavi seçenekleri için kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Ekokardiyografi ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan non invazif görüntüleme yöntemidir. Akut miyokard infarktüsü sonrasında sol ventrikül serbest duvar rüptürü infarktüse bağlı ölüme sebep olan ciddi komplikasyonlardan birisidir.

Köpeklerde 20 dakikadan daha uzun süren total koroner arter tıkanmalarında, subendokardiyumda çok şiddetli derecede iskemik olan hücrelerde, geriye dönüşü olmayan hasarlar görüldüğü, nekrozun göstergesi olarak ta kardiyak enzimlerde yükseliş ve reperfüzyona karşın fonksiyonların geriye dönüşünde yetersizlik olduğu bildirilmiştir.

#### **3.1. Demografik Bulgular**

Yapılan diğer bir çalışmada kısa süreli miyokardiyal iskemi sırasında miyokard fonksiyonunda bozulmanın uzun süren tıkanmalara nazaran daha az zararların gerçekleştiği ifade edilmiştir. Bu olgularda yeniden akımın sağlanması durumunda normal yapı korunup, metabolizma ve fonksiyon yenilenebilmektedir. İşte bu öldürücü olmayan kısa iskemi periyotlarından sonra, miyokardın yapısal, metabolik ve fonksiyonel özellikleri iyileşmeden bir süre bozularak kalbi şaşkına çevirebilmekte (stunning) ancak onu öldürmemektedir.

### **4. SONUÇ ve ÖNERİLER**

Köpeklerde uygulanan ekokardiografik yöntemlerle epikard ve endokard sınırlarının belirlenmesindeki güçlükler ve yapılan hesaplamalar bize infarktüsün yanısıra buna bağlı gelişebilen patolojik olguların tespiti ile birlikte olası tedavilere yol gösterici olacaktır.



**KAYNAKLAR**

1. Tsujita-Kuroda Y, Zhang G, Sumita Y, et al(2000). Validity and reproducibility of echocar-diographic measurement of left ventricular ejection fraction by acoustic quantificationwith tissue harmonic imaging technique. JAm Soc Echocardiogr ; 13:300–305.
2. Purcaro A, et al(2001). Diagnostic criteria and management of subacute ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1997;80:397-405.
3. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, etal (1989). Superiority of visual versus computer-ized echocardiography estimation of radio-nuclide left ventricular ejection fraction.Am Heart J; 118:1259–1265.
4. Wehrens XH, Doevendans PA(2004). Cardiac rupture complicatingmyocardial infarction. Int J Cardiol.;95:285-92.
5. Longmore DB, Klipstein RH, UnderwoodSR, et al(1985). Dimensional accuracy of magnet-ic resonance in studies of the heart. Lancet1; 1:1360–1362.7.
6. Rehr RB, Malloy CR, Filipchuk NGet al(1985). Left ventricular volumes measured by MR imaging. Radiology; 156:717–719
7. Park WM, et al(2000). Successful repair of myocardial free wall rupture after thrombolytic therapy for acute infarction. Ann Thorac Surg.;70(4):1345-9.
8. Wehrens XH, Doevendans PA(2004). Cardiac rupture complicatingmyocardial infarction. Int J Cardiol.;95:285-92.
9. Lopez-Sendon J, et al(1992). Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. J Am Coll Cardiol.;19:1145-53.
10. Hittinger L, Shannon RP. Kohin S et all (1990): Exercise-Induced Subendocardial Dysfunction in Dogs With Left Ventricular Hypertrophy. Circ Res 66 (2): 329-343.
11. Schaer M. (2003): Clinical medicine of the dog and cat. Manson Publishing (3rd edition). pp 150-151.
12. Sinatra R, Macrina F, Braccio M, et al, (1997): Left ventricular aneurysmectomy; comparison between two techniques; early and late results. Eur J Cardiothorac Surg 12: 291–297.
13. Preuss KC, Gross GJ, Brookos HL et all (1987): Time course of recovery of "stunned" myocardium following. variable periods of ischemia in conscious and anesthetized dogs. Ani Heart J 114 (4): 696-703.
14. Ware AW. Cardiomegaly, In: Ware AW, editör (2013): Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine. p. 98-100. Francis Group .

## YABANCI UYRUKLU ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNDE YEME ALIŞKANLIKLARI: KÜLTÜREL BENZERLİKLER VE FARKLILIKLAR

Sadegül Hasanova

Prof. Dr. Gülbu TANRIVERDİ

### ÖZET

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı üniversitede eğitim gören yabancı uyruklu öğrencilerin yeme alışkanlıkları ile yeme alışkanlıklarındaki kültürel benzerlikler ve farklılıkları belirlemektir. **Yöntem:** Araştırma tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Araştırmanın evrenini 2019-2020 Eğitim-Öğretim yılında öğrenimine devam eden, TÖMER sınavlarını başarıyla tamamlamış 1000 öğrenci oluşturdu. Evrenden örneklem seçimine gidilmedi çalışmaya katılmayı kabul eden 307 öğrenci ile araştırma tamamlandı. Araştırmaya başlamadan önce Etik Kurulu onayı (2019-2020), kurum izni (93130991-044-E.1900144485) ve çalışmaya katılacak öğrencilerden yazılı izin alındı. Veriler anket formu ile Ekim 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında araştırmacı tarafından yüz yüze görüşülerek toplandı. Veriler araştırmacı tarafından bilgisayar ortamında SPSS 25 ile tanımlayıcı istatistik kullanarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Araştırmanın sonuçlarına göre Türkmenistan'dan gelen öğrencilerin %13,7'si (n=42), Azerbaycan'dan gelen öğrencilerin %10,7'si (n=33), Özbekistan'dan gelen öğrencilerin %7,2'si (n= 22), Yunanistan'dan gelen öğrencilerin %4,9'u (n=15), Arnavutluk'tan gelen öğrencilerin %2,6'sı (n=8) Suriye'den gelen öğrencilerin %2,3'ü (n= 22), İran'dan gelen öğrencilerin %2,3'ü (n= 22) yeme alışkanlıklarının Türkiye'deki öğrencilerin yeme alışkanlıklarına benzediğini ifade ettikleri saptandı. Öğrencilerin %13,4'ü (n=41) et, peynir, tavuk çeşitlerinin benzediğini, %7,5'i (n=23) çoğu şeyin benzediğini, %7,2'si (n=22) ise öğün sayısı ve yemeklerin birbirine yakın olduğunu ifade ettikleri belirlendi. Öğrencilerin %6,5'i (n=20) et yemeklerinin Türkiye'de daha az olmasını, %5,5'i (n=17) kahvaltının farklı olmasını, %4,9'u (n=15) yağ çeşitlerinin farklı olmasını, %4,2'si (n=13) Türkiye'deki yemeklerin sebze ağırlıklı olmasını ise yeme alışkanlıklarındaki farklılıklar olarak belirlendi.

**Sonuç ve Öneriler:** Yabancı uyruklu öğrencilerinin yeme alışkanlıklarında düşük oranlarla da olsa farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklardan kaynaklanan sorunlarının çözümüne yönelik planlamalar yapılması önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Öğrenci, yabancı uyruklu, uluslararası, yeme alışkanlığı, kültür

### EATING HABITS IN FOREIGN UNIVERSITY STUDENTS: CULTURAL SIMILARITY AND DIFFERENCES

#### Abstract

**Purpose:** The purpose of this research is to determine the cultural similarities and differences in eating habits and eating habits of foreign students studying at the university.

**Method:** The research is a descriptive study. The population of the research consisted of 1000 students who continued their education in the 2019-2020 academic year and successfully completed the TÖMER exams. No sample selection was made from the population, and the study was completed with 307 students who agreed to participate in the study. Ethics Committee approval (2019-2020), institutional permission (93130991-044-E.1900144485) and written permission from the students to participate in the study were obtained before

starting the research. The data were collected by face-to-face interviews by the researcher between October 2019 and December 2020 with a questionnaire. The data were evaluated by the researcher using SPSS 25 in computer environment using descriptive statistics.

**Results:** According to the results of the research, it was determined that 13.7% (n=42) of the students coming from Turkmenistan, 10.7% (n=33) of students from Azerbaijan, 7.2% (n= 22) of students from Uzbekistan, 4.9% (n=15) of students from Greece , 2.6% (n=8) of students from Albania 2.3% (n= 22) of students from Syria, 2.3% (n= 22) of students from Iran students in Turkey stated that their eating habits were similar to their eating habits. It was determined that 13.4% (n=41) of the students said that meat, cheese, chicken types are similar, 7.5% (n=23) stated that most things are similar, 7.2% (n=22) stated that the number of meals and meals were close to each other. 6.5% (n=20) of the students stated that meat dishes were less in Turkey, 5.5% (n=17) of the students stated that the breakfast was different, 4.9% (n=15) of the students stated that different types of oil were used. and 4.2% (n=13) of the meals in Turkey were mainly vegetables, and the differences in eating habits were determined.

**Conclusion and Suggestions:** There are differences in the eating habits of foreign students, at low rates. It may be suggested to make plans to solve the problems arising from these differences.

**Keywords:** Student, foreign national, international, eating habits, culture

**CRATAEGUS MONOGYNA SSP. MONOGYNA DAL, YAPRAK VE MEYVE  
METANOL EKSTRELERİNİN SERBEST RADİKAL SÜPRÜCÜ KAPASİTESİ**

FREE RADICAL SCAVENGING CAPACITY OF CRATAEGUS MONOGYNA SSP.  
MONOGYNA TWIG, LEAF AND FRUIT METHANOL EXTRACTS

**Safa GÜMÜŞOK**

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

ORCID NO: 0000-0002-7068-444X

**Muhammed Mesud HÜRKUL**

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

ORCID NO: 0000-0002-9241-2496

**ÖZET**

*Crataegus* L. (Rosaceae) cinsi, dünya çapında kabul edilen 216 tür ile temsil edilmektedir ve kuzey yarımküreden orta Amerika'ya kadar doğal yayılış alanına sahiptir. *Crataegus monogyna* Jacq. ssp. *monogyna* Türkiye'de doğal olarak yetişir. Bitki 10 m boylanır ve çalı ya da küçük ağaç formundadır. Dallar, yapraklar ve hipantyum tüysüz veya seyrek tüylüdür. *C. monogyna*'nın (Alıç) kurutulmuş meyveleri EP, BP ve BHP'de kayıtlıdır, ayrıca yaprak ve çiçek ESCOP monografında yer alır. Meyveler oligomerik prosiyanidinler içerir. Buna karşılık yapraklar hiperozit ve viteksin ramnosit içerir. Alıç, yaygın olarak kardiyotonik olarak kullanılır.

Bitki materyalleri Kahramankazan/Ankara (Türkiye)'dan toplandı. Bir herbaryum örneği Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (AEF)'na kaydedildi. Toplanan bitki kısımları (dallar, yapraklar, meyveler) gölgede kurutuldu. Parçalanmış bitki kısımları metanol ile maserasyon metodu uygulanarak ekstre edildi. Ekstrelerin toplam polifenol içeriği, standart olarak kullanılan fenol bileşiği olan gallik asidin kalibrasyon eğrisine atıfta bulunarak Folin-Ciocalteu yöntemi ile belirlendi. Sonuçlar, ortalama mg gallik asit eşdeğeri (GAE)/g kuru ekstre olarak ifade edildi. Ekstrelerin serbest radikal temizleme aktiviteleri, iki farklı DPPH testi kullanılarak değerlendirildi: kalitatif ve kantitatif yöntemler. Gallik asit, her iki yöntemde de referans bileşik olarak değerlendirildi. DPPH radikali üzerindeki süpürme aktivitesi, inhibisyon yüzdesi olarak ifade edildi ve numunelerin yarı maksimum inhibitör konsantrasyonları (IC<sub>50</sub>) lineer regresyon analizi ile hesaplandı.

Elde edilen sonuçlara göre en yüksek fenolik içeriğe dal ekstresi sahipti (241.61 ± 6.38 mg GAE/g ekstre). Buna uygun olarak, hem kalitatif hem de kantitatif DPPH testinde en güçlü radikal süpürücü kapasiteye dal ekstresi sahipti (IC<sub>50</sub>: 0.021 ± 3.03 mg/ml).

**Anahtar Kelimeler:** *Crataegus monogyna* ssp. *monogyna*, Dal, Yaprak, Meyve, Toplam fenolik içerik, DPPH, Türkiye

## ABSTRACT

The genus *Crataegus* L. (Rosaceae) is represented by 216 accepted species worldwide and its native range is temperate northern hemisphere to central America. *Crataegus monogyna* Jacq. ssp. *monogyna* grows naturally in Turkey. The plant is 10 m tall and is in the form of a shrub or a small tree. Twigs, leaves and hypanthium glabrous or sparsely hairy. The dried false fruits of *C. monogyna* (Hawthorn) are official in the EP, BP and BHP and the leaf and flower an ESCOP monograph. The fruits contain oligomeric procyanidins. The leaves in contrast contain hyperoside and vitexin rhamnoside. Hawthorn is widely used as a mild cardiac tonic.

Plant materials were collected from Kahramankazan/Ankara (Turkey). A voucher specimen was deposited in the Ankara University Faculty of Pharmacy Herbarium (AEF). The collected plant parts (twigs, leaves, fruits) were dried in the shade. The plant parts were extracted by using the maceration method with methanol. The total polyphenol content of extracts was determined by Folin-Ciocalteu method, referring to the calibration curve of gallic acid, phenol compound used as a standard. The results were expressed as mean mg gallic acid equivalent (GAE)/g dry extract. Free radical scavenging activities of the extracts were evaluated using the two different DPPH assay: qualitative and quantitative methods. Gallic acid was assessed as a reference compound in both methods. The scavenging activity on the DPPH radical was expressed as inhibition percentage and the half-maximal inhibitory concentrations (IC<sub>50</sub>) of the samples were calculated by linear regression analysis.

According to the results obtained, twig extract had the highest phenolic content (241.61 ± 6.38 mg GAE/g extract). Accordingly, twig extract had the strongest radical scavenging capacity in both qualitative and quantitative DPPH testing (IC<sub>50</sub>: 0.021 ± 3.03 mg/ml).

**Keywords:** *Crataegus monogyna* ssp. *monogyna*, Twig, Leaf, Fruit, Total phenolic content, DPPH, Turkey

## 1. GİRİŞ

Rosaceae Juss. familyasına ait bitkiler dünyanın her yerine yayılmış, özellikle kuzey yarımkürenin ılıman bölgelerinden subtropikal bölgeye kadar geniş bir alana dağılmıştır. Odunsu ağaç, çalı, tırmanıcı ve otsu formlarda bitkileri içeren familya dünya genelinde kabul edilen 104 cins içerir (Evans, 2002; Heywood vd., 2007; POWO, 2021; IPNI, 2021). *Crataegus* L. cinsi, dünya çapında kabul edilen 216 tür ile temsil edilmektedir ve kuzey yarımküreden orta Amerika'ya kadar doğal yayılış alanına sahiptir (POWO, 2021). *Crataegus monogyna* Jacq. ssp. *monogyna* Türkiye'de doğal olarak yetişir. Bitki 10 m boylanır ve çalı ya da küçük ağaç formundadır. Dallar, yapraklar ve hipantyum tüysüz veya seyrek tüylüdür (Davis, 1972).

*Crataegus* türleri geleneksel olarak obezite, boğaz ağrısı, hipertansiyon, damar sertliği, kalp rahatsızlıkları, nefes darlığı, romatizma, idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılır (Altundag ve

Ozturk, 2011; Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005; Gürdal ve Kültür, 2013; Polat, 2019; Sargin, 2021; Uzun ve Kaya, 2016). *Crataegus monogyna*'nın kurutulmuş meyveleri EP (European Pharmacopoeia), BP (British Pharmacopoeia) ve BHP (British Herbal Pharmacopoeia)'de kayıtlıdır, ayrıca yaprak ve çiçek ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) monografında yer alır (Evans, 2002). *Crataegus* türleri triterpenoidler, flavonoidler, kardiyotonik aminler, kumarinler ve tanenler içerirler (Chu vd., 2019; Cloud vd., 2020; Froehlicher vd., 2009; Melikoğlu vd., 2004; Orhan vd., 2007; Prinz vd., 2007; ). *Crataegus* türleri antioksidan, nöroprotektif, antikoagülan, antiproliferatif, sitotoksik aktivitelere sahiptirler (Bardakci vd., 2019; Guo vd., 2019, 2020; Lou vd., 2021; Pawlaczyk-Graja, 2018; Zhao vd., 2019, 2020; ).

## 2. ARAŞTIRMA VE BULGULAR

### 2.1. Materyal ve Yöntem

#### 2.1.1. Bitki örneklerinin toplanması

Bitki materyalleri Kahramankazan/Ankara (Türkiye)'dan toplandı. Bir herbaryum örneği Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (AEF 30717)'na kaydedildi. Toplanan bitki kısımları (dallar, yapraklar, meyveler) gölgede kurutuldu. Kuruyan bitki materyalleri bir öğütücüde toz edildi.

#### 2.1.2. Ekstraksiyon işlemi

Toz haline getirilen bitki kısımları oda sıcaklığında, metanol çözücüsü ile hareketli maserasyon işlemine tabi tutuldu. 8 saat boyunca metanol ile gerçekleştirilen ekstraksiyon işlemi sonunda çözücü bir rotavapor yardımı ile düşük basınç altında uçuruldu. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Elde edilen ekstrelerin verimleri % olarak kuru bitki üzerinden hesaplandı.

#### 2.1.3. Total fenolik madde miktar tayini

Ekstrelerin toplam fenolik madde miktarları Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak, spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi (Slinkard ve Singleton, 1977). 20 µl numune, 1580 µl distile su ile dilüe edilip, üzerine 10 µl Folin-Ciocalteu reaktifi eklendi. 30 µl %20'lik Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi bu karışımın üzerine eklenip, karışım 2 saat süresince karanlık ortamda, oda sıcaklığında bekletildi. Ölçümler 765 nm de spektrofotometrik olarak yapıldı. Sonuçlar gram kuru ekstre başına mg gallik asit eşdeğeri olarak verildi (mg GAE/gram kuru ekstre).

#### 2.1.4. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü kapasite tayini

Ekstrelerin DPPH radikalinin menekşe-mor rengini giderme yeteneği, bitki ekstresinin antioksidan kapasitesini belirtmektedir. Bu test kalitatif ve kantitatif olarak yürütülmüştür.

Kalitatif test yönteminde mor renkli serbest radikal olan DPPH indirgendiğinde sarı renkli difenil pikril hidrazini verir (Takao vd., 1994). Bir İTK plağına püskürtüldüğünde, herhangi bir antioksidan bileşik, mor bir arka plan üzerinde sarı bir bölge olarak görülür. Etanol içinde %0.2 DPPH çözeltisi püskürtülen, 20°C'de bırakılan ve püskürtmeden 30 dakika sonra incelenen İTK

plakalarına 2 µl test edilen ekstre çözeltisi uygulanmış ve renk değişimi gözlemlenmiştir. Referans bileşik olarak gallik asit (GA) kullanılmıştır.

Kantitatif DPPH testinde, ekstrelerin DPPH ile oluşturdukları renk 517 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve standart madde ile kıyaslanmıştır (Blois, 1958). Her bir ekstre için 0, 0.1, 10, 100, 1000 ve 10000 µg/ml seri dilüsyonlar hazırlanmıştır. DPPH’in 100 µM etanol çözeltisi ve farklı derişimlerde bitki ekstrelerinden oluşan karışım oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika boyunca bekletilip, 517 nm’de absorbans değerleri ölçülmüştür. Deneyler 3 tekrarlı yapılmış ve pozitif kontrol olarak GA (Gallik asit) kullanılmıştır. Ekstrelerin DPPH serbest radikalini süpürücü kapasitesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% \text{ inhibisyon} = [(Absorbans_{Kontrol} - Absorbans_{Numune/standart}) / Absorbans_{Kontrol}] \times 100$$

Farklı derişimlerdeki bitki ekstrelerinin % inhibisyon değerleri kullanılarak her bir ekstre için kalibrasyon grafiği çizilerek ve IC<sub>50</sub> değeri hesaplanmıştır.

## 2.2. Bulgular

Yapılan bu çalışmada *Crataegus monogyna* ssp. *monogyna* dal, yaprak ve meyve ekstrelerine ait, kuru bitki üzerinden % verimleri Tablo 1’de verilmiştir. En yüksek ekstre verimi yaprak metanol ekstresinde tespit edilmiştir.

**Tablo 1.** *C. monogyna* ssp. *monogyna* metanol ekstrelerine ait % verimleri

Bitki kısmı	Kullanılan kuru bitki (g)	Elde edilen ekstre (g)	% verim
Dal	30	1.3	4.3
Yaprak	23	1.8	7.8
Meyve	14	0.9	6.4

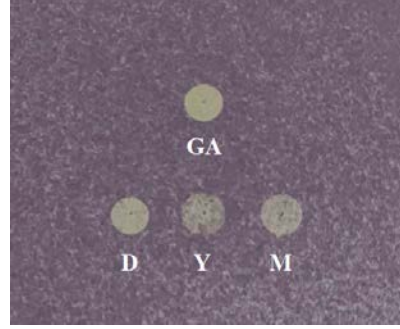
Bitki kısımlarından elde edilen ekstrelerin toplam fenolik madde içeriğine ait sonuçlar Tablo 2’de verilmiştir. Buna göre toplam fenolik madde içeriğine sahip en yüksek ekstre dal ekstresi olarak belirlenmiştir. Dal ekstresinden sonra en yüksek toplam fenolik madde içeriğine sahip ekstreler sırasıyla yaprak ve meyve olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 2.** *C. monogyna* ssp. *monogyna* metanol ekstrelerine ait toplam fenolik madde içeriği

Bitki kısmı	Toplam fenolik madde içeriği (mg GAE/g kuru ekstre) ± SS
Dal	241.61 ± 6.38
Yaprak	97.17 ± 7.93
Meyve	70.50 ± 3.41

Kalitativ DPPH testinde en yüksek DPPH radikal süpürücü kapasiteye dal ekstresinin sahip olduğu gözlemlendi. Sırasıyla meyve ve yaprak ekstrelerinin radikal süpürücü kapasiteye sahip olduğu belirlendi (Şekil 1).





**Şekil 1.** *C. monogyna* ssp. *monogyna* metanol ekstrilerine ait kalitatif DPPH radikal süpürücü kapasite sonuçları

Bitki kısımlarından elde edilen ekstrilerin kantitatif DPPH radikal süpürücü kapasite sonuçları Tablo 3’de verilmiştir. Buna göre en yüksek radikal süpürücü kapasite gallik asite oranla dal ekstresinde tespit edildi.

**Tablo 3.** *C. monogyna* ssp. *monogyna* metanol ekstrilerine ait kantitatif DPPH radikal süpürücü kapasite sonuçları

Bitki kısmı / Standart	IC <sub>50</sub> (mg/ml) ± SS
Dal	0.021 ± 3.03
Yaprak	0.040 ± 1.25
Meyve	0.043 ± 3.03
Gallik asit	0.017 ± 2.12

### 3. SONUÇ

Bu çalışmada *C. monogyna* ssp. *monogyna* dal, yaprak ve meyvelerine ait metanol ekstrilerinin toplam fenolik madde içeriği ve DPPH radikal süpürücü kapasitesine bakılmıştır. Toplam fenolik madde bakımından en yüksek içeriğe dal ekstresinin sahip olduğu belirlendi. Hem kalitatif hem de kantitatif DPPH radikal süpürücü kapasiteye dal ekstresinin sahip olduğu belirlendi. Burada toplam fenolik madde içeriğinin yüksek görüldüğü dal ekstresinin aynı zamanda güçlü radikal süpürücü kapasite de gösterdiği belirlendi. Daha önce yapılmış toplam fenolik madde miktarı çalışmaları *Crataegus monogyna*'nın gallik asite eşdeğer olarak 1 g kuru bitkide 12.8-55.2 mg aralığında toplam fenolik madde içerdiğini göstermektedir (Bernatoniene vd., 2010; Froehlicher vd., 2009). Yaptığımız çalışma bulgularında bu içeriğin 70.50-241.61 mg aralında olduğu belirlendi. Bitkilerin yetiştiği yerin yüksekliği, hava sıcaklık değişimi farkı, toplanma zamanı gibi faktörlerin içerdikleri kimyasal madde miktarlarında değişikliğe sebep olduğu bilinmektedir (Jayanthi vd., 2013; Kumar vd., 2017). Önceki çalışmalardan farklı olarak tespit ettiğimiz yüksek fenolik madde içeriğinin bu gibi etkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında Keser ve arkadaşları (2014)'nın yapmış olduğu çalışmada *C. monogyna* ssp. *monogyna* yaprak, çiçek, meyve kısımlarından hazırlanan etanollü ve sulu ekstrilerin kersetine eşdeğer olarak 1 g kuru bitkide 70.58-106.24 mg aralığında toplam fenolik

madde içerdiği rapor edilmiştir. Daha önce yapılan DPPH radikal süpürücü kapasite çalışmalarında *C. monogyna* ssp. *monogyna* yaprak ve meyvelerinden hazırlanan su ve etanol ekstrelerinin BHT ( $76.72 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ )'ya kıyasla yaprak su ve etanol ekstrelerinin  $\text{IC}_{50}$  değerleri sırasıyla  $59.15 \pm 0.32$  ve  $67.57 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$  olarak, meyve su ve etanol ekstrelerinin  $\text{IC}_{50}$  değerleri ise sırasıyla  $27.63 \pm 0.35$  ve  $33.24 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$  olarak hesaplanmıştır (Keser vd., 2014). Bir başka çalışma bitkinin meyvelerinden hazırlanan aseton, etanol, metanol ve su ekstrelerinin % inhibisyon değerlerinin sırasıyla 91.252, 88.109, 90.034 ve 52.144 olduğunu rapor etmiştir (Ceker vd., 2020).

#### 4. KAYNAKÇA

- Altundag, E., Ozturk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 19, 756-777.
- Bardakci, H., Celep, E., Gözet, T., Kan, Y., Kırmızıbekmez, H. (2019). Phytochemical characterization and antioxidant activities of the fruit extracts of several *Crataegus* taxa. *South African Journal of Botany*, 124, 5-13.
- Bernatoniene, J., Petkeviciute, Z., Kalveniene, Z., Masteikova, R., Draksiene, G., Muselik, J., Savickas, A. (2010). The investigation of phenolic compounds and technological properties of *Leonurus*, *Crataegus* and *Ginkgo* extracts. *Journal of medicinal plants research*, 4(10), 925-931.
- Blois, M.S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, *Nature*, 181(4617), 1199-1200.
- Ceker, S., Capik, O., Sengül, M., Jaber, R., Agar, G. (2020). The antioxidant and antimutagenic properties of different extracts of *Crataegus monogyna* subsp. *monogyna* collected from the Eastern Anatolia region of Turkey. *Bulgarian Chemical Communications*, 52(1), 14-17.
- Chu, W., Gao, P., Li, L. (2019). Chemical constituents from the leaves of *Crataegus pinnatifida* Bge. *Biochemical Systematics and Ecology*, 86, 103923.
- Cloud, A., Vilcins, D., McEwen, B. (2020). The effect of hawthorn (*Crataegus* spp.) on blood pressure: A systematic review. *Advances in Integrative Medicine*, 7(3), 167-175.
- Davis, P.H. (1972). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol. 4. Edinburgh, Edinburgh University Press.
- Evans, W.C. (2002). *Pharmacognosy*. 5th edition, Saunders. 25-26.
- Froehlicher, T., Hennebelle, T., Martin-Nizard, F., Cleenewerck, P., Hilbert, J. L., Trotin, F., Grec, S. (2009). Phenolic profiles and antioxidative effects of hawthorn cell suspensions, fresh fruits, and medicinal dried parts. *Food Chemistry*, 115(3), 897-903.
- Gençler Özkan, A.M., Koyuncu, M. (2005). Tradional medicinal plants used in Pınarbaşı area (Kayseri-Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 63-82.

- Guo, R., Lv, T. M., Shang, X. Y., Yao, G. D., Lin, B., Wang, X. B., Song, S. J. (2019). Racemic neolignans from *Crataegus pinnatifida*: Chiral resolution, configurational assignment, and cytotoxic activities against human hepatoma cells. *Fitoterapia*, 137, 104287.
- Guo, R., Lv, T., Han, F., Hou, Z., Yao, G., Lin, B., Song, S. (2020). New norlignan enantiomers from the fruit of *Crataegus pinnatifida* with neuroprotective activities. *Chinese Chemical Letters*, 31(5), 1254-1258.
- Gürdal, B., Kültür, Ş. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 113-126.
- Heywood, V.H., Brummit, R.K., Culham, A., Seberg, O. (2007). *Flowering Plants Families of The World*, Firefly Books Ltd., New York. 280-283.
- IPNI. (2021). International Plant Name Index. <https://www.ipni.org/> [Erişim tarihi: 01/06/2021]
- Jayanthi, A., Prakash, K. U., Remashree, A. B. (2013). Seasonal and geographical variations in cellular characters and chemical contents in *Desmodium gangeticum* (L.) DC.-an ayurvedic medicinal plant. *International Journal of Herbal Medicine*, 1(1), 34-37.
- Keser, S., Celik, S., Turkoglu, S., Yilmaz, Ö., Turkoglu, I. (2014). The investigation of some bioactive compounds and antioxidant properties of hawthorn (*Crataegus monogyna* subsp. *monogyna* Jacq). *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 3(2), 51.
- Kumar, S., Yadav, A., Yadav, M., Yadav, J. P. (2017). Effect of climate change on phytochemical diversity, total phenolic content and in vitro antioxidant activity of *Aloe vera* (L.) Burm. f. *BMC research notes*, 10(1), 1-12.
- Lou, X., Guo, X., Wang, K., Wu, C., Jin, Y., Lin, Y., Yuan, L. (2021). Phenolic profiles and antioxidant activity of *Crataegus pinnatifida* fruit infusion and decoction and influence of in vitro gastrointestinal digestion on their digestive recovery. *LWT*, 135, 110171.
- Melikoğlu, G., Bitiş, L., Meriçli, A.H. (2004). Flavonoids of *Crataegus microphylla*. *Natural product research*, 18(3), 211-213.
- Orhan, I., Özçelik, B., Kartal, M., Özdeveci, B., Duman, H. (2007). HPLC quantification of vitexine-2''-O-rhamnoside and hyperoside in three *Crataegus* species and their antimicrobial and antiviral activities. *Chromatographia*, 66(1), 153-157.
- Pawlaczyk-Graja, I. (2018). Polyphenolic-polysaccharide conjugates from flowers and fruits of single-seeded hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.): Chemical profiles and mechanisms of anticoagulant activity. *International journal of biological macromolecules*, 116, 869-879.
- POWO. (2021). Plants of the World Online. <http://www.plantsoftheworldonline.org/> [Erişim tarihi: 01/06/2021]
- Polat, R. (2019). Ethnobotanical study on medicinal plants in Bingöl (City center) (Turkey). *Journal of Herbal Medicine*, 16, 100211.
- Prinz, S., Ringl, A., Huefner, A., Pemp, E., Kopp, B. (2007). 4'''-Acetylvitexin-2''-O-rhamnoside, isoorientin, orientin, and 8-methoxykaempferol-3-O-glucoside as markers for the

differentiation of *Crataegus monogyna* and *Crataegus pentagyna* from *Crataegus laevigata* (Rosaceae). *Chemistry & biodiversity*, 4(12), 2920-2931.

Sargin, S. A. (2021). Plants used against obesity in Turkish folk medicine: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 113841.

Slinkard, K., Singleton, V. L. (1977). Total phenol analysis: automation and comparison with manual methods, *American Journal of Enology and Viticulture*, 28(1), 49-55.

Takao, T., Kitatani, F., Watanabe, N., Yagi, A., Sakata, K. (1994). A simple screening method for antioxidants and isolation of several antioxidants produced by marine bacteria from fish and shellfish. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 58(10), 1780–1783.

Uzun, M., Kaya, A. (2016). Ethnobotanical research of medicinal plants in Mihalgazi (Eskişehir, Turkey). *Pharmaceutical biology*, 54(12), 2922-2932.

Zhao, P., Guo, R., Zhang, Y. Y., Zhang, H., Yao, G. D., Lin, B., Song, S. J. (2019). Phenylpropanoid and dibenzofuran derivatives from *Crataegus pinnatifida* with antiproliferative activities on hepatoma cells. *Bioorganic chemistry*, 93, 103354.

Zhao, P., Qiu, S., Hou, Z. L., Xue, X. B., Yao, G. D., Huang, X. X., Song, S. J. (2020). Sesquiterpene derivatives with neuroprotective activity from the fruits of *Crataegus pinnatifida*. *Fitoterapia*, 143, 104591.

**PUNICA GRANATUM (NAR) DAL, YAPRAK VE ÇİÇEK EKSTRELERİNİN  
TOPLAM FENOLİK İÇERİKLERİ VE DPPH SERBEST RADİKAL TEMİZLEME  
AKTİVİTESİ**

TOTAL PHENOLIC CONTENTS AND DPPH FREE RADICAL SCAVENGING  
ACTIVITY OF TWIGS, LEAVES AND FLOWERS EXTRACTS OF PUNICA  
GRANATUM (THE POMEGRANATE)

**Safa GÜMÜŞOK**

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

ORCID NO: 0000-0002-7068-444X

**Muhammed Mesud HÜRKUL**

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

ORCID NO: 0000-0002-9241-2496

**ÖZET**

*Punica granatum* L. (nar) Türkiye'nin kuzey batısından, batı ve kuzey Pakistan'a kadar geniş bir alanda doğal olarak yayılış gösterir. Nar, dünyanın subtropikal ve tropikal bölgelerinde yetiştirilmektedir. Nar bitkisi dikenli çalı ya da küçük dallanmamış ağaç formundadır. Narın gövde kabukları, meyve kabukları, çiçekleri ve tohumları halk hekimliğinde kullanılmaktadır. Bitki, ellajitannenleri ve diğer polifenollerini içerir. Dolaşım sistemi bozukluklarını tedavi etmek için kullanılır.

Bitki materyalleri Kahramankazan/Ankara (Türkiye)'dan toplandı. Bir herbaryum örneği Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (AEF)'na kaydedildi. Toplanan bitki kısımları (dallar, yapraklar, çiçekler) gölgede kurutuldu. Parçalanmış bitki kısımları metanol ve aseton çözücülerini ile maserasyon metodu uygulanarak ekstre edildi. Ekstrelerin toplam polifenol içeriği, standart olarak kullanılan fenol bileşiği olan gallik asidin kalibrasyon eğrisine atıfta bulunarak Folin-Ciocalteu yöntemi ile belirlendi. Sonuçlar, ortalama mg gallik asit eşdeğeri (GAE)/g kuru ekstre olarak ifade edildi. Ekstrelerin serbest radikal temizleme aktiviteleri, iki farklı DPPH testi kullanılarak değerlendirildi: kalitatif ve kantitatif yöntemler. Gallik asit, her iki yöntemde de referans bileşik olarak değerlendirildi. DPPH radikali üzerindeki süpürme aktivitesi, inhibisyon yüzdesi olarak ifade edildi ve numunelerin yarı maksimum inhibitör konsantrasyonları (IC<sub>50</sub>) lineer regresyon analizi ile hesaplandı.

Elde edilen sonuçlara göre metanol ekstreleri aseton ekstrelerinden daha fazla fenolik içeriğe sahipti. En büyük toplam fenolik içerik, yaprağın metanol ekstresinde tespit edildi (246.20 ± 4.39 mg GAE/g ekstre). Kalitatif DPPH testinde, yaprak ve çiçek ekstreleri için sarı bölgeler çok belirginken, dal ekstreleri soluk sarı bir bölge verdi. Kantitatif DPPH yönteminde, ana

aktivite yaprak ekstralarında belirlendi. Yaprak metanol ekstresi, en yüksek radikal temizleme kapasitesini gösterdi (IC<sub>50</sub>: 0.023 ± 2.52 mg/ml).

**Anahtar Kelimeler:** *Punica granatum*, Nar, Dal, Yaprak, Çiçek, Toplam fenolik içerik, DPPH, Türkiye

## ABSTRACT

*Punica granatum* L. (The pomegranate) naturally grows in a wide area from northwest Turkey to western and northern Pakistan. The pomegranate is cultivated throughout subtropical and tropical regions of the world. The Pomegranate is in the form of a spiny shrub or a small unbranched tree. The barks, fruit peels, flowers and seeds of the pomegranate is used in folk medicine. The plant includes ellagitannins and other polyphenols. It is used to treat circulatory system disorders.

Plant materials were collected from Kahramankazan/Ankara (Turkey). A voucher specimen was deposited in the Ankara University Faculty of Pharmacy Herbarium (AEF). The collected plant parts (twigs, leaves, flowers) were dried in the shade. The plant parts were extracted by using the maceration method with methanol and acetone solvents. The total polyphenol content of extracts was determined by Folin-Ciocalteu method, referring to the calibration curve of gallic acid, phenol compound used as a standard. The results were expressed as mean mg gallic acid equivalent (GAE)/g dry extract. Free radical scavenging activities of the extracts were evaluated using the two different DPPH assay: qualitative and quantitative methods. Gallic acid was assessed as a reference compound in both methods. The scavenging activity on the DPPH radical was expressed as inhibition percentage and the half-maximal inhibitory concentrations (IC<sub>50</sub>) of the samples were calculated by linear regression analysis.

According to the results obtained, methanol extracts had more phenolic contents than the acetone extracts. The greatest total phenolic content was fixed in the methanol extract of the leaf (246.20 ± 4.39 mg GAE/g extract). In the qualitative DPPH test, yellow zones were very prominent for leaf and flower extracts whereas, twig extracts gave a faint yellow zone. In the quantitative DPPH method, the major activity was determined in leaf extracts. The leaf methanol extract showed the highest radical scavenging capacity (IC<sub>50</sub>: 0.023 ± 2.52 mg/ml).

**Keywords:** *Punica granatum*, Pomegranate, Twig, Leaf, Flower, Total phenolic content, DPPH, Turkey

## 1. GİRİŞ

Yaprak dökken çalı veya ağaç, bazen dikenli dallara sahip olan Punicaceae familyasının yaprakları basit ve stipulasızdır. Çiçekler dal uçlarında bulunur. Meyve iri olup derimsi bir ekzokarpa sahiptir ve çok sayıda tohum taşır (Davis, 1972). *Punica granatum* L. (nar) Türkiye'nin kuzey batısından, batı ve kuzey Pakistan'a kadar geniş bir alanda doğal olarak yayılım gösterir. Nar, dünyanın subtropikal ve tropikal bölgelerinde yetiştirilmektedir (Davis, 1972; IPNI, 2021; POWO, 2021).

Narın gövde kabukları, meyve kabukları, çiçekleri ve tohumları halk hekimliğinde kullanılmaktadır (Evans, 2002). Bitkinin kimyasal içeriği tanen, flavonoid, alkaloid, organik asit, triterpen, steroid, kumarin ve lignan gibi madde gruplarından meydana gelir (Badria, 2002; Hernandez vd., 1999; Nawwar vd., 1994; Tanaka vd., 1985; Wang vd., 2010). Dolaşım sistemi bozukluklarını tedavi etmek için kullanılan nar bitkisinin antimikrobiyal, antioksidan, antikanser, antidiyabetik ve immunomodülatör aktiviteleri olduğu bilinmektedir (Bagri vd., 2009; Gosset-Erard vd., 2021; Khwairakpam vd., 2018; Ross vd., 2001; Zeghad vd., 2019).

Bu çalışmada Ankara'da yetişen nar bitkisinin dal, yaprak ve çiçeklerine ait farklı polaritede hazırlanmış ekstralarının toplam fenolik içeriği ve DPPH radikal süpürücü kapasiteleri test edilmiştir.

## 2. ARAŞTIRMA VE BULGULAR

### 2.1. Materyal ve Yöntem

#### 2.1.1. Bitki örneklerinin toplanması

Bitki materyalleri Kahramankazan/Ankara (Türkiye)'dan toplandı. Bir herbaryum örneği Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (AEF 30716)'na kaydedildi. Toplanan bitki kısımları (dallar, yapraklar, çiçekler) gölgede kurutuldu. Kuruyan bitki materyalleri bir öğütücüde toz edildi.

#### 2.1.2. Ekstraksiyon işlemi

Toz haline getirilen bitki kısımları oda sıcaklığında, metanol (M) ve aseton (A) çözücüsü ile hareketli maserasyon işlemine tabi tutuldu. 8 saat boyunca gerçekleştirilen ekstraksiyon işlemi sonunda çözücü bir rotavapor yardımı ile düşük basınç altında uçuruldu. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Elde edilen ekstraların verimleri % olarak kuru bitki üzerinden hesaplandı.

#### 2.1.3. Total fenolik madde miktar tayini

Ekstrelerin toplam fenolik madde miktarları Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak, spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi (Slinkard ve Singleton, 1977). 20 µl numune, 1580 µl distile su ile dilüe edilip, üzerine 10 µl Folin-Ciocalteu reaktifi eklendi. 30 µl %20'lik Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi bu karışımın üzerine eklenip, karışım 2 saat süresince karanlık ortamda, oda sıcaklığında bekletildi. Ölçümler 765 nm de spektrofotometrik olarak yapıldı. Sonuçlar gram kuru ekstre başına mg gallik asit eşdeğeri olarak verildi (mg GAE/gram kuru ekstre).

#### 2.1.4. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü kapasite tayini

Ekstrelerin DPPH radikalinin menekşe-mor rengini giderme yeteneği, bitki ekstresinin antioksidan kapasitesini belirtmektedir. Bu test kalitatif ve kantitatif olarak yürütülmüştür.

Kalitatif test yönteminde mor renkli serbest radikal olan DPPH indirgendiğinde sarı renkli difenil pikril hidrazini verir (Takao vd., 1994). Bir İTK plağına püskürtüldüğünde, herhangi bir antioksidan bileşik, mor bir arka plan üzerinde sarı bir bölge olarak görülür. Etanol içinde %0.2 DPPH çözeltisi püskürtülen, 20°C'de bırakılan ve püskürtmeden 30 dakika sonra incelenen İTK



plakalarına 2 µl test edilen ekstre çözeltisi uygulanmış ve renk değişimi gözlemlenmiştir. Referans bileşik olarak gallik asit (GA) kullanılmıştır.

Kantitatif DPPH testinde, ekstrelerin DPPH ile oluşturdukları renk 517 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve standart madde ile kıyaslanmıştır (Blois, 1958). Her bir ekstre için 0, 0.1, 10, 100, 1000 ve 10000 µg/ml seri dilüsyonlar hazırlanmıştır. DPPH’in 100 µM etanol çözeltisi ve farklı derişimlerde bitki ekstrelerinden oluşan karışım oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika boyunca bekletilip, 517 nm’de absorbans değerleri ölçülmüştür. Deneyler 3 tekrarlı yapılmış ve pozitif kontrol olarak GA (Gallik asit) kullanılmıştır. Ekstrelerin DPPH serbest radikalini süpürücü kapasitesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% \text{ inhibisyon} = [(Absorbans_{Kontrol} - Absorbans_{Numune/standart}) / Absorbans_{Kontrol}] \times 100$$

Farklı derişimlerdeki bitki ekstrelerinin % inhibisyon değerleri kullanılarak her bir ekstre için kalibrasyon grafiği çizilerek ve IC<sub>50</sub> değeri hesaplanmıştır.

## 2.2. Bulgular

Yapılan bu çalışmada *Punica granatum* dal, yaprak ve çiçek ekstrelerine ait, kuru bitki üzerinden % verimleri Tablo 1’de verilmiştir. En yüksek ekstre verimi yaprak ekstrelerinde tespit edilmiştir.

**Tablo 1.** *P. granatum* metanol ve aseton ekstrelerine ait % verimleri

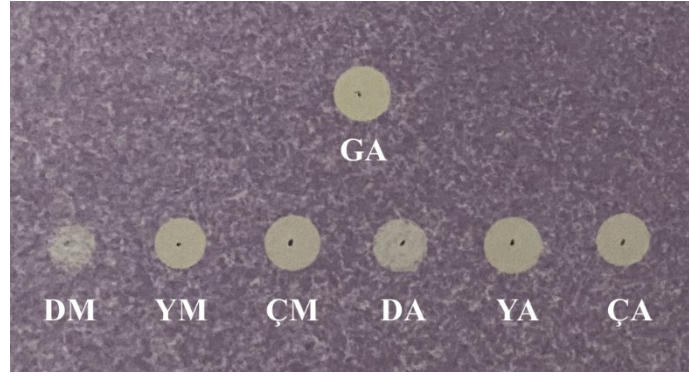
Bitki kısmı	Kullanılan kuru bitki (g)	Elde edilen ekstre (g)	% verim
Dal (M)	30	2.18	7.27
Dal (A)	30	1.07	3.57
Yaprak (M)	45	4.16	9.24
Yaprak (A)	45	3.85	8.56
Çiçek (M)	15	1.16	7.73
Çiçek (A)	15	0.85	5.67

Bitki kısımlarından elde edilen ekstrelerin toplam fenolik madde içeriğine ait sonuçlar Tablo 2’de verilmiştir. Buna göre toplam fenolik madde içeriğine sahip en yüksek ekstre yaprak metanol ekstresi olarak belirlenmiştir.

**Tablo 2.** *P. granatum* metanol ve aseton ekstrelerine ait toplam fenolik madde içeriği

Bitki kısmı	Toplam fenolik madde içeriği (mg GAE/g kuru ekstre) ± SS
Dal (M)	123.42 ± 3.78
Dal (A)	112.86 ± 7.93
Yaprak (M)	246.20 ± 4.39
Yaprak (A)	233.28 ± 2.94
Çiçek (M)	177.86 ± 2.78
Çiçek (A)	169.53 ± 4.39

Kalitatif DPPH testinde en yüksek DPPH radikal süpürücü kapasiteye, gallik asit (GA) ile kıyaslandığında yaprak ve çiçek ekstrelerinin sahip olduğu gözlemlendi (Şekil 1).



**Şekil 1.** *P. granatum* dal (D), yaprak (Y), çiçek (Ç) metanol (M) ve aseton (A) ekstrlerine ait kalitatif DPPH radikal süpürücü kapasite sonuçları

Bitki kısımlarından elde edilen ekstrlerin kantitatif DPPH radikal süpürücü kapasite sonuçları Tablo 3’de verilmiştir. Buna göre en yüksek radikal süpürücü kapasite gallik asite oranla yaprak metanol ekstresinde tespit edildi.

**Tablo 3.** *P. granatum* metanol ve aseton ekstrlerine ait kantitatif DPPH radikal süpürücü kapasite sonuçları

Bitki kısmı / Standart	IC <sub>50</sub> (mg/ml) ± SS
Dal (M)	0.045 ± 3.11
Dal (A)	0.047 ± 2.05
Yaprak (M)	0.023 ± 2.52
Yaprak (A)	0.026 ± 3.14
Çiçek (M)	0.034 ± 1.23
Çiçek (A)	0.039 ± 2.54
Gallik asit	0.011 ± 1.11

### 3. SONUÇ

Bu çalışmada *Punica granatum* dal, yaprak ve çiçek kısımlarının metanol ve aseton çözücülerini ile hazırlanan ekstrlerinin DPPH radikal süpürücü kapasitesi araştırılmıştır. Hazırlanan farklı polaritedeki ekstrlerden en yüksek verim yaprak metanol (%9.24) ve aseton (%8.56) ekstrlerinden elde edilmiştir. Toplam fenolik madde içeriği bakımından en zengin ekstrler yine yapraktan elde edilen metanol (246.20 ± 4.39 mg GAE/g kuru ekstre) ve aseton (233.28 ± 2.94 mg GAE/g kuru ekstre) ekstrlerinde tespit edildi. Kalitatif DPPH testi nar yaprak ve çiçek ekstrlerinin gallik asite kıyasla dal ekstrlerinden daha güçlü bir radikal süpürücü kapasiteye sahip olduğunu gösterdi (Şekil 1). Kantitatif DPPH testinde en güçlü radikal süpürücü kapasite gallik asite oranla (IC<sub>50</sub>: 0.011 ± 1.11) yaprak metanol (IC<sub>50</sub>: 0.023 ± 2.52) ve aseton (IC<sub>50</sub>: 0.026 ± 3.14) ekstrlerinde tespit edildi. Önceki çalışmalar yaprak ekstrlerinin 85.2-220.89 mg GAE/g kuru ekstre aralığında total fenolik madde içerdiğini göstermektedir (Bekir vd., 2013; Balamurugan vd., 2020). Abdolahi ve arkadaşlarının (2018) raporuna göre çiçek etanol ekstresi 40.8 g/100 g kuru bitkide toplam fenolik içeriğe sahiptir. Bekir ve arkadaşları (2013) yaprak

metanol ekstresinin kersetine (2.86 mg/l) oranla IC<sub>50</sub> değerinin 5.62 mg/l olduğunu rapor etmiştir. Başka bir çalışma yaprak metanol ekstresinin 120 µg/ml derişimde %79.13 inhibisyon gösterdiğini bildirmiştir (Balamurugan vd., 2020).

#### **4. KAYNAKÇA**

Abdolahi, N., Soltani, A., Mirzaali, A., Soltani, S., Balakheyli, H., Aghaei, M. (2018). Antibacterial and antioxidant activities and phytochemical properties of Punica granatum flowers in Iran. Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science, 42(3), 1105-1110.

Badria, F. A. (2002). Melatonin, serotonin, and tryptamine in some Egyptian food and medicinal plants. Journal of medicinal food, 5(3), 153-157.

Bagri, P., Ali, M., Aeri, V., Bhowmik, M., Sultana, S. (2009). Antidiabetic effect of Punica granatum flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. Food and Chemical Toxicology, 47(1), 50-54.

Balamurugan, C., Karuppasamy, R., Sivaraj, C., Saraswathi, K., Arumugam, P. (2020). Punica granatum L.(Pomegranate) leaves extract: The study of antioxidant and antibacterial activity. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 9(6), 397-402.

Bekir, J., Mars, M., Souchard, J. P., Bouajila, J. (2013). Assessment of antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase and cytotoxic activities of pomegranate (Punica granatum) leaves. Food and chemical toxicology, 55, 470-475.

Blois, M.S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, Nature, 181(4617), 1199-1200.

Boggula, N., Peddapalli, H. (2017). Phytochemical analysis and evaluation of in vitro anti oxidant activity of Punica granatum leaves. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research, 9(8), 1110-1118.

Davis, P.H. (1972). Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol. 4. Edinburgh, Edinburgh University Press.

Evans, W.C. (2002). Pharmacognosy. 5th edition, Saunders. 25-26.

Gosset-Erard, C., Zhao, M., Lordel-Madeleine, S., Ennahar, S. (2021). Identification of punicalagin as the bioactive compound behind the antimicrobial activity of pomegranate (Punica granatum L.) peels. Food Chemistry, 352, 129396.

Hernandez, F., Melgarejo, P., Tomas-Barberan, F. A., Artes, F. (1999). Evolution of juice anthocyanins during ripening of new selected pomegranate (Punica granatum) clones. European Food Research and Technology, 210(1), 39-42.

IPNI. (2021). International Plant Name Index. <https://www.ipni.org/> [Erişim tarihi: 01/06/2021]

- Khwairakpam, A. D., Bordoloi, D., Thakur, K. K., Monisha, J., Arfuso, F., Sethi, G., Kunnumakkara, A. B. (2018). Possible use of *Punica granatum* (Pomegranate) in cancer therapy. *Pharmacological research*, 133, 53-64.
- Nawwar, M. A., Hussein, S. A., Merfort, I. (1994). Leaf phenolics of *Punica granatum*. *Phytochemistry*, 37(4), 1175-1177.
- POWO. (2021). Plants of the World Online. <http://www.plantsoftheworldonline.org/> [Erişim tarihi: 01/06/2021]
- Ross, R. G., Selvasubramanian, S., Jayasundar, S. (2001). Immunomodulatory activity of *Punica granatum* in rabbits-a preliminary study. *Journal of ethnopharmacology*, 78(1), 85-87.
- Slinkard, K., Singleton, V. L. (1977). Total phenol analysis: automation and comparison with manual methods, *American Journal of Enology and Viticulture*, 28(1), 49-55.
- Tanaka, T., Nonaka, G. I., Nishioka, I. (1985). Punicafolin, an ellagitannin from the leaves of *Punica granatum*. *Phytochemistry*, 24(9), 2075-2078.
- Wang, R., Ding, Y., Liu, R., Xiang, L., Du, L. (2010). Pomegranate: constituents, bioactivities and pharmacokinetics. *Fruit, vegetable and cereal science and biotechnology*, 4(2), 77-87.
- Zeghad, N., Ahmed, E., Belkhir, A., Vander Heyden, Y., Demeyer, K. (2019). Antioxidant activity of *Vitis vinifera*, *Punica granatum*, *Citrus aurantium* and *Opuntia ficus indica* fruits cultivated in Algeria. *Heliyon*, 5(4), e01575.

**IMMUNOPHYSIOLOGICAL APPROACH TO DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL  
CYSTITIS/PAINFUL BLADDER SYNDROME**

**Sholan R.F**

**Gaisina A.A.**

**Almazkhanlı A.A.**

**Bahsheliyeva N.L.**

**Safikhanova Kh.M.**

Azerbaijan National Academy of Sciences, Garayev Institute of Physiology, Laboratory of  
Immunophysiology and Experimental Transplantology

**ABSTRACT**

**Objective**

Explore the correlation between the value of nerve growth factor (NGF) and C-reactive protein (CRP) in patients with interstitial cystitis / painful bladder syndrome (IC/BPS).

**Material and methods**

In total, 44 patients with IC/BPS (main group) and 20 volunteers (control group) were examined. The average age of the patients of the main group was  $46.4 \pm 13.9$  years, the control group –  $35.3 \pm 9.7$  years. Cystoscopy and hydrodistension of the bladder were performed. The severity of pain was evaluated using a visual analogue scale (VAS). The concentration of NGF was evaluated in the blood by the ELISA method, CRP by the immunoturbidimetric technique.

**Results**

The average total score on the VAS scale was  $5.47 \pm 0.91$ , mild pain (2–4 points) was registered by 20.4%, moderate pain (5–6 points) – 54.5%, severe pain (7–8 points) – 25.0% of patients. Diffuse bleeding of the bladder mucosa in 45.4% of cases was observed. In IC/BPS patients, the average NGF level was  $11.23 \pm 8.22$  ng/ml, CRP –  $3.56 \pm 1.66$  mg/l. The concentration of NGF exceeded the control level by 22.7% ( $p < 0.05$ ), CRP – by 71.3% ( $p = 0.015$ ). The correlation coefficient of NGF with CRP was  $r = + 0.179$  ( $p = 0.42$ ), and the determination coefficient was  $R^2 = 0.032$ .

**Conclusion**

The identified statistically significantly increased levels of NGF and CRP in the blood serum of IC/BPS patients confirm the presence of a systemic inflammatory reaction. A weak direct correlation is revealed between the NGF and CRP in patients with IC/BPS patients. The

evaluation of serum NGF and CRP in combination with clinical data can be used to diagnose IC/ BPS.

**Keywords:** interstitial cystitis / painful bladder syndrome; nerve growth factor; C-reactive protein.

## İTERSTİSYEL SİSTIT/AĞRILI MESANE SENDROMU TANISINA İMMÜNOFİZYOLOJİK YAKLAŞIM.

### Amaç

İnterstisyel sistit / ağrılı mesane sendromu (IC/BPS) olan hastalarda sinir büyüme faktörü (NGF) değeri ile C-reaktif protein (CRP) arasındaki ilişkiyi bulmak.

### Araç ve yöntemler

IC/BPS'li 44 hasta (ana grup) ve 20 gönüllü (kontrol grubu) değerlendirildi. Ana gruptaki hastaların yaş ortalaması  $46.4 \pm 13.9$  yıl, kontrol grubu -  $35.3 \pm 9.7$  yıl idi. Mesanenin sistoskopi ve hidrodistansiyonu yapıldı. Ağrının şiddeti görsel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. NGF konsantrasyonu, kanda ELISA yöntemiyle, CRP immünoturbidimetrik yöntemle belirlendi.

### Sonuçlar

VAS ölçeğindeki ortalama toplam puan  $5.47 \pm 0.91$ , hafif ağrı (2-4 puan) %20.4, orta derecede ağrı (5-6 puan) – %54.5, şiddetli ağrı (7-8 puan) – %25,0 idi. hastaların. Vakaların %45.4'ünde mesane mukozasında diffüz kanama görüldü. IC/BPS hastalarında ortalama NGF seviyesi  $11.23 \pm 8.22$  ng/ml, CRP –  $3.56 \pm 1.66$  mg/l idi. NGF konsantrasyonu kontrol seviyesini %22.7 ( $p < 0.05$ ), CRP - %71.3 ( $p= 0.015$ ) aştı. NGF'nin CRP ile korelasyon katsayısı  $r= + 0.179$  ( $p= 0.42$ ) ve belirleme katsayısı  $R^2=0.032$  idi.

### Sonuç

IC/BPS hastalarının kan serumunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artan NGF ve CRP seviyeleri, sistemik bir inflamatuvar reaksiyonun varlığını doğrular. IC/BPS hastalarında NGF ve CRP arasında zayıf bir doğrudan korelasyon belirlendi. Klinik verilerle birlikte serum NGF ve CRP'nin belirlenmesi, IC/BPS'yi teşhis etmek için kullanılabilir. Anahtar kelimeler: interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu; sinir büyüme faktörü; C-reaktif protein.

**Anahtar kelimeler:** İnterstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu, sinir büyüme faktörü , C-reaktif protein

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN SOSYAL MEDYA  
BAĞIMLILIK DÜZEYLERİ VE BESLENME ALIŞKANLIKLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE SOCIAL MEDIA ADDICTION LEVELS AND NUTRITIONAL  
HABITS OF THE FACULTY OF HEALTH SCIENCES STUDENTS

**Dr. Öğr. Üyesi Berkhan TOPAKTAŞ**

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

ORCID NO: 0000-0001-9363-1167

(Sorumlu Yazar)

**Prof. Dr. Meryem ÇETİN**

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ORCID NO: 0000-0002-3307-9531

## ÖZET

### Giriş

Özellikle genç popülasyonda daha fazla görülen sosyal medya bağımlılığı diğer davranışsal bağımlılık ve ruhsal bozukluklarla beraber görülebilmektedir. Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinin sosyal medya kullanım düzeyleri ile sağlıklı beslenmeye ilişkin tutumları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metod

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde öğrenim gören 502 öğrenci çalışma evrenini oluşturdu. Kullanılan ölçek yönünden evren ortalamasının 97,1, evren standart sapmasının 28,9 olduğu varsayılarak %80 güç ve %5 tip-1 hata ile minimum örneklem sayısı 110 olarak hesaplandı. %20'lik yedek liste eklendiğinde 138 öğrenciye ulaşılmaya hedeflendi. Kesitsel tipteki çalışma için gerekli veriler 10/06/2021 - 20/06/2021 tarihleri arasında çevrimiçi anket yöntemi ile elde edildi. Sosyal medya kullanım düzeyinin ölçümünde "Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği (SMBÖ)" kullanıldı. Ölçekten alınan puanın yükselmesi sosyal medya bağımlılığının da yükselmesi anlamını taşımaktadır. Katılımcıların sağlıklı beslenmeye yönelik tutumlarının ölçümünde ise "Sağlıklı Beslenmeye İlişkin Tutum Ölçeği (SBİTÖ)" uygulandı. Ölçekten alınan puanın yükselmesi sağlıklı beslenmeye ilişkin olumlu bir tutumu göstermektedir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya katılan 156 öğrencinin yaş ortancası 21 (19-32) yılı ve 146'sı (%93,6) kadındı. Öğrencilerin 84'ü (%53,8) ebelik, 72'si (%46,2) hemşirelik bölümünde öğrenim görmekteydi



ve 154'ü (%98,7) bekarıdı. Katılımcıların SMBÖ puan ortalaması 99,9±31,0; SBİTÖ puan ortalaması ise 75,8±8,8 bulundu. SMBÖ puanları ile SBİTÖ puanları arasında düşük derecede negatif korelasyon saptandı (r:-0,261, p:0,001). SMBÖ ve SBİTÖ puanlarının öğrenim görülen bölüm, gelir getirici bir işte çalışma, gelir düzeyi, fiziksel aktivite yapma durumu, sigara veya alkol kullanma durumuna göre değişmediği tespit edildi. Yalnız yaşayan öğrencilerde 66,5±4,0 olarak bulunan SBİTÖ puanı ailesiyle veya arkadaşlarıyla yaşayan öğrencilerde 75,9±8,7 bulundu (p:0,016). Katılımcıların SBİTÖ puanı yükseldikçe genel sağlık durumlarını daha iyi algıladıkları belirlendi (r:0,199, p:0,013).

### **Sonuç**

Sosyal medya kullanımı arttıkça, sağlıklı beslenmeye ilişkin tutumun olumsuz yönde etkilendiği belirlendi. Sağlıklı yaşam davranışları kazandırmada, davranışsal bağımlılıklara yönelik önleyici çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sosyal Medya, Sağlıklı Beslenme, Bağımlılık

### **ABSTRACT**

#### **Introduction**

Social media addiction, which is more common especially in the young population, can be seen together with other behavioral addictions and mental disorders. In this study, it was aimed to determine the relationship between the social media usage levels of the students of the Faculty of Health Sciences and their attitudes towards healthy eating.

#### **Materials and Methods**

Five hundred and two students studying at the Faculty of Health Sciences of Amasya University formed the study population. Assuming the population mean is 97.1 and the population standard deviation is 28.9, the minimum sample size was calculated as 110 with 80% power and 5% type-1 error. When the 20% reserve list was added, it was aimed to reach 138 students. The data required for the cross-sectional study were obtained by online questionnaire method between 10/06/2021 and 20/06/2021. "Social Media Addiction Scale (SMAS)" was used to measure the level of social media use. An increase in the score obtained from the scale means an increase in social media addiction. In the measurement of the participants' attitudes towards healthy eating, the "Attitude Scale for Healthy Nutrition (ASHN)" was used. An increase in the score obtained from the scale indicates a positive attitude towards healthy eating. Statistical significance level was accepted as  $p<0.05$  for all tests.

#### **Results**

The median age of 156 students participating in the study was 21 (19-32) years, and 146 (93.6%) were women. Of the students, 84 (53.8%) were studying midwifery, 72 (46.2%) were

studying in nursing, and 154 (98.7%) were single. The participants' mean SMAS score was  $99.9 \pm 31.0$ ; the mean ASHN score was  $75.8 \pm 8.8$ . A low degree of negative correlation was found between SMAS scores and ASHN scores ( $r: -0.261$ ,  $p: 0.001$ ). It was determined that SMAS and ASHN scores did not differ according to the department of education, working in an income-generating job, income level, physical activity status, smoking or alcohol use. The ASHN score, which was found to be  $66.5 \pm 4.0$  for students living alone, was found to be  $75.9 \pm 8.7$  for students living with their family or friends ( $p: 0.016$ ). It was determined that the higher ASHN score of the participants, the better they perceived their general health status ( $r: 0.199$ ,  $p: 0.013$ ).

### **Conclusion**

As the use of social media increased, it was determined that the attitude towards healthy eating was negatively affected. Preventive studies on behavioral addictions are required in gaining healthy living behaviors.

**Keywords:** Social Media, Healthy Eating, Addiction

**FEMUR CİSMİNDEKİ FORAMEN NUTRICIUM'LARIN FEMUR  
KADRANLARINDAKİ YERLERİ VE SAYILARI: ANATOMİK BİR ÇALIŞMA**  
THE LOCATIONS AND NUMBERS OF NUTRIENT FORAMINA IN THE FEMORAL  
QUADRANTS OF THE BODY OF FEMUR: AN ANATOMICAL STUDY

**Özcan GAYRETLİ**

Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı,  
ORCID: 0000-0001-7958-3170

**ÖZET**

Femur cismini besleyen arterlerin giriş yerleri olan foramen nutricium'ların lokalizasyonu, birçok anatomik ve radyolojik çalışmada, femur'un proximal ve distal uçlarına olan mesafeleri ve linea aspera'ya göre olan konumları ile tariflenmiştir. Foramen nutricium'ların lokalizasyonu ve sayısı; kırık onarım türleri, kemik grefti uygulamaları, kemik rezeksiyonu ve kemik transplantasyonu için yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesi ve cerrahi komplikasyonların önlenmesi için büyük önem taşımaktadır. Yukarıda sayılan gerekçelerle, femur cismindeki foramen nutricium'ların, femoral kadrantlardaki sayılarının ve lokalizasyonlarının araştırılması amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda, İstanbul Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı kemik koleksiyonuna ait olan 161 erişkin femur'u incelendi. Öncelikle her femur cisminde yer alan foramen nutricium sayısı kaydedildi. Daha sonra her bir femur'un corpus femoris'i, foramen nutricium'ların bulunduğu seviyede, anteromedial (1. kadrant), anterolateral (2. kadrant), posterolateral (3. kadrant) ve posteromedial (4. kadrant) dört eşit kadrana ayrıldı ve her bir foramen nutricium'un hangi kadranda yer aldığı saptanarak, kaydedildi. Bir foramen nutricium bulunan 78 femur'da, foramen nutricium'lar %42,3 oranında 3. kadranda, %57,7 oranında ise 4. kadranda saptandı. İki foramen nutricium bulunan 81 femur'da, birinci foramen nutricium'lar %53,1 oranında 3. kadranda, %46,9 oranında 4. kadranda, ikinci foramen nutricium'lar ise %22,2 oranında 3. kadranda, %77,8 oranında da 4. kadranda bulundu. Üç foramen nutricium'a sahip olan 2 femur'da, birinci foramen nutricium'lar %100 oranında 4. kadranda, ikinci foramen nutricium'lar %50 oranında 3. ve %50 oranında 4. kadranda, üçüncü foramen nutricium'lar ise %100 oranında 4. kadranda saptandı. Yaptığımız bu çalışma sonucunda, femur cismi foramen nutricium'ların %38,6 oranında 3. kadranda, %61,4 oranında ise 4. kadranda olduğu, 1. ve 2. kadranda hiç foramen nutricium bulunmadığı sonucuna varıldı. Femur cismine uygulanabilecek cerrahi işlemlerde, femur'un vaskülarizasyonunu bozmamak, cerrahi başarıyı arttırmak ve komplikasyonların önüne geçebilmek amacıyla, çalışmamızdaki verilerin göz önünde bulundurulması gerektiği kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Femur, Corpus Femoris, Foramen Nutricium, Anatomi

**ABSTRACT**

Location of the femoral nutrient foramina, which are the entry points of the arteries of the femur that supply it, have been described according to their distances to proximal and distal ends of the femur and their position relative to linea aspera, in many anatomical and radiological studies. The localization and number of the nutrient foramina are important for the types of fracture repair, bone graft applications, improving new surgical techniques for resection and transplantation, and preventing surgical complications. For these reasons, we aimed to study the number and location of femoral nutrient foramina in femoral quadrants. Following this purpose, we examined 161 adult femurs of the Department of Anatomy of Istanbul Faculty of Medicine. First of all, the number of nutrient foramina in each femur was recorded. Afterwards the body of the femur was divided into four equal quadrants at the level of the foramina as anteromedial (1), anterolateral (2), posterolateral (3), and posteromedial (4) and the quadrant, where each nutrient foramen was located, were noted. In 78 femurs with 1 nutrient foramen, 42.3% of them were found in the 3rd quadrant and 57.7% were in the 4th quadrant. In 81 femurs with 2 nutrient foramina, the first foramina were 53.1% in 3rd quadrant, 46.9% were in 4th quadrant, and the second foramina were 22.2% in 3rd quadrant, 77.8% was found in 4th quadrant. In 2 femurs with 3 nutrient foramina, first foramina were 100% in 4th quadrant, second foramina were 50% in 3rd and 50% in 4th quadrant, and 3rd nutrient foramina were 100% in 4th quadrant. As a result of this study, it was determined that 38.6% of nutrient foramina were in 3rd quadrant, 61.4% of them were in 4th quadrant, and there wasn't any nutrient foramen in 1st or 2nd quadrants. We believe that the data obtained in the present study should be taken into account in surgical procedures applied to the body of femur, not to give harm to femoral vascularization, increase the surgical success and prevent the complications.

**Keywords:** Femur, Body of the Femur, Nutrient Foramina, Anatomy

## REKKÜRENT LARİNGEAL SİNİR DİSSEKSİYONUNDA HİDRODİSSEKSİYON TEKNIĞİNİN KULLANIMI

APPLICATION OF HYDRODISSECTION TECHNIQUE IN RECURRENT LARYNGEAL  
NERVE DISSECTION

**Salih CELEPLİ**

Uzm. Dr. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi,

ORCID: [0000-0002-3596-7938](https://orcid.org/0000-0002-3596-7938)

**Giriş:** Tiroid bezinin Rekkürent Laringial Sinirle (RLS) yakın anatomik komşuluğu, yapılan cerrahilerde sinirin hasarına (%0-28) yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı RLS'nin visualize edilmesini ve disseksiyonunu kolaylaştırarak sinir hasarından kaçınmak için uyguladığımız "Hidrodisseksiyon" tekniğini tanımlamaktır.

**Cerrahi Teknik:** Teknikte; trakeoözofageal olukta seyreden RLS'nin gözlenebilmesi için bağ dokudan oluşan bu anatomik saha serum fizyolojik yardımı ile disseke edilmektedir. Trakeoözofageal oluğa enjektör yardımı ile 5-10 cc serum fizyolojik basınçla uygulanmaktadır. Bu işlem sonucu buradaki gözele doku daha seffaf hale gelmekte ve RLS gözlenebilmektedir. Böylece RLS'nin disseksiyona daha güvenli olarak devam edilebilmektedir.

**Bulgular:** Çalışmada 2020-2021 yılları arasında tiroid cerrahisi sırasında hidrodisseksiyon tekniği ile RLS'nin disseke edildiği 39 hastanın verilerine yer verildi. Olguların 23'ü kadın, 16'sı erkekti. Yaş ortalaması 47.92 olup, kadınlarda 43.67 erkeklerde 54.04'tü. Hastaların şikayetleri 32 'sinde yutma güçlüğü-ses kısıklığı-nefes darlığı ve diğer bası semptomları; 4 olguda ses kısıklığı; 19 olguda sinirlilik-terleme gibi hipertiroidiydi. 5 olguda aktif şikayet yoktu. 23 olguya total tiroidektomi, 2 olguya total tiroidektomi+boyun disseksiyonu, 3 olguya sadece boyun disseksiyonu, 8 olguya lobektomi ve 3 olguya da paratiroidektomi yapıldı. Histopatolojik tanıları; Papiller ca (14), Folliküler Ca (5), Nodüler guatr (11), Graves (6), Paratiroid adenomuydu (3). Tümör çapı 1.46 (0.4-5.6), nodül çapı 3.1 (0.1-6) cm'di. 14 olguda tiroidit mevcuttu. Hastalara preop ve postoperatif birinci günde VLS eşliğinde vokal kord muayenesi yapıldı. Olguların tamamında postoperatif RLS hasarına bağlı ses kısıklığı görülmedi. VLS eşliğinde yapılan postoperatif vokal kord muayenesinde hareket anomalisi gözlenmedi.

**Sonuç:** RLN görüntülemesi, tiroid cerrahisi sırasında sinir hasarının önlenmesi ve sinir felcinin azaltılması için mevcut altın standart tedavi olarak kabul edilir. Literatürde kalıcı RLS felci oranını azaltmada nöromonitörizasyonun faydası henüz kanıtlanmamıştır. Serum Fizyolojik yardımı ile trakeoözofageal olukta hidrodisseksiyon işleminin RLS'in vizualize edilerek disseksiyonun sağlanması ve sinir hasarından korunması açısından iyi bir alternatif olarak görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** RLS, Hidrodisseksiyon Tekniği, Tiroid Bezi, Paratiroid Bezi

**Introduction:** The close anatomical neighbourhood of the thyroid gland with the Recurrent Laryngeal Nerve (RLN) causes damage to the nerve (0-28%) in surgeries. The aim of this study is to describe the "Hydrodissection" technique that we apply to avoid nerve damage by facilitating the visualization and dissection of the RLN.

**Surgical Technique:** In technique; In order to observe the RLN in the tracheoesophageal groove, this anatomical area consisting of connective tissue is dissected with the help of saline. It is applied to the tracheoesophageal groove with the help of an injector with 5-10 cc saline pressure. As a result of this process, the porous tissue here becomes more transparent and RLN can be observed. Thus, dissection of the RLN can be continued more safely.

**Results:** The study included the data of 39 patients whose RLN was dissected by hydrodissection technique during thyroid surgery between 2020-2021. Twenty-three of the cases were female and 16 were male. The mean age was 47.92, 43.67 for women and 54.04 for men. The complaints of the patients were dysphagia, hoarseness, shortness of breath and other compression symptoms in 32 cases; hoarseness in 4 cases; In 19 cases, it was hyperthyroidism such as nervousness-sweating. There was no active complaint in 5 cases. Total thyroidectomy was performed in 23 cases, total thyroidectomy+neck dissection in 2 cases, neck dissection only in 3 cases, lobectomy in 8 cases and parathyroidectomy in 3 cases. Histopathological diagnoses; Papillary ca (14), Follicular Ca (5), Nodular goitre (11), Graves (6), Parathyroid adenoma (3). Tumor diameter was 1.46 (0.4-5.6), nodule diameter was 3.1 (0.1-6) cm. Thyroiditis was present in 14 cases. Videolaryngoscope (VLS)-guided vocal cord examination was performed on the patients preoperatively and on the first postoperative day. Hoarseness due to postoperative RLN damage was not observed in all cases. No movement anomaly was observed in the postoperative vocal cord examination performed with VLS.

**Conclusion:** RLN imaging is considered the current gold standard treatment for the prevention of nerve damage and reduction of nerve palsy during thyroid surgery. The benefit of neuromonitoring in reducing the rate of permanent RLN palsy has not yet been proven in the literature. Hydrodissection in the tracheoesophageal groove with the help of saline seems to be a good alternative in terms of visualizing the RLN and providing dissection and protecting it from nerve damage.

**Keywords:** RLN, Hydrodissection Technique, Thyroid Gland, Parathyroid Gland

**MINI THORACOTOMY IN RECURRENT SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX**

**Karimov R.B**

**Bayramov B.I**

**Nasirli M.V**

**Abuzarov R.M**

**Isazadeh G.F**

*Scientific Research Institute of Lung Diseases of the Ministry of Health of Azerbaijan, Baku.*

In spontaneous pneumothorax, which is the main complication of bullous changes in the lungs, it is possible to achieve the opening of the lung tissue in the majority of patients (up to 90%) by draining the pleural cavity by the Bouillon method. The remaining patients need major surgery in the first place. However, in many patients who have undergone drainage and lung opening, recurrence of spontaneous pneumothorax is observed after a certain period of time, which necessitates major surgery.

There were 106 patients aged 20-50 years with spontaneous recurrent pneumothorax under control. In 13 of them, relapse was observed within 10 days, in 15 people up to 1 month, in 32 people between 2-4 months, in 18 people up to 6 months, in 28 people after 1 year and more. It should be noted that recurrence occurred several times in 24 patients. In all operated patients, a mini-thoracotomy was performed with a 5-8 cm vertical incision in the armpit area. After the thoracotomy, the bullae in the lungs are taken apart by clamps and closed at the base, then fixed to the periphery, which prevents the ligature from slipping and opening in the future. In relapses occurring later than 6 months, in addition to the operation of closing the bullae, there was a need for a certain amount of decortication and pleuroectomy. One of the operated patients had intrapleural bleeding in the postoperative period, which was eliminated after additional thoracotomy.

Thus, a clinical effect was obtained in all 106 patients. No recurrence was observed in patients under control for 3 years.



**DEĞİŞKEN SEÇİM PROSEDÜRÜ VE SINIFLANDIRMA ALGORİTMALARI  
KULLANILARAK DAVRANIŞ BELİRLEYİCİ VERİ SETİNE DAYALI RAHİM  
AĞZI KANSERİNİN ERKEN TESPİTİ**

EARLY DETECTION OF CERVICAL CANCER BASED ON BEHAVIOR  
DETERMINANT DATASET USING A VARIABLE SELECTION PROCEDURE AND  
CLASSIFICATION ALGORITHMS

**Serdar GÜNDOĞDU**

Öğr. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Bergama Meslek Yüksekokulu Bilgisayar  
Teknolojileri Bölümü, ORCID: 0000-0003-2549-5284

**ÖZET**

Rahim ağzı kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden bir tanesidir. Ölümlere sebep olabilen hastalığı erken tespit etmek büyük önem taşımaktadır. Hızlı ve doğru teşhis edildiğinde en başarılı tedavi edilebilen kanserler arasındadır. Araştırmacılar, hastalık semptomlarını tespit etmek ve doğru tanıya ulaşmak için makine öğrenme yöntemlerini kullanmaya devam etmektedirler. Bu çalışma, giriş olarak davranış belirleyici temelli risk faktörlerini kullanarak rahim ağzı kanserinin erken tahminini sunan modeli önermektedir. Çalışmada, “University of California, Irvine” UCI Makine Öğrenimi Deposundan alınan (Cervical Cancer Behavior Risk Data Set) 19 öznitelik ve 72 örneğe sahip herkese açık hazır bir veri seti kullanılmıştır. Kanser ile ilgili veri setinin sınıflandırılması için Rastgele Orman (Random Forest-RF), Gauss Naive Bayes (GNB), Gradient Boosting (GB), k-en yakın komşu (k-Nearest Neighbor-k-NN), XGBoosting (XG) ve Lojistik Regresyon (LR) olmak üzere altı farklı model test edilmiştir. Ayrıca, her bir sınıflandırıcı için dokuz farklı (2,3,4,5,6,7,8,9 ve 10 katlı) çapraz doğrulama uygulanmıştır. Modellerin performanslarını karşılaştırmak için sınıflandırma doğruluk değerleri, tahmin süresi ve AUC değerlerini içeren üç gösterge kullanılmıştır. Özniteliklerden en önemli 8 tanesi, çoklu lineer regresyon (Multiple Linear Regression-MLR) ile tespit edilmiştir. Sınıflandırıcı girişlerine sadece bu 8 öznitelik verilmiştir. Hastalık tanı deneyleri sonucunda sınıflandırıcıların doğruluk, AUC ve tahmin süresi aralıkları (minimum-maksimum) sırasıyla %77.82-94.44, 0.8040-1.000 ve 0.016-2.44 saniye olmuştur. En başarılı tahmin, 3 katlı çapraz doğrulama, %94.44'lük doğruluk oranı ve 0.9954'lük AUC ile Lojistik Regresyon ile elde edilmiştir. Bu başarıya 0.10345 saniyede ulaşılmıştır. Çalışma sonuçları, çalışmanın rahim ağzı kanserini erken teşhis etmede kullanılacak stratejilere destek olacağını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Rahim ağzı kanseri, Risk tahmini, Makina öğrenme, MLR.

**ABSTRACT**

Cervical cancer is one of the most common types of cancer in women. Early detection of the disease that can cause death is of great importance. It is one of the most successfully treatable

cancers when diagnosed quickly and accurately. Researchers continue to use machine learning methods to detect disease symptoms and reach an accurate diagnosis. This study proposes a model that provides early prediction of cervical cancer by using behavioral determinant-based risk factors as an input. In the study, a publicly available dataset with 19 attributes and 72 samples from the "University of California, Irvine" UCI Machine Learning Repository (Cervical Cancer Behavior Risk Data Set) was used. Six different models, including the Random Forest (RF), Gaussian Naive Bayes (GNB), Gradient Boosting (GB), k-nearest neighbor (k-NN), XGBoosting (XG), and Logistic Regression (LR), were tested for the classification of the data set. In addition, nine different (2,3,4,5,6,7,8,9 and 10 fold) cross-validations were applied for each classifier. Three indicators, including classification accuracy, prediction time, and AUC values, were used to compare the models' performances. The eight most important attributes were found by multiple linear regression (MLR). Only eight attributes were given to the classifier inputs. As a result of the disease diagnosis experiments, the accuracy, AUC, and prediction time ranges (minimum-maximum) of the classifiers were 77.82-94.44%, 0.8040-1.000, and 0.016-2.44 seconds, respectively. The most successful prediction was obtained with Logistic Regression with 3-fold cross-validation, an accuracy rate of 94.44%, and an AUC of 0.9954. The time to achieve this achievement is 0.10345 seconds. The study results show that it will support the strategies to be used in the early detection of cervical cancer.

**Keywords:** Cervical Cancer, Risk Prediction, Machine Learning, MLR.

## 1. GİRİŞ

Kadınlarda rahim ağzında gelişen rahim ağzı kanseri, en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Hemen hemen tüm rahim ağzı kanseri vakaları, cinsel temas yoluyla bulaşan yüksek riskli insan virüsleri papilloma (HPV) ile ilişkilidir. HPV'li enfeksiyonların çoğu kendiliğinden düzelmekle birlikte; kalıcı enfeksiyon halinde kadınlarda rahim ağzı kanserine neden olabilir. Sadece 2018'de, dünya çapında 570.000 civarında teşhis konan kadından 311 000'i ölmüştür. Erken teşhis konulduğunda ve süreç düzgün yürütüldüğünde en başarılı tedavi edilebilen kanser türlerinden biridir ([https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1)). Bu nedenle enfeksiyonu erken evrede teşhis etmek ve hayatta kalma oranını artırmak çok önemlidir (Geetha vd., 2019) .

Araştırmacılar tarafından makine öğrenmesi kullanarak erken kanser teşhisini mümkün kılacak birçok çalışma yapılmıştır. Bu yöntemlerle kanser duyarlılık doğruluğunun artırabileceği açıktır (Kourou vd., 2015). Makine öğrenimine dayalı rahim ağzı kanseri erken tespiti için yapılan araştırmalar da mevcuttur. Tseng vd. (2014), destek vektör makinesi, C5.0 ve aşırı öğrenme makinesi dahil olmak üzere üç makine öğrenim yaklaşımı ile rahim ağzı kanseri için tekrarlı eğilimi tahmin etmek için önemli risk faktörlerini bulmayı çalışmışlardır. Çalışmanın deneysel sonuçları, C5.0 modelinin en faydalı yaklaşım olduğunu göstermiştir. Abdoh vd. (2018), oversampling (SMOTE), RF sınıflandırma ve iki özellik

azaltma teknikleri (özyinelemeli özellik eleme ve PCA) ile sınıflandırma modeli oluşturmak için rahim ağzı kanseri risk faktörlerini bulmayı amaçlamışlardır. Doğruluk açısından daha iyi sonuçları SMOTE-RF modelinden elde etmişlerdir. Eyüpoğlu (2020), rahim ağzı kanseri teşhisi için korelasyon temelli özellik seçimi, genetik algoritma ve RF tekniklerinden yararlanan yeni bir yöntem önermişlerdir. Önerdikleri yöntemle, %92,56-97.41 aralığında sınıflandırma doğruluğuna ulaşmışlardır. Bu çalışmamın temel aldığı veri setini ilk defa kullanan Sobar vd. (2016), kanser tahmini için sosyal bilimlerdeki davranış teorisini kullanmışlardır. Veri setine Naïve Bayes (NB) ve Lojistik Regresyon (LR) algoritmalarını uygulamışlardır. NB ve LR tabanlı sistemlerle, sırayla %91,67 ve %87,50 doğruluk değerleri elde etmişlerdir. Curia (2021), aynı veri setine LR, karar ağacı (Decision Tree-DT) ve çok katmanlı algılayıcı (MultiLayer Perception-MLP) algoritmalarını uygulamıştır. Yaptığı tahminlerde, %94 (LR), %83 (DT) ve %88 (MLP) doğruluk oranlarına ulaşmıştır.

Bu çalışma, giriş olarak davranış teori ve model temelli faktörleri kullanarak rahim ağzı kanseri erken tahmini sunan modeli önermeyi amaçlamıştır. Kanser sınıflandırılması için k-en yakın komşu (k-NN), rastgele orman (RF), Gradient Boosting (GB), Gauss Naive Bayes (GNB), lojistik regresyon (LR) ve XGBoosting (XG) olmak üzere altı farklı model test edilmiştir. Ayrıca, her bir sınıflandırıcı için dokuz farklı (2,3,4,5,6,7,8,9 ve 10 katlama sayılı) çapraz doğrulama deneyleri de denenmiştir.

## 2. MATERYAL VE METOT

Çalışmada, Kaliforniya Üniversitesi (Irvine) UCI Makine Öğrenimi Deposundan alınan (Cervical Cancer Behavior Risk Data Set) 19 öznitelik ve 72 örneğe sahip herkese açık hazır bir veri seti kullanılmıştır (<https://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/Cervical+Cancer+Behavior+Risk>). Veriler, Endonezya'da %30'u kanser hastası %70'i de sağlıklı kişilerden ve uzmanlaşmış bir merkezde uygulanan bir anket yoluyla toplanmıştır. Ankette yer alan sorular, davranışı sosyal bilim ve psikoloji açısından ele almaktadır. Davranış, sağlık inanç modeli, koruma motivasyonu teorisi, davranış planlaması teorisi ve sosyal bilişsel teorisi ile incelenmiştir (Curia, 2021). Veriler, sekiz değişken (algı, niyet, motivasyon, öznel norm, tutum, sosyal destek, güçlendirme ve davranışın kendisi) ve her bir değişken için sorular içeren anketle elde edilmiştir (Sobar vd., 2016).

Özellik seçimi, sınıflandırma sistemlerinde çok önemlidir. İyi bir tahminci ve daha az hesaplamalı bir modele sahip olmak için bir sınıflandırıcıdaki girdi özniteliklerinin sayısını sınırlamak avantajlıdır (Zhang, 2000). Küçük bir özellik seti ile sınıflandırma kararının gerekçesinin açıklaması daha kolay gerçekleştirilebilir (Akay, 2009). Çalışmada özellik seçim avantajlarından yararlanmak ve sınıflandırıcı girişlerine 19 özelliğin arasından en güçlülerini seçmek için MLR yöntemi kullanılmıştır. Özellik seçimi yapıldıktan sonra en iyi sonucu bulmak için Rastgele Orman (RF), Gauss Naive Bayes (GNB), Gradient Boosting (GB), k-en

yakın komşu (k-NN), XGBoosting (XG) ve Lojistik Regresyon (LR) altı ayrı sınıflandırma modeli test edilmiştir. Deney için gerekli eğitim ve test verilerini bölme işlemi **k**-katlamalı çapraz doğrulama yöntemi ile yapılmıştır. Her bir sınıflandırıcıda, veri setinin rastgele alt kümelerini test etmek için rastgele 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ve 10-katlamalı çapraz doğrulamalar kullanılmıştır. Bu şekilde, veriler eşit büyüklükte 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ve 10'a bölünmüş; her sınıflandırıcı için 9 deney yapılmıştır. Modellerin performanslarını değerlendirmek için sınıflandırıcı doğruluğu, eğri altında kalan alan (Area Under Curve AUC) ve tahmin süresi kullanılmıştır. Tüm analizler Python 3.7 kullanılarak yapılmıştır.

### 3. BULGULAR

**Tablo 1.** Özelliklerin önem sıralamalarının MLR ile tespit edilmesi

Sıra No	Özellikler	R <sup>2</sup>	p
1	Güçlendirme yeteneği(empowerment_abilities)	0.294155	0.000
2	Algı şiddeti (perception_severity)	0.258285	0.000
3	Güçlendirme bilgisi (empowerment_knowledge)	0.232145	0.000
4	Motivasyon gücü (motivation_strength)	0.218392	0.000
5	Güçlendirme arzuları (empowerment_desires)	0.210511	0.000
6	Motivasyon istekliliği (motivation_willingness)	0.184032	0.000
7	Normların yerine getirilmesi (norm_fulfillment)	0.182905	0.000
8	Algı zafiyeti (perception_vulnerability)	0.179021	0.000
9	Sosyal destek duygusallığı (socialSupport_emotionality)	0.153589	0.001
10	Kişisel hijyen davranış (behavior_personalHygiene)	0.138935	0.001
11	Sosyal destek takdiri (socialSupport_appreciation)	0.098161	0.007
12	Cinsel risk davranışı (behavior_sexualRisk)	0.096807	0.008
13	Norm önemli kişi (norm_significantPerson)	0.08634	0.012
14	Niyet toplama (intention_aggregation)	0.085099	0.013
15	Niyet taahhüdü (intention_commitment)	0.056188	0.045
16	Yeme davranışı (behavior_eating)	0.040143	0.092
17	Sosyal destek aracı (socialSupport_instrumental)	0.018105	0.260
18	Tutum tutarlılığı (attitude_consistency)	0.015737	0.294
19	Doğal tutum (attitude_spontaneity)	0.007155	0.480

Çalışmanın ilk aşamasında MLR yöntemi kullanılarak özellik seçimi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi kriteri, *p*-değerinin 0.001'ten küçük olması olarak belirlenmiştir. Kanser ile 19 özellik arasında doğrusal bir regresyon ilişkileri (R<sup>2</sup> ve *p* değerlerini cinsinden), **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Bu yöntemle, 72 (%30'u kanser hastası ve %70'i de kanser olmayan kişiler) örneklem büyüklüğüne göre 19 özellik arasından en önemli 8 özellik sıralaması (istatistiksel olarak anlamlı), güçlendirme yeteneği(empowerment\_abilities), algı şiddeti (perception\_severity), güçlendirme bilgisi (empowerment\_knowledge), motivasyon gücü (motivation\_strength), güçlendirme arzuları (empowerment\_desires), motivasyon istekliliği (motivation\_willingness), normların yerine getirilmesi (norm\_fulfillment) ve algı zafiyeti (perception\_vulnerability) şeklinde bulunmuştur.

Özellik seçimi ile sayısı 8'e düşürülen özellikler, 6 sınıflandırıcı algoritmasına giriş yapılmıştır. Ayrıca, veri setinin rastgele alt kümelerini test etmek için **k** sayısını 2'den 10'a kadar olacak şekilde 9 farklı test de yapılmıştır. Sonuç olarak 6 sınıflandırıcı için toplam 54 test yapılmış olup sınıflandırma işleminde ulaşılan başarı oranları **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Çapraz doğrulama katlama sayılarına göre sınıflandırıcıların doğruluk oranları

Sınıflandırıcılar	k=2	k=3	k=4	k=5	k=6	k=7	k=8	k=9	k=10
<b>RF</b>	92.59	90.74	92.58	90.91	90.74	92.86	91.07	90.74	91.00
<b>GNB</b>	83.33	88.89	85.30	92.73	92.59	92.86	91.07	90.74	90.67
<b>GB</b>	85.19	87.04	86.95	77.82	87.04	87.24	87.20	85.19	85.00
<b>k-NN</b>	90.74	92.59	90.66	90.73	88.89	90.82	90.77	90.74	90.67
<b>XG</b>	88.89	88.89	83.52	85.27	88.89	87.24	86.90	87.04	89.00
<b>LR</b>	90.74	94.44	89.01	89.09	92.59	92.86	89.29	92.59	92.67

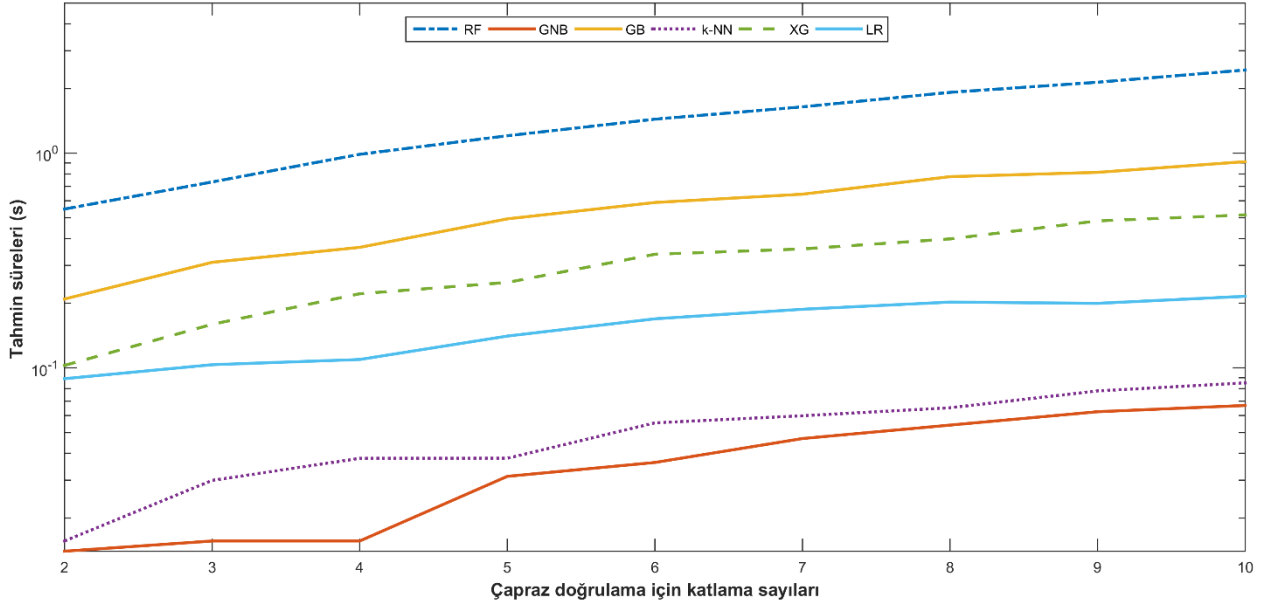
54 rahim ağzı kanser deneyinin doğruluk başarı oran ortalaması %89,38 olmuştur. %77,82 ile en düşük başarı oranına 5-katlamalı çapraz doğrulama yapılmış GB ile ulaşılırken; en yükseğine ise %94.44 ile 3-katlamalı çapraz doğrulama yapılmış LR ile ulaşılmıştır.

**Tablo 3.** Sınıflandırıcıların çapraz doğrulama katlama sayılarına göre AUC performansları

Sınıflandırıcılar	k=2	k=3	k=4	k=5	k=6	k=7	k=8	k=9	k=10
<b>RF</b>	0.8945	0.9329	0.8747	0.8690	0.9352	0.9048	0.8875	0.9306	0.8917
<b>GNB</b>	0.8949	0.9630	0.9451	0.9857	0.9907	0.9786	0.9750	1.0000	1.0000
<b>GB</b>	0.8042	0.9074	0.8816	0.8482	0.9028	0.8643	0.9000	0.8750	0.8833
<b>k-NN</b>	0.8750	0.9144	0.9118	0.9292	0.9259	0.9440	0.9313	0.9444	0.9479
<b>XG</b>	0.9136	0.9481	0.8622	0.8512	0.9352	0.8869	0.8719	0.8750	0.8917
<b>LR</b>	0.9907	0.9954	0.9875	0.9690	0.9907	0.9881	0.9625	0.9722	0.9708

Sınıflandırıcıların doğruluk oranları dışında AUC değerleri de hesaplanmış ve **Tablo 3**'de gösterilmiştir. AUC değerleri 0.8042 ile 1.0000 aralığında değişmiştir. En düşük ve en yüksek değerler sırasıyla GB ve GNB ile elde edilmiştir. Doğruluk oranı en yüksek olan LR den elde edilen AUC değeri ise 0.9954 ile 1'e çok yakın bir değer elde edilmiştir.

Son olarak sınıflandırıcıların rahim ağzı kanseri tahmin etmek için harcadıkları süreler kıyaslama aracı olmuş ve sonuçları **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Harcanan süreler açısından değerlendirildiğinde; en az ve en çok zamana ihtiyacı olanlar sırasıyla GNB ve RF olmuştur.



**Şekil 1.** Sınıflandırıcıların çapraz doğrulama katsayılarına göre tahmin süreleri

Doğruluk ve AUC göstergeleri beraber düşünüldüğünde; en düşük ve yüksek başarılar sırasıyla GB ve LR ile elde edilmiştir. Lojistik regresyon, en düşük tahmin süresine sahip olmasa da; rahim ağzı kanser tahmini için 6 makine öğrenimi sınıflandırıcısı arasında en iyi performansı göstermiştir. 3-katlamalı çapraz doğrulama yapılmış lojistik regresyon, %94.44 (doğruluk) ve 0.9954 (AUC) değerlerine ulaşmak için sadece 0.10345 s'lik süre harcamıştır.

#### 4. SONUÇ

Son yıllarda, hastalık sonuçlarını tahmin etmeyi amaçlayan makine öğrenme teknikleri kullanan modellerin geliştirilmesine odaklanan pek çok çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmada, rahim ağzı kanserini erken tahmin etmek için altı sınıflandırıcı algoritması kullanılmış, girişlere uygulanacak özellikler çoklu lineer regresyon ile belirlenmiş ve algoritma performansları karşılaştırılmıştır. Hangi sınıflandırıcının daha iyi tahmin ettiği, sınıflandırıcıların doğruluğu ve AUC değerlerine göre bulunmuştur. Doğruluk ve AUC değerlerine göre en başarılı model lojistik regresyon olmuştur. Sonuçları göre, özellik seçimi ve sınıflandırma için farklı yöntemlerin bir araya gelmesinin, erken kanser tahmininde umut verici araçlar sağlayabileceği açıktır. Doktorlara yardımcı olabilmesini hedefleyen bu çalışma, ileride yapılacak çalışmalara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

#### KAYNAKÇA

1. Abdoh SF, Rizka MA and Maghraby FA. (2018), "Cervical Cancer Diagnosis Using Random Forest Classifier With SMOTE and Feature Reduction Techniques", IEEE Access, 6: 59475-59485. doi: 10.1109/ACCESS.2018.2874063.
2. Akay MF. (2009), "Support vector machines combined with feature selection for breast cancer diagnosis", Expert Systems with Applications, 36(2): 3240-3247.



3. Curia, F. (2021), “Cervical cancer risk prediction with robust ensemble and explainable black boxes method”, Health Technol. 1-11.
4. Eyüpoğlu, C. (2020), “Korelasyon Temelli Özellik Seçimi, Genetik Arama ve Rastgele Ormanlar Tekniklerine Dayanan Yeni Bir Rahim Ağzı Kanseri Teşhis Yöntemi”, Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (19):263-271.
5. Geetha R., Sivasubramanian, S., Kaliappan, M. et al. (2019), “Cervical Cancer Identification with Synthetic Minority Oversampling Technique and PCA Analysis using Random Forest Classifier”, J Med Syst, 43(286):1-19.
6. Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, et al. (2014), “Machine learning applications in cancer prognosis and prediction”, Comput Struct Biotechnol J.,15(13):8-17.
7. Sobar, Machmud R., Wijaya A. (2016), “Behavior Determinant Based Cervical Cancer Early Detection with Machine Learning Algorithm”, Advanced Science Letters, 22(10), 3120-3123.
8. Tseng CJ., Lu CJ., Chang CC. et al., (2014), “Application of machine learning to predict the recurrence-proneness for cervical cancer”, Neural Comput & Applic, 24:1311–1316.
9. Zhang GP. (2000), “Neural networks for classification: A survey”, IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics – Part C. Applications and Reviews, 30(4):451-462.
10. URL 1. [https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1)
11. URL 2. <https://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/Cervical+Cancer+Behavior+Risk>



**KİTLESEL KONJUGE PNÖMOKOK AŞILAMASININ BİR TERSİYER ÇOCUK  
HASTANESİNİN HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Sarkhan ELBAYİYEV**

**Prof. Dr. Mehmet CEYHAN**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**ÖZET**

**ELBAYİYEV, S Kitleisel Konjuge Pnömonok Aşılmasının Bir Tersiyer Çocuk Hastanesinin Hastalık Yükü Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.**

Pnömonok, tüm dünyada çocukluk çağındaki ölümlerin %11'ine sebep olur. Bakteriyemik pnömoni, bakteriyemi ve menenjit gibi ağır seyirli invazif enfeksiyonların tüm dünya genelinde en sık sebebidir. Hastaneye sık başvuru sebeplerinden sinüzit, otit ve toplum kökenli pnömoni gibi hastalıkların da birinci nedeni pnömonoktur. Bu önemli patojenin sebep olduğu hastalıkları önlemek öncelikli halk sağlığı hedeflerindedir ve pnömonoka karşı yüksek etkinliğe sahip aşuların varlığı bu hedef doğrultusunda önemli bir araç olabilir. Konjuge pnömonok aşısı ülkemizde 2008'den beri uygulanmaktadır.

Bu çalışmada, aşının, ulusal bağışıklama takvimine girişiyle, hastanemizdeki pnömoni, otit, sinüzit, sepsis ve menenjit hastalık yükleri üzerinde, bir etki oluşturup oluşturmadığı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, pnömonok aşılama uygulaması sonrasında, pnömoni, otit ve sinüzit sayılarında bir azalma gözlenmemiştir. Literatürde, invazif olmayan pnömonokkal hastalıklarda azalma bildirmeyen çalışmalar da vardır ve aşının oluşturduğu antikor yanıtı, bu hastalıkların gelişimini engellemede en kritik basamak olmadığından bu durumu doğal bulan merkez sayısı çoktur. Hastanemize yapılan tüm başvuru sayılarındaki artış göz önüne alındığında, çalışma verimizin bu savı destekleyecek nitelikte olduğu ileri sürülemez.

Çalışmamızda, pnömonok aşılama uygulaması sonrasında, hastanemize yapılan tüm başvuru sayılarındaki artışa rağmen pnömonokkal sepsis ve tüm menenjit vakalarında istatistiki olarak anlamlı azalma gösterilmiştir. Pnömonokkal menenjit vakaları tüm dönemler boyunca az olarak kaydedilmiştir, bu durum muhtemelen, bize gelmeden önce birkaç doz

antibiyotik almış bulunan hastaları üçüncü basamak hastane olarak sevk sonrasında değerlendirmemiz nedeniyle etkenin fazla sayıda üretilmemesine bağlıdır. Pnömonok aşılama uygulaması sonrasında, aşının kapsamadığı serotiplere bağlı sepsis ve menenjit olgularının sayıca artışı dikkat çekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pnömonok, konjuge pnömonok aşısı, sinüzit, otit, toplum kökenli pnömoni, bakteriyemi, sepsis, menenjit

## **ABSTRACT**

**ELBAYIYEV, S Effect of Community-Wide Conjugated Pneumococcal Vaccine Administration on the Disease Burden of a Tertiary Children's Hospital, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, 2018.**

Pneumococcus is the reason of 11% of childhood mortality worldwide. It is the most common agent responsible for several bacterial invasive diseases, namely bacteremia, bacteremic pneumonia and meningitis. Pneumococcus is also the leading cause of community acquired pneumonia, otitis and sinusitis, three of most frequently encountered problems at admission to hospitals. Preventing diseases due to this particularly important pathogen is definitely among primary health care concerns with high priority. Vaccines against pneumococcus with high efficacy can possess major role in reaching such an aim. Conjugated pneumococcal vaccine has been administered in Turkey since 2008.

In this study, it is evaluated whether the conjugated pneumococcal vaccine generated a positive effect in our hospital on disease burdens of pneumonia, otitis, sinusitis, sepsis and bacteremia after introduction into routine national immunization program.

In this study, no decrease is observed in numbers of pneumonia, otitis or sinusitis after introduction of pneumococcal vaccine. There are many reports telling no decreament in disease burdens of non-invasive pneumococcal diseases. There are many centers considering those data consistent with the fact as production of antibodies against pneumococcus, which is stimulated after vaccine administration, is not the most crucial step in preventing non-invasive diseases. However, data from our study cannot be interpreted as a supportive feature for this argument when massive increase in total admission numbers to our hospital taken into account.

Despite the increase of total admission numbers to our hospital, we demonstrated a statistically significant decrease in numbers of pneumococcal sepsis and meningitis of all causes in our hospital. Pneumococcal meningitis are recorded in low numbers throughout all periods within study, possibly due to low obtainment rates from clinical specimens as we evaluated many children after referral to our tertiary hospital, most of whom were probably given some doses of antibiotics with a suspicion of meningitis before arrival to our center. It is noteworthy that a dramatic increase in sepsis and meningitis due to serotypes not included in conjugated pneumococcal vaccine is present after introduction of routine administration of conjugated vaccine.

**Key Words:** Pneumococcus, conjugated polysaccharide pneumococcal vaccine, sinusitis, otitis, community acquired pneumonia, bacteremia, sepsis, meningitis

**MILTEFOSINE-LOADED TRANSFERSOMAL GEL FOR MACROPHAGE  
TARGETING TO TREAT CUTANEOUS LEISHMANIASIS**

**Sibgha Batool**

**Fakhar ud Din**

**Gul Majid Khan**

*Department of Pharmacy, Faculty of Biological Sciences, Quaid-i-Azam University,  
Islamabad, Pakistan*

**ABSTRACT**


The purpose of this study was to develop novel carbopol-based miltefosine-loaded transfersomal gel (HePCTG) for the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) via efficient targeting of leishmania infected macrophages. Miltefosine-loaded transfersomes (HePCT) were prepared by ethanol injection method followed by their incorporation into carbopol gel to form HePCTG. The prepared HePCT were assessed for physicochemical properties including mean particle size, polydispersity index, zeta potential, entrapment efficiency, morphology, and deformability. Similarly, HePCTG was evaluated for physiochemical and rheological attributes. The in vitro release, skin permeation, skin irritation, anti-leishmanial activity, and in vivo efficacy in BALB/c mice against infected macrophages were also performed for HePCT. The optimized HePCT displayed a particle size of 168nm with entrapment efficiency of 92%. HePCTG showed suitable viscosity, pH, and sustained release of the incorporated drug. Furthermore, HePCT and HePCTG demonstrated higher skin permeation than drug solution. The results of macrophage uptake study indicated improved drug intake by passive diffusion. The lower half maximal inhibitory concentration value, selectivity index and higher 50% cytotoxic concentration value of HePCT compared to that of HePC solution demonstrated the improved anti-leishmanial efficacy and non-toxicity of the formulation. This was further confirmed by the notable reduction in parasite load and lesion size observed in in vivo anti-leishmanial study. It can be stated that the formulated HePCTG can effectively be used for the treatment of CL.

**Keywords:** Miltefosine; transfersomes; leishmaniasis; ethanol injection method; macrophage targeting

**HİDROFİLİK ANATOMİK MESH İLE LAPAROSKOPİK TOTAL  
EKSTRAPERİTONEAL (TEP) FITİK ONARIMI**  
LAPAROSCOPIC TOTAL EXTRAPERITONEAL (TEP) HERNIA REPAIR WITH  
HYDROPHILIC ANATOMICAL MESH

**Mikail UYAN**

Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü,

 [orcid.org/0000-0003-4595-4345](https://orcid.org/0000-0003-4595-4345)

**ÖZET**

**Amaç:** İlk olarak 1992 yılında gerçekleştirilen laparoskopik total ekstraperitoneal (TEP) onarım tekniği günümüzde transabdominal preperitoneal (TAPP) ve Lichtenstein açık onarım tekniği ile birlikte önde gelen inguinal herni onarım yöntemleri arasındadır. Bu çalışmada amacımız Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde tek hekim tarafından yapılan ve anatomik şekilli mesh kullanılan TEP kasık fitiği onarımı ameliyatlarının verilerini paylaşmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde, Ocak 2019- Nisan 2021 tarihleri arasında aynı ekip tarafından TEP uygulanan ve anatomik şekilli mesh kullanılan olgular retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Toplam 43 olgu çalışmaya alındı. Olguların 1'i (%2) kadın iken 42'si (%98) erkek idi. Yaş ortalaması 55 (35-77) idi. Tüm olgulara TEP onarım uygulanmıştı. Hiç açığa geçiş olmadı. 22 (%52) olguda yalnız sağ, 14 (%32) olguda yalnızca sol, 7 (%16) olguda ise bilateral olmak üzere toplam 50 onarım yapılmıştı. Fıtık tipleri incelendiğinde 18 (%37) direkt fıtık, 18 (%37) indirekt fıtık ve 14 (%26) olguda ise mix tipte fıtık olduğu görüldü. 35 (%81) olgu primer fıtık iken 8 (%19) olgu daha önce anterior yaklaşımla yapılmış onarımların nüksü idi. Ameliyat sırasında 4 (%9) olguda peritoneal yaralanma, 3 (%7) olguda kanama ve 1 (%2) olguda ise spermatik kord yaralanması gelişti. Ameliyat sonrası ortalama hastanede kalış süresi 1.4 gün (1-5) olarak bulundu. Ameliyat sonrası dönemde 2 (%5) olgunun nüks ettiği, 2 (%5) olguda hematoma olduğu ve 2 (%5) olguda ise altı haftadan uzun süren kasık ağrısı olduğu gözlemlendi. Mortalite gözlenmedi.

**Tartışma ve Sonuç:** TEP herniorafi yapılırken anatomik şekilli meshler güvenli bir şekilde kullanılabilir. Tekniğin başarı oranından söz edebilmek için uzun dönem takip sonuçlarına

ihtiyaç vardır. Deneyimli laparoskopik cerrahların elinde TEP tekniği kullanılarak kasık fitiği tamiri başarılı bir şekilde yapılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** inguinal herni, laparoskopik total ekstraperitoneal (TEP), spermatik kord yaralanması

## ABSTRACT

**Objective:** The laparoscopic total extraperitoneal (TEP) repair technique, which was first performed in 1992, is among the leading inguinal hernia repair methods today, together with the transabdominal preperitoneal (TAPP) and Lichtenstein open repair technique. In this study, we aim to share the data of TEP inguinal hernia repair operations performed by a single physician in the General Surgery Clinic of Recep Tayyip Erdoğan University Medical Faculty Hospital and using an anatomically shaped mesh.

**Materials and Methods:** The cases in which TEP was applied and anatomically shaped mesh was used by the same team between January 2019 and April 2021 in the General Surgery Clinic of Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine Hospital were retrospectively analyzed.

**Findings:** A total of 43 cases were included in the study. While 1 (2%) of the cases were female, 42 (98%) were male. The average age was 55 (35-77). TEP repair was applied to all cases. There was no transition to open. A total of 50 repairs were performed: only the right in 22 (52%) cases, only the left in 14 (32%) cases, and bilateral in 7 (16%) cases. When the hernia types were examined, 18 (37%) direct hernias, 18 (37%) indirect hernias, and 14 (26%) patients had mixed-type hernias. While 35 (81%) cases were primary hernias, 8 (19%) cases were recurrence of previous repairs performed with the anterior approach. During the operation, peritoneal injury in 4 (9%) cases, bleeding in 3 (7%) cases, and spermatic cord injury in 1 (2%) cases developed. The average postoperative hospital stay was 1.4 days (1-5). In the postoperative period, 2 (5%) cases had a recurrence, 2 (5%) cases had hematoma, and 2 (5%) cases had groin pain that lasted longer than six weeks. No mortality was observed.

**Discussion and Conclusion:** Anatomically shaped meshes can be used safely while performing TEP hernias. Long-term follow-up results are needed to talk about the success rate of the technique. Inguinal hernia repair can be done successfully by using the TEP technique in the hands of experienced laparoscopic surgeons.

**Keywords:** inguinal hernia, laparoscopic total extraperitoneal (TEP), spermatic cord injury



**ERKƏN EPİLEPTİK ENSEFOPATIYA SİNDROMLU AZƏRBAYCANLI  
XƏSTƏLƏRDƏ SPTAN1 GENİNİN MOLEKULYAR-GENETİK TƏDQIQI**

**MOLECULAR-GENETIC RESEARCH OF SPTAN1 GENE OF EARLY EPILEPTIC  
ENCEPHALOPATHY SYNDROME IN AZERBAIJANIAN PATIENTS**

**Dr. Nəsimova Ziba**

AMEA-nın Genetik ehtiyatlar İnstitutu,  
ORCID NO: 0000-0003-3126-5653

**Prof. Əliyeva Kamila**

Bakı Dövlət Universiteti, Genetika kafedrası

Erkən epileptik ensefalopatiya uşaqlarda tez-tez şiddətli tutmalar və kortikal funksiyanın davamlı anormallığı ilə xarakterizə olunan nevroloji xəstəliklərdir ki, bu da elektroensefaloqramlarda müəyyənləşdirilə bilər. Bu xüsusiyyətlər yenidən doğulmuş və ya erkən dövrlərdə, habelə ondan sonrakı dövrlərdə inkişaf pozulmalarına gətirib çıxarır. DNA ardıcılığı texnologiyalarındakı son inkişaf bu cür xəstələrin dəqiq diaqnozunu qoyulmasına kömək etmişdir. Bu metodlar nöqtəvi mutasiyalarının sürətli aşkarlanmasını ekzon sıralaması ilə sisteməlik şəkildə müəyyənləşdirməyə imkan verir (Lehmensiek V. və s. 2007; Weiss E.S . və s.2009; Writzl, K. və s.2012)

Gələcəkdə Azərbaycanda hərtərəfli genetik analiz klinikalarda geniş tətbiq olunmağa başlayacaq ki, bu da Erkən epileptik ensefalopatiya genetikasının daha da aydınlaşdırılmasına kömək edəcəkdir. Hal-hazırda erkən epileptik ensefalopatiyaların genetik diaqnozunu qoyulması çox çətindir. Bu səbəbdən də erkən epileptik ensefalopatiyanın detallı klinik məlumatlarına əsaslanan səmərəli gen testini yaratmaq üçün Erkən epileptik ensefalopatiyaların daha təfərrüatlı araşdırmalarına ehtiyac vardır (Moorthy S. Və s.2000; Wang X.F. və s. 2006; Jain P. və s. 2014). Bu baxımdan bizim apardığımız tədqiqatlar önəmli xarakter daşıyır.

Müasir molekulyar genetik metodların kombinasiyasından istifadə edərək erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozu qoyulmuş 9 aylıq bir uşaqda SPTAN1 geninin missense mutasiyasını aşkar etdik: genin 2908-cu vəziyyətində adenin nukleotid ilə guanin nukleotid əvəzlənməsi müəyyən edildi (SPTAN1 2908G> A). Mutasiya nəticəsində qlutamin amin turşusu zülalın (Glu970Lys) 970 mövqeyində amin turşusu lizini ilə əvəz olunmuşdu.

2020-ci ildə maqnetik rezonans tomoqrafiyada müşahidə olunduğu kimi erkən epileptik ensefalopatiya sindromlu 3 xəstədə beyinin hipo mielinasiyası və beyin ağ maddəsinin azalmasını müəyyənləşdirdik. Bu xəstələr arasında q34.11-də bir xəstədə SPTAN1-i əhatə edən bir mikro silmə və iki xəstədə SPTAN1-də çərçivə daxilində mutasiyalar (6619\_6621 del və 6923\_6928 dup) aşkarladıq. Üç xəstənin ilkin hesabata uyğun klinik xüsusiyyətlərinə əsasən SPTAN1 mutasiyasına məruz qaldıqlarına şübhə olunurdu. Bu günə qədər 3 fərqli SPTAN1 mutasiyası olan cəmi yeddi epileptik xəstə müəyyən edilmişdir. Bu missense mutasiyasının patoloji əhəmiyyəti bəlli deyil, çünki oxşar klinik əlamətlərə sahib xəstənin bacısı SPTAN1 mutasiyasını daşımır. Buna görə də, bu məqalədə SPTAN1 mutasiyaları mövcud olan epileptik ensefalopatiya və ya epilepsiya göstərən xəstələrə diqqət yetiririk.

Açar sözlər: SPTAN1, gen, mutasiyası, sindrom, epilepsiya, yenidən doğulmuş

## **ƏDƏBİYYAT**

1. Moorthy S, Chen L, Bennett V (May 2000). "Caenorhabditis elegans beta-G spectrin is dispensable for establishment of epithelial polarity, but essential for muscular and

- neuronal function". The Journal of Cell Biology. **149** (4): 915–30. doi:10.1083/jcb.149.4.915. PMC 2174577. PMID 10811831.
2. Jain P, Spaeder MC, Donofrio MT, Sinha P, Jonas RA, Levy RJ (Mar 2014). "Detection of alpha II-spectrin breakdown products in the serum of neonates with congenital heart disease\*". Pediatric Critical Care Medicine. **15** (3): 229–35. doi:10.1097/PCC.000000000000059. PMC 4059536. PMID 24395002.
  3. Lehmsiek V, Süßmuth SD, Brettschneider J, Tauscher G, Felk S, Gillardon F, Tumani H (Apr 2007). "Proteome analysis of cerebrospinal fluid in Guillain–Barré syndrome (GBS)". Journal of Neuroimmunology. **185** (1–2): 190–4. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.01.022. PMID 17367871. S2CID 28987593.
  4. Wang XF, Gao GD, Liu J, Guo R, Lin YX, Chu YL, Han FC, Zhang WH, Bai YJ (2006). "Identification of differentially expressed genes induced by angiotensin II in rat cardiac fibroblasts". Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology. **33** (1–2): 41–6. doi:10.1111/j.1440-1681.2006.04321.x. PMID 16445697. S2CID 21008341.
  5. Weiss ES, Wang KK, Allen JG, Blue ME, Nwakanma LU, Liu MC, Lange MS, Berrong J, Wilson MA, Gott VL, Troncoso JC, Hayes RL, Johnston MV, Baumgartner WA (Aug 2009). "Alpha II-spectrin breakdown products serve as novel markers of brain injury severity in a canine model of hypothermic circulatory arrest". The Annals of Thoracic Surgery. **88** (2): 543–50. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.04.016. PMC 3412404. PMID 19632410.
  6. Writzl K, Primec ZR, Stražičar BG, Osredkar D, Pečarič-Meglič N, Kranjc BS, Nishiyama K, Matsumoto N, Saitsu H (Jun 2012). "Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with SPTAN1 mutation". Epilepsia. **53** (6): e106–10. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03437.x. PMID 22429196. S2CID 20216273.

#### ABSTRACT

#### MOLECULAR-GENETIC RESEARCH OF SPTAN1 GENE OF EARLY EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY SYNDROME IN AZERBAIJANIAN PATIENTS

Nasibova Ziba

Azerbaijan National Academy of Science, Genetic Resources Institute

Aliyeva Kamila

Baku State University

We found in 3 patients showing Early epileptic encephalopathy syndrome with cerebral hypomyelination in 2020. A total of seven epileptic patients with 3 different in-frame *SPTAN1* mutations have been identified to date. The pathological significance of this missense mutation is unclear because the patient's sister, who has similar clinical features, does not carry the *SPTAN1* mutation. Therefore, in this review, we are focusing on patients with in-frame *SPTAN1* mutations, who showed epileptic encephalopathy or epilepsy. Among these patients, we identified a micro deletion at q34.11 involving *SPTAN1* in one patient and in-frame mutations in *SPTAN1* in two patients, including an in-frame 3 bp deletion (c.6619\_6621 del) leading to p.E2207 del in the continuous helix region between the last two spectrin repeats and an in-frame 6 bp duplication (c.6923\_6928 dup) within the last spectrin repeat. Three patients were suspected as having *SPTAN1* mutations based on the clinical features consistent with the initial report.

**Key words:** *SPTAN1*, gene, mutation, syndrome, epilepsy, newborn

**ON THE MECHANISMS OF INTERACTION OF MACROLACTONE COMPOUNDS  
WITH RED BLOOD CELLS**

**Gulnar SULTANOVA**

*Institute of Botany of the National Academy of Sciences of Azerbaijan*

The use of PA and ultrasound in biomedical practice is of interest to scientists in various fields of knowledge. The mechanisms of interaction of cells with antibiotics of various classes have been investigated, to identify both therapeutic and negative effects of their action, some of the studied antibiotics have a detergents effect on the membrane of red blood cells.

The hemolytic effect of PA was studied. It is shown that the degree of hemolytic activity of red blood cells is determined by the chemical nature of the modifier, its concentration and the time of interaction with the cell. Undoubtedly, the studied drugs have an effect on the protein-lipid layer, and in the case of stabilization, they create a protective barrier to preserve the integrity of the membranes. However, the representation of the erythrocyte as a model system of plasma membranes allows us to draw an analogy with the effect of PA on BLM. At the same time, the modification of the cytoskeleton of red blood cells contributes to a change in the functional state of the cell and the deformation ability of red blood cells in the vascular bed. It was found that amphotericin B, metamphocin, levorin , butanol are characterized by the ability to change the membrane skeleton of red blood cells. On the example of gramicidin and filipin, the dynamics of changes in the architectonics of red blood cell membranes was shown, the surface of cells with deep morphological disorders was observed (filipin, interacting with red blood cells, causes damage with a diameter of 25 nm).It was found that the studied antibiotics chemically modify the proteins of the erythrocyte membrane, which leads to a change in its permeability. Propamphocin and levoridone in concentrations ( $5 \cdot 10^{-5}$  mol/l,  $5 \cdot 10^{-6}$  mmol/l) cause permanent changes in red blood cells, causing a toxic effect. According to the degree of permeability of lipid membranes, PA are arranged in a row: filipin> amphotericinB> levorin> nystatin, which is consistent with the literature data on the assessment of their biological activity and the results of our own studies . This indicates a stable correlation between the effect of PA on cellular and bilayer lipid membranes. For the first time, we have purposefully studied the mechanisms of action of various PA with a known molecular structure on artificial and biological membranes. For the first time, the analysis of changes in the structural and functional properties of red blood cells modified with PA antibiotics used for the treatment of infectious diseases and fungal infections was carried out. (amphotericin B and its derivatives, nystatin, levorin and its derivatives, etruscomicin, philippines).

**Kay words : ultrasound, polyene antibiotics.hemolytic effect**

**METABOLİK SENDROMUN NEDEN OLDUĞU KALP FONKSİYON  
BOZUKLUĞUNA LİRAGLUTİDE’NİN ETKİSİ**

EFFECT OF GLP-1 AGONİST LİRAGLUTİDE ON CARDİAC DYSFUNCTION CAUSED  
BY METABOLİC SYNDROME

**Ayşegül DURAK**

Araştırma görevlisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı,

**ÖZET**

Metabolik sendrom (MetS) obezite, hiperglisemi, hipertansiyon, hiperinsülinemi ve dislipidemi gibi bir dizi risk faktörünün kümelenmesidir. Dünyada ve ülkemizde MetS insidansı hızla artmakta olup kalp hastalıkları riskini ve diyabet riskini 4 kat arttırdığı bilinmektedir. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistlerinin (GLP-1RA), bu sendrom üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmektedir. Yapılan klinik ve hayvan deneyi çalışmaların da GLP-1RA kan glukozunun, insülin seviyesinin ve vücut ağırlığı gibi sistemik etkilerinin yanında kal fonksiyonlarında da önemli etkilerinin olduğu vurgulanmakta fakat altında yatan mekanizmalar henüz anlaşılammıştır. Biz bu çalışmada GLP1 agonisti olan liraglutide nin MetS’nin neden olduğu kalp fonksiyon bozukluklarına etkisini incelemeyi amaçladık.

2 aylık wistar türü erkek sıçanlar iki gruba ayrılarak 20 hafta boyunca kontrol grubuna yem ve içme suyu verilirken MetS grubuna yem ve % 33 sukroz içeren içme suyu verilerek MetS deney modeli oluşturuldu. MetS oluşan sıçanlarda rastgele iki gruba ayrılarak bir gruba 4 hafta boyunca 0.3mg/kg olacak şekilde liraglutide uygulaması yapıldı. Toplam 24 haftanın sonunda kontrol MetS ve Liraglutid tedavisi alan hayvanların vücut ağırlıkları kan glukozu, insülin direnci ve sistolik kan basınçları ölçüldü. Hafif anestezi altında EKG kayıtları alınıp (50–500 Hz) filtre ile filtrelendi ve RR, QRS ve ST segmentleri analiz edildikten sonra EKG'lerden kalp hızı hesaplandı. Flouresan mikroskobu yardımıyla Fura2-AM kullanılarak hücre içi bazal ve geçici Ca<sup>2+</sup> tranziyentleri kayıt edilmiştir.

MetS’de artan vücut ağırlığı, kan glukozu, insülin seviyesi ve sistolik kan basıncının Liraglutide uygulamasıyla normale döndüğü gözlenmiştir. EKG parametreleri değerlendirildiğinde MetS’de RR, QRS ve ST segmentlerinin uzadığı ve kalp atım hızının azaldığı gözlenmiştir. Liraglutide uygulamasıyla QRS ve ST segmentlerinin normale döndüğü, RR segmentinde ve kalp atım hızında anlamlı olarak etki etmemiştir. MetS’de artan

bazal  $Ca^{2+}$  ve azalan  $Ca^{2+}$  tranzient genliklerinin Liraglutide uygulamasıyla anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda liraglutide'nin kalp fonksiyonu üzerine pozitif etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik Sendrom, GLP-1, Liraglutide, Kalp, Kalsiyum

## **ABSTRACT**

Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of risk factors such as obesity, hyperglycemia, hypertension, hyperinsulinemia and dyslipidemia. The incidence of MetS is increasing rapidly in the world and in our country, and it is known to increase the risk of heart diseases and diabetes by 4 times. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) have been shown to have positive effects on this syndrome. In clinical and animal experimental studies, it is emphasized that GLP-1RA has important effects on heart functions as well as systemic effects such as blood glucose, insulin level and body weight, but the underlying mechanisms are not yet understood. In this study, we aimed to examine the effect of liraglutide, a GLP1 agonist, on cardiac dysfunction caused by MetS.

2-month-old male wistar type rats were divided into two groups and the control group was given feed and drinking water for 20 weeks, while the MetS group was given feed and drinking water containing 33% sucrose, and the MetS experimental model was induced. Rats with MetS were randomly divided into two groups and one group was administered 0.3mg/kg liraglutide for 4 weeks. At the end of a total of 24 weeks, the body weights, blood glucose, insulin resistance and systolic blood pressures of the control, MetS and Liraglutide treated animals were measured. Under mild anesthesia, ECG recordings were taken (50–500 Hz) and filtered with a filter, and heart rate was calculated from ECGs after RR, QRS and ST segments were analyzed. Intracellular basal and  $Ca^{2+}$  transients were recorded using Fura2-AM with the via fluorescence microscope.

It has been observed that increased body weight, blood glucose, insulin level and systolic blood pressure in MetS returned to normal with Liraglutide administration. When the ECG parameters were evaluated, it was observed that the RR, QRS and ST segments were prolonged and the heart rate decreased in MetS. With Liraglutide application, QRS and ST segments returned to normal, and there was no significant effect on RR segment and heart

rate. Increasing basal  $\text{Ca}^{2+}$  and decreasing  $\text{Ca}^{2+}$  transient amplitudes in MetS significantly increase with Liraglutide application.

In conclusion, our study showed that liraglutide has positive effects on cardiac function.

**Keywords:** Metabolic Syndrome, GLP-1, Liraglutide, Heart, Calcium

## ARTIFICIAL LUNG VENTILATION APPARATUS

Eugene Sviyazheninov, Dr.Sci

Institute for Problems in Mechanical Engineering of the Russian Academy of Sciences,  
Bolshoy ave., V.O., 61, St.Petersburg, 199178, Russia

The invention relates to medical technology, namely to an artificial lung ventilation device designed for simultaneous ventilation of up to  $n=10$  patients. The device includes a stationary stator equipped with  $n$  evenly distributed along its circumference windows, or ports, of angular magnitude  $\gamma_s$  with  $n$  inhalation tubes connected to them for each of the  $n$  patients. The device has a rotor made with the possibility of sliding along the stator inner surface, containing compressed oxygen-air mixture under excessive pressure, equipped with  $mn+1$  or  $mn-1$  ports evenly distributed along its circumference for direct or reverse ventilation, respectively, of the angular value  $\gamma_r=n\delta/(1+1/\alpha) - \gamma_s$ , where  $m$  is the multiplication factor – any natural number:  $m=1, 2, 3, \dots$ ,  $\delta$  – an angular device characteristic that depends only on the numbers  $m$  and  $n$ :  $\delta=2\pi/n/(mn+1)$  – for direct ventilation,  $\delta=2\pi/n/(mn-1)$  – for reverse ventilation,  $\alpha$  – the ratio of inhalation and exhalation durations. Wherein, the rotor speed is  $f=v/(mn+1)$  for direct ventilation, when the directions of the rotor rotation and the supply of oxygen-air mixture coincide, and  $f=v/(mn-1)$  – for the reverse ventilation, when these directions are opposite, where  $v$  is the required respiratory rate. The stator is made in the form of a compression chamber-receiver, connected to the lower open end of the rotor. The upper end of the rotor is closed by a supporting circular plate – a load-bearing element that transmits torque to the rotor from the drive shaft, which rotates at a very low frequency  $f$  as compared with the breathing frequency  $v$ . Oxygen-air mixture from the receiver can enter the inhalation tubes only when the  $mn+1$  or  $mn-1$  ports of the rotor and  $n$  ports of the stator overlap, these stator ports on its outer surface are equipped with flaps regulating the height of the stator ports. The  $n$  inhalation breathing tubes, connected to the  $n$  ports of the stator, individually intended for  $n$  patients, are equipped at the other ends with irreversible valves designed to allow patients to exhale into the atmosphere. The purpose of the invention is to create a very inexpensive simple reliable artificial lung ventilation apparatus, operating in the forced breathing mode by time, designed to make up for a sudden lack of standard equipment when catastrophic pandemics lead to massive respiratory failure of population. The main feature of the proposed device is the ability of simultaneous connection of several patients to one artificial lung ventilation apparatus at once both without the risk of their cross-contamination, and contamination of the device itself.



SON BEŞ YILDA ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖN TANILI HASTALARDA ANTI-PARYETAL  
HÜCRE ANTİKORU (APCA) SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI  
INVESTIGATION OF ANTI-PARIETAL CELL ANTIBODY (APCA) FREQUENCY IN  
VARIOUS CLINICALLY PREDIAGNOSED PATIENTS IN THE LAST FIVE YEARS

**Ebru ATAYETER**

PhD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

ORCID NO: 0000-0003-4993-6785

(Sorumlu Yazar)

**Bahadır FEYZİOĞLU**

Prof. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

ORCID NO: 0000-0002-0991-2132

**ÖZET**

Paryetal hücreler, B12 vitamininin emilimini sağlayan intrinsik faktörün (IF) ve mide için gerekli olan asitliği sağlayan ve sindirime yardımcı olan HCl sentezlenmesi fonksiyonlarına sahip hücrelerdir. APCA ise paryetal hücrelerin yok olmasını sağlayan antikordur. Bu çalışmanın amacı, laboratuvarımıza çeşitli kliniklerden gelen hasta örneklerinde beş yıllık retrospektif olarak APCA pozitifliğinin sıklığını belirlemektir.

Çalışmaya 01.01.2016-2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Floresan Laboratuvarına farklı kliniklerden otoimmün hastalık şüphesiyle gönderilen 7290 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir ve APCA pozitif olan 441 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların serum örnekleri İndirek İmmunofloresans (IIFT) test yöntemi ile tam otomatik EUROIMMUN IF Sprinter cihazında çalışılmıştır. Çalışma, üretici firmanın (EUROIMMIN) önerileri doğrultusunda ASMA için sıçan midesi ile kaplı olan slaytlar kullanılmıştır ve serumlar 1/100 oranında dilüe edilmiştir. Sonuçlar floresan mikroskopta değerlendirilmiş ve slaytlarda izlenen floresan şiddetine göre kalitatif olarak (+, ++, +++, +++) raporlanmıştır.

Taranan 7290 hastadan 4360' ı ayaktan hasta 2897' si ise yatan hasta grubuna aitti. 441 (%6) hastada APCA pozitif olarak bulunmuştur. Pozitif hastalar arasında da 63 (%14,2) hasta (+), 308 hasta (%70) (++) , 64 (%14,5) hasta (+++), 1 (0,22) hasta (++++ ) pozitif olarak bulunmuştur. Pozitiflik oranı kadınlarda 278 (%63), erkeklerde ise 161 (%36,5) 'dir. Bu verilerden yola çıkarak pozitifliğin kadın hastalarda daha fazla olduğu ve erkek pozitif hastaların yaklaşık 1,7 katı olduğu görülmektedir. Ayrıca hastaların yaş dağılımı da göz önüne alındığında en yüksek pozitiflik oranı 60-70 (%21) yaş aralığında saptanmıştır. Örneklerin geldiği ön tanıli hastalar arasında APCA pozitifliği en sık %36,7' lik oranla karaciğer hastalıklarına ardından %29,47' lik oranla mide hastalıklara sahip hasta grubunda gözlenmiştir.

Serumda APCA saptaması parietal hücrelerin yok edilmesine bağlı olarak HCl ve IF üretiminin bozulduğunu ve otoimmün gastrit için risk olduğunu gösterir. Özellikle B12 vitamin eksikliği olan hastalarda IIFT testi otoimmün hastalıkların ön tanısı için önemli bir yer tutmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-Parietal Hücre Antikoru (APCA), B12 eksikliği, Otoimmün antikor.

## **ABSTRACT**

Parietal cells are cells that have functions of synthesizing intrinsic factor (IF), which provides the absorption of vitamin B12, and HCl, which provides the acidity necessary for the stomach and helps digestion. APCA are antibodies that destroy parietal cells. This study aims to determine the frequency of APCA positivity in five-year retrospective patient samples from various clinics in our laboratory.

The results of 7290 patients who were sent to the Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Medical Microbiology Department Fluorescent Laboratory with the suspicion of autoimmune disease from different clinics between 01.01.2016-2021 were evaluated retrospectively and 441 APCA positive patients were included in the study. The serum samples of the patients were studied with the Indirect Immunofluorescence (IIFT) test method in a fully automatic EUROIMMUN IF Sprinter device. In the study, slides covered with rat stomach were used for ASMA according to the manufacturer's recommendations (EUROIMMUN) and the sera were diluted 1/100. The results were evaluated under a fluorescent microscope and reported qualitatively (+, ++, +++, +++) according to the fluorescence intensity observed on the slides.

Of the 7290 patients screened, 4360 were outpatients and 2897 belonged to the inpatient group. APCA was found to be positive in 441 (6%) patients. Among the positive patients, 63 (14.2%) patients (+), 308 (70%) patients (++) , 64 (14.5%) patients (+++), 1 (0.22) patients (+ +++) was found to be positive. The positivity rate was 278 (63%) for women and 161 (36.5%) for men. Based on these data, it is seen that positivity is higher in female patients and it is approximately 1.7 times higher in male positive patients. In addition, considering the age distribution of the patients, the highest positivity rate was found in the age range of 60-70 (21%). Among the pre-diagnosed patients from whom the samples came, APCA positivity was most frequently observed in the patient group with liver diseases with a rate of 36.7%, followed by stomach diseases with a rate of 29.47%.

Detection of APCA in serum indicates impaired HCl and IF production due to destruction of parietal cells and risk for autoimmune gastritis. The IIFT test has an important place in the preliminary diagnosis of autoimmune diseases, especially in patients with vitamin B12 deficiency.

**Key Words:** Anti-Parietal Cell Antibody (APCA), B12 deficiency, Autoimmune antibody.

PROVIDENCIA İZOLATLARINDA AMİNOGLİKOZİD DİRENÇ GENLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI  
INVESTIGATION OF AMINOGLICOCIDE RESISTANCE GENES IN PROVIDENCIA  
ISOLATE

**Ebru ATAYETER**

Doktora, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

ORCID NO: 0000-0003-4993-6785

(Sorumlu Yazar)

**Mahmut BAYKAN**

Prof. Dr. Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

ORCID NO: 0000-0002-9954-6040

**ÖZET**

Çalışmamızda, *Providencia* türlerindeki çoklu ilaç direncinin bir parçası olan aminoglikozid ilaç direncinin aydınlatılmasına yardımcı olmak için bu dirence neden olan genlerin varlığını belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2017- 2019 tarihleri arasında çeşitli poliklinik ve kliniklerden Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen ve kültüre alınmış biyolojik materyalden *Providencia spp.* üreyen ve aminoglikozid antibiyotiklere (netilmisin, gentamisin, tobramisin ve amikasin) karşı direnç gözlenen izolatlar dahil edilmiştir. İzolatlar VITEK 2 (bioMérieux, Marcy'l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile tanımlanmış, zon çapları ve MİC değerleri ölçülmüştür. Bunun sonucunda fenotipik olarak aminoglikozid direnç profillerini gösteren izolatlar genotipik direnç profillerini belirlemek amacıyla polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemine ile 32 aminoglikozid direnç geninin (*aac (2')-Ia, aac (3)-Ia, aac (3)-Ib, aac (3)-IIa, aac (3)-IIb, aac (3)-IIc, aac (3)-IIIa, aac (3)-IIIb, aac (3)-IVa, aac (3)-VIa, aac (6')-Ia, aac (6')-Ib, aac (6')-Ic, aac (6')-If, aac (6')-Ig, aac (6')-Ih, aac (6')-Ii, aac (6')-IIa, aac (6')-IIb, aac (6')-Ib-cr, ant (2'')-Ia, ant (2'')-Ib, ant(4')-Ia, ant(4')-IIa, ant(3'')-Ia, aph(2'')-Ia, aph(3')-Ia, aph(3')-Ib, aph(3')-IIIa, armA, rmtA, rmtB*) varlığı araştırılmıştır.

Araştırmalarımız sonucunda incelenen genleri 22'si negatif bulunurken beşi asetiltrensferaz, ikisi adeniltrensferaz olmak üzere yedi aminoglikozid modifiye eden enzim geni (*aac(2'')-Ia, aac(3)-IIa, aac(3)-IIc, aac(6')-Ib, aac(6')-Ib-cr, ant(2'')-Ia, ant(3'')-Ia*) ve bir 16S rRNA metilasyon geni (*armA*) olmak üzere toplamda sekiz adet gen pozitif olarak bulunmuştur. İzolatlarımızda fosfotransferaz genlerinin hiçbirine rastlanmamıştır. Ayrıca pozitif genlerin varlığı jel elektroforezde yürütülerek doğrulanmıştır.

Ülkemizde 16S-rRNA metiltransferaz enzimi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, Türkiye'de *Providencia* izolatlarında *armA* ve *aac(6') - Ib-cr*

genlerinin pozitif bulunduğu ilk rapordur. Ayrıca, Türkiye’de *armA* geninin gram negatif bakterilerde pozitif bulunduğu ikinci rapor olma özelliğini de taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Aminoglikozid direnci, *Providencia spp.*, 16S rRNA metilasyonu.

## ABSTRACT

Our study aimed to determine the presence of genes that cause this resistance to help elucidate aminoglycoside drug resistance, which is a part of multidrug resistance in *Providencia* species.

Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, from various polyclinics and clinics between January 2017- 2019, from the cultured biological material sent to the Medical Microbiology Bacteriology Laboratory, *Providencia spp.* isolates that grew and showed resistance to aminoglycoside antibiotics ( netilmicin, gentamicin, tobramycin, and amikacin) were included. The isolates were identified with the VITEK 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) automated system, and their zone diameters and MIC values were measured. As a result, isolates showing phenotypic aminoglycoside resistance profiles were analyzed by polymerase chain reaction (PCR) method to determine genotypic resistance profiles and 32 aminoglycoside resistance genes (*aac (2')-Ia*, *aac (3)-Ia*, *aac (3)-Ib*, *aac. (3)-IIa*, *aac (3)-IIb*, *aac (3)-IIc*, *aac (3)-IIIa*, *aac (3)-IIIb*, *aac (3)-IVa*, *aac (3)-VIa*, *aac (6')-Ia*, *aac (6')-Ib*, *aac (6')-Ic*, *aac (6')-If*, *aac (6')-Ig*, *aac (6')-Ih*, *aac (6') -Ii*, *aac (6')-IIa*, *aac (6')-IIb*, *aac (6')-Ib-cr*, *ant (2'')-Ia*, *ant (2'')-Ib*, *ant(4' )-Ia*, *ant(4')-IIa*, *ant(3'')-Ia*, *aph(2'')-Ia*, *aph(3')-Ia*, *aph(3')-Ib*, *aph(3')- IIIa*, *armA*, *rmtA*, *rmtB*) were investigated.

As a result of our research, 22 gene negative, a total of eight genes, including five acetyltransferases, two adenyltransferases, seven aminoglycoside modifying enzyme genes (*aac(2'')-Ia*, *aac(3)-IIa*, *aac(3)-IIc*, *aac(6')-Ib*, *aac(6')-Ib-cr*, *ant(2')-Ia*, *ant(3'')-Ia*) and a 16S rRNA methylation gene (*armA*) were found to be positive. None of the phosphotransferase genes was found in our isolates. In addition, the presence of positive genes was confirmed by running gel electrophoresis.

There are only a few studies on the 16S-rRNA methyltransferase enzyme in our country. To the best of our knowledge, our study is the first report of positive *armA* and *aac(6') - Ib-cr* genes in *Providencia* isolates in Turkey. It is also the second report in Turkey in which the *armA* gene is found to be positive in gram-negative bacteria.

**Keywords:** Aminoglycoside resistance, *Providencia spp.*, 16S rRNA methylation.

**GEBELİK DÖNEMİNDE SİGARA BIRAKMA YÖNTEMLERİ**  
**SMOKING CESSATION METHODS IN PREGNANCY**

**Ayça BALMUMCU**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Evde  
Hasta Bakımı Programı  
ORCID NO: 0000-0001-6811-8003

**Şenay ÜNSAL ATAN**

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim  
Dalı, ORCID NO: 0000-0002-5119-5704

**ÖZET**

**Giriş ve Amaç:** Gebelik döneminde sigara içilmesi ciddi halk sağlığı sorunlarından birisidir. Ülkemizde antenatal bakımda gebelerin sigara içme durumları yeterince sorgulanmamakta, sigara içtikleri tespit edilse bile, etkin bir sigara bırakma uygulamasından çok içtikleri sigara sayısını azaltmaları önerilmektedir. Bu doğrultuda gebe kadına bakım veren sağlık personelinin gebelikte sigara bırakma yöntemleri konusunda farkındalık ve bilgi sahibi olması önemlidir. Bu çalışmanın amacı gebelikte sigara bırakma yöntemlerinin literatür doğrultusunda incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma literatür taranarak derleme şeklinde planlanmıştır.

**Bulgular:** Sigara bırakma yöntemleri nonfarmakolojik (davranışsal, bilişsel yaklaşımlar) ve farmakolojik yaklaşımlar olarak sınıflandırılır. Gebelik döneminde sigarayı bırakmak için kullanılabilecek en güvenli yöntemler, anne ve bebeğin karbonmonoksite, nikotine ve diğer kimyasal maddelere daha fazla maruz kalmaması nedeniyle davranışsal yöntemlerdir. Gebeliğin ilk trimestirinden itibaren gebe kadına yalnızca davranışçı müdahaleler ile sigarayı bıraktırmaya çalışılması önerilmektedir. Fakat birinci trimestir sonunda gebe sigara içmeye devam ediyorsa uzman doktor ve gebe kadın birlikte fayda-zarar oranı açısından durumu değerlendirerek nikotin replasman tedavisinin gebelikte uygulanabileceği bildirilmektedir. Bunun yanında gebelerin davranışsal olarak desteklenerek sigarayı bırakmaları hem maliyet etkin, hem de güvenli bulunmaktadır.

**Sonuç ve Öneriler:** Gebe kadınlarda uygulanacak sigara bırakma yöntemleri davranış değişimi ve sağlığı geliştirme açısından önemlidir. Sağlıklı bir anne ve bebek için gebeliğin başlangıcından itibaren sigara dumanına maruziyet engellenmelidir. Bu nedenle hemşireler, prenatal ve postnatal dönemlerde kadınlarla düzenli ve etkili iletişim kurarak kadınların sigara alışkanlıklarını değerlendirmeli, sigara bırakma yöntemleri konusunda bilgi sahibi olmalı ve kadınların sigarayı bırakmaya yönelik başarılarını desteklemede aktif olarak rol almalıdırlar.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, Sigara bırakma, Hemşirelik.

\*Bu bildiri Ayça Balmumcu'nun 19.12.2019 tarihli "Teorilerüstü Modele Dayalı Motivasyonel Bireysel Danışmanlık Girişiminin ve Kısa Mesaj Gönderiminin Gebelerde Sigarayı Bırakma Davranışı Üzerine Etkisi" isimli doktora tezinin bir bölümünden üretilmiştir.

## ABSTRACT

**Introduction and aim:** Smoking during pregnancy is one of the serious public health problems. In our country, the smoking status of pregnant women is not questioned adequately in antenatal care, even if it is detected that they smoke, it is recommended to reduce the number of cigarettes they smoke rather than an effective smoking cessation practice. In this respect, it is important that healthcare professionals who care for pregnant women have awareness and knowledge about smoking cessation methods during pregnancy. The aim of this study is to examine smoking cessation methods during pregnancy in line with the literature.

**Method:** This study was planned as a review by making the literature.

**Findings:** Smoking cessation methods are classified as non-pharmacological (behavioral, cognitive approaches) and pharmacological approaches. The safest methods that can be used to quit smoking during pregnancy are behavioral methods, since the mother and baby are not exposed to carbon monoxide, nicotine and other chemicals more. Starting from the first trimester of pregnancy, it is recommended that pregnant women should try to quit smoking with behavioral interventions only. However, if the pregnant continues to smoke at the end of the first trimester, it is reported that nicotine replacement therapy can be applied during pregnancy by evaluating the situation in terms of benefit-harm ratio together with the specialist doctor and the pregnant woman. In addition, it is found both cost effective and safe for pregnant women to quit smoking through behavioral support. For this reason, nurses should evaluate the smoking habits of women by establishing regular and effective communication with women during the prenatal and postnatal periods, they should be informed about smoking cessation methods and should take an active role in supporting women's success in quitting smoking.

**Conclusion:** Smoking cessation methods to be applied in pregnant women are important in terms of behavioral change and health promotion. For a healthy mother and baby, exposure to cigarette smoke should be prevented from the beginning of pregnancy. For this reason, nurses should evaluate the smoking habits of women by establishing regular and effective communication with women during the prenatal and postnatal periods, they should be informed about smoking cessation methods and should take an active role in supporting women's success in quitting smoking.

**Keywords:** Pregnancy, Smoking Cessation, Nursing.

\*This paper was produced from a part of Ayça Balmumcu's doctoral thesis titled "The Effect of Motivational Individual Counseling Initiative and Short Message Sending on Pregnancy Smoking Cessation Behavior" dated 19.12.2019.



## GEBELİKTE SİGARA KULLANIMI

Sigara, bütün dünyada bağımlılık yapan maddeler arasında yasal olarak kullanılabilenlerden en önemlisidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımında sigara bağımlılığı, her gün düzenli olarak bir tane sigara içen ve yaşamı boyunca 100 tanenin üzerinde sigara içmiş kişiler olarak ifade edilmektedir (DSÖ, 2003). Dünya sağlık otoriteleri arasında yer alan kurumlardan Amerikan Psikiyatri Birliği, Amerikan İlaç Dairesi (FDA) ve DSÖ sigara kullanımı ve bağımlılığını bir hastalık olarak sınıflandırmıştır. Bu nedenle diğer hastalıklarda olduğu gibi sigara bağımlıları da tedavi edilmesi gereken hastalar arasında ele alınmalıdır (Erol, 2013). Sigara kullanımı, kadınlarda üreme sağlığı ve gebelik üzerinde olumsuz birçok etkiye sahiptir. Aynı zamanda doğum öncesi dönemde sigaraya ve çevresel sigara dumanına maruziyet, doğum sonrası çocuklardaki mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Gebelik sırasında sigara içilmesinin olumsuz sağlık etkilerinin bilincinde olunmasına rağmen, gebelikte sigara içilmesi ciddi bir halk sağlığı problemidir (SAMMEC, 2002). Gebelikte sigara içen kadınların tespiti gebe kadınların kendi bildiri ile olduğu için doğru sigara içme oranlarının elde edilmesi zor olmaktadır. Gebe kadınlar arasındaki sigara içme oranları, çeşitli ülkelere göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada (2014), 15-44 yaş arası 6 gebe kadından birinin sigara içtiği belirtilmektedir (Choi ve Forster, 2014). Riskli Gebelik Değerlendirme ve İzleme Sistemi (PRAMS) verilerine göre kadınların %13,6'sının gebeliğinden önceki üç ay içinde, %3,4'ünün gebeliğin son üç ayında, %7,5'inin ise doğumdan sonra sigara içtiği belirtilmiştir (PRAMS,2019). Ülkemizde gebe kadınların son yıllardaki sigara içme durumlarını yansıtan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 sonuçlarına bakıldığında ülkemizde gebe kadınların %11'inin, emziren kadınların ise %17'sinin sigara içtiği görülmektedir (TNSA, 2008). Ülkemizde yapılan bölgesel araştırma sonuçlarına baktığımızda gebelikte sigara içme oranları %11.3 ile %51.2 arasında gözlenmektedir (Karaoğlu ve ark., 2004; Keskinoglu ve ark., 2005; Altıparmak ve ark., 2009; Marakoğlu, 2011; Köse, 2011; Tarhan ve Yılmaz, 2016). Gebelik sırasında sigara içmeye devam etme pek çok faktörden etkilenmektedir. Schneider ve arkadaşları (2008), düşük eğitim seviyesinin, gebe kalınan yaşın, sosyo-ekonomik düzeyin, gebelikteki psiko-sosyal stresin ve anksiyetenin sigara içme oranlarını arttırdığını, ayrıca sigara içen gebelerin düzenli olarak antenatal bakım almadıklarını belirtmektedir (Schneider ve ark., 2008). Gebelikte sigara içme davranışındaki değişimin yaşam döngüsü boyunca belirleyicilerinin araştırıldığı çalışmada (2017), 1468 kadın incelenmiş, çocukluğunda ebeveynlerin sigara içmesi, düşük sosyal statüde olma, depresyon, erken yaşta sigaraya başlama, içilen sigara miktarının fazla olması, planlanmamış gebelik ve erken yaşta gebe kalma gibi faktörlerin gebelikte sigarayı bırakmada olumsuz etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Bunun yanında gebelik öncesinde ve sırasında sigara içen kadınlarda gebeliğinde sigarayı azaltan ya da bırakan kadınlara göre orta yaşlarda (55 yaş) sigara içme ihtimali iki kat daha yüksek olarak bulunmuştur (Schoenaker ve ark., 2017). Bu sonuçlar, gebelik öncesi sigara içenlerin gebelikte azalmakla birlikte sigara içmeye devam ettiğini, gebeliğinde sigara içmeye devam edenlerin yaşamlarının diğer dönemlerinde de sigara içtiklerini, gebelikte sigara içmeye neden olan faktörlerin pek çok durumdan etkilendiğini göstermektedir. Bu doğrultuda doğum öncesi bakımda kadınların sigara içme durumlarının sorgulanması önerilmektedir. Ülkemizde doğum öncesi bakımda gebelerin sigara içme durumları yeterince sorgulanmamakta, sigara içtikleri tespit edilse bile, etkin bir sigara bırakma uygulamasından çok içtikleri sigara sayısını azaltmaları önerilmektedir. Anne ve bebek sağlığını olumsuz etkileyerek sağlıklı bir toplumun temellerinin atılmasına engel olması nedeniyle gebelikte sigara içilmesinin önüne geçilmesi ve sigara içenlerin profesyonel yardım alması sağlanmalıdır (Vielwerth ve ark., 2006). Bu doğrultuda gebelikte



kullanılabilecek etkin sigara bırakma yöntemlerinin gebeye bakım veren sağlık personelleri tarafından bilinmesi ve gebenin doğru yönlendirilmesi önem arz etmektedir.

## GEBELİKTE SİGARA BIRAKMA YÖNTEMLERİ

Davranışsal, bilişsel yaklaşımlar ve farmakoterapi sigara bırakma programlarının iki önemli bileşenidir. Davranışsal ve bilişsel yaklaşımlarda günlük hayatta bireyin sigara içmesine neden olan faktör farkındalığını artırmak, sigarasızlık ve stresle baş etme yöntemlerini öğretmek gibi teknikler kullanılmaktadır. Farmakoterapi de ise ilaçlarla fiziksel yoksunluk belirtileri azaltılıp bırakma sürecine yardımcı olunmaktadır (Erdinç ve Gülmez, 2013). Aynı zamanda günümüzde telefon, kısa mesaj ve internet temelli müdahaleler de sigara bırakma tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavilerin birlikte uygulandığında etkinliklerinin arttığı saptanmıştır.

### Farmakolojik Yöntemler

Sigara bırakmada yaygın olarak kullanılan farmakolojik yöntemler nikotin preparatları, Bupropion ve Vareniklin gibi ilaçlardır. Fakat gebeler özellikli bir grup olduğu için farmakoterapi gebelikte sigara bırakma yaklaşımı olarak çok tercih edilmemektedir. Bunun yanında literatürde, gebeliğin ilk trimestirinden itibaren gebe kadına yalnızca davranışçı müdahaleler ile sigarayı bıraktırmaya çalışılması önerilmektedir. Fakat birinci trimestir sonunda gebe sigara içmeye devam ediyorsa uzman doktor ve gebe kadın birlikte fayda-zarar oranı açısından durumu değerlendirerek nikotin replasman tedavisinin gebelikte uygulanabileceği bildirilmektedir. Nikotin replasman tedavisinin günde 10 taneden fazla sigara içen gebelerde uygulanabileceği, tüm aşamalarda gebenin bilgilendirilmesi gereği vurgulanmaktadır. Günümüzde uygulanabilecek tek farmakoterapi ilacı olarak tanımlanan nikotin replasman tedavisinin gebelik kategorisi D'dir (Kılıç, 2016). Berard ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan çalışmada nikotin bandı replasman tedavisinin gebelerde prematür ve gebelik yaşına göre küçük bebek doğurma risklerini azalttığı tespit edilmiştir (Berard ve ark., 2016). Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği'nin klavuzunda nikotin tedavisi verilecek ise anne adayını ile mutlaka yarar-zarar oranının çok iyi tartışılarak birlikte karar verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Sigara bırakmada kullanılan diğer ilaçlardan olan Bupropion ve Vareniklin, ise gebelik kategorisi C olup, gebelikte kullanılmamaktadır (Toraks uzlaşma raporu, 2014)).

### Non Farmakolojik Yöntemler

Gebelik döneminde sigarayı bırakmak için kullanılabilecek en güvenli yöntemler, anne ve bebeğin karbonmonoksit (CO)'e nikotine ve diğer kimyasal maddeler daha fazla maruz kalmaması nedeniyle davranışsal yöntemlerdir. Gebelerin davranışsal olarak desteklenerek sigarayı bırakmaları hem maliyet etkin, hem de güvenlidir (Mullen, 1999; Marks ve ark., 1990). Günümüzde, sigara bıraktırma müdahalelerinde, teorilere dayalı uygulamaların kullanıldığı görülmektedir. Sigara bıraktırma programlarının teorilere dayandırılması müdahalelerin başarısını artırmaktadır. Planlanmış Davranış Teorisi, Bilişsel Davranışçı Teoriler, Sosyal Bilişsel Teoriler sıklıkla kullanılan teorilerdir. Davranış değişikliğinin dinamik bir süreç olması nedeniyle bireylerin hazır oluşluklarının dikkate alınmadığı teorilerde, elde edilen başarının istenilen düzeye çıkmadığı saptanmıştır. Davranış değişikliğini bir süreç olarak ele alan Teorilerüstü Model bu özelliği ile diğer teorilerden ayrılmaktadır. Teorilerüstü Model, değişim sürecinin aşamalarına odaklı, bireyin isteyerek davranış değişikliğini gerçekleştirmesine yardım edebilmek amacıyla davranışsal, deneysel, bilişsel strateji ve yöntemlerin kullanıldığı bir modeldir. Ayrıca değişim açısından, dışsal baskılardan çok bireyin iç motivasyonu ve değişim yönündeki istekliliğinin önemli olduğunu belirtir. Bu özellikleri nedeniyle modelin gebelik döneminde sigarayı bıraktırmak için kullanılmasının başarı oranını artıracakları ön görülmektedir (Karatay, 2007; Erol, 2013).

### ***Teorilerüstü (Transteoretik) Model***

Teorilerüstü (Transteoretik) Model, koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında fiziksel aktiviteyi artırma, sigarayı bırakma ve kanser çalışmalarında kullanılmıştır. Prochaska ve Diclemente tarafından (1982) geliştirilen bu model, sorunlu davranışı değiştirmek için bilişsel ve davranışsal tekniklerin kullanıldığı, değişim aşamaları modeli olarak da bilinen bir modeldir (Prochaska ve Velicer, 1999; Greene ve ark., 1999). Transteoretik Model ismi de verilen bu model farklı psikoterapi teorilerinden entegre edilmiştir (Prochaska ve Norcross, 2010). Teorilerüstü Model bireysel karar verme üzerine odaklanan bilinçli bir davranış değiştirme modelidir. Model ilk olarak sigarayı bırakma programlarında kullanılmıştır. Daha sonra düşük yağlı diyet ve kilo kontrolü, egzersiz, madde bağımlılığı, mamografi çekme, kondom kullanımı, güneşten korunma gibi sağlığı geliştirme programlarında farklı sağlık davranışlarına yönelik kullanılmıştır. Egzersiz davranışının Teorilerüstü Model'e dayalı girişimlerin değerlendirildiği çalışmada (2008), girişimin kişilerin düzenli egzersiz yapmalarına ilişkin olumlu davranış geliştirmelerinde etkili ve yararlı olduğu saptanmıştır (Ay, 2008). Gebelikte kilo yönetiminde Teorilerüstü Model temelli bireysel danışmanlık girişiminin uygulandığı çalışmada (2012), bireysel danışmanlık girişiminin sağlıklı beslenme, fiziksel aktiviteyi artırma ve gebelikte kilo yönetimi üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Yapılan girişim sonucu, girişim grubu gebe kadınlarda gestasyonel kilo alımı ve aşırı gestasyonel kilo alımının, kontrol grubu gebe kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır (Daşkan, 2012). Sigara içme alışkanlığı olan adölesanlarda Teorilerüstü Model temelli sigara karşıt bilgilendirme ve danışmanlık programının uygulandığı çalışmanın (2009) sonucunda adölesanların %8.3'nün sigarayı bıraktığı saptanmıştır (Ergül ve Bayık, 2009). Teorilerüstü Model temelli sigara bırakma eğitiminin lise öğrencilerinde etkisinin araştırıldığı çalışmada (2008) ise deney grubunda yer alan 30 öğrenciden 10'nun sigarayı bıraktığı, kontrol grubunda ise sigarayı bırakan öğrenci olmadığı tespit edilmiştir (Güngörmüş, 2008). Savcı Bakan'ın (2013) çalışmasında, Teorilerüstü Model temelli verilen eğitimlerin sigara bıraktırmada daha etkili olduğu bildirilmiştir (Savcı Bakan, 2013). Kronik hastalığa sahip bireylerde sigara bırakmada değişim aşamalarına odaklı motivasyonel görüşmelerin uygulandığı çalışmada (2013), motivasyonel görüşme sonrası yapılan görüşmelerin birinci ayında bireylerin %29.4'ünün, 3. ayında %33.3'ünün ve 6. ayında %31.4'ünün sigarayı bıraktığı belirlenmiştir (Erol, 2013). Koyun'unun (2013) yetişkin kadınlarda sigara bırakmada Teorilerüstü Model ile verdiği eğitimin etkinliğinin araştırıldığı çalışmasında ise sigarayı bırakan kadınların oranı girişim grubunda %13.2 olarak bulunmuş, kontrol grubunda sigara bırakan olmamıştır, her iki grup arasında sigarayı bırakma oranı açısından farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Koyun, 2013). Karatay'ın (2007) çalışmasında gebelere yapılan Teorilerüstü Model'e dayalı görüşmelerden üç ay sonra yapılan izlemde %44.7'sinin sigarayı daha önce içtiği miktardan %60 oranında azalttığı ve %39.5'inin sigarayı bıraktığı saptanmıştır (Karatay, 2007). Bu sonuçlar Teorilerüstü Model'in sigara bırakma müdahalelerinde etkili olduğunu göstermektedir.

### ***Motivasyonel Görüşme***

Motivasyonel Görüşme (MG), davranış değişikliğini oluşturmada bireylerin ambivalansını ortaya çıkartarak çözümlenmelerine yardımcı olan birey merkezli bir yaklaşımdır (Ögel, 2009; Özdemir ve Taşçı, 2013). Motivasyon, değişmeye hazır veya istekli olmaktır. Duruma ve zamana göre değişkenlik gösteren içsel bir durum olup, dış faktörlerden etkilenir (Prochaska ve Velicer, 1999; La Brie ve ark., 2006). Madde kullanımı ve bağımlılık alanında, madde kullanan kişiyi bırakmaya zorlayan yöntemlerin başarısız olmasıyla önem kazanan ve öne çıkan MG, bireylerin problemlerini anlamalarını ve değişim için harekete geçmelerini sağlamaktadır. MG özellikle değişim için isteksiz olan olan kişilerde kullanışlı bir

yöntemdir (Apodaca ve ark., 2007; Freyer ve ark., 2008). MG, ilk kez 1983 yılında klinik bir yöntem olarak tanımlanmıştır. İlk kısa süreli bir müdahale yöntemi olarak geliştirilmiş ve alkol problemi olan hastaların motivasyonunu değiştirmek için kullanılmıştır. Sağlık sorunları ile birlikte davranış değişimi için 1990'lı yılların başlarından itibaren kullanılmaya başlanılmıştır (Prochaska ve Velicer, 1999). MG hedefleri 2 evreden oluşmaktadır. Ambivalansın çözümlenerek değişim için içsel motivasyonun kazanılması ve değişim için stratejilerin belirlenmesi birinci evrenin amacıdır. İkinci evrenin amacı ise, değişim planı hazırlamak ve bunun sonucunda değişim için güçlü bir bağlılık oluşturmaktır. MG'de değişimin sürekli hale gelmesinin sağlanabilmesi için acele edilmemeli değişim konuşmaları olgunlaştıktan sonra amaç belirlenmeli, birinci evreden ikinci evreye geçilmelidir (Apodaca ve ark., 2007).

Empatinin gösterilmesi, ambivalansın ortaya çıkarılması, dirençle çalışma ve kişisel yeterliliği destekleme MG'nin temel ilkeleridir. MG'de temel prensip uygulayıcının rolünün otoriter olmamasıdır. "Ben bir uzmanım ve hayatını nasıl değiştireceğini sana söyleyeceğim" mesajından kaçınılması gerekmektedir. MG'de amaç bireyin içsel motivasyonunu artırmaktır. Değişmek ya da değişmemek bireyin özgür seçimidir. Değişim için motivasyon dışarıdan değil bireyden kaynaklanırken, değişim için hazıroluşluk birey özelliği değil, kişilerarası etkileşimin sonucudur. Bireylerin hedeflerine ulaşabilmesini sağlamada yeteneklerini ortaya çıkarmak ve desteklemek önemlidir. MG, birey otonomisine saygı duyan ve işbirliğine dayanan terapötik bir ilişkidir. Görüşmelerde direnç ve inkârın ortaya çıkması uyarı niteliğinde olup, yanlış giden stratejinin değiştirilmesi için bir fırsattır (Ögel, 2009). Girişimler sıklıkla bu prensipleri takip eden problemlili içme davranışını değiştirmeleri için hastaları motive etmeye yardım etmesi için dizayn edilmiştir (Vasilaki ve ark., 2006). Sigara bırakma, uyuşturucu bağımlılığı, astım, diyabet gibi hastalıkları ve fiziksel aktivite, kilo kontrolü gibi sağlıklı yaşam tarzı bileşenlerini etkili bir şekilde yönetmek için MG'nin kullanım alanı genişletilmiştir (Prochaska ve Velicer, 1999). Tip 2 Diyabeti olan bireylerde, egzersiz danışmanlığının etkinliğini araştırmak için yapılan bir çalışmada, egzersiz davranışında aşama kaydedenlerin oranı girişim grubunda %82, kontrol grubunda %33 olarak saptanmıştır (Kirk ve ark., 2001). Evdeki havada sigaraya bağlı partiküllerin azaltılması amacıyla MG tekniğinin kullanıldığı randomize çalışmada (2018), müdahale grubundaki evlerin havasında bulunan partiküllerin %45.1 azaldığı, kontrol grubundaki evlerin havasında bulunan partiküllerin ise %4.2 arttığı saptanmıştır (Hughes ve ark., 2018). MG ile ilgili 72 çalışmanın incelendiği bir metanalizde (2005), bilimsel ortamlarda kullanılan MG tekniğinin davranış değişiminde çalışmaların %80'inde geleneksel yöntemlerden daha etkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada MG'nin total kan kolesterolü, kanda bulunan alkol konsantrasyonu, sistolik kan basıncı, beden-kitle endeksi, ve standart etanol içeriği üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Danışmanın doktor ya da psikolog olması gibi eğitim geçmişiyle MG başarısı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Etkinliğin daha çok danışman ve danışan arasındaki ilişkinin kalitesinden ve danışmanın aldığı MG tekniğindeki yeterliliği veya yetersizliğinden kaynaklandığı belirtilmektedir. MG tekniğinin kısa görüşmelerde bile (15 dk.) etkin olduğu saptanmıştır. Metaanalizde ayrıca MG'nin diğer sağlık çalışanları tarafından (hemşire, ebe, diyetisyen vb.) uygulandığı çalışmalarda yer almaktadır (Rubak, 2005). Hetteama ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan metanalizde, sigara bırakmada MG'nin kullanıldığı 31 çalışma, 16.803 kişi incelenmiştir. Sonuç olarak; MG'yi tek başına veya diğer terapilerle birlikte kullanmanın, MG içermeyen müdahalelere kıyasla sigara bırakma oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Hetteama ve ark., 2010).

## SONUÇ

Sigaraya başlamanın engellenmesi sigara ile mücadelede asıl başarı olarak görülmektedir. Doğum öncesi bakım kapsamında kadınların gebeliğini olumsuz etkileyecek alışkanlıklarının olup olmadığı sorgulanmalıdır. Sağlıklı bir anne ve bebek için gebeliğin başlangıcından itibaren sigara dumanına maruziyetin engellenebilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle hemşireler, prenatal ve postnatal dönemlerde kadınlarla düzenli ve etkili iletişim kurarak kadınların sigara alışkanlıklarını değerlendirmeli, sigara dumanına maruz kalmayı gözlemlenmede ve kadınların sigarayı bırakmaya yönelik başarılarını desteklemede aktif olarak rol almalıdırlar. Tüm bu girişimler sonucunda sigara içme alışkanlığı olan kadınlar tespit edilip gebeliği boyunca destek ve danışmanlık verilerek gebelik öncesi veya gebeliğin erken dönemlerinde sigara içmemeleri sağlanacaktır.

## KAYNAKLAR

Altıparmak, S, Altıparmak, O, Avcı, HD. (2009). Manisa’da gebelikte sigara kullanımı; yarı kentsel alan örneği. *Türk Toraks Dergisi*, 10, (s.20-25).

Apodaca, TR, Abrantes, AM, Strong, DR, Ramsey, SE, Brown, RA. (2007). Readiness to change smoking behavior in adolescents with psychiatric disorders. *Addict Behav*, 32(6), (s. 1119-1130).

Ay, S. (2008). Egzersiz Davranışını Geliştirmede ve Sürdürmede Teorilerüstü Model Temelli Girişimlerin Değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir.

Bérard, A, Zhao, JP, Sheehy, O. (2016). Success of smoking cessation interventions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 215(5), (s. 611 -618).

Centers for Disease Control and Prevention. Smoking-Attributable Mortality, Morbidity and Economic Costs (SAMMEC): Maternal and Child Health (MCH) SAMMEC software. 2002. Available at: <http://www.cdc.gov/tobacco/sammec>.

Choi, K, Forster, JL. (2014). Beliefs and experimentation with electronic cigarettes: A prospective analysis among young adults. *Am J Prev Med*, 46(2), (s. 175-178).

Daşkan, Z. (2012). Teori temelli bireysel danışmanlık girişiminin gebelikte kilo yönetimine etkisi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi. İzmir.

Erdinç, M, Gülmez, İ. (2013). Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi. Tütün Kontrolü ve Sigara Bırakma Tedavisi. Sentez yayıncılık, (s. 4-22) Ankara.

Ergül S, Temel AB. (2009) The effects of a nursing smoking cessation intervention on military students in Turkey. *Int Nurs Rev*. Mar;56(1):102-8.

Erol, H. (2013). Kronik Hastalığı Olan Bireylerde Sigara Bırakmada Motivasyonel Görüşmenin Etkinliğinin Değerlendirilmesi Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.

Freyer Adam, J, Coder, B, Baumeister, SE, Bischof, G, Riedel, J, Paatsch, K., ... Hapke, U. (2008). Brief Alcohol Intervention for General Hospital Inpatients: a Randomized Controlled Trial. *Drug Alcohol Depend*, 93(3) (s. 233-243).

Greene, GW. Rossi SR. Rossi, JS. Velicer, WF. Fava JL. Prochaska JO. Dietary applications of the stages of change model. *J Am Diet Assoc*, 1999; 99(6), 673–678.

Güngörmüş, Z. (2008). Sigara Bıraktırmaya Yönelik Lise Öğrencilerine Verilen Transteoretik Model Temelli Eğitimin Etkisi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi. Erzurum.

Hettema, JE, Hendricks, PS. (2010). Motivational interviewing for smoking cessation: a meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78(6), (s. 868–884).

Hughes, SC, Bellettiere, J, Nguyen, B, Liles, S, Klepeis, NE, Quintana P.J.E., ... Hovell MF. (2018). Randomized Trial to Reduce Air Particle Levels in Homes of Smokers and Children. *Am J Prev Med*, 54(3), (s. 359-367).

Karaoğlu, L, Güneş, G, Ilgar, M, Ercan, C, Pehlivan, E, Genç, MF, Eğri, M. (2004). Malatya’da Yaşayan Gebelerde Sigara İçme Düzeyi ve Etkileyen Faktörler. IX. Halk Sağlığı Kongre Kitabı, Ankara.

Karatay, G. (2007). Sigara Bırakma Aşamalarına Odaklı Motivasyonel Görüşmelerle Gebelerde Sigara Bıraktırma. T.C Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği Programı Doktora Tezi, Ankara.

Keskinoğlu, P, Çımrın, D, Giray, H, Karakuş, NE, Aksakoğlu, G. (2005). Gebelerde Aktif ve Pasif Sigara İçiciliği ve Etkileyen Etkenler. *Jinekolojik ve Obstetrik Dergisi*, 19(3), (s. 153-158).

Kılıç, H. (2016). Gebelik ve Postpartum Dönemde Sigara Bırakma. *Güncel Göğüs Hastalıkları Dergisi* 4 (1), (s. 136-145).

Kirk, AF, Higgins, LA, Hughes, AR, Fisher, BM, Mutrie, N, Hillis, S. (2001). A randomized, controlled trial to study the effect of exercise consultation on the promotion of physical activity in people with type 2 diabetes: a pilot study. *Diabet Med*, 18, (s. 877-882).

Koyun, A. (2013). Yetişkin Kadınlara Değişim Aşamaları Modeli (Transteoretik Model) İle Yapılan Eğitimin Sigarayı Bırakma Davranışı Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum-Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi. Ankara.

Köse, U. (2011). Trabzon İl Merkezindeki Doğum Yapmış 6–12 Aylık Bebeği Olan Kadınlarda Gebeliğin Sigara Kullanımına Etkisi. Yüksek lisans tezi, Trabzon.

LaBrie, JW, Pedersen, ER, Earleywine, M, Olsen, H. (2006). Reducing heavy drinking in college males with the decisional balance: analyzing an element of motivational interviewing. *Addictive Behaviors*, 31, (s. 254-263).

Marakoğlu, K, Erdem, D. (2011). Türkiye’de, Orta Anadolu’daki bir ilde gebe kadınlarda sigara kullanımının değerlendirilmesi: Ülkelerarası karşılaştırma. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 31(4), (s. 928-934).

Marks, JS, Koplan, JP, Hogue, CJR., Dalmat, M.E. (1990). A Cost- Benefit/Cost-Effectiveness Analysis of Smoking Cessation for Pregnant Women. *American Journal of Preventive Medicine*, 6, (s. 282-291).

Mullen, PD. (1999). Maternal Smoking During Pregnancy And Evidence-Based Intervention To Promote Cessation, John G. Spangler (Ed.). *Primary Care: Clinics In Office Practice*. Philadelphia: WB Saunders.



Ögel, K. (2009). Motivasyonel görüşme. Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics, 2, (s. 41-44).

Özdemir, H, Taşçı, S. (2013). Motivasyonel görüşme tekniği ve hemşirelikte kullanımı. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 1(1), (s. 41-47).

Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), Prevalence of Selected Maternal and Child Health Indicators for all PRAMS sites, 2016-2017. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/prams/prams-data/mch-indicators/states/pdf>. Erişim tarihi:04.05.2021

Prochaska, JO, Norcross, J.C. (2010). Systems of psychotherapy: a transtheoretical analysis. (7. baskı). Brooks & Cole.

Prochaska, JO, Velicer, WF. (1999). The Transtheoretical Model of Health Behavior Change. American Journal of Health Promotion, 12(1), (s. 38-48).

Rubak, S. (2005). Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. British Journal of General Practice, 55, (s. 305–331).

Savcı Bakan, AB. (2013). Sağlık İnanç ve Transteoretik Modellere Temelli Verilen İki Ayrı Eğitimin Hemşirelerde Sigara Bıraktırmaya Etkisinin Karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi. Erzurum.

Schneider, S., Schütz, J. (2008). Who smokes during pregnancy? A systematic literature review of population-based surveys conducted in developed countries between 1997 and 2006. Eur J Contracept Reprod Health Care, 13, (s. 138–147).

Schoenaker, D.A.J.M., Ploubidis G.B., Goodman, A., Mishra, G.D. (2017). Factors across the life course predict women's change in smoking behaviour during pregnancy and in midlife: results from the National Child Development Study. J Epidemiol Community Health, 71(12) (s. 1137-1144).

Tarhan, P., Yılmaz, T. (2016). Gebelikte sigara kullanımı ve etkileyen faktörler. HSP, 3(3), (s. 140-147).

Türk Toraks Derneği. Sigara bırakma tanı tedavi ve uzlaşma raporu 2014. Erişim adresi: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/142201415150-Sigara-Birakma-Tani--ve nTedavi-Uzlası-Raporu-2014.pdf>

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) (2008). (2017, 2 Eylül). Erişim adresi: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008/data/TNSA-2008\\_ana\\_Rapor-tr.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008/data/TNSA-2008_ana_Rapor-tr.pdf).

Vasilaki, E.I., Hasier, S.G. (2006). Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: A meta-analytic review. Alcohol & Alcoholism, 41(3), (s. 328-335).

Vielwerth, E., Jensen, R., Larsen, T., Greisen, G. (2006). The impact of maternal smoking on fetal and infant growth. Early Human Development, 83, (s. 491-495).

WHO (2003). European country profiles on tobacco control. (2017, 28 Ekim). Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107499>.

**TIRNAK ALTI MATERYALİNDEN ELDE EDİLEN DNA DELİLLERİNİN  
TOPLANMASI VE ANALİZİ ÜZERİNE BİR KARŞILAŞTIRMA ÇALIŞMASI**

A COMPARATIVE STUDY ON THE COLLECTION AND ANALYSIS OF DNA  
EVIDENCE OBTAINED FROM UNDER THE NAIL MATERIAL

**Elif YÜKSEL**

Yüksek Lisans Öğrencisi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler  
Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

ORCID: 0000-0002-4517-6988

**Doç.Dr.Tülin ARASOĞLU**

Doç.Dr., Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik  
Anabilim Dalı,

ORCID:0000-0001-6858-7045

**DoçDr.Beytullah KARADAYI**

Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp Ana Bilim Dalı,

ORCID: 0000-0002-1728-0550

**ÖZET**

Adli DNA örnekleri çoğunlukla DNA'nın kodlama yapmayan bölgelerindeki tekrarlayan DNA dizileri kullanılarak analiz edilir. Short Tandem Repeats (STR) 2-6 baz uzunluğunda tekrarlayan polimorfik DNA dizileridir. Genellikle adli örnekler ileri düzeyde parçalanmış, moleküler yapısı bozulmuş ve DNA içeriği 100 nanogramdan az olan biyolojik materyaller oldukları için birçok yöntem (VNTR, RFLP gibi) sonuçsuz kalırken STR lokusları ile güvenilir sonuçlar alınabilmektedir. Cinayet, cinsel istismar ve intihar gibi birçok adli vakanın aydınlatılmasında kullanılan biyolojik delillerden biri, tırnak altı materyalleridir. Elde edilen tırnak altı materyallerinden DNA analizi ile suçlunun kimliği belirlenmeye çalışılır. Fakat toplanan bu örnekler hem kadın hem de erkek DNA'sını içerdiği için STR analizi sonuçlarının yorumlanması güçleşmekte ve bu aşamada örnek toplama şekli önem kazanmaktadır. Şu ana kadar tırnak altı materyallerinin toplanmasından analizine giden süreçte henüz 'en iyi' ya da 'ideal' diye ifade edilebilecek prosedürler ortaya konulamamış ve belli bir standart oluşturulamamıştır.

Bu projede 3 farklı tırnak altı materyali toplama yöntemi karşılaştırılıp en verimli örnek toplama prosedürü belirlenerek adli vakalarda faili bulmaya yönelik rutin çalışmalara katkı sağlanması amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda 12 gönüllü çift üzerinde deneysel bir senaryo kurgulandı. Kadınlardan partnerlerinin sırtlarını 30 saniye boyunca kaşması istendi. Ardından kadınlardan 3 farklı yöntemle tırnak altı materyali toplandı. Birinci yöntemde tırnak altı materyali nemli bir svap ile, ikinci yöntemde kürdana sarılmış pamuktan yapılmış daha ince bir svap ile ve üçüncü yöntemde ise tırnak altı materyali tırnak kesilerek toplandı. Referans örnek olarak erkeklerden bukkal svap ile örnek toplandı. Örneklerden DNA izolasyonu gerçekleştirildi. DNA miktar tayininin ardından örnekler amplifiye edildi. Amplifikasyon ürünleri, kapiller elektroforeze tabi tutuldu. Veriler, ABI PRISM1 GeneMapper1 ID yazılımı kullanılarak analiz edildi.

STR analiz sonuçları incelendiğinde; tırnak kırpıntılarında elde edilen STR profillerinin bazı lokuslarında kadına ait allel piklerinin erkeğe ait allel piklerini gölgelediği gözlemlendi. Tırnak



altından alınan materyalin STR profili çıkarılması ve raporlanmasında en güvenilir sonuçların kürdana sarılmış pamuktan yapılan ince uçlu svap yöntemiyle elde edildiği görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Adli bilimler, tırnak altı materyali, DNA, STR analizi

## ABSTRACT

Forensic DNA samples are mostly analyzed using repetitive DNA sequences in non-coding regions of DNA. Short Tandem Repeats (STR) are polymorphic DNA sequences that are repeating 2-6 bases in length. Generally, forensic samples are highly fragmented, molecular structure degraded and DNA content is less than 100 nanograms (ng), so many methods (such as VNTR, RFLP) remain ineffective, while STR loci can yield reliable results. Fingernail samples are one of the biological evidences used in elucidating many forensic cases such as murder, sexual abuse and suicide. The identity of the criminal is tried to be determined by DNA analysis from the under the nail material obtained. However, since these collected samples contain both female and male DNA, the interpretation of the STR analysis results becomes difficult and the way of sample collection becomes important at this stage. Until now, the procedures that can be expressed as 'best' or 'ideal' in the process from collection to analysis of under-nail materials have not been revealed and a certain standard has not been established.

In this project, it is aimed to contribute to the routine studies to find the perpetrator in forensic cases by comparing 3 different procedures for collecting nail material and determining the most efficient sample collection procedure. For this purpose, an experimental scenario was designed on 12 volunteer couples. The women were asked to scratch back of their partners for 30 seconds. Then, nail material was collected from women using 3 different methods. In the first method, the under-nail material was collected with a moist swab, in the second method a thinner swab made of cotton wrapped in a toothpick, and in the third method, the undernail material was collected by cutting the nail. As a reference sample, samples were also collected from men by buccal svap. DNA isolation was performed from the samples. After DNA quantification, samples were amplified. Amplification products were subjected to capillary electrophoresis. Data were analyzed using ABI PRISM1 GeneMapper1 ID software.

According to STR analysis results; in some loci of the STR profiles obtained from nail clippings, the female allele peaks were observed to shade the male allelic peaks. It was concluded that the most reliable results in STR profiling and reporting of material taken from under the nail were obtained with the fine-tipped swab method made of toothpick wrapped in a cotton.

**Keywords:** Forensic science, fingernail evidence, DNA, STR analysis

## GİRİŞ

Adli genetik, DNA analizleri ile nesep davaları, toplu felaketler, suçlunun kimliklendirilmesi ve miras gibi davalarda adalet sistemine yardım etmeyi amaçlayan bir bilim dalıdır.[1] Adli olguların aydınlatılmasında DNA teknolojilerinin kullanılması önemli olup sürekli olarak geliştirilmektedir.[2] Suçun aydınlatılması, sebep sonuç ilişkisinin kurularak suçlunun bulunması amacı ile olay yerinin tespit edilmesine, olay yerinin bilimsel teknik ve metotlar ile incelenmesine, olay yerinde bulunan iz ve bulguların toplanıp incelenmesi için ilgili birimlere ulaştırılmasını da kapsayan faaliyetlerin hepsine olay yeri incelemesi denir.[3] İşlenen bir suçun açıklığa kavuşturulmasına ve suç sanıklarının tespitine yarayan hukuka uygun olarak elde edilmiş her türlü ispat vasıtasına delil denir.[4] Canlıların vücudundan kopan, düşen veya akan her türlü delile biyolojik delil denir. Biyolojik deliller kan, semen, diş, tırnak, ter, deri, saç,

kemik, idrar ve gaita şeklinde sıralanabilir.[5] Biyolojik delillerin incelemesinde temel amaç, canlıların genetik materyali olan deoksiribonükleik aside (DNA) ulaşmaktır. Adli DNA örnekleri çoğunlukla DNA'nın kodlama yapmayan bölgelerindeki tekrarlayan DNA dizileri kullanılarak analiz edilir.[1]

Short Tandem Repeats (STR) yani kısa ardışık tekrar dizileri 2-6 baz uzunluğunda tekrarlayan polimorfik DNA dizileridir.[6] Genellikle adli örnekler ileri düzeyde parçalanmış, moleküler yapısı bozulmuş ve DNA içeriği 100 nanogramdan (ng'dan) az olan biyolojik materyaller oldukları için birçok yöntem (VNTR, RFLP gibi) sonuçsuz kalırken STR lokusları ile güvenilir sonuçlar alınabilmektedir.[7] Günümüzde STR lokuslarının PCR tekniği ile çoğaltılmasına dayanan adli DNA analizleri kullanılmaktadır. Kullanılan polimorfik STR lokusları ticari markalar altında kit şeklinde temin edilebilmektedir.[8]

STR analizi, bireyler arasında STR lokuslarının tekrar sayısının varyasyonuna dayanır. İnsan genomunda her STR lokusuna ait iki alel mevcuttur. Bunlardan biri anneden, diğeri babadan gelir.

Cinayet, cinsel istismar ve intihar gibi birçok adli vakanın aydınlatılmasına yardımcı olan biyolojik delillerden biri, tırnak altı materyalleridir. Elde edilen tırnak altı materyallerinden DNA analizi ile suçlunun kimliği belirlenmeye çalışılır. Fakat tırnak altı materyallerinin toplanmasından analizine giden süreçte henüz 'en iyi' ya da 'ideal' diye ifade edilebilecek prosedürler ortaya konulamamış ve bir standart oluşturulamamıştır.[9]

Bu projede bu probleme katkı sağlamak amacıyla 12 gönüllü çift üzerinde deneysel bir senaryo kurgulanmıştır. Erkeklerden referans örnek olması adına bukkal svap ile, kadınlardan 3 farklı tırnak altı materyali toplama prosedürüyle örnekler toplanarak 3 farklı tırnak altı materyali toplama yöntemi karşılaştırılıp en verimli örnek toplama prosedürü belirlenerek adli vakalarda faili bulmaya yönelik rutin çalışmalara katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## **MATERYAL-METOT**

Kadınlardan üç farklı tırnak altı materyali toplama prosedürü olarak bir tırnağın kesilmesi, bir tırnaktan hali hazırda rutinde kullanılan svap ile örnek alınması, diğeri tırnaktan rutinde kullanılan svaptan daha ince uçlu bir svapla örnek alınması planladı. Fakat piyasada istenilen incelikte svap bulunamadı. Kürdan ve pamuktan belli standart ölçülerde svaplar oluşturuldu.

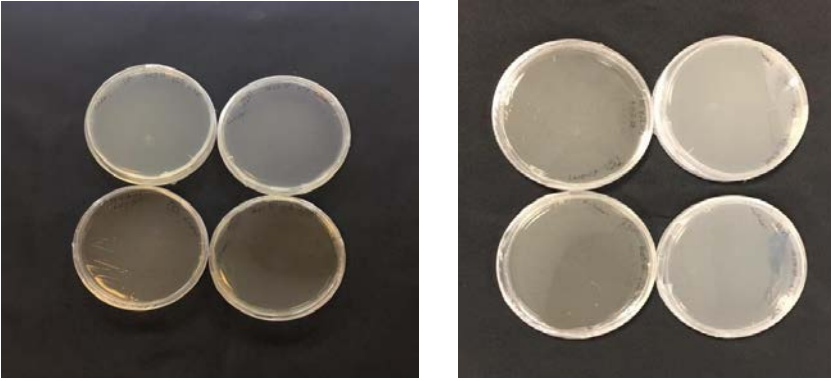
### *Kürdan ve Pamuktan Svap Yapımı*

- Kürdanların ucuna bir miktar pamuk sarılarak aynı ölçülerde yaklaşık 40 adet svap elde edildi. Svaplar bir cam behere koyuldu.
- Elde edilen svaplar 160 °C 'lik etüvde 2 saat sterile edildi.
- Daha sonra kürdanlardan 2 tanesi ile 2 NA besiyerine, 2 tanesi ile 2 SDA besiyerine ekim yapıldı.
- NA petripleri 37 °C derecelik etüvde, SDA petripleri ise kenarlarına parafilm çekilerek oda sıcaklığında kültüre bırakıldı.
- İçerisinde svapların olduğu cam beherin ağzı alüminyum folyo ile sıkıca kapatıldı.



**Şekil 1.** Kürdanlardan Yapılmış Svaplar

3-4 gün sonunda petrilere herhangi bir üreme gözlenmedi.



**Şekil 2.** Kürdanlardan yapılmış svapların sterilizasyon kontrolü için yapılan kültürlerde üreme gözlenmedi.

### *Örneklerin Toplanması*

Çiftlerin kadınlarından 30 sn boyunca eşlerinin ense altındaki sırt bölgesini baş parmak ve serçe parmak harici üç parmak ile eşit basınç uygulayarak kızarana dek kaşınması istendi. Bu işlemden sonra aynı eldeki tırnaklara üç farklı toplama prosedürü uygulandı:

- Tırnak kesilerek bir tüpe konuldu (1.Tırnak)
- Tırnak altından rutin işlemler için kullanılan svap (nemli) ile sürüntü alınıp tüpe konuldu (2.Tırnak)
- Kürdan ve pamuktan elde edilmiş ince uçlu svap ile sürüntü alınıp tüpe konuldu (3.Tırnak)

### *Örneklerden DNA İzolasyonu*

Toplanan örneklerin DNA izolasyonu QIAamp® DNA Investigator Kit (QIAGEN) protokolüne göre gerçekleştirildi.[11]

### *DNA Miktar Tayini*

DNA izolasyonu gerçekleştirilen örneklerin miktar tayini Qubit florometre ile yapıldı.

### DNA Örneklerinin Amplifikasyonu

Çalışmaya 15 otozomal STR markerı (D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, D5S818 and FGA) ve Amelogenin dahil edilmiştir.[10]

STR genetik lokusları 96 oyuklu bir GeneAmp1 PCR Sistemi 9700 (Applied Biosystems) üzerinde 28 döngü boyunca AmpFISTR Identifiler Plus PCR Amplifikasyon kiti (Applied Biosystems) kullanılarak 1ng DNA kullanılarak amplifiye edilmiştir.

Tablo 1. Amplifikasyon Döngü Parametreleri.

Başlangıç Denatürasyonu	Denatürasyon	Bağlanma	Uzama	Son Uzama
95°C	95°C	63°C	70°C	70°C
20 Dakika	1 Dakika	90 Saniye	2 Dakika	20 Dakika

### STR Analizi

Amplifikasyon ürünleri, bir ABI PRISM1 3130xl Genetic Analyser (Applied Biosystems) üzerinde kılcal elektroforeze tabi tutuldu. Bir MicroAmp™ Optik 96 Kuyu Reaksiyon Plakasının her bir oyuğuna;

- ✓ 8,7 µl Hi-Di Formamid ve 0,3 µl GeneScan™-500LIZ™ (internal size standart)
- ✓ 1 µL PCR ürünü eklendi.

Not: Boş kuyucuklar için 10 µL Hi-Di™ Formamide eklendi.[10]

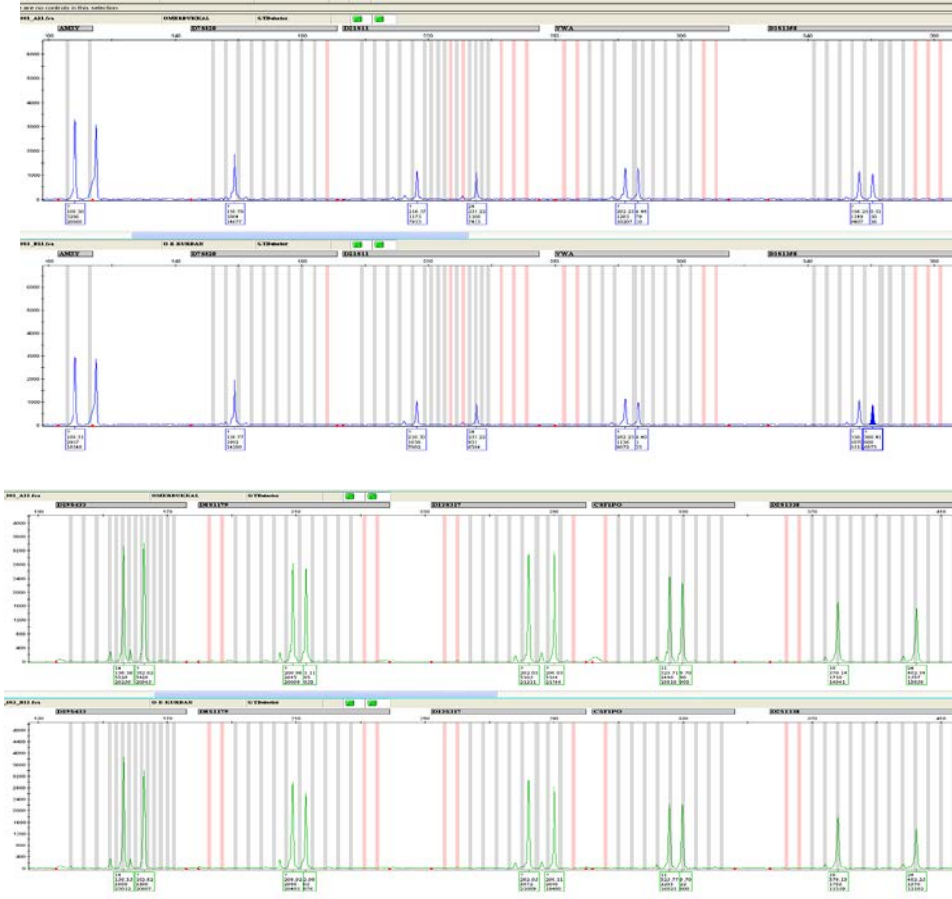
Veriler, ABI PRISM1 GeneMapper1 ID yazılımı v.3.2 (Applied Biosystems) kullanılarak analiz edildi.

### BULGULAR

Toplanan örneklerden elde edilen DNA miktar tayini sonuçlarına göre ortalama olarak en yüksek DNA miktarı 7,4 nanogram ile tırnak kırıntısından elde edilirken, en düşük DNA miktarı 1,7 nanogram ile rutin adli tıp pratik uygulamalarında kullanılan svap yöntemiyle elde edilmiştir. Pamuğa sarılmış kürdandan ise ortalama olarak 5,22 nanogram DNA elde edilmiştir. Fakat bu noktada asıl önemli olan elde edilen kadın ve erkeğe ait toplam DNA miktarından ziyade STR profil analizi için erkeğe ait materyalin daha fazla elde edilmesidir.

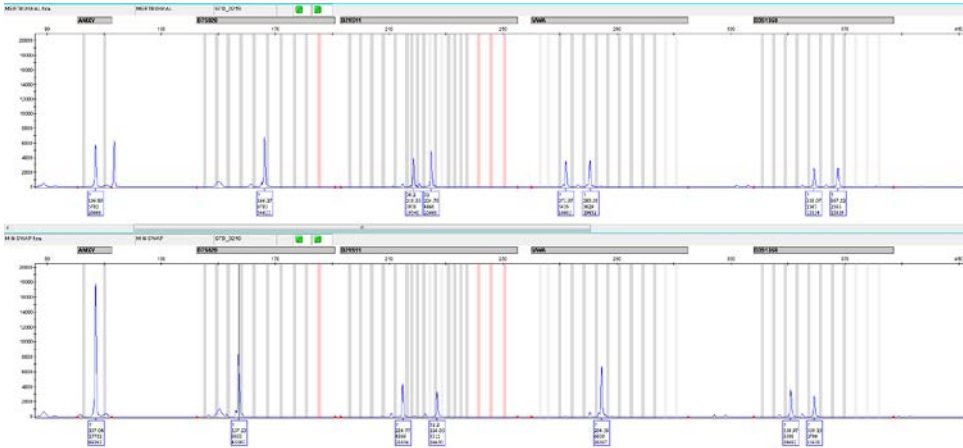
Her çift için referans örnek olması adına erkekten alınan materyallerle üç farklı tırnak altı toplama prosedürünün STR profilleri analiz edilmiştir.

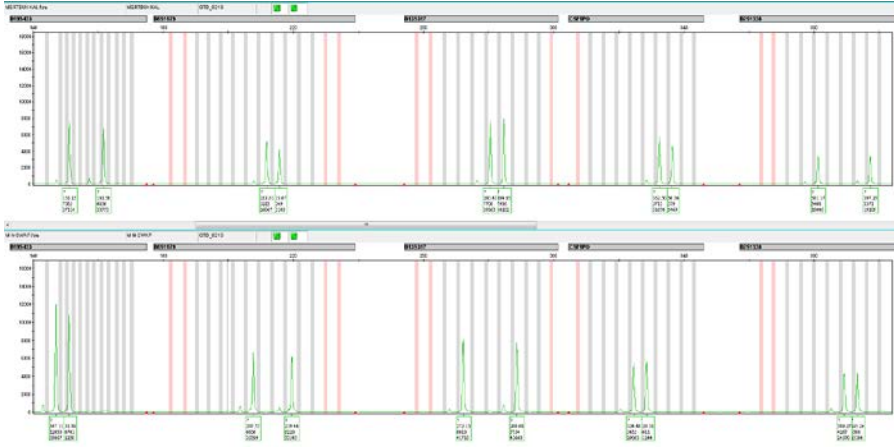
Aşağıda üç farklı örnek toplama prosedürüne ait üç ayrı şekil ile bazı çiftlerin referans örnekler ile karşılaştırmalı olarak DNA STR profil analizleri karşılaştırmalı olarak verildi. Sonuçlar tüm analizler dikkate alınarak kıyaslandı ve yorumlandı.



**Şekil 3.** Çift 1 için bukkal svaptan elde edilen DNA örneğinin STR profili ile kürdan svaptan elde edilen DNA örneğinin STR profilinin karşılaştırılması

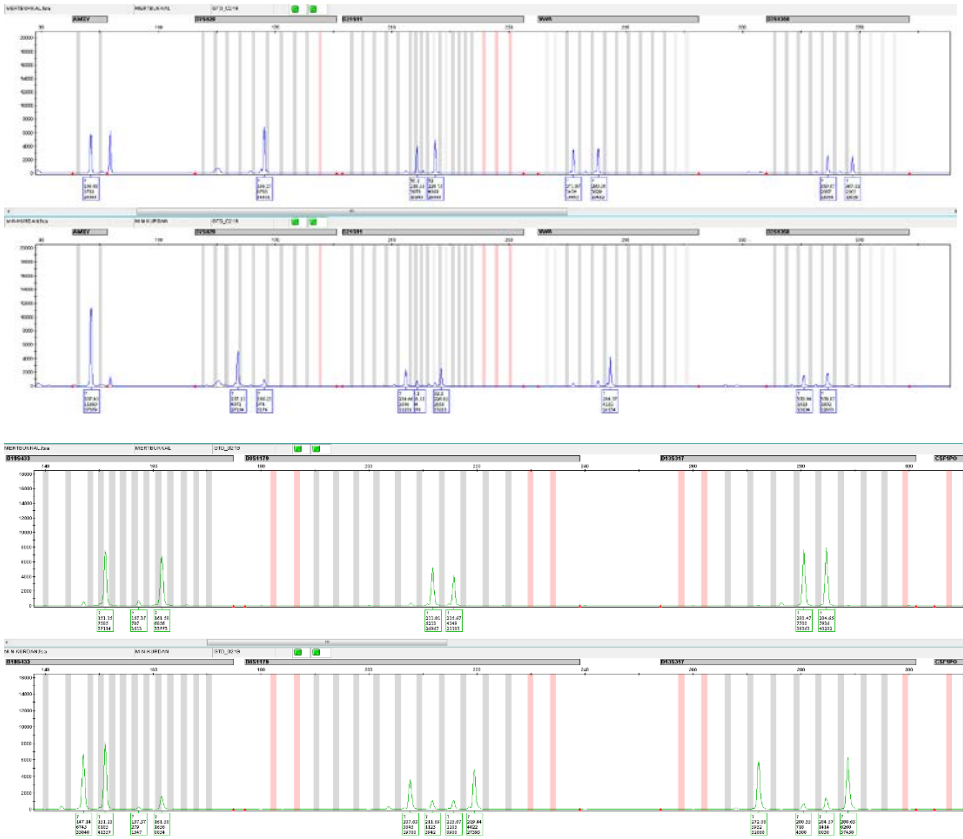
Çift 1 için yapılan STR analizlerine göre tırnak altından alınan materyalin referans örnek olması adına erkekten alınan örnek ile birebir uyduğu görülmüştür. Çift 1 için svap yöntemiyle yeterli DNA miktarı elde edilemediğinden STR profili analiz edilememiştir.





**Şekil 4.** Çift 2 için bukkal svaptan elde edilen DNA örneğinin STR profili ile svaptan elde edilen DNA örneğinin STR profili karşılaştırması

Çift 2 için yapılan STR analizlerine göre svap ile tırnak altından alınan materyalin referans örnek olması adına erkekten alınan örnek ile uyuşmadığı görülmektedir. Svaptan elde edilen STR profili hem erkeğe hem de kadına ait pikler içeren miks bir profildir. Lakin erkeğe ait pikleri her lokusta görememekteyiz. Bu durum svaptan elde edilen erkeğe ait DNA'nın az miktarda olmasından kaynaklanmaktadır.



**Şekil 5.** Çift 2 için bukkal svaptan elde edilen DNA örneğinin STR profili ile kürdandan elde edilen DNA örneğinin STR profilinin karşılaştırılması

Çift 2 için yapılan STR analizlerine göre tırnak altından kürdan ile alınan materyalin referans örnek olması adına erkekten alınan örnek ile uyuştuğu görülmektedir. Lakin STR profilinde miks bir profil görülmektedir. Kadına ait allel piklerinin yüksekliği erkeğe ait allel piklerinin



yüksekliğinden fazladır. Bu durum alınan materyalde erkeğe ait DNA miktarının az miktarda olmasından kaynaklanmaktadır.

Bu şekilde çalışmaya dahil edilen tüm çiftlerin STR profilleri analiz edilmiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Tırnak altı DNA materyali uzun yıllardan beri adli vakalarda önemli bir delil olarak görülmekte ve çalışılmaktadır. Cinayet ve tecavüz olgularında maktulün ölmeden önce en son kimle temas ettiğinin tespit edilebilmesi için tırnak örnekleri veya tırnak altından alınan sürüntü örnekleri (svaplar) çok önemli rol oynamaktadır. Tırnak altı materyallerinin toplanmasından analizine giden süreçte henüz ‘en iyi’ ya da ‘ideal’ diye ifade edilebilecek prosedürler ortaya konulamamış ve bir standart oluşturulamamıştır.

Bu çalışmada üç farklı tırnak altı materyali toplama prosedürü belirlenerek, STR analizi ile bu yöntemlerin referans örnek olması adına erkekten alınan örneklerle uyuşması noktasında en verimli yonteme karar verilmiştir. DNA miktarı tayinine göre ortalama olarak en yüksek DNA miktarı tırnak kırıntılarında elde edilirken, STR profilleri analiz edildiğinde tırnak kırıntılarında elde edilen STR profillerinin bazı lokuslarında kadına ait allel piklerinin erkeğe ait allel piklerini gölgelediği gözlemlendi. Svaptan elde edilen DNA örneklerinden birden fazla çift için STR profili elde edilememişken, bazı STR profillerinde ise kadının DNA’sı ile karışmış profiller elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre tırnak altından alınan materyalin STR profili çıkarılması ve raporlanmasında en güvenilir sonuçların kürdana sarılmış pamuktan yapılan ince uçlu svap yöntemiyle elde edildiği sonucuna ulaşılmıştır.

## KAYNAKÇA

1. Budowle B., Bieber F.R., Eisenberg A.J. (2005). Forensic aspects of mass disasters: strategic considerations for DNA-based human identification. *Leg. Med.*, 7(4): 230–243.
2. Børsting C, Fordyce SL, Olofsson J, Mogensen HS, Morling N. Evaluation of the Ion Torrent™ HID SNP 169-plex: A SNP typing assay developed for human identification by second generation sequencing. *Forensic Sci Int Genet* 2014;12:144-54. Dellamonica P., Cefuroxime axetil, *International J Antimicrobial Agents*, 1994; 4:1:23-36.
3. Adli dna analizleri kitabı
4. Kalemoglu M. Acil Serviste hekim sorumluluğu. *Türkiye Klinikleri J Med Sc* 2005, 25: 824-8.
5. James SH. (2005) *Principles of Bloodstain Pattern Analysis*, p: 1, 295 CRC Press, New York.
6. Brinkmann, B. (1992). The use of STR\_s in stain analysis. In: *Proceedings from the Third International Symposium on Human Identification*. Omega Corporation, Madison, USA. 132: 357-73.
7. Alford, R.L, Hammond, H.A, Coto, I., Caskey, C.T. (1994). Rapid and efficient resolution of parantage by amplification of short tandem repeats. *Am. J. Hum. Genet.* 55: 190-195.
8. Budowle B., van Daal A. (2008) Forensically relevant SNP classes. *Biotechniques*, 44(5) 603610.
9. DOĞAN, M., ERCAN, Ö. B., & TÜFEK, G. F. (2020). Tırnak Altı DNA Materyalinin Adli Genetik Açısından Önemi ve Farklı Çalışma Metotlarının Karşılaştırılması. *Turkiye Klinikleri J Foren Sci Leg Med*, 17(2), 162-6.



- 10.** Applied Biosystems AmpFISTR Identifier Direct User Guide, 2012
- 11.** QIAamp® DNA Investigator Handbook, January 2020

THE IMPORTANCE of GENETIC DIAGNOSIS for DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Saltanat Aghayeva<sup>1,4</sup>

Ayten Mammadbayli<sup>2</sup>

Ayaz Mammadov<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>PhD., Genetic Resources Institute of ANAS

<sup>2</sup>Professor, Azerbaijan Medical University, Department of Neurology

<sup>3</sup>Head of molecular biology and genetics laboratory of the Western Caspian University, Azerbaijan.

<sup>4</sup>Senior lecturer, Azerbaijan State Pedagogical University, Department of Natural Sciences

**Abstract:** A 9 year old boy with the obvious traits of Duchene muscular dystrophy disease is a resident of Masalli region of Azerbaijan, located in the south-east foothill of Talysh Mountains. Family members such as mother, father and sister of this index patient were examined. To diagnose all members of the family, biochemical analysis was conducted for quantitative analysis of creatine phosphokinase in blood serum and genealogical survey identified inherited disease cystic fibrosis in first cousin of this index patient. Quantitative evaluation of creatine phosphokinase in blood serum was performed for all family members of the index patient, and identified high values: in index patient (2298 U/L, norm - 38-137 U/L), in his mother (879 U/L, norm - 26-140 U/L) and his sister (852 U/L, norm - 26-140 U/L), whereas his father had normal range values of creatine phosphokinase in blood (53,1 U/L, where norm - 38-137 U/L). Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy disease was confirmed in index patient in hemizygous state. His mother and sister were found as heterozygous carriers of the (Duchenne muscular dystrophy) DMD gene. Molecular genetic analysis of the DMD gene (MLPA) identified mutation in the mother and sister of the index patient. Mutation type was nonsense, and classified as pathogenic class. Molecular genetic analysis of the DMD gene showed a gain of mutations, consisting of two copies encompassing exon 03 to 09 in the index patient, mother and his sister. The study of Duchenne and Becker muscular dystrophy resulted in one of the first successful attempts at reverse genetics, better described as positional cloning, in humans. Discovery and subsequent analysis of the gene mutation that results in the clinical disorder led to the discovery of the encoded protein, dystrophin.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, gene, mutation, patient.

## 1. INTRODUCTION

According to WHO data, there are more than 6000 inherited diseases that have already been studied. The major part of identified genetic diseases is monogenic inherited diseases, which are caused by the mutations in only one gene<sup>1,5</sup>. Inherited Duchenne muscular dystrophy disease is one of the monogenic diseases. The symptoms usually appear before age

6 and may appear as early as infancy. Typically, the first noticeable symptom is delay of motor milestones, including sitting and standing independently. The mean age for walking in boys with Duchenne muscular dystrophy is 18 months. There is a progressive muscle weakness of the legs and pelvic muscles, which is associated with a loss of muscle mass (wasting). This muscle weakness causes a waddling gait and difficulty in climbing stairs. Muscle weakness also occurs in the arms, neck, and other areas, but not as severely or as early as in the lower half of the body<sup>2,3,4,6</sup>. DMD onset usually occurs between 3 and 5 years old, followed by loss of standing and walking ability before the age of 12 years and death heart failure or respiratory failure before the age of 20 years. The study of Duchenne and Becker muscular dystrophy resulted in one of the first successful attempts at reverse genetics, better described as positional cloning, in humans. Discovery and subsequent analysis of the gene mutation that results in the clinical disorder led to the discovery of the encoded protein, dystrophin. This coinage set a precedent for the naming of proteins discovered by positional cloning of human disease genes: for example, huntingtin, emerin, and ataxin. DMD severely affects young men's health and heavy mental and economic burdens. At present, there is no effective treatment for DMD, thus.<sup>7,8,9</sup>

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1 Patients

All patients have free and informed written consent to participate in this study in accordance with the ethical standards established by the local institutional supervisory boards and the Helsinki Declaration. Ethics Committee of Azerbaijan National Academy of Sciences, Ethics Commission of Azerbaijan Medical University approved the research and allowed the research. The patient of a 9-year-old boy with obvious signs of Duchenne muscular dystrophy is a resident of Masalli region in the south-eastern foothills of the Talysh mountains. Family members: mother, father and sister of the indexed patient. it was examined. Biochemical analysis for quantitative analysis of blood serumunda creatine phosphokinase for the diagnosis of all family members, and then molecular-genetic studies were conducted.

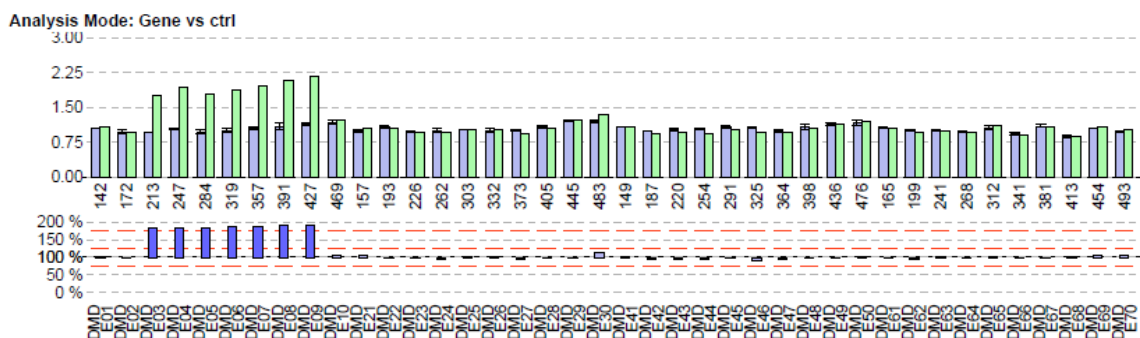
### 2.2 Gene analysis

DMD genes were analyzed using the sequencing method of the next generation on the basis of amplicon. Amplicons cover the entire coding area and highly conservative exon-intron connections (minimum coverage >20 times for each amplicon). Regions or regions that are not of low quality are complemented by classic sequencing on the Senger to achieve 100% coverage. The compliance options defined by the NGS are constantly and individually checked by their own forces for quality aspects; options that meet our in-house quality control criteria (based on extensive inspection processes) are not checked by Sanger. Reference sequence / sequence: DMD: NM\_004006.2. MLPA analysis (end-amplification depending on multiplex ligation) was carried out using salsa MLPA PROBEMIX P034-B2/P035-B1, which was designed to test in deletions or duplicates, including internal or DMD25 genes of MRC-Holland. for multigil DNA capture against approximately 36,5 mb

exumuna of human coding, feeds were used to enrich target areas of human genome fragmented genomes with a sponge human Core Exome plus kit.

Quantitative evaluation of creatine phosphokinase in blood serum was performed for all family members of the index patient S.A., and identified high values: in index patient (2298 U/L, norm - 38-137 U/L), in his mother (879 U/L, norm - 26-140 U/L) and his sister (852 U/L, norm - 26-140 U/L), whereas his father had normal range values of creatine phosphokinase in blood (53,1 U/L, where norm - 38-137 U/L). Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy disease was confirmed in index patients in hemizygous state. His mother and sister were found as heterozygous carriers of the DMD gene. Molecular genetic analysis of the DMD gene (MLPA) identified mutation in the mother and sister of the index patient. Mutation type was nonsense, and classified as pathogenic class. A large duplication/insertion/gain of copy encompassing these exons has previously been described as causing Duchenne/Becker muscular dystrophy. Pathogenic variants in the DMD gene are associated with X-linked (DMD – OMIM®: 310200) or (BMD – OMIM®: 300376). Pathogenic variants are associated with muscular dystrophy, an X-linked disorder, ranging from the severe (DMD, OMIM: 310200) to the milder (BMD; OMIM: 300376).

The muscular dystrophy that carries the Becker eponym is similar to dystrophy in the distribution of muscle wasting and weakness, which is mainly proximal, but the course is more benign, with age of onset around 12 years; some patients have no symptoms until much later in life. Loss of ambulation also varies from adolescence onward, with death usually in the fourth or fifth decade. In some cases, as in, a degree of mental impairment is present (OMID: 11879882). The onset of DMD usually occurs before age 3 years, and the patient is chair ridden by age 12. The onset of BMD is often in the 20s and 30s and survival to a relatively advanced age is frequent The identified two different mutations of DMD gene in Azerbaijani family: fragment deletion of exon 45 in three sibs from Astara region of Azerbaijan, located in the south-east of the country, and deletion encompassing exons from 8 to 20 in 10-year-old boy in Balakan region, located in the north-west of the Republic. The index patient manifested a hemizygous state of covering DMD gene region of exons 3 to 09 corresponding to heterozygous state of Phe508del. Mutation was revealed in the index patient’s sister. His mother had heterozygous mutation in DMD and his father carrPhe508del. Fig1.



Mix Length	Rf Length	Chr	Chr B	Gene	Loc.	Result	Peak Area	RPA P.	RPA C.	st. Dev	ratio RPA
142	139.55			DMD	E01		15530	1.09	1.05	0.00	103.35
172	172.29			DMD	E02		15617	0.96	0.97	0.04	98.54
213	213.59			DMD	E03	multiple copies	32421	1.76	0.96	0.00	182.94
247	249.36			DMD	E04	multiple copies	37914	1.93	1.04	0.01	185.41
284	284.14			DMD	E05	multiple copies	36654	1.80	0.97	0.05	184.86
319	317.75			DMD	E06	multiple copies	39063	1.89	1.00	0.05	188.80
357	357.22			DMD	E07	multiple copies	40124	1.98	1.06	0.02	187.07
391	388.85			DMD	E08	multiple copies	40449	2.08	1.09	0.07	190.85
427	427.36			DMD	E09	multiple copies	39107	2.17	1.14	0.02	190.15
469	465.51			DMD	E10		19592	1.25	1.19	0.03	104.92
157	156.89			DMD	E21		16023	1.05	1.00	0.02	104.88
193	192.81			DMD	E22		18307	1.05	1.08	0.02	97.19

Fig 1. Index patient's DMD gene MPLA analysis results Achievement

Finally, for the first time in our study, we were able to detect the presence of combined hemizygotic mutations in the dystrophin gene from 03 to 09 in the field of exons in the Azerbaijani family. Filtering certain mutations can serve as a prenatal diagnostic tool for careful planning of prophylaxis in patients with hereditary muscular dystrophy of the Duchenne. In addition, our studies may be the basis for future studies of many aberrant molecular mechanisms and regulatory pathways.

### 3. REFERENCES

1. Araújo FG, Novaes FC, Santos NP, Martins VC, Souza SM, Santos SE, Ribeiro-dos-Santos AK. Prevalence of deltaF508, G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *Braz J Med Biol Res.* January 2005;38(1):11-5. doi: 10.1590/s0100-879x2005000100003, PMID 15665983.
2. Angelini C, Tasca E (December 2012). "Fatigue in muscular dystrophies". *Neuromuscular Disorders.* 22 Suppl 3: S214-20. doi:10.1016/j.nmd.2012.10.010. PMID 23182642.
3. Allen DG, Gervasio OL, Yeung EW, Whitehead NP (February 2010). "Calcium and the damage pathways in muscular dystrophy". *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 88 (2): 83–91. doi:10.1139/Y09-058. PMID 20237582.
4. Baptista CR, Costa AA, Pizzato TM, Souza FB, Mattiello-Sverzut AC. "Postural alignment in children with Duchenne muscular dystrophy and its relationship with balance". *Brazilian Journal of Physical Therapy.* 2014;18 (2):119–26. doi:10.1590/s1413-35552012005000152. PMC 4183248. PMID 24838810
5. Angelini C, Tasca E. Fatigue in muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* December 2012;22;Suppl 3:S214-20. doi: 10.1016/j.nmd.2012.10.010, PMID 23182642.
6. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. (January 2010). "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management". *The Lancet. Neurology.* 9 (1):77–93. doi:10.1016/s1474-4422(09)70271-6.PMID 19945913.
7. Nozoe KT, Akamine RT, Mazzotti DR, Polesel DN, Grossklauss LF, Tufik S, Andersen ML, Moreira GA. Phenotypic contrasts of Duchenne muscular dystrophy in

- women: two case reports. *Sleep Sci.* 2016;9(3):129-33. doi: 10.1016/j.slsci.2016.07.004, PMID 28123647.
8. Restrepo, C. M., Pineda, L., Rojas-Martinez, A., Gutierrez, C. A., Morales, A., Gomez, Y., Villalobos, M. C., Borjas, L., Delgado, W., Myers, A., Barrera-Saldana, H. A. CFTR mutations in three Latin American countries. *Am. J. Med. Genet.* 91: 277-279, 2000. [PubMed: 10766983]
  9. Trujillano D, Bertoli-Avella AM, Rolfs A, Weiss ME, Köster J, Marais A, Paknia O, et al. Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families. *Eur J Hum Genet* Feb. 2017;25(2):176-82. doi: 10.1038/ejhg.2016.146, PMID 27848944.

**SYNTHESIS OF NEW COMPOUNDS CONTAINING METHYLSULPHONYL  
PHARMACOPHORUS AND INVESTIGATION OF THE SELECTIVE COX-2  
INHIBITION EFFECTS**

**Derya OSMANIYE<sup>a,b,\*</sup>**

**Zafer Asım KAPLANCIKLİ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, 26470 Eskişehir, Turkey

<sup>b</sup> Doping and Narcotic Compounds Analysis Laboratory, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, 26470 Eskişehir, Turkey

**ÖZET**

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçların (NSAİİ'lar) etki mekanizması, siklooksijenaz (COX) enzimlerinin inhibisyonuyla spesifik prostaglandin (PG) sentezini inhibe etmesidir. Çok benzer aktif bölgeye sahip olan insan COX-1 ve COX-2 enzimleri yapısal olarak % 60 oranında benzerlik göstermektedir. Konvansiyonel NSAİİ'ların spesifik olmayan yan etkilerinin, fizyolojik olarak COX-1 enziminin inhibisyonundan kaynaklandığı bilinmektedir. Bundan dolayı COX-2 selektif inhibitörlerinin kullanılması bu olumsuz etkilerin azaltılmasında daha faydalı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Fakat mevcut COX-2 selektif inhibitörlerin bir kısmı ise kardiyovasküler yan etkiler göstermektedir. Dolayısıyla yeni selektif COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesi çalışmaları, önemini ve güncelliğini korumaktadır.

Metilsülfonil farmakoforu birçok biyolojik aktivite bakımından önemli bir fonksiyonel yapıdır. Özellikle bir kısım COX inhibitör etki gösteren bileşiğin yapısında bulunması ve bu farmakoforu içerenlerin önemli bir kısmının selektif COX-2 inhibitör etki göstermesi bu fonksiyonel yapıyı içeren moleküllere ilgiyi artırmıştır. Bu çalışma kapsamında yapısında metilsülfonil taşıyan yeni şalkon türevi bileşiklerin sentezlenmiştir. Elde edilecek bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR, HRMS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Final bileşiklerinin COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri *in vitro* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Enzim inhibisyon çalışmalarının yanı sıra aktif bileşiğin enzim aktif bölgesi ile etkileşimleri *in silico* doking çalışmaları ile aydınlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Şalkon, Metilsülfonil, Moleküler doking çalışması, COX-2

**ABSTRACT**

The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is inhibition of specific prostaglandin (PG) synthesis by inhibition of cyclooxygenase (COX) enzymes. Human COX-1 and COX-2 enzymes, which have very similar active sites, are structurally similar to 60%. It is known that non-specific side effects of conventional NSAIDs are physiologically caused by inhibition of COX-1 enzyme. Therefore, the use of COX-2 selective inhibitors is seen as a more beneficial approach in reducing these negative effects. However, some of the existing COX-2 selective inhibitors show cardiovascular side effects. Therefore, studies on the development of new selective COX-2 inhibitors is significant.

Methylsulfonyl pharmacophore is an important functional structure in terms of many biological activities. Especially the presence of some COX inhibitory compounds in the structure and the selective COX-2 inhibitory effect of a significant part of those containing this pharmacophore has increased the interest in molecules containing this functional structure. Within the scope of this project, it is planned to synthesize new chalcone derivative compounds containing methylsulfonyl in their structure. The structures of the compounds to be obtained will be



elucidated by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, Mass spectroscopic methods. The inhibitory effects of the final compounds on COX-1 and COX-2 enzymes will be investigated using in vitro methods. In addition to enzyme inhibition studies, the interactions of the active compound with the enzyme active site were elucidated by *in silico* docking studies.

**Keywords:** Chalcone, Methylsulfonyl, Molecular docking, COX-2

## 1. Introduction

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), a broad class of therapeutic compounds, are frequently used for pain relief, arthritis and rheumatism in the daily course of life with a variable benefit/risk profile. However, long-term NSAID use is associated with side effects such as gastrointestinal (GI) ulcers, cardiovascular toxicity, hepatic and renal toxicity, bleeding and platelet disorder, aplastic anemia, and decreased bone healing. There is an urgent need to use new and safe anti-inflammatory drugs for common chronic inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis. It is known that non-specific side effects of conventional NSAIDs are physiologically caused by inhibition of COX-1 enzyme. Therefore, the use of COX-2 selective inhibitors is seen as a more beneficial approach in reducing these negative effects. However, rofecoxib, one of the new selective COX-2 inhibitors (coxibs), was withdrawn from the market in 2004 due to the cerebrovascular risk and cardiac toxicity caused by standard-dose reduced prostacyclin (PGI<sub>2</sub>). Because of these facts, treatment with NSAIDs is limited to side effects. Therefore, there is still a need for new selective COX-2 inhibitors to increase the number of alternative agents for the treatment of inflammation and pain [1-13].

Human COX-1 and COX-2 enzymes, which have very similar active sites, are 60% structurally similar and have 70% amino acid homology. Although they are similar enzymes, the active site of the COX-2 enzyme is 20% larger than that of COX-1 and is slightly different. Compared to Ile523, His513, and Ile434 found in COX-1, the amino acids of COX-2, Val523, Arg513, and Val434 form a larger polar binding pocket specific to this isoenzyme. [14-16]. It is known that methyl sulfonyl groups, which are more lipophilic with low acidic properties than the acetic or propionic group, increase selective COX-2 inhibition by facilitating the interaction of the molecule with polar side pockets [13, 15]. Therefore, these two structures are considered as pharmacophore structures in selective COX-2 inhibition.

In this study, considering potential COX enzyme inhibition activities and binding properties of enzymes to active sites; The methyl sulfonyl group in the structure of most of the selective COX-2 inhibitors was determined as a pharmacophore and it was aimed to synthesize hybrid compounds with a biologically active ring such as chalcone to investigate their biological activities.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Chemistry

All reagents were purchased from commercial suppliers and were used without further purification. Melting points (M.p.) were determined on the Mettler Toledo-MP90 Melting Point System and were uncorrected.  $^1\text{H}$ -NMR (nuclear magnetic resonance) Bruker DPX 300 FT-NMR spectrometer;  $^{13}\text{C}$ -NMR, Bruker DPX 75 MHz spectrometer (Bruker Bioscience, Billerica, MA, USA). The coupling constants (*J*) were expressed in Hertz (Hz). Mass spectra were recorded on a LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japan) using ESI method. The purities of compounds **2a-2c** were checked by TLC on silica gel 60 F254 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

*General procedure for the synthesis of the compounds*

*Synthesis of 4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)benzaldehyde (1)*

1-(Methylsulfonyl)piperazine (5.00 gr, 0.03 mol) was dissolved in DMF (15 ml). 4-Fluorobenzaldehyde (3.26 ml, 0.03 mol) and catalytic amount of potassium carbonate were added to the reaction medium. And then, the reaction medium was refluxed for 36 hours. At the end of the reaction, solvent was poured into iced-water. The precipitant product was filtered, washed with water, dried and recrystallized from EtOH.

*General procedure for synthesis of target compounds (2a-2c)*

Appropriate acetophenone (0.001 mol) and 4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)benzaldehyde (0.3 gr, 0.001 mol) were dissolved in methanol (20 mL) in presence of potassium hydroxide. The reaction mixture was stirred for 10 hours. After completion of the reaction, the precipitated product was filtered and recrystallized from ethanol.

*3-(4-(4-(Methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one (2a)*

Yield: 88 %, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.93 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.22-3.26 (4H, m, piperazine), 3.42-3.44 (4H, m, piperazine), 7.02-7.09 (2H, m, Ar-H), 7.56 (2H, t, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 7.64 (1H, d, *J*=7.3 Hz, Ar-H), 7.72 (2H, d, *J*=5.6 Hz, Ar-H), 7.77 (2H, d, *J*=8.8 Hz, Ar-H), 8.12 (2H, d, *J*=7.0 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 34.38, 45.51, 47.26, 114.30, 114.88, 115.35, 118.43, 125.43, 128.79, 129.18, 131.09, 131.97, 133.22, 144.95. HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 371.1424; found: 371.1430.

*1-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one (2b)*

Yield: 88 %, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.92 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.21-3.25 (4H, m, piperazine), 3.51-3.54 (4H, m, piperazine), 7.04 (1H, d, *J*=8.9 Hz, Ar-H), 7.10 (2H, d, *J*=8.9 Hz, Ar-H), 7.38 (1H, t, *J*=8.9 Hz, Ar-H), 7.73-7.76 (3H, m, Ar-H), 8.20-8.25 (1H, m, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 34.46, 45.40, 46.69, 114.32, 115.32, 115.99, 116.29, 118.14, 125.38, 127.26, 131.15, 131.96, 145.11, 152.41, 154.67, 190.89. HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>FS: 389.1330; found: 389.1334.

*1-(2,4-Difluorophenyl)-3-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one (2c)*

Yield: 88 %, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.92 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.21-3.25 (4H, m, piperazine), 3.43-3.46 (2H, m, piperazine), 3.51-3.54 (2H, m, piperazine), 7.02-7.11 (3H, m, Ar-H), 7.28-7.31 (1H, m, Ar-H), 7.61-7.81 (4H, m, Ar-H), 8.02-8.06 (1H, m, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 34.45, 45.40, 46.69, 114.31, 115.24, 117.58, 125.23, 127.26, 131.37, 131.96, 145.82, 152.53, 154.67, 190.88. HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>S: 407.1235; found: 407.1254.

**2.2. *In vitro* COX-1 and COX-2 Inhibition Assay**

The *in vitro* inhibition power of the synthesized compounds against COX-1/COX-2 isoenzymes was measured by using fluorometric COX-1 and COX-2 inhibitor screening kits (Biovision, Switzerland) according to the manufacturer's instructions [17,18]. The assay was based on the fluorometric detection of prostaglandin G<sub>2</sub>, the intermediate product generated by the COX enzymes. The *in vitro* COX-1 and COX-2 inhibition assay procedure was carried out as previously declared by our research group [19, 20].

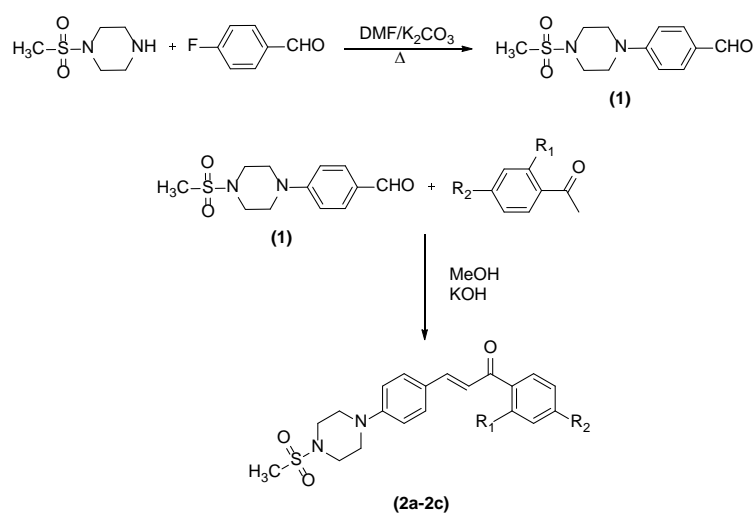
### 2.3. Molecular Docking

Molecular docking studies were carried out using a structure-based protocol to reveal the binding mechanisms of compound **2c** to the active site of the COX-2 enzyme. For this purpose, the crystal structure of COX-2 crystallized with celecoxib (PDB ID: 3LN1) [21] was extracted from the Protein Data Bank database (www.pdb.org). The docking procedure on COX-2 enzyme was carried out as previously declared by our research group [19, 20].

## 3. Result and Discussion

### 3.1. Chemistry

Compounds **2a-2c** were synthesized as outlined in **Scheme 1**. Initially, 4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)benzaldehyde (**1**) was obtained by means of reaction between 1-(methylsulfonyl)piperazine and 4-fluorobenzaldehyde. Then, the chalcone derivatives (**2a-2c**) was obtained by means of reaction between compound **1** and appropriate acetophenone using Claisen-schmidt reaction. The structures of the gained compounds were demonstrated by means of spectroscopic methods, namely  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  and HRMS (**Supplementary Data**).



Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>2a</b>	-H	-H
<b>2b</b>	-H	-F
<b>2c</b>	-F	-F

**Scheme 1.** The synthetic route for target compounds (**2a-2c**).

### 3.2. COX Enzymes Inhibition Assay

The fluorometric COX enzymes inhibition assay was applied to determine the inhibition power of all the synthesized chalcone-methyl sulfonyl derivatives [17-20]. The enzyme activity protocol was performed in two steps according to the inhibition percentages and concentrations of the compounds. The enzyme inhibition assay was carried out by using the concentrations of  $10^{-3}$  and  $10^{-4}$  M of the synthesized compounds and reference drugs. The results of this step were given in **Table 1**.

Firstly, it could be said by looking **Table 1** that all compounds showed higher inhibition power against COX-2 enzyme. None of the compounds displayed more than 50% inhibition at  $10^{-4}$  M

concentration on COX-1 enzyme. Among the synthesized derivatives, compound **2c** was found to be the most active agent with an % 63.619 inhibition value at  $10^{-4}$  M concentration.

**Table 1.** % Inhibition of the synthesized compounds, ibuprofen, celecoxib and nimesulide against COX-1 and COX-2 enzymes.

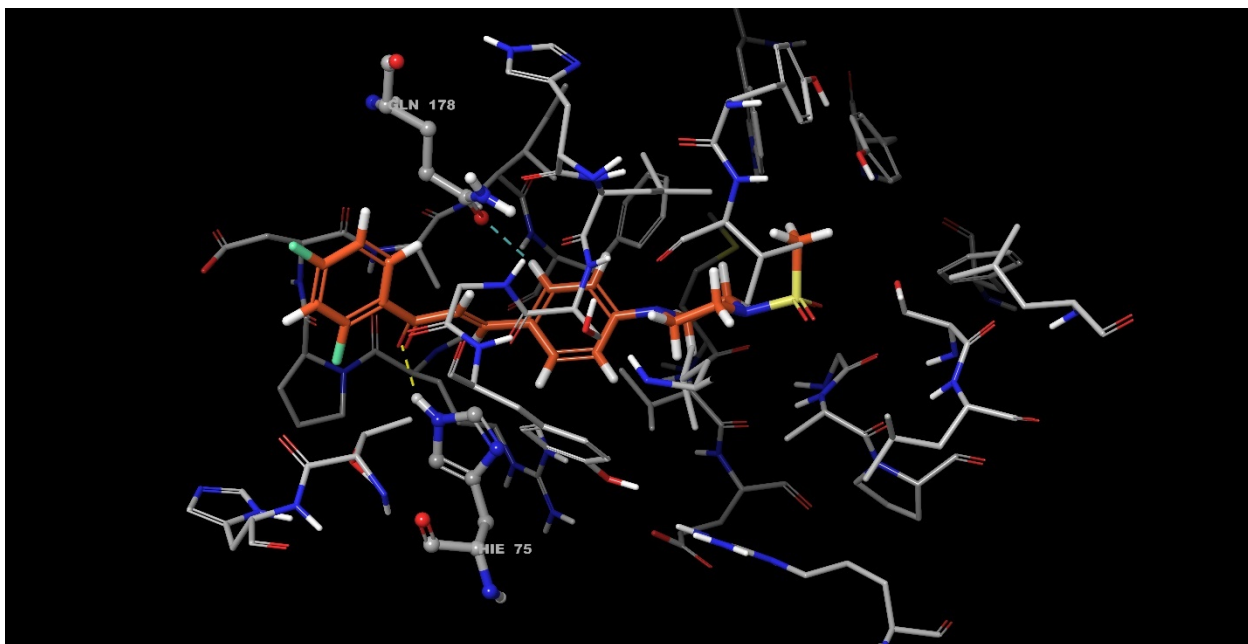
Compounds	COX-1 % Inhibition		COX-2 % Inhibition	
	$10^{-3}$ M	$10^{-4}$ M	$10^{-3}$ M	$10^{-4}$ M
<b>2a</b>	35.235±1.268	20.697±0.835	88.364±1.987	41.236±1.796
<b>2b</b>	49.694±0.835	19.668±0.869	84.698±1.258	48.325±0.796
<b>2c</b>	45.268±0.986	28.294±0.848	92.368±1.053	63.619±0.908
<b>Ibuprofen</b>	98.152±1.058	89.361±1.245	98.234±1.208	88.155±1.348
<b>Celecoxib</b>	-	-	92.327±1.425	85.485±1.303
<b>Nimesulide</b>	-	-	97.821±1.214	89.575±1.049

### 3.3. Molecular Docking Studies

A structure based *in silico* procedure was applied to discover the binding modes of compound **2c** to human COX-2 enzyme active site. The crystal structures of human aromatase (PDB ID: 3LN1) [21] was retrieved from the Protein Data Bank server (www.pdb.org).

The structures of ligands were built using the *Schrödinger Maestro* [22] interface and then were submitted to the *Protein Preparation Wizard* protocol of the *Schrödinger Suite 2016 Update 2* [23]. The ligands were prepared by the *LigPrep 3.8* [24] to assign the protonation states at pH  $7.4 \pm 1.0$  and the atom types, correctly. Bond orders were assigned, and hydrogen atoms were added to the structures. The grid generation was formed using *Glide 7.1* [25]. Flexible docking runs were performed with single precision docking mode (SP).

According to the molecular docking results, the compound **2c** displayed two important interactions (**Figure 1**). The first interaction was observed between 1,4-disubstitutedphenyl and carbonyl of Gln178 as aromatic hydrogen bond. There was a hydrogen bond between carbonyl group of compound **2c** and imidazole nitrogen of Hie75.



**Fig 1.** The three-dimensional superimposition pose of compound **2c** in the active region of human COX-2 enzyme (PDB ID: 3LN1). The important residues in the active site and related compound are presented by tube model and colored with gray and orange, respectively.

#### 4. Conclusion

The designed chalcone derivatives as COX-2 inhibitors were successfully synthesized and their structural confirmation analyzed in detail using  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and HRMS spectrometric techniques. The *in vitro* COX enzymes activity assay was performed to determine their inhibition power and according to biological activity evaluations none of the compounds exhibited significant enzyme inhibition against COX-1 enzyme. The gained derivatives displayed selective COX-2 inhibition as expected. Consequently, compound **2c** displayed an excellent inhibitory activity against COX-2.

#### 5. Declaration of competing Interest

As the authors of this study, we thank Anadolu University Faculty of Pharmacy Doping and Narcotic Substances Laboratory for their support and contributions.

#### References

1. Arora, M., Choudhary, S., Singh, P. K., Sapra, B., & Silakari, O. (2020). Structural investigation on the selective COX-2 inhibitors mediated cardiotoxicity: A review. *Life sciences*, 251, 117631.
2. Ikeda, A., Funakoshi, E., Araki, M., Ma, B., Karuo, Y., Tarui, A., ... & Omote, M. (2019). Structural modification of indomethacin toward selective inhibition of COX-2 with a significant increase in van der Waals contributions. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(9), 1789-1794.
3. Abdellatif, K. R., Abdelall, E. K., Lamie, P. F., Labib, M. B., El-Nahaas, E. S., & Abdelhakeem, M. M. (2020). New pyrazole derivatives possessing amino/methanesulphonyl pharmacophore with good gastric safety profile: Design, synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory activity and histopathological studies. *Bioorganic chemistry*, 95, 103540.
4. Metwally, N. H., & Mohamed, M. S. (2020). New imidazolone derivatives comprising a benzoate or sulfonamide moiety as anti-inflammatory and antibacterial inhibitors: Design,

- synthesis, selective COX-2, DHFR and molecular-modeling study. *Bioorganic chemistry*, 99, 103438.
5. Ibrahim, T. S., Salem, I. M., Mostafa, S. M., El-Sabbagh, O. I., ElKhamisi, M. K., Hegazy, L., & Elgendy, B. (2020). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel and selective COX-2 inhibitors based on bumetanide scaffold. *Bioorganic chemistry*, 100, 103878.
6. Mroueh, M., Faour, W. H., Shebavy, W. N., Daher, C. F., Ibrahim, T. M., & Ragab, H. M. (2020). Synthesis, biological evaluation and modeling of hybrids from tetrahydro-1H-pyrazolo [3, 4-b] quinolines as dual cholinesterase and COX-2 inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 100, 103895.
7. Szczukowski, Ł., Redzicka, A., Wiatrak, B., Krzyżak, E., Marciniak, A., Gębczak, K., ... & Świątek, P. (2020). Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies of novel pyrrolo [3, 4-d] pyridazinone derivatives with promising anti-inflammatory and antioxidant activity. *Bioorganic Chemistry*, 102, 104035.
8. Zhang, B., Hu, X. T., Zhou, K. M., Yang, Y. S., & Zhu, H. L. (2020). Discovery of novel aminophosphonate derivatives containing pyrazole moiety as potential selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 102, 104096.
9. Maghraby, M. T. E., Abou-Ghadir, O. M., Abdel-Moty, S. G., Ali, A. Y., & Salem, O. I. (2020). Novel class of benzimidazole-thiazole hybrids: The privileged scaffolds of potent anti-inflammatory activity with dual inhibition of cyclooxygenase and 15-lipoxygenase enzymes. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 28(7), 115403.
10. Navarro, L., Rosell, G., Sánchez, S., Boixareu, N., Pors, K., Pouplana, R., ... & Pujol, M. D. (2018). Synthesis and biological properties of aryl methyl sulfones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26(14), 4113-4126.
11. Redzicka, A., Szczukowski, Ł., Kochel, A., Wiatrak, B., Gębczak, K., & Czyżnikowska, Ż. (2019). COX-1/COX-2 inhibition activities and molecular docking study of newly designed and synthesized pyrrolo [3, 4-c] pyrrole Mannich bases. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(17), 3918-3928.
12. Li, J., Fan, X., Deng, J., Liang, Y., Ma, S., Lu, Y., ... & Wang, Z. (2020). Design and synthesis of 1, 3-benzothiazinone derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 28(11), 115526.
13. Khan, A., Laffin, L., & Van Iterson, E. (2020). Impact Of Obesity In Heart Failure Patients Participating In Phase I Cardiac Rehabilitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(11\_Supplement\_1), 2002-2002.
14. Cortes-Salva, M. Y., Shrestha, S., Singh, P., Morse, C. L., Jenko, K. J., Montero Santamaria, J. A., ... & Pike, V. W. (2018). 2-(4-Methylsulfonylphenyl) pyrimidines as prospective radioligands for imaging cyclooxygenase-2 with PET—synthesis, triage, and radiolabeling. *Molecules*, 23(11), 2850.
15. Gökşen, U. S., & Kelekçi, N. G. (2010). Antiinflamatuvar Tedavide Yeni Bir Yaklaşım: Siklooksijenaz ve 5-Lipooksijenazın Dual İnhibitörleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, (1), 81-117.
16. Laube, M., Gassner, C., Kniess, T., & Pietzsch, J. (2019). Synthesis and Cyclooxygenase Inhibition of Sulfonamide-Substituted (Dihydro) Pyrrolo [3, 2, 1-hi] indoles and Their Potential Prodrugs. *Molecules*, 24(20), 3807.
17. Biovision COX-1 Fluorescent Inhibitor Screening Kit (Catalog No: K548-100) manual, <http://www.biovision.com/manuals/K548.pdf>.
18. Biovision COX-2 Fluorescent Inhibitor Screening Kit (Catalog No: K547-100) manual, <http://www.biovision.com/manuals/K547.pdf>.



19. Kaya Çavuşoğlu, B., Sağlık, B. N., Acar Cevik, U., Osmaniye, D., Levent, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2021). Design, synthesis, biological evaluation, and docking studies of some novel chalcones as selective COX-2 inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 354(3), 2000273.
20. Sağlık, B. N., Osmaniye, D., Levent, S., Çevik, U. A., Çavuşoğlu, B. K., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2021). Design, synthesis and biological assessment of new selective COX-2 inhibitors including methyl sulfonyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, 112918.
21. Wang, J. L., Limburg, D., Graneto, M. J., & Springer, J. Ham per JRB, Liao S, Pawlitz JL, Kurumbail RG, Mazi asz T, Talley JJ, Kiefer JR, Carter J. 2010. The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase 2 inhibitors. Part 2: The second clinical candi date having a shorter and favorable human half life. *Bioorg Med Chem Lett*, 20(23), 7159-7163.
22. Maestro, Maestro, version 10.6, Schrödinger, LLC, New York, NY, (2016).
23. Schrödinger, LLC, New York, NY, (2016).
24. LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, (2016).
25. Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, (2016).



**MİKROTİALİ TÜRK HASTALARDA MB-COMT, APC2, NR3C1 VE DRD2  
GENLERİNİN METİLASYON DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

EVALUATION OF METHYLATION STATUS OF MB-COMT, APC2, NR3C1 AND  
DRD2 GENES IN TURKISH PATIENTS WITH MICROTIA

**Sacide PEHLİVAN**

Prof.Dr, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

ORCID NO: 0000-0003-1272-5845

**Ayşe Feyda NURSAL**

Doç.Dr, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü

ORCID NO: 0000-0001-7639-1122

**Yasemin OYACI**

M.Sc.Bio, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

ORCID NO: 0000-0002-1338-0087

**Mustafa PEHLİVAN**

Prof.Dr, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü

ORCID NO:0000-0002-6692-085X

**Mehmet BEKERECİOĞLU**

Prof.Dr, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri

Bölümü, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

ORCID NO: 0000-0002-2422-7272

**ABSTRACT**

Microtia is a congenital malformation of the external and middle ear. It is defined as congenital smallness, deformity or absence of the auricle. Although it is unilateral in most of the patients, bilateral conditions are also encountered. The cause of microtia, which is observed in every 6000-8000 births, depends on many factors. DNA methylation is the major epigenetic modification of genomic DNA. DNA methylation is characterized by the formation of a 5-methyl cytosine (5m-C) structure by attaching a methyl group (-CH<sub>3</sub>) to carbon 5 of the cytosine (C) base and is regulated in the early embryo. In this study, the methylation status of Membrane-bound-catechol-o-methyltransferase (MB-COMT), Adenomatous polyposis coli protein 2 (APC2), Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1 (NR3C1) and Dopamine

receptor D2 (DRD2) genes in patients with microtia. Genomic DNA isolation was performed using a commercial kit from blood samples taken from microtia patients and healthy controls. Bisulphite conversion process, which is the gold standard for DNA methylation analysis, was performed on all DNA samples obtained. Methylation status of MB-COMT, APC2, NR3C1 and DRD2 genes were analysed methylation specific- polymerase chain reaction (MSP) method. We found that methylation status of DRD2 gene was associated with microtia The DRD2 gene was partially methylated in all patients with microtia ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between methylation status of MB-COMT, APC2, and NR3C1 genes and microtia. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the relationship between microtia and themethylation of these genes. Our data may predict that DRD2 gene methylation status may play a role in microtia formation.

**Key words:** *Microtia, methylation, MB-COMT, APC2, NR3C1, DRD2, MSP.*

## ÖZET

Mikrotia, dış ve orta kulağın konjenital bir malformasyonudur. Doğuştan kulak kepeci küçüklüğü, şekil bozukluğu veya olmayışı olarak tanımlanır. Hastaların çoğunda tek taraflı olmasına rağmen çift taraflı durumlara da rastlanır. 6000-8000 doğumda bir gözlenen mikrotianın oluşma sebebi pek çok faktöre bağlıdır.

DNA metilasyonu, genomik DNA'nın ana epigenetik modifikasyonudur. DNA metilasyonu, sitozin (C) bazının 5. karbonuna bir metil grubu(-CH<sub>3</sub>) takılmasıyla 5-metil sitozin (5m-C) yapısının oluşmasıyla karakterize edilir ve embriyonun erken evresinde düzenlenir. Bu çalışmada, mikrotialı hastalarda Membran bağlı- katekol-o-metiltransferaz (MB-COMT), Adenomatöz polipozis koli proteini 2 (APC2), Nükleer Reseptör Alt Ailesi 3 C Grubu Üyesi 1 (NR3C1) ve Dopamin reseptör D2 (DRD2) genlerinin metilasyon durumunu analiz ettik. Mikrotia hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan kan örneklerinden ticari kit kullanılarak Genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen tüm DNA örneklerine, DNA metilasyon analizleri için altın standart olan bisülfitleme dönüşümü işlemi yapıldı. MB-COMT, APC2, NR3C1 ve DRD2 genlerinin metilasyon durumları metilasyon spesifik polimeraz zincir reaksiyonu (MSP) yöntemi ile analiz edildi. DRD2 geninin metilasyon durumunun mikrotia ile ilişkili olduğunu bulduk. DRD2 geni, mikrotialı tüm hastalarda kısmen metillendi ( $p < 0.001$ ).

MB-COMT, APC2 ve NR3C1 genlerinin metilasyon durumu ile mikrotia arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, mikrotia ile bu genlerin metilasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Verilerimiz, DRD2 gen metilasyon durumunun mikrotia oluşumunda rol oynayabileceğini öngörebilir.

**Anahtar kelimeler:** *Mikrotia, metilasyon, MB-COMT, APC2, NR3C1, DRD2, MSP.*

## 1.GİRİŞ

Mikrotia, şiddeti hafif yapısal anormalliklerden kulağın tamamen yokluğuna kadar değişen ve izole bir doğum kusuru veya bir anomali spektrumunun veya bir sendromun parçası olarak ortaya çıkabilen doğuştan bir kulak anomalisidir (Şekil 1). Mikrotia genellikle işitme kaybı ile ilişkilidir ve hastalar tipik olarak işitme bozukluğu ve cerrahi kulak rekonstrüksiyonu için tedavi gerektirir (Carey ve ark., 2006). Mikrotianın ortaya çıkması, kısmen, kulaktaki malformasyonlarla bağlantılı damgalanma ve birden fazla ameliyat geçirme yükü dahil olmak üzere, psikososyal sekellerden dolayı halk sağlığı açısından önemlidir (Du ve ark.,2007; Li ve ark., 2010; Steffen ve ark., 2010).

Mikrotia erkeklerde daha sık görülür ve kadınlara göre tahmini %20-40 artmış risk vardır. prevalansın Hispanikler, Asyalılar, Yerli Amerikalılar ve And Dağları'nda daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Yang ve ark., 2004; Canfield ve ark., 2009; Shaw ve ark., 2004). Etkilenen bireylerin %77-93'ünde tek taraflı tutulum olmasına rağmen, mikrotia iki taraflı olarak ortaya çıkabilir (Canfield ve ark., 2009; Shaw ve ark., 2004; Suutarla ve ark.,2007).

Mikroti, izole bir durum olarak veya bir anomali yelpazesinin veya bir sendromun parçası olarak ortaya çıkabilir. Mikrotia ile ilişkili en yaygın anomaliler şunları içerir: vertebral anomaliler, makrostomi, ağız yarıkları, yüz asimetrisi, böbrek anormallikleri, kalp kusurları, mikroftalmi, holoprozensefali ve polidaktili (Carey ve ark., 2006; Harris ve ark.,1996; Mastroiacovo ve ark.,1995). Bu anomalilerin çoğu, aynı zamanda, geniş klinik değişkenlik için dikkate değer bir durum olan ve etiyolojilerinin bilinmediği okülo-aurikülo-vertebral spektrum (OAVS) ile de ilişkilidir.

Mevcut veriler, sendromik ve ailesel mikrotia vakalarında Mendel kalıtımının daha olası olduğunu, sporadik vakalarda çok faktörlü veya poligenik nedenlerin daha olası olduğunu göstermektedir. Birkaç genetik olmayan faktör, mikrotia ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. İzole mikrotia ile hiçbir gen ilişkilendirilmemiş olsa da, şimdi mikrotia ile ilişkili sendromlarda bir dizi gen tanımlanmıştır.

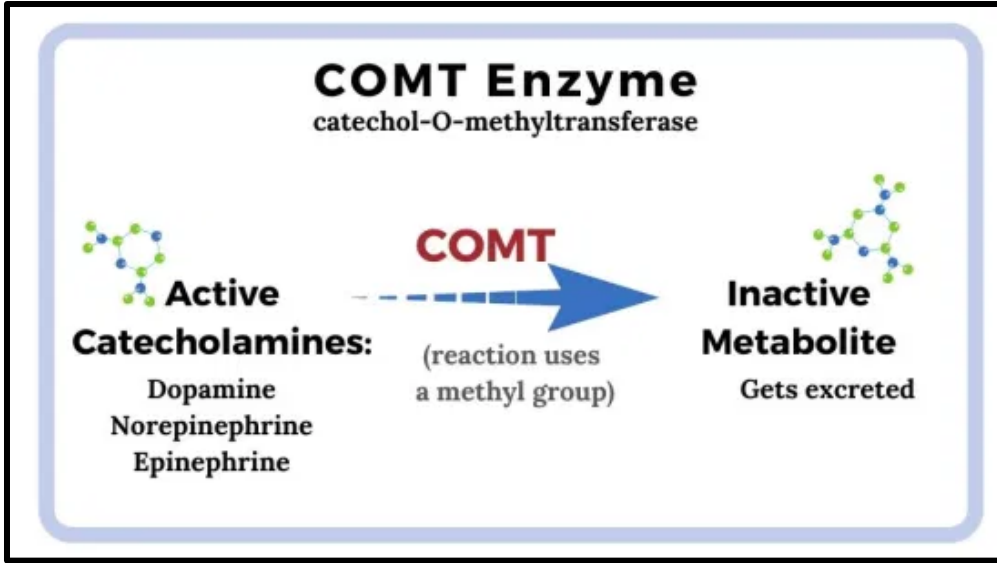


Şekil 1: Mikrotia spektrumu

### 1.1. Katekol-o-metilfransferaz (COMT) Geni

COMT enzimi insanda 22q11.2'de lokalize olan bir gen tarafından kodlanmaktadır ve membran bağlı COMT (MB-COMT) ile soluble-çözünmüş COMT (S-COMT) olmak üzere kendi promotör bölgesine sahip iki farklı protein izoformuna sahiptir (Tenhunen ve ark.,1994)). Genellikle beyin sinir hücrelerinde eksprese olan MB-COMT izoformu yüksek substrat ilgisi göstermesine rağmen genellikle karaciğer, kan ve böbrek dokularında eksprese olan S-COMT'a göre daha düşük katalitik etkisi bulunmaktadır (Chen ve ark., 2004; Lotta ve ark., 1995; Matsumoto ve ark., 2005).

COMT enzimi beynin prefrontal korteksinde dopamin nörotransmitterlerinin degradasyonu ve eliminasyonundan sorumludur. Dopamin gibi katekolamin ve katekolamin içeren maddelerin metabolizmasında rol oynayan ve böylece dopaminerjik sistemin önemli elemanlarından olan COMT enzimi ve COMT geni fonksiyonel varyantları birçok çalışmada odak noktası olmaktadır (Şekil 2).

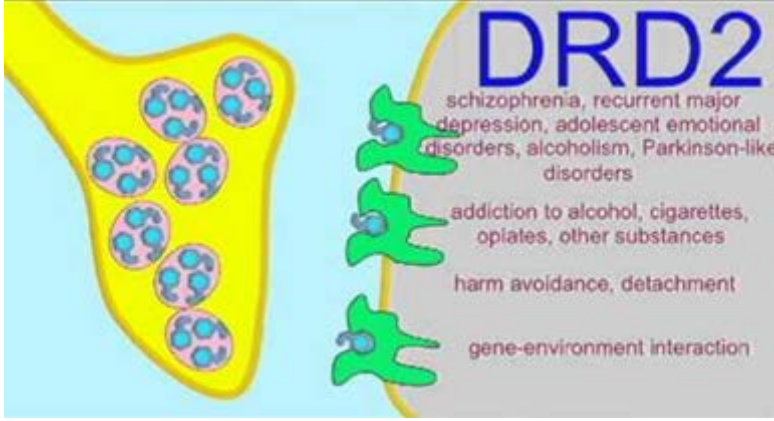


Şekil 2: Katekol-o-metilfransferaz (COMT) enzimi aktivasyonu

### 1.2. Dopamin Reseptör D2 (DRD2) Geni

D1 benzeri reseptörler ve D2 benzeri reseptörler olmak üzere iki sınıfa ayrılan dopamin reseptörleri dopaminin ve dopamin bileşenlerinin etkilerini düzenlerler. Bu düzenleme mekanizmalarının en önemlisi olan adenilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesinde siklik AMP (cAMP) uyarılır veya baskılanır. Genel olarak D1 benzeri reseptörler olan DRD1 ve DRD5 adenilat siklaz aktivitesini dolayısıyla cAMP aktivasyonunu uyarırken, D2 benzeri reseptörler olan DRD2, DRD3 ve DRD4 ise bu mekanizmayı baskılar (Jackson ve Westlind-Danielsson, 1994; Bonci ve Hopf, 2005).

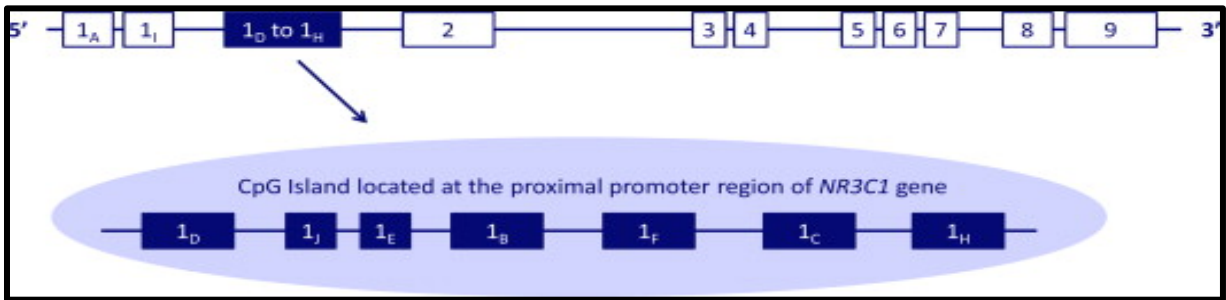
İnsan DRD2 geni, kromozom 11q22-23 üzerinde bulunur ve en az 270 kilobaz kapsayan sekiz ekzonda organize edilir. Tüm dopamin reseptörleri beyin homeostazı için önemliyken, D2 dopamin reseptörü (DRD2) beyin bozuklukları ile yakından ilişkilidir (Şekil 3).



Şekil 3: DRD2 geni ve ilişkili olduğu hastalıklar

### 1.3. Nükleer Reseptör Alt Ailesi 3 C Grubu Üyesi 1 (NR3C1) Geni

Stres tepkilerine, esas olarak adrenal bezler tarafından üretilen steroid hormonlar olan Glukokortikoidler (GC'ler) aracılık eder. GC'ler ayrıca bağırsak, iskelet kası, yağ dokusu, karaciğer ve akciğerler gibi farklı fetal dokuların olgunlaşmasına ve gelişmesine yol açan normal fetüslerin gelişiminde ve ekstrauterin yaşama hazırlıkta etkilidir (McEwen ve ark.,2016). İnsan glukokortikoid reseptörü, kromozom 5'in neredeyse yarım mega baz çiftini kapsayan NR3C1 geni tarafından kodlanır. 17 ekzon içerir, bunlardan dokuzu gen promotöründe yer alan kodlamayan ekzonlardır (Şekil 4).

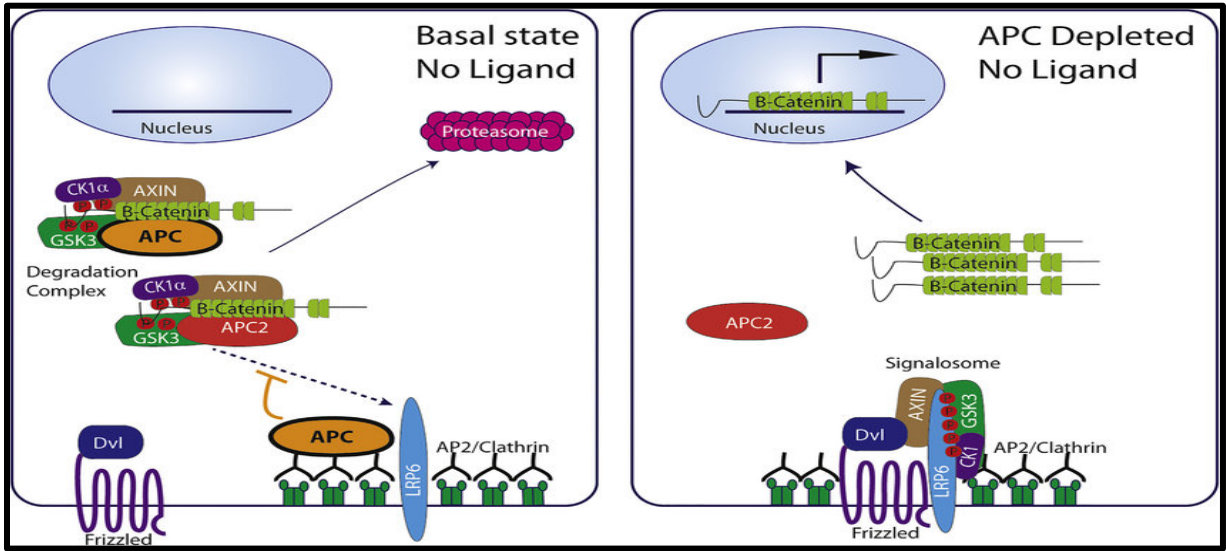


Şekil 4: Nükleer Reseptör Alt Ailesi 3 C Grubu Üyesi 1 (NR3C1) Geni

### 1.4. Adenomatöz polipozis koli 2 (APC2) Geni

İnsan APC geni 5q22.2'de bulunur. APC proteini, beta-katenin konsantrasyonlarını kontrol eden ve hücre adezyonunda yer alan E-cadherin ile etkileşime giren negatif bir düzenleyicidir

(Şekil 5). Kanonik WNT sinyal yolu, çok sayıda biyolojik süreç ve hastalığın merkezinde yer alır (Nusse ve Clevers, 2017). APC2'nin  $\beta$ -katenin/WNT sinyal yolunu düzenleme yeteneği, *Drosophila*'da ve kanser hücre dizilerinde gösterilmiştir (Mohamed ve ark., 2019). Sıçan beyninin gelişimi sırasında, APC, ifade modelinde çarpıcı bir değişim gösterdi ve yalnızca mitotik sonrası nöronda (Bhat ve ark., 1994) ifade edildi.



Şekil 5: APC2 ve WNT sinyal yolu mekanizması

Bu çalışmada, MB-COMT, DRD2, NR3C1 ve APC2 genlerinin metilasyon durumları mikrotia hastalarında analiz edilerek, hem sağlıklı bireylerle hem de klinik parametrelerle karşılaştırılması amaçlandı.

## 2. METODLAR

Çalışma grubu mikrotialı 18 denek ve ilişkisiz 102 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Sendromik hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol grubu, aynı coğrafi bölgede yaşayanlardan seçilmiş ve kontrollerin kişisel veya ailesinde dismorfik bozukluk öyküsü yoktur. Hasta grubu ve kontrol grubuna ait bireylerden 4 ml'lik EDTA'lı tüplerde kan örnekleri alındı. Tam kandan lökosit izolasyonu ve elde edilen lökositlerden DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Tüm DNA örneklerine bisüfit dönüşümü yapılmış ve MS-PCR yöntemiyle genlerin metilasyon durumları belirlenmiştir.



### 3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Çalışmamızda DRD2 geninin metilasyon durumunun mikrotia ile ilişkili olduğunu buldu. DRD2 geni, mikrotialı tüm hastalarda kısmen metillendi ( $p < 0.001$ ). MB-COMT, APC2 ve NR3C1 genlerinin metilasyon durumu ile mikrotia arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

**Tablo 1:** Sağlıklı kontroller ile Microtia hastaları arasında DRD2, COMT, NR3C1, APC2 genleri üzerinde metilasyon durumlarının karşılaştırılması

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, mikrotia ile bu genlerin metilasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Verilerimiz, DRD2 gen metilasyon durumunun mikrotia oluşumunda rol oynayabileceğini öngörebilir.

Gen	Metilasyon Durumu	Microtia Hastası	Sağlıklı Kontrol	OR Exp (B)	95% CI	p*
		n= <sup>a</sup> (%)	n=102 (%)			
<b>DRD2</b>	Unmetile	0 (0)	43 (42.2)			
	Kısmi metile	18 (100)	59 (57.8)	1.729*	1.465-2.040*	<b>0.001*</b>
<b>COMT</b>	Unmetile	1 (5.6)	14 (13.7)			
	Kısmi metile	17 (94.4)	88 (86.3)	2.705*	0.333-21.957*	<b>0.464*</b>
<b>NR3C1</b>	Unmetile	0 (0)	9 (8.8)			
	Kısmi metile	18 (100)	93 (91.2)	1.097*	1.033-1.165*	<b>0.352*</b>
<b>APC2</b>	Unmetile	18 (100)	94 (92.2)			
	Kısmi metile	0 (0)	8 (7.8)	1.085*	1.025-1.148*	<b>0.604*</b>

<sup>a</sup>n= 18, \*: Fisher's Exact Test.

4. REFERANSLAR

1. Bhat RV, Baraban JM, Johnson RC, Eipper BA, Mains RE. High levels of expression of the tumor suppressor gene APC during development of the rat central nervous system. *J Neurosci.* 1994 May;14(5 Pt 2):3059-71.
2. Bonci A, Hopf FW (2005) The dopamine D2 receptor: new surprises from an old friend. *Neuron* 47: 335-338.
3. Canfield MA, Langlois PH, Nguyen LM, Scheuerle AE. Epidemiologic features and clinical subgroups of anotia/microtia in Texas. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:905–913.
4. Carey JC, Park AH, Muntz HR. External Ear. In: Stevenson RE, editor. *Human malformations and related anomalies.* Oxford University Press; Oxford; New York: 2006. pp. 329–338.
5. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, ve ark. Functional analysis of genetic variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet.* 2004;75:807-821.
6. Du JM, Zhuang HX, Chai JK, Liu GF, Wang Y, Guo WH. [Psychological status of congenital microtia patients and relative influential factors: analysis of 410 cases] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007;87(6):383–7.
7. Harris J, Kallen B, Robert E. The epidemiology of anotia and microtia. *J Med Genet.* 1996;33(10):809–13.
8. Jackson DJ, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: Molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Ther.* 1994; 64:291-369.
9. Li D, Chin W, Wu J, Zhang Q, Xu F, Xu Z, Zhang R. Psychosocial Outcomes Among Microtia Patients of Different Ages and Genders Before Ear Reconstruction. *Aesthetic Plast Surg.* 2010.
10. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I, et al. Kinetics of human soluble and membran-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry.* 1995;34:4202-4210.
11. Mastroiacovo P, Corchia C, Botto LD, Lanni R, Zampino G, Fusco D. Epidemiology and genetics of microtia-anotia: a registry based study on over one million births. *J Med Genet.* 1995;32(6):453–7.
12. Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana B, Chen J, Hyde T.M, ve ark. Catechol-O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:1521-1530.
13. McEwen B.S., Nasca C., Gray J.D. Stress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:3–23. doi: 10.1038/npp.2015.171.

14. Mohamed NE, Hay T, Reed KR, Smalley MJ, Clarke AR. APC2 is critical for ovarian WNT signalling control, fertility and tumour suppression. *BMC Cancer*. 2019 Jul 10;19(1):677.
15. Nusse R, Clevers H. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*. 2017 Jun 1;169(6):985-999.
16. Shaw GM, Carmichael SL, Kaidarova Z, Harris JA. Epidemiologic characteristics of anotia and microtia in California, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(7):472-5.
17. Steffen A, Wollenberg B, Konig IR, Frenzel H. A prospective evaluation of psychosocial outcomes following ear reconstruction with rib cartilage in microtia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(9):1466-73.
18. Suutarla S, Rautio J, Ritvanen A, Ala-Mello S, Jero J, Klockars T. Microtia in Finland: comparison of characteristics in different populations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(8):1211-7.
19. Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kiviluoto, T, Savolainen R. Ulmanen I. Genomic organization of the human catecholO-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem* 1994; 223:1049-1059.
20. Yang J, Carmichael SL, Kaidarova Z, Shaw GM. Risks of selected congenital malformations among offspring of mixed race-ethnicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(10):820-4.

**PANDEMİDE MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN 2 (MBL 2) GEN POLİMORFİZMİ:  
COVID-19 AİLESİ**

MANNOSE-BINDING LECTIN 2 (MBL 2) GENE POLYMORPHISM DURING  
PANDEMIC: COVID-19 FAMILY

**Tufan TÜKEK**

Prof.Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.

ORCID NO:0000-0002-4237-1163

**Sacide PEHLİVAN**

Prof.Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

ORCID NO: 0000-0003-1272-5845

**Yasemin OYACI**

M.Sc. Bio. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

ORCID NO: 0000-0002-1338-0087

**Ümmühan İŞOĞLU-ALKAÇ**

Prof.Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bölümü

ORCID NO:0000-0003-1992-0109

**ABSTRACT**

In COVID-19 (Corona Virus Disease-2019), detecting host-based factors that predispose to infection constitutes a very important research area. Mannose binding lectin 2 (MBL2) is a serine protease belonging to the collectin family and is believed to be an important factor in the inherited immune system. In literature data, the BB genotype of the MBL2 gene was found to be more common among COVID-19 cases compared to healthy controls. For BB genotype, the risk of severe disease and intensive care unit (ICU) requirement was revealed to be higher. In this study, we present a COVID-19 family of five patients who are a 56-year-old male father, a 51-year-old female mother, two boys aged 23 and 21, and a 15-year-old girl. The father was hospitalized in the ICU to be followed up with a non-invasive mechanical ventilator. The mother without any known comorbidity was taken to the ward due to clinical stable status. 23-year-old son was hospitalized in ICU with bilateral diffuse lung infiltration. Of the other two children, a 21-year-old son and 15-year-old daughter also showed bilateral lung

infiltration, but was only isolated in hospital. According to the results of MBL2 rs1800450 variant analysis performed, father had BB (homozygous mutant), mother AA (homozygous normal) and 3 children had AB (heterozygous mutant) genotype. As a result, MBL2 gene polymorphism plays a very important role in terms of COVID-19 susceptibility and severe disease. The B variant of the MBL2 gene at codon 54 is associated with a lower MBL2 expression level. The results obtained in this family case support the results we have reached in the literature regarding parameters such as high need for intensive care and a severe clinical course of the disease in individuals with this variant.

**Keywords :** *COVID-19, mannose binding lectin 2 (MBL2), polymorphism, prognosis*

## ÖZET

COVID-19'da (Corona Virus Disease-2019), enfeksiyona yatkınlık oluşturan konakçı kaynaklı faktörlerin tespiti çok önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Mannoza bağlayıcı lektin 2 (MBL2), kolektin ailesine ait bir serin proteazdır ve kalıtsal bağışıklık sisteminde önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır. Literatür verilerinde MBL2 geninin BB genotipinin, sağlıklı kontrollere kıyasla COVID-19 vakaları arasında daha yaygın olduğu bulundu. BB genotipi için ağır hastalık riski ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gereksiniminin daha yüksek olduğu ortaya çıktı. Bu çalışmada 56 yaşında erkek bir baba, 51 yaşında bir kadın anne, 23 ve 21 yaşlarında iki erkek ve 15 yaşında bir kız çocuğu olan beş hastadan oluşan bir COVID-19 ailesini sunuyoruz. Baba, non-invaziv mekanik ventilatör ile takip edilmek üzere yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Bilinen herhangi bir ek hastalığı olmayan anne klinik durumu stabil olması nedeniyle servise alındı. 23 yaşındaki oğlu bilateral yaygın akciğer infiltrasyonu ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Diğer iki çocuktan 21 yaşındaki bir oğlu ve 15 yaşındaki kızı da iki taraflı akciğer infiltrasyonu gösterdi, ancak yalnızca hastanede izole edildi. Yapılan MBL2 rs1800450 varyant analizi sonuçlarına göre baba BB (homozigot mutant), anne AA (homozigot normal) ve 3 çocuk AB (heterozigot mutant) genotipine sahipti. Sonuç olarak MBL2 gen polimorfizmi, COVID-19 duyarlılığı ve ağır hastalık açısından çok önemli bir rol oynamaktadır. MBL2 geninin kodon 54'teki B varyantı, daha düşük bir MBL2 ekspresyon seviyesi ile ilişkilidir. Bu aile olgusunda elde edilen sonuçlar, bu varyanta

sahip bireylerde yoğun bakım ihtiyacının yüksek olması ve hastalığın klinik seyrinin ağır olması gibi parametrelerle ilgili literatürde ulaştığımız sonuçları desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler :** *COVID-19, mannoz bağlayıcı lektin 2 (MBL2), polimorfizm, prognoz*

## 1.GİRİŞ

COVID-19 (Corona Virus Disease-2019), ilk vakanın açıklanmasından bu yana birçok insanı enfekte eden ve yüzyılın önemli bulaşıcı olayları arasında yer alan bir pandemidir. 65 yaş üstü bireyler ve komorbid yükü olan hastalar ölümcül bir seyir izlemektedir (Wu ve ark., 2020; Guan ve ark., 2020; Cai ve ark., 2020).

Spesifik olarak, enfeksiyona yatkınlık oluşturan konakçı bazlı faktörlerin tespiti çok önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Bu bağlamda literatürden farklı bir konakçı faktörden söz edilebilir: Kolektin ailesine ait bir serin proteaz olan ve kalıtsal bağışıklık sisteminde önemli bir faktör olduğuna inanılan Mannoza bağlayıcı lektin 2 (MBL2). MBL2 proteini, doğrudan bir opsonin olarak veya kompleman sisteminin aktivasyonu yoluyla tanıma veya işlev görme yeteneği ile çok çeşitli mikroorganizmaların yüzeyine bağlanır, bu nedenle mikroorganizmaların makrofajlar ve nötrofiller tarafından fagositozunu artırır (Jacobson ve ark, 2020). MBL2 geninde (10q21.1), kromozom 10'un uzun kolunda hem promotör hem de ekson bölgelerinde bulunan ve çoklu haplotiplerle sonuçlanan bilinen birkaç polimorfizm vardır. Bu genetik polimorfizmler, farklı MBL ekspresyonu ve aktivitesi seviyeleri ile ilişkilidir (Jacobson ve ark, 2020; Best ve ark, 2009). MBL2 genetik polimorfizmi ve/veya MBL plazma düzeylerinin şiddetli enfeksiyonlar, sepsis ve septik şok ile ilişkisi üzerine yapılan çeşitli çalışmalar, MBL eksikliği olan hastalarda sepsis gelişme riskinin arttığını ve olumsuz bir sonuç olduğunu göstermiştir (Best ve ark., 2009; Eisen ve ark., 2003).

Medetalibeyoğlu ve arkadaşları toplam 284 COVID-19 vakasında MBL2 (rs1800450) gen varyantının klinik etkisini araştırdı (Medetalibeyoğlu ve ark., 2021). MBL2 geninin BB genotipinin, sağlıklı kontrollere kıyasla COVID-19 vakaları arasında daha yaygın olduğu bulundu. BB genotipi için ciddi hastalık riski (odds oranı (OR) = 5,3, p. <0,001) ve yoğun bakım (YBÜ) gereksinimi (OR = 19,6, p <0,001) daha yüksek olduğu ortaya çıktı. Öte yandan, 28 günlük

mortalite veya sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimi açısından genotip varyantları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Bu çalışmada MBL2 (rs1800450) genetik polimorfizmi aynı yöntem kullanılarak analiz edilmiş ve ana çalışma ile paralel olarak kanıtlanmış beş hastadan oluşan bir COVID-19 ailesini sunuyoruz (Medetalibeyoğlu ve ark., 2021). Hem örnekleme hem de yayınlama için tüm hastalardan yazılı onam alındı.

## **2. VAKA SUNUMU ve SONUÇLAR**

COVID-19 ailesi, 56 yaşında baba, 51 yaşında anne, 23 ve 21 yaşlarında iki erkek ve 15 yaşında bir kız çocuktan oluşan 5 kişilik bir ailedir.

Babanın herhangi bir ek hastalığı bulunmamaktadır. Üst solunum yollarına bağlı semptomlarla başvurduğu acil serviste alınan PCR örneğinin ardından 2.4.2020 tarihinde izolasyon için eve götürüldü. Hastanın eşi, iki oğlu ve bir kızından alınan PCR örneklerinden sadece kendisi pozitif. 7.4.2020 tarihinde tüm numuneler tekrar alınmış ve 23 yaşındaki erkek çocuk pozitif çıkmıştır. 9.4.2020 tarihinde nefes darlığı ve refrakter ateş şikayeti ile acil servise başvuran baba ile birlikte tüm aile bireylerinin örnekleri tekrarlandı. Baba, solunum yetmezliği bulguları ile multiinflamatuvar sendrom-erişkin (MIS-A) tablosunda non-invaziv mekanik ventilatör ile takip edilmek üzere yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Bilateral yaygın akciğer tutulumu olmasına rağmen, bilinen herhangi bir ek hastalığı olmayan anne, vital parametreleri ve klinik durumu stabil olması nedeniyle servise alındı. Acil serviste alınan PCR sonucu pozitif çıktı. 23 yaşındaki oğlu yoğun bakım ünitesinde MIS-A resminde bilateral yaygın akciğer infiltrasyonu ile hastaneye kaldırıldı. Tekrarlanan PCR testi de pozitifdir. Diğer iki çocuktan 21 yaşındaki bir oğul da iki taraflı akciğer infiltrasyonu gösterdi, ancak yalnızca hastanede izole edildi. PCR testi sonucu pozitif.

Öte yandan 15 yaşındaki kız çocuğunun acil serviste yapılan ilk PCR testi negatif çıktı ancak temas riskinin yüksek olması nedeniyle hastanede takibe karar verildi ve 2 gün sonra test tekrarlandı. pozitif bulundu. Baba, YBÜ takibinde anti-sitokin ve antikoagülan tedavi almış; 10 gün sonra taburcu edildi. Anne ve 23 yaşındaki oğlu 7 gün sonra sadece antikoagülan ve destek tedavisi ile taburcu edilirken, 21 yaşındaki oğlu ve 15 yaşındaki kız çocuğu 4 gün antikoagülan ve destekleyici tedavisinin ardından ev izolasyonu ile takibe alındı. hastanede tedaviler. Klinik bulgular ve ilk laboratuvar sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.



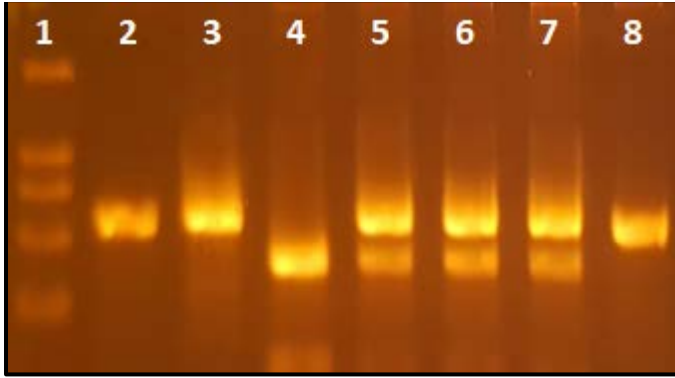
Geriye dönük olarak yapılan MBL2 rs1800450 varyant analizi sonuçlarına göre baba BB (homozigot mutant), anne AA (homozigot normal) ve 3 çocuk AB (heterozigot mutant) genotipine sahipti (Şekil 1).

**Tablo 1:** Ailenin ilk klinik ve laboratuvar bulguları

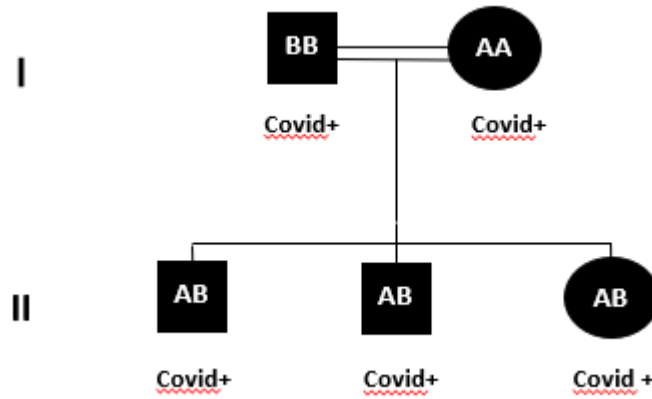
	Baba	Anne	23 yaş oğul	21 yaş oğul	15 yaş kız
<b>PCR pozitif tarihi</b>	2.4.2020	9.4.2020	7.4.2020	9.4.2020	11.4.2020
<b>Hastaneye yatırılma tarihi</b>	9.4.2020	9.4.2020	9.4.2020	9.4.2020	9.4.2020
<b>Ateş</b>	39	38,3	37,8	37,5	37,8
<b>ABP</b>	138/85	125/80	130/80	120/70	120/80
<b>HR</b>	132	110	130	94	94
<b>RR</b>	26	14	16	14	16
<b>OS</b>	84	96	94	98	98
<b>WBC</b>	6810	6610	4810	5600	6600
<b>Hemoglobin</b>	13,1	12,3	16,4	15,6	12,4
<b>Nötrofil</b>	5070	3400	2870	3550	3600
<b>Lenfosit</b>	1290	2800	1560	2000	3000
<b>Platelet</b>	221000	416000	139000	318000	214000
<b>Ure</b>	12	23	22	16	18
<b>kreatin</b>	0,79	0,68	0,97	0,98	0,67
<b>LDH</b>	444	249	327	146	166
<b>CRP</b>	10,04	0,77	23,94	4,6	2,4
<b>Ferritin</b>	863	35,53	317,8	98	66
<b>AST</b>	42	32	43	22	20
<b>ALT</b>	52	22	35	24	24

	Baba	Anne	23 yaş oğul	21 yaş oğul	15 yaş kız
<b>D-Dimer</b>	1,2	0,13	0,08	0,01	0,01
<b>CT bulgusu</b>	Bilateral tutulum	Bilateral tutulum	Bilateral tutulum	Bilateral tutulum	Bilateral tutulum
<b>YBÜ ihtiyacı</b>	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
<b>Takip süresi</b>	10	7	7	4	4

A



B



**Şekil 1:** (A) %2 Agaroz jel üzerinde MBL2 (rs1800450) polimorfizminin PCR-RFLP ürünleri. (B) Aile Soyağacı.

### 3. TARTIŞMA

MBL2 genotipinin gen ekspresyonu üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların bir özeti olarak, AB genotipinde MBL ekspresyonunun 1:10 oranında azaldığı, BB genotipinde ise ekspresyon olmadığı bildirilmiştir (Madsen ve ark., 1994; Sumiya ve ark., 1991). Daha önceki çalışmamızda BB genotipli hastaların daha şiddetli klinik tabloya sahip olduğu ortaya konmuştu.

Klinik bulgular diğer çalışmalarda MBL2 gen polimorfizmleri tarafından desteklenmektedir. SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 ile ilgili bir meta-analizde, Ocak 2003 ile Haziran 2020 arasında 32 makaleden 22'sinin incelemeye uygun olduğu bulundu (Di Maria ve ark., 2020). Analiz sonucunda MBL2 gen varyantlarının en az iki çalışmada etkili olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, Zhang ve ark. SARS'lı 352 hastada ve 392 sağlıklı kontrolde nt 550, 221 ve 4'te kodon 54'teki 1 mutasyon ve 3 promotör polimorfizminin frekanslarını PCR direkt dizileme kullanarak incelemiştir (Zang ve ark., 2005). Bu çalışmada kodon 54 varyantı (rs1800450) sahipliği, azalmış MBL2 ekspresyonu ve SARS-CoV duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Başka bir çalışmada ise MBL gen polimorfizmleri ve MBL serum düzeyleri incelenmiştir (Ip ve ark. 2005). MBL gen polimorfizmlerinin dağılımı, SARS hastaları ve kontrol grubu arasında önemli ölçüde farklıydı; Düşük veya eksik MBL serum seviyeleri ile ilişkili haplotiplerin sıklığı, SARS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksekti. Serum MBL seviyeleri de SARS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.

Çalışmamıza konu olan ailede, babanın BB genotipine sahip olması ve kliniğin en şiddetli olması beklenen bir bulgudur. Babadan sonra en ağır klinik tablonun diğer kardeşlerinden farklı olarak 23 yaşındaki bir erkek çocukta birden çok nedenle görüldüğü düşünülmektedir: Babadan sonra pozitifleşen ilk kişidir ve muhtemelen diğer kardeşlere kıyasla viral maruziyet ve viral yük açısından dezavantajlı durumdadır. Cinsiyet farklılığı ve daha da önemlisi anne-baba arasındaki akraba evlilikleri nedeniyle diğer olası çekinik genlerin etkileri de bu farklılığı yaratmış olabilir. 15 yaşındaki kızın en hafif klinik tabloya sahip olması ve hastalığın en son PCR pozitifliği ve izolasyonlarla daha az viral yüke maruz kalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak MBL2 gen polimorfizmi, COVID-19 duyarlılığı ve ağır hastalık açısından çok önemli bir rol oynamaktadır. Olgu sunumumuzu oluşturan aile bu durumun kanıtıdır ve çalışmamız konakçı faktörler ile COVID-19 için önemli çıkarımlar içermektedir.

4. REFERANSLAR

1. Best LG, Ferrell RE, Decroo S, North KE, Maccluer JW, Zhang Y, Lee ET, Howard BV, Umans J, Palmieri V, Garred P. Genetic and other factors determining mannose-binding lectin levels in American Indians: the Strong Heart Study. *BMC Med Genet*. 2009 Jan 22;10:5. doi: 10.1186/1471-2350-10-5.
2. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1392-1398. doi: 10.2337/dc20-0576.
3. Di Maria E, Latini A, Borgiani P, Novelli G. Genetic variants of the human host influencing the coronavirus-associated phenotypes (SARS, MERS and COVID-19): rapid systematic review and field synopsis. *Hum Genomics*. 2020 Sep 11;14(1):30. doi: 10.1186/s40246-020-00280-6.
4. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2003 Dec 1;37(11):1496-505. doi: 10.1086/379324.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
6. Ip WK, Chan KH, Law HK, Tso GH, Kong EK, Wong WH, To YF, Yung RW, Chow EY, Au KL, Chan EY, Lim W, Jensenius JC, Turner MW, Peiris JS, Lau YL. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis*. 2005 May 15;191(10):1697-704. doi: 10.1086/429631.
7. Jacobson S, Larsson P, Åberg AM, Johansson G, Winsö O, Söderberg S. Levels of mannose-binding lectin (MBL) associates with sepsis-related in-hospital mortality in women. *J Inflamm (Lond)*. 2020 Aug 12; 17:28. doi: 10.1186/s12950-020-00257-1.
8. Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, Thiel S et al. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. *Immunogenetics*. 1994;40(1):37-44. doi: 10.1007/BF00163962.
9. Medetalibeyoglu A, Bahat G, Senkal N, Kose M, Avci K, Sayin GY, Isoglu-Alkac U, Tukek T, Pehlivan S. Mannose binding lectin gene 2 (rs1800450) missense variant may contribute to development and severity of COVID-19 infection. *Infect Genet Evol*. 2021 Jan 27; 89:104717. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104717.

10. Sumiya M, Super M, Tabona P, Levinsky RJ, Arai T, Turner MW, Summerfield JA. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet*. 1991 Jun 29;337(8757):1569-70. doi: 10.1016/0140-6736(91)93263-9.
11. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
12. Zhang H, Zhou G, Zhi L, Yang H, Zhai Y, Dong X, Zhang X, Gao X, Zhu Y, He F. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis*. 2005 Oct 15;192(8):1355-61. doi: 10.1086/491479.

**SAMSUN İLİ İLKOKUL ÖĞRENCİLERİNDE OBEZİTE SIKLIĞINDA  
KIR-KENT FARKLILIĞI**  
THE RURAL-URBAN DIFFERENCE IN OBESITY PREVALENCE OF PRIMARY  
SCHOOL STUDENTS IN SAMSUN

**Hatice Nilden ARSLAN**

(Sorumlu yazar)

Dr.Öğr.Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,

**Cihad DÜNDAR,**

Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,

**Özlem TERZİ**

Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,

**ÖZET**

**Giriş:**

Ciddi sağlık sorunlarına neden olan karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık olan obezite, halen önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra ikinci en önemli nedenidir. Diğer bir risk, çocukluk çağı obezitesinin yetişkinlikte aşırı kilo ve obezite ile ilişkili olmasıdır. Bu çalışmanın amacı, kırsal ve kentsel yaşam alanlarına göre ilkokul öğrencilerinde fazla kilo ve obezite prevalansı hakkında bilgi vermektir.

**Metod:**

Toplum tabanlı kesitsel çalışmada 9786 çocuğun antropometrik ve demografik verileri analiz edildi. Araştırma 01.10.2016 - 30.11.2016 tarihleri arasında Samsun ilinde 6-10 yaş arası tüm resmi ve özel ilköğretim öğrencilerini temsil eden bir örneklem üzerinde yapıldı.

Araştırma örnekleminin seçiminde ilçe öğrenci sayılarına, kamu/özel ilkokul öğrenci sayılarına ve kırsal/kentsel öğrenci sayılarına göre çok aşamalı tabakalı örneklem yöntemi kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:**

Çalışma grubunu 5005 (%51,1) erkek ve 4781 (%48,9) kız çocuğu oluşturdu. Çocuklarda ortalama yaş  $8.2 \pm 1.2$  yıldı. Çocuklarda obezite prevalansı %10,5 olarak bulundu. Çocukluk çağı obezitesi erkeklerde ve kentsel alanlarda yaşayanlarda (sırasıyla %12.0 ve %12.3), kızlara ve kırsal kesimde yaşayanlara (sırasıyla %9.0 ve %4.5) göre daha yaygındı.

**Sonuç:**

Çocukluk dönemi erişkin obezitesinin önlenmesinde çok önemlidir. Bu dönemde aile, okul ve çevre destekleyici olmalı ve sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite konusunda bilgilendirilmelidir. Obeziteyle mücadelede başarılı olabilmek için bölgelere yönelik farklı müdahale programlarının geliştirilmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:**

Obezite, çocukluk obezitesi, ebeveyn, kır-kent farklılığı, halk sağlığı

**ABSTRACT**

**Introduction:**

Obesity, a complex and multifactorial disease causing severe health problems, is still the second most important cause of preventable deaths after smoking. Another risk is that childhood obesity is associated with overweight and obesity in adulthood. This study aimed provides information on the prevalence of overweight and obesity in primary school students as per the rural and urban living areas.

**Methods:**

In this population-based cross-sectional study, the anthropometric and demographic data of 9,786 children were analyzed. The study was conducted between 01.10.2016 - 30.11.2016 on a sample representing all public and private primary school students aged 6 to 10 years in Samsun province. The multi-stage stratified sampling method was used in selecting the research sample according to the number of district students, the number of public/private primary school



students, and the number of rural/urban students. SPSS 22.0 package program was used for statistical analysis of the data.

**Result:**

The study group was consisted of 5005 (51.1%) boys and 4781 (48.9%) girls. The mean age was  $8.2 \pm 1.2$  years in children. Obesity prevalence was found 10.5% in children. Childhood obesity was more prevalent in boys and those living in urban areas (12.0% and 12.3%, respectively) than in girls and those living in rural areas (9.0% and 4.5%, respectively).

**Conclusion:**

The childhood period is crucial in preventing adult obesity. During this period, the family, school, and environment should be supportive and informed about healthy nutrition and physical activity. It is recommended to develop different intervention programs for the regions to fight against obesity successfully.

**Keywords:**

Obesity, childhood obesity, parents, rural-urban differences, public health

**INTRODUCTION**

Obesity is a complex condition with social and psychological dimensions, affects almost all age and socioeconomic groups, and threatens both developed and developing countries. Obesity, which paradoxically coexists with malnutrition today and has risen rapidly in the last decades, is a global public health problem. In 2038, it is estimated that approximately 38% of the world population will be overweight 20% will be obese [1]. The global increase in obesity and reaching the epidemic dimension led to emerging of “the globesity” concept [2, 3]. According to the Turkish Health Survey conducted by the Turkish Statistical Institute, the obesity rate in persons aged 15 and above was 19.6% in 2016 and 21.1% in 2019 [4].

Childhood obesity is also a crucial public health problem seen in all countries globally, with an increase of 59% in developing countries in the last 30 years. For example, one out of every

three children in the USA is in the overweight or obese class [5, 6]. In line with the childhood obesity epidemic globally, 14.6% of Turkish primary school children are overweight, and 1 out of 10 children is obese [7]. The highest prevalence of weight gain is in primary school age when overweight and obesity prevention interventions are most effective [8].

The increasing prevalence of childhood obesity is essential for the emergence of diseases such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, obstructive sleep apnea, and dyslipidemia, previously accepted as “adult” diseases. Besides, it is known that childhood obesity is associated with overweight or obesity in adulthood [6]. Physical illnesses are not the only serious threat to children’s health and well-being. Obese children are more prone to missing school days than their normal-weight peers due to factors such as isolation, bullying, and illness [9].

Recent data show that the age-standardized prevalence of obesity has increased significantly globally and a significant regional difference across the world. Potential factors leading to regional geographic disparities include lower socioeconomic status, limited access to affordable healthy food, and physical inactivity. Differences that occur according to urban and rural living areas are seen in different trends around the world [10]. However, most studies report that individuals migrating from rural to urban areas have a higher risk of obesity. Compared to rural areas, possible explanations for urban obesogenic environments include higher fat and energy intake and lower physical activity levels due to sedentary living and passive means of transport [11-13]. In developing countries, especially the ongoing urbanization processes and obesity risk patterns that emerge during the rural-urban migration process within the country need to be better examined.

Few studies have examined the prevalence of overweight children and adolescents living in rural areas [14, 15]. Although studies have shown that childhood obesity is higher in rural areas

than in urban areas, direct comparison is not made between children living in urban and rural areas [10, 16].

This study aimed to determine the prevalence of overweight and obesity in primary school students as per the rural and urban areas in Samsun.

## **METHODS**

### ***Sample Selection:***

This population-based cross-sectional study was performed in Samsun, which is one of Turkey's largest cities. Samsun is a developed city in the Middle Black Sea region with a population approaching 1.5 million. The study was conducted between 01.10.2016 - 30.11.2016 on a representative sample selected from 70,660 students in 388 primary schools by a multi-stage random sampling method according to the number of district students, the number of public/private primary school students, and the number of rural/urban students. A total of 9842 students from 62 public primary schools and six private primary schools, who were available from 68 schools included in the sample and voluntarily accepted to participate in the study, were included in the study. In the preliminary evaluation of the student questionnaires, 56 students were excluded from the study because of older than ten years. The analyses were completed with 9786 students. Institutional approval was obtained from the Directorate of National Education to perform the research in schools and ethical approval from Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee (OMÜ KAEK: 2015/2070).

### ***Data acquisition:***

The students were weighed in light clothing, bare feet, or socks using an electronic scale (Seca Mess und Wiegetechnik, Germany) calibrated at the beginning of each workday and sensitive to  $\pm 0.1$  kg. Height was measured with a  $\pm 0.1$  cm sensitive stadiometer (SECA Ltd, Medical Scales and Measurement Systems, Birmingham, United Kingdom) in an upright position, feet parallel, shoulders and hips touching the wall. Height and weight were measured twice, and

their averages were recorded. BMI was calculated using the formula weight (kg)/height square (m<sup>2</sup>). In the BMI values classification, cut-off points in the CDC's age and gender-specific growth charts were used [17]. Depending on the age and gender, students with a BMI of <5th percentile were classified as thin, those in the 5th-85th percentile range as normal, those in the 85th<BMI<95th percentile as overweight, and those with a BMI of ≥95th percentile as obese.

**Statistical analysis:**

SPSS 22.0 package program was used for statistical analysis of the data obtained. Qualitative variables were expressed using mean±standard deviation (min-max) and quantitative variables using numbers and percentages. The Kolmogorov Smirnov test was used to evaluate the compliance of the data for normal distribution. Since the data did not conform to a normal distribution, Mann Whitney U test was used to analyze qualitative data. The Chi-square test was used in the analysis of quantitative data. Statistical significance level was accepted as p<0.05 in all tests.

**RESULTS**

Of the 9786 students participating in the study, 5005 (51.1%) were male, and 4781 (48.9%) were female, and the mean age in both groups was 8.2±1.2 years. It was observed that the distribution of students according to age groups was similar in both genders. 77.1% of the study group consisted of students from schools in urban areas and 22.9% in rural areas (Table 1).

**Table 1. Distribution of students by location, gender, and age groups**

Variables	Urban		Rural		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Gender</b>						
Boys	3883	51.5	1122	50.0	5005	51.1
Girls	3658	48.5	1123	50.0	4781	48.9
<b>Age (year)</b>						
6	1539	20.4	485	21.6	2024	20.7
7	1839	24.4	584	26.0	2423	24.8
8	1871	24.8	555	24.7	2426	24.8
9	1850	24.5	504	22.4	2354	24.1
10	442	5.9	117	5.2	559	5.7

<b>Total</b>	<b>7541</b>	<b>77.1</b>	<b>2245</b>	<b>22.9</b>	<b>9786</b>	<b>100.0</b>
--------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------

Considering their BMI values, 7106 (72.6%) of the students were in the normal group, 1650 (16.9%) were in the overweight group, and 1030 (10.5%) were in the obese group. According to gender, as seen in Table 2, both overweight and obesity rates were found to be statistically significantly higher in boys than girls ( $p < 0.001$ ). When BMI measurements were evaluated as per the place of residence, the rate of overweight and obese was found to be statistically significantly higher in urban than rural areas ( $p < 0.001$ ).

**Table 2. Distribution of students' BMI degrees by gender and place of residence**

Variables	Normal		Overweight		Obese		X <sup>2</sup>	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>Gender</b>								
Boys	3542	70.8	860	17.2	603	12.0	27.9	<b>&lt;0.001</b>
Girls	3564	74.5	790	16.5	427	9.0		
<b>Place of residence</b>								
Urban	5241	69.5	1371	18.2	929	12.3	178.4	<b>&lt;0.001</b>
Rural	1865	83.1	279	12.4	101	4.5		

When the students' BMI values were evaluated together according to age and gender, it was found that obesity was higher in boys than girls in all age groups (Table 3).

**Table 3. Distribution of students' BMI degrees by age groups and gender**

Boys	6	7	8	9	10	X <sup>2</sup>	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Normal	725 (70.5)	865 (72.2)	928 (72.8)	838 (69.3)	186 (62.8)	<b>26.6</b>	<b>&lt;0.001</b>
Overweight	201 (19.6)	201 (16.8)	196 (15.4)	199 (16.5)	63 (21.3)		
Obese	102 (9.9)	132 (11.0)	150 (11.8)	172 (14.2)	47 (15.9)		
<b>Girls</b>							
Normal	764 (76.7)	945 (77.1)	831 (72.1)	834 (72.8)	190 (72.2)	14.1	0.078
Overweight	154 (15.5)	178 (14.5)	207 (18.0)	200 (17.5)	51 (19.4)		
Obese	78 (7.8)	102 (8.3)	114 (9.9)	111 (9.7)	22 (8.4)		

## DISCUSSION

Obesity prevalence was found 10.5% in students, and it was higher in boys and those living in urban areas, and the rate of obesity in parents was higher in females and those living in rural areas.

According to WHO, the number of obese children between the ages of 5 and 19 was more than 124 million, while 8% of males and 6% of females were obese in 2016 [18]. In studies conducted in Turkey, the prevalence of obesity in children was found between 7.3% to 16.5% [7, 19, 20]. When evaluated by gender, obesity is higher in boys than girls globally and nationwide [18, 21]. Except for differences between samples in the studies conducted, it is thought that there may be various factors in the higher incidence of obesity in boys. Besides many complicated reasons such as environment, genetics, family, and school associated with obesity, boys spend more time in screen-based sedentary behaviors associated with less physical activity. Needing less energy intake than boys physiologically and being body perception is more important may be the reason for this situation for girls [6, 19, 22].

When the students' BMI values were evaluated in terms of residence, similar to the "Monitoring the Growth of School-Age Children in Turkey" study, the rate of overweight and obese people living in urban areas was found to be high [21]. The higher prevalence of obesity in urban areas has been associated with having easier access to foods and beverages with high saturated fat and sugar content, lack of suitable sports or playgrounds, transportation tools making people more immobile, and spending more time in front of the screen such as TV, game console, smartphone, etc. [23-25].

In recent years, it was reported that industrial food marketers specifically target children through television or internet advertisements [26]. It can be thought that children in urban areas are more exposed to these types of obesogenic food and beverage advertisements than children in rural areas. They reach and consume these products readily by spending their own money or influencing their parents. Also, WHO reports that childhood overweight and obesity, which was

previously considered a problem of high-income countries, have increased today in low and middle-income countries, especially in urban areas[18]. Alternative solutions should be created for the problems such as children in the urban environment getting more energy due to the increase in the consumption of packaged products and fast food, on the other hand, less energy consumption due to reasons such as limitation of movement caused by urbanization and children spending their free time with devices with a screen. For example, it is necessary to develop school gardens, parks, and other recreational areas for walking, cycling, and other physical activities for children and their parents. The “activity-friendly routes” can be created for families to go to daily destinations selected from different parts of the city by foot, bicycle, or other transportation systems. Local governments can create fun physical activity places to increase daily calorie expenditure, especially for children [26, 27].

## **CONCLUSION**

It is known that the causes of obesity, which is a vital problem in both childhood and adulthood today, are multifactorial. Therefore, combating obesity requires a multidisciplinary effort. The parents should be role models by healthy-lifestyle to their children and encourage them to regular physical activity. Governments and local authorities should provide and promote more physical activity environments for all segments of society by building safe walking and cycling paths to create healthy cities. To achieve success in the fight against obesity in rural areas, we think increasing access to healthier and cheaper food and focusing on education programs for nutrition and healthy lifestyle behaviors by primary health care institutions will contribute. Proper nutrition and physical activity habits acquired in childhood, continue in adulthood. Healthy living principles should be taught to children through educational curricula, and these behaviors should be supported in the family environment by informing parents and raising their awareness.

## **REFERENCES:**



1. Popa AR, Fratila O, Rus M, Aron RAC, Vesa CM, Pantis C, et al. Risk factors for adiposity in the urban population and influence on the prevalence of overweight and obesity. *Experimental and therapeutic medicine* 2020;20(1):129-133.
2. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/activities/controlling-the-global-obesity-epidemic> (accessed 28 December 2020).
3. Vasileva LV, Marchev AS, Georgiev MI. Causes and solutions to “globesity”: The new fa(s) t alarming global epidemic. *Food and Chemical Toxicology* 2018;121:173-193. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.071>
4. Turkey Health Survey, 2019. Available from: <https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33661> (accessed 4 November 2020).
5. Khan A, Khan S, Burton N. Missing breakfast is associated with overweight and obesity in Bangladeshi adolescents. *Acta paediatrica* 2019;108(1):178-179. <https://doi.org/10.1111/apa.14553>
6. Kumar S, Kelly AS, editors. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 2017; 92(2), 251–265. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
7. Ministry of Health. Turkey Childhood (Primary School, 2nd Grade Students) Obesity Surveillance Initiative COSI-TUR 2016. Ministry of Health - General Directorate of Public Health, Ministry of National Education, World Health Organization Regional Office for Europe. Publication No: 1125, Ankara 2019. Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/dokumanlar/Ingilizce-Yayinlar/COSI-TUR\\_2016\\_/Turkey\\_Childhood\\_Obesity\\_Cosi\\_tur\\_2016.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/dokumanlar/Ingilizce-Yayinlar/COSI-TUR_2016_/Turkey_Childhood_Obesity_Cosi_tur_2016.pdf) (accessed 28 April 2020).

8. Olaya B, Moneta MV, Pez O, Bitfoi A, Carta MG, Eke C, et al. Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health* 2015;15(1):475. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1809-z>
9. Snelling A, Belson SI, Watts E, Malloy E, Van Dyke H, George S, et al. Measuring the implementation of a school wellness policy. *Journal of School Health* 2017;87(10):760-768. <https://doi.org/10.1111/josh.12548>
10. Dong Y, Ma Y, Dong B, Zou Z, Hu P, Wang Z, et al. Geographical variation and urban-rural disparity of overweight and obesity in Chinese school-aged children between 2010 and 2014: two successive national cross-sectional surveys. *BMJ open*. 2019;9(4):e025559. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025559>
11. Najera H, Nandy S, Carrillo-Larco RM, Miranda JJ. Within-country migration and obesity dynamics: analysis of 94,783 women from the Peruvian demographic and health surveys. *BMC public health* 2019;19(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6586-7>
12. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A, Pillay TD, Gilman RH, Sanchez JF, Poterico JA, et al. Obesity risk in rural, urban and rural-to-urban migrants: prospective results of the PERU MIGRANT study. *International journal of obesity* 2016;40(1):181-185. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.140>
13. Cockx L, Colen L, De Weerd J. From corn to popcorn? Urbanization and food consumption in sub-saharan Africa: Evidence from rural-urban migrants in Tanzania. 2017. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2961692>
14. Liu J, Bennett KJ, Harun N, Probst JC. Urban-rural differences in overweight status and physical inactivity among US children aged 10-17 years. *The Journal of Rural Health* 2008;24(4):407-415. <https://doi.org/10.1111/j.1748-0361.2008.00188.x>

15. Davy BM, Harrell K, Stewart J, King DS. Body weight status, dietary habits, and physical activity levels of middle school-aged children in rural Mississippi. *Southern medical journal* 2004;97(6):571-578. <https://doi.org/10.1097/00007611-200406000-00012>
16. Johnson Iii JA, Johnson AM. Urban-rural differences in childhood and adolescent obesity in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Childhood obesity*. 2015;11(3):233-241. <https://doi.org/10.1089/chi.2014.0085>
17. Premkumar S, Venkatramanan P, Dhivyalakshmi J, Gayathri T. Comparison of nutrition status as assessed by revised IAP 2015 growth charts and CDC 2000 growth charts in lower socioeconomic class school children. *The Indian Journal of Pediatrics* 2019;86(12):1136-1138. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03036-w>
18. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 18 December 2020).
19. Yılmaz M, Kundakçı GA, Dereli F, Oztornacı BO, Cetişli NE. Obesity Prevalence and Associated Characteristics in Primary School Students According to Age and Gender. *The Journal of Current Pediatrics* 2019;17(1), 127-140. <http://hdl.handle.net/11452/11351>
20. Agadayı E, Çelik N, Çetinkaya S, Karaca SN. Determination of the frequency and the affecting factors of obesity in school age children and adolescents in a rural area in Sivas Province. *Ankara Medical Journal* 2019;19(2),325-336. <https://doi.org/10.17098/amj.571393>
21. Ministry of Health. Research Report of Growth Monitoring among School Age Children (6–10 age group) in Turkey (TOÇBİ) Project. Ministry of Health of Turkey, General Directorate of Primary Health Care, Hacettepe University Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ministry of Education of Turkey. Publication number: 834, Ankara, 2011 (in Turkish). [cited 2020 Dec 25]. Available from

<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/tocbi-kitap.pdf>

22. Wang VH, Min J, Xue H, Du S, Xu F, Wang H, et al. What factors may contribute to sex differences in childhood obesity prevalence in China? Public health nutrition. 2018;21(11):2056-2064. <https://doi.org/10.1017/S1368980018000290>
23. Sagın A, Karasaç F. Socio-Economic Determinants of Obesity: Analysis of OECD Countries. OPUS-International Journal of Society Researches, 15(21), 183-200. <https://doi.org/10.26466/opus.613617>
24. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk factors and implications of childhood obesity. Current obesity reports 2018;7(4):254-259. <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0320-0>
25. Pirgon Ö, Aslan N. The role of urbanization in childhood obesity. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2015;7(3):163-167. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1984>
26. Miranda JJ, Barrientos-Gutiérrez T, Corvalan C, Hyder AA, Lazo-Porras M, Oni T, et al. Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low-and middle-income countries. Nature medicine 2019;25(11):1667-1679. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0644-7>
27. McGuire S. Centers for disease control and prevention. 2013. strategies to prevent obesity and other chronic diseases: the CDC guide to strategies to support breastfeeding mothers and babies. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2013. Advances in Nutrition. 2014;5(3):291-292. <https://doi.org/10.3945/an.114.005900>

**PAR-2 AND PAR-4 RECEPTORS MEDIATE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS  
OF ACTIVATED PROTEIN C IN MICROGLIAL CELLS**

AKTİVE PROTEİN C'NİN MİKROGLİAL HÜCRELERDEKİ ANTI-İNFLAMMATUVAR  
ETKİLERİNE PAR-2 VE PAR-4 RESEPTÖRLERİ ARACILIK ETMEKTEDİR

**Kemal Uğur TÜFEKÇİ**

Asst. Prof. Dr, İzmir Democracy University, Vocational School of Health Services,  
Department of Healthcare Services, Konak, İzmir, Turkey,  
ORCID: 0000-0003-0935-1360  
(Corresponding Author)

**Şermin GENÇ**

Prof. Dr., Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience,  
Balçova, İzmir, ORCID: 0000-0001-6126-7460

**ABSTRACT**

Activated protein C is a protease that naturally takes part in coagulation mechanism. In addition to its main function, it was shown to be anti-inflammatory and cytoprotective. APC exerts its effects on cells with Endothelial protein C receptor (EPCR) and Proteinase-activated receptors (PAR). The purpose of this study is the elucidate the role of APC receptors in anti-inflammatory effect of APC in microglial inflammation.

In this study, N9 murine microglial cell line was used. Cells were stimulated with 1000 ng/ml of lipopolysaccharide to induce inflammatory conditions. Differing doses of APC (0,1-50 µg/ml) were applied to cells and analyzed for anti-inflammatory effects using ELISA and PCR methods. Moreover, the effect of APC on NF-κB activation was studied with ELISA based activation assay. Furthermore, using specific antibodies to extracellular domains of APC receptors, changes in anti-inflammatory effects were assessed by ELISA method.

As a result of this study, anti-inflammatory effect of APC on microglia was shown. Furthermore, our experiment showed that APC inhibited NF-κB activation. Lastly, in the receptor blockage experiment, PAR-2 and PAR-4 were found to be effector of downstream event upon APC binding. Consequently, our study is the first study that states anti-inflammatory mechanism of APC on microglia.

**Keywords:** Microglia, Inflammation, Activated protein c

**ÖZET**

Aktive protein C (APC) koagülasyon mekanizmasında rol alan bir proteazdır. APC'nin asıl görevinin yanında anti-inflamatuar ve sitoprotektif etkileri yapılan çalışmalarca gösterilmiştir. APC hücrelerdeki etkilerini Endotelial protein C reseptörü (EPCR) ve Proteinaz ile aktive olan reseptörler (PAR) ile göstermektedir. Bu çalışmadaki amaç APC'nin mikroglial

inflamasyondaki anti-inflamatuar etkisinin hangi reseptörler aracılığıyla olduğunu gösterilmesidir.

Bu çalışmada N9 fare mikroglia hücre hattı kullanılmıştır. Hücreler 1000 ng/ml lipopolisakkarit (LPS) dozunda uyarılarak inflammatuar koşullar oluşturuldu. APC'nin değişik dozları (0,1-50 µg/ml) kullanılarak anti-inflamatuar etkisi ELISA ve PCR yöntemleriyle belirlendi. Ayrıca, APC'nin NF-κB aktivasyonuna etkisi de ELISA tabanlı aktivasyon testiyle incelendi. Bununla birlikte, APC'nin hangi reseptörü üzerinden anti-inflamatuar etki gösterdiğini incelemek amacıyla hücrelerde eksprese edilen reseptörleri spesifik antikorlar ile bloke edildi ve anti-inflamatuar etkideki değişiklikler ELISA ile saptandı.

Bu çalışmanın sonucunda APC'nin mikroglial hücrelerdeki anti-inflamatuar etkisi gösterildi ve bu aşamada APC'nin NF-κB aktivasyonunu baskılamış olduğu belirlendi. Reseptörlerin bloke edilmesiyle yaptığımız deneyde ise APC'nin PAR-2 ve PAR-4 reseptörleri üzerinden etki gösterdiği saptandı. Çalışmamız, mikroglial inflamasyonda APC'nin anti-inflamatuar etkilerinin mekanizmasını inceleyen ilk çalışma olması açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Mikroglia, İnflamasyon, Aktive protein c

## 1. INTRODUCTION

Protein C (PC) is a vitamin K-dependent zymogen responsible for the regulation of coagulation. The molecule was purified from bovine plasma by chromatography method by Johan Stenflo in 1976 [1]. A few years after its purification, it was discovered by Charles Esmon et al. that its activated form is a physiological anticoagulant. Human PC is a 62 kDa protein containing 419 amino acids. It is converted to its active form after thrombin binds with thrombomodil on the PC endothelial surface. This conversion is induced by the endothelial protein C receptor (EPCR) [2]. In the presence of its cofactor, protein S, APC breaks down Factors Va and VIIIa and prevents thrombin formation. However, APC contributes to fibrinolysis by preventing the conversion of plasminogen to plasmin. The importance of APC is observed in Familial Thrombosis disease observed in PC failure [3]. Local or systemic coagulation increase can be reversed by replacing the PC. Besides its anticoagulant activity, APC exerts a cytoprotective effect on many cell types. It shows this effect by stimulating cell proliferation, suppressing inflammation, preventing apoptosis and protecting the endothelial barrier integrity.

APC exerts a strong anti-inflammatory effect independent of its anticoagulant effect [4, 5]. It exerts its anti-inflammatory effects by suppressing proinflammatory cytokine secretion, protecting endothelial cells from inflammatory mediators, and reducing leukocyte migration. Studies on primary human monocytes, THP-1 monocytic cell line and HUVEC have shown that APC has an anti-inflammatory effect by inhibiting lipopolysaccharide (LPS)-stimulated Tumor necrosis factor-α (TNF-α) synthesis, and this inhibition is resulted from reduced activation of shows Nuclear factor kappa-B (NF-KB) and Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways [4, 6, 7]. In the expression study of APC in HUVEC, it has been shown that

it changes the expression of 13 different genes whose expression is changed by TNF- $\alpha$  stimulation. These genes have an important role in apoptosis and inflammation [4].

It has been demonstrated by preclinical studies that APC is beneficial in many peripheral inflammatory diseases such as sepsis accompanied by inflammation, chronic wound healing, Inflammatory Lung disease, Rheumatoid arthritis [1, 8-10]. In addition, APC has shown therapeutic effect in clinical studies in Sepsis [11-13] and Pulmonary inflammation [14].

One of the first studies showing the effect of APC in the central nervous system was published by Shibata et al [15]. In this study, they found that APC had a neuroprotective effect in the mouse stroke model and inflammation played a role in this effect. They showed a decrease in neutrophil accumulation and CD11b-positive leukocytes in the infarct area with APC application [15].

In spinal cord compression injury and ischemia/reperfusion injury models, it has been reported that APC application reduces motor neuron damage and this is accompanied by a decrease in inflammatory responses in the tissue [16, 17]. In our study published in 2007, we showed that APC protects from neuronal damage and reduces inflammatory responses (TNF  $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ) in endotoxin damage in the embryonic period in rats [18].

Multiple Sclerosis is a demyelinating and inflammatory disease of the central system. They showed that APC is effective in the experimental model of allergic encephalopathy, which is the animal model of this disease, and that this effect is mediated by suppression of T helper 1 cell responses and cytokine production [19]. The latest study suggesting that APC may have anti-inflammatory effects in the brain was performed in an animal model of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). In this study, it was shown that when APC was applied to microglial culture obtained from SOD-defective mice, microglial mutant SOD protein expression decreased by 40% 7 weeks after the onset of the disease [20]. Another important support for the anti-inflammatory effect of APC in the central nervous system is the demonstration that APC reduces inflammatory responses such as TNF- $\alpha$  in monocyte cells from the same origin with microglial cells [7]. Monocytes and microglial cells show a similar response to inflammation [21].

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### **Cell culture**

The N9 mouse microglial cell line used in the study was obtained from Dr Paola Ricciardi-Castagnoli (Cellular Pharmacology Center, Milan, Italy) [22]. N9 For cell culture, RPMI 1640 supplemented with 10% fetal bovine serum (Fetal Bovine Serum; FBS) (Biochrom AG, Germany), 100 U/ml penicillin (Biochrom AG, Germany), 100  $\mu$ g/ml streptomycin (Biochrom AG, Germany) culture medium (Biochrom AG, Germany) was used. Cells were seeded in 75 cm<sup>2</sup> culture flasks (Greiner, Germany) and passaged twice a week with 0.05% Trypsin/EDTA (Biochrom AG, Germany).



### **Quantitative PCR**

After the treatments, RNA was obtained with the Nucleospin RNA isolation kit. In summary, in this process, DNA and RNA were exposed by breaking the cell and nuclear membrane with lysis solution. Then, to take advantage of the adhesion of DNA and RNA to silica, the samples were passed through a column containing a silica membrane. It was then incubated with deoxyribonuclease enzyme to remove the DNA attached to the silica. Afterwards, washing was done with ethanol solutions and RNA was collected in distilled water after centrifugation. The purity and concentration of RNA were evaluated by spectrophotometric measurement. For the synthesis of complementary DNA (cDNA), 5 µg RNA, 50 pmol random hexamer, 100 µM dNTP mix, 10 units of MMLV-Reverse transcriptase enzyme were used. The cDNA was obtained by incubating the samples in a thermal cycler at 37°C for 1 hour. Then, real-time PCR was performed with specific primers for the housekeeping gene GAPDH and the mRNAs of the genes of interest (iNOS, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6). Expression changes were determined according to the  $\Delta\Delta C_t$  method using the  $C_t$  values obtained for each sample after the PCR reaction [23].

### **ELISA**

TNF and IL-1 $\beta$  protein levels were determined with conventional kits (Invitrogen) using the sandwich ELISA method, in accordance with the manufacturer's recommendations.

### **NF- $\kappa$ B Activation Assay**

In NF- $\kappa$ B activation experiments, first, the appropriate duration of LPS that activates NF- $\kappa$ B was determined. N9 cells were seeded in 75 cm<sup>2</sup> culture flasks and incubated for 0-6 hours at 1000 ng/ml concentration of LPS. In the next experiment, the effect of APC on NF- $\kappa$ B activation was examined. N9 cells were pre-incubated for 30 minutes at different doses of APC (0.1-10 µg/ml) and incubated for 30 minutes at a dose of 1000 ng/ml LPS. After incubation, cells were harvested by scraping and nuclear and cytosolic protein fractions were obtained according to the protocol of the FractionPREP Cell Fractionation Kit (Biovision Inc., USA). In the obtained nuclear fractions, the amount of NF- $\kappa$ B p65 transferred to the nucleus was determined by using the TransAM NF- $\kappa$ B (Active Motif, USA) kit.

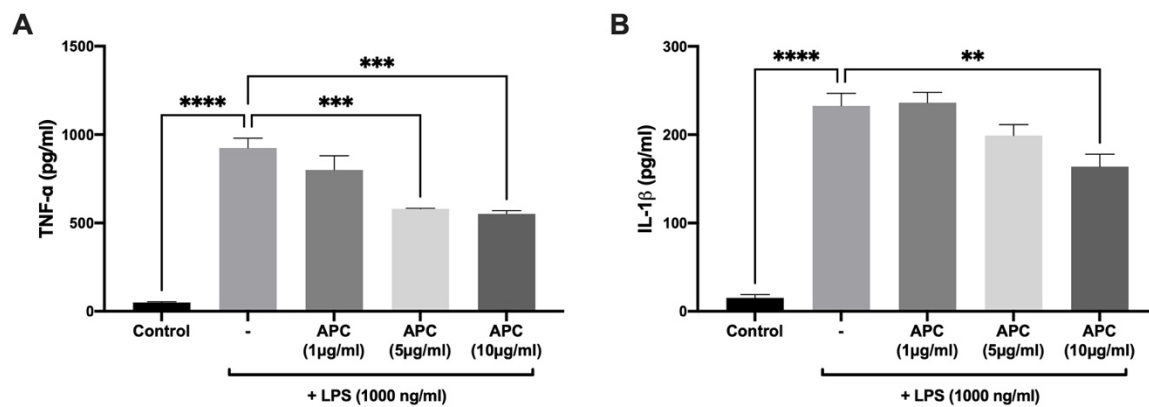
### **Statistical Analysis**

Statistical analysis of the research results was performed using GraphPad Prism version 9.0.2. Data are given in the form of mean  $\pm$  standard error. One Way ANOVA test was used for comparisons among groups. In all comparisons,  $p < 0.05$  was determined as significance level.

## **3. RESULTS**

In experiments with different doses and treatment durations of APC, it has been shown that APC reduces the release of proinflammatory cytokine secretion in N9 microglia (Figure 1A-

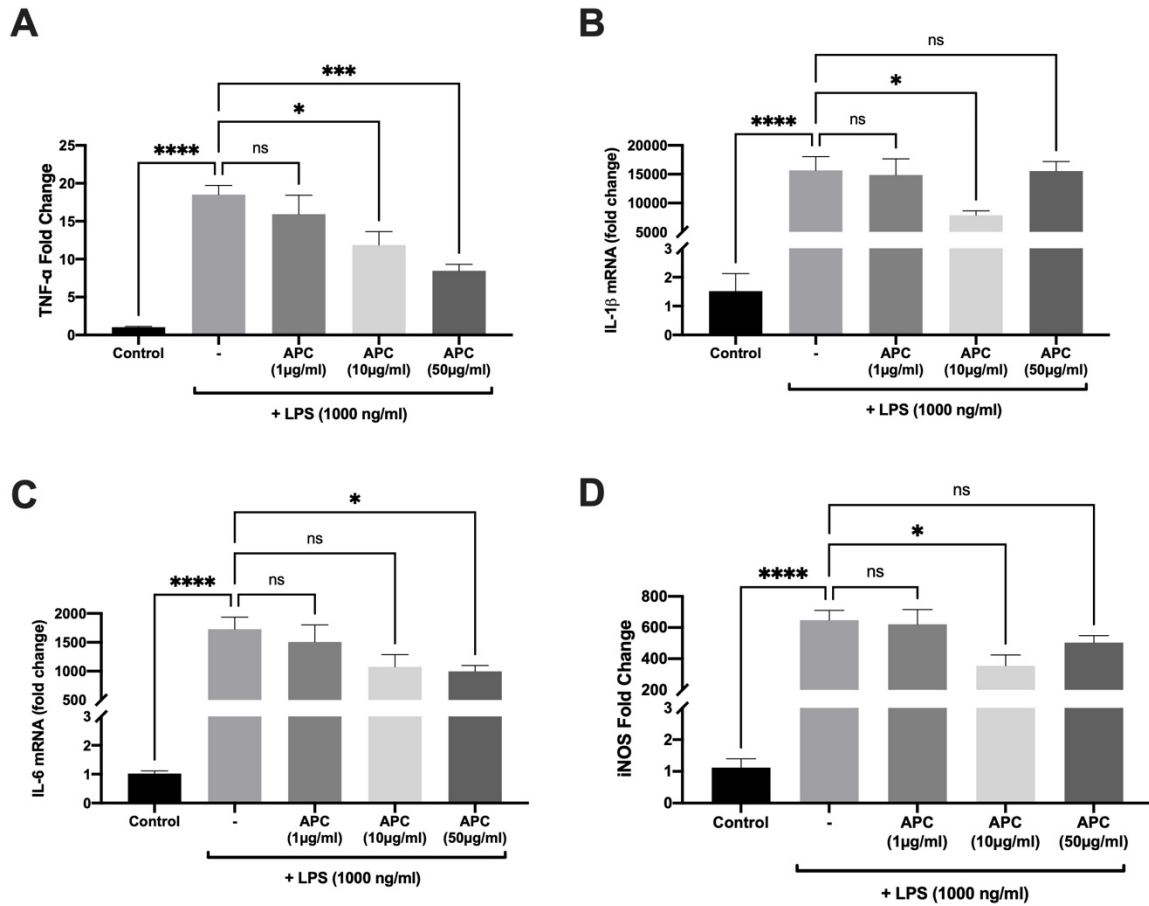
B).



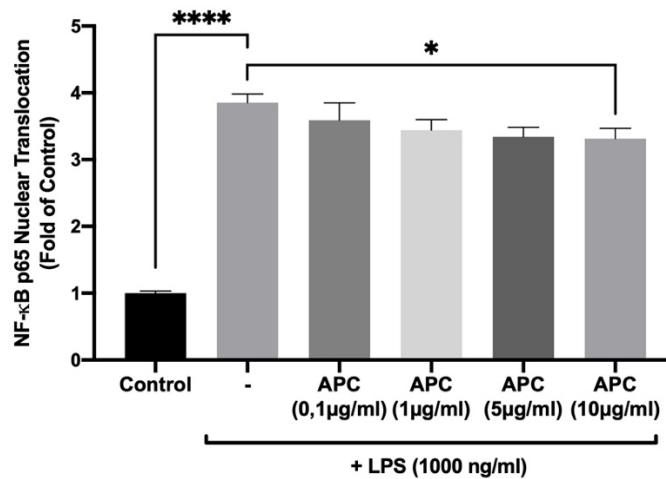
**Figure 1. Anti-inflammatory effects of APC in microglial inflammation.** A) When N9 cells are incubated with 5  $\mu$ g/ml and 10  $\mu$ g/ml APC for 24 hours, a significant decrease in TNF- $\alpha$  levels is observed. B) When N9 cells are incubated with APC for 48 hours, they reduce the amount of IL-1 $\beta$  released into the medium.

In experiments with different doses of APC, it has been shown that APC significantly reduces the mRNA levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6) and iNOS (Figure 2 A-D).

In NF- $\kappa$ B activation experiments, cells were incubated at a dose of 1000 ng/ml LPS between 30 minutes and 6 hours to determine the incubation time required with LPS. As a result of the analysis, it was determined that the NF- $\kappa$ B activation was statistically significant at the 30 and 60 minutes. The incubation time for the next experiments was determined as 30 min, which is the group with the highest NF- $\kappa$ B activation. After determining the appropriate time for LPS to activate NF- $\kappa$ B, they were pre-incubated for 30 minutes with different doses of APC (0.1-10  $\mu$ g/ml). Then LPS was added to the medium and incubated for another 30 min and then NF- $\kappa$ B activations were examined (Figure 3).



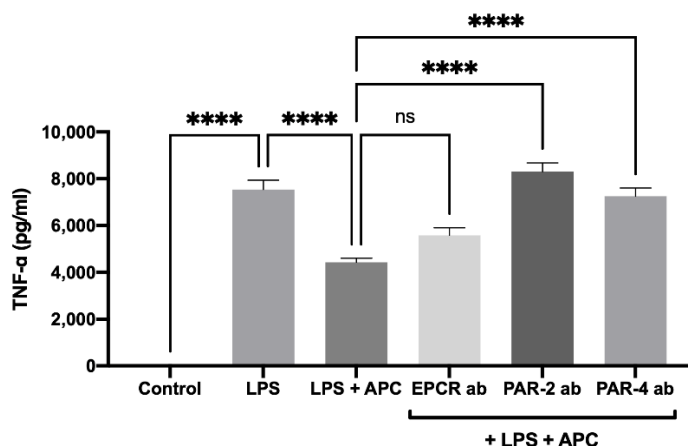
**Figure 2. Effects of APC on proinflammatory cytokines and iNOS mRNA levels.** APC significantly inhibits LPS induced upregulation of (A) TNF- $\alpha$ , (B) IL-1 $\beta$ , (C) IL-6, and (D) iNOS.



**Figure 3: Effect of APC on NF- $\kappa$ B activation.** APC does significantly suppress NF- $\kappa$ B activation ( $p > 0.05$ ).

To identify the receptors that mediate the anti-inflammatory effect of APC, receptor blockade was performed using antibodies specific for the extracellular domains of EPCR, PAR-2 and

PAR-4 expressed in N9 cells. The cell culture medium was then collected by incubating the cells with APC (30 minutes) and LPS (24 hours), respectively. TNF levels as an inflammation marker in the collected media were measured by ELISA method (Figure 4).



**Figure 4. Identification of the receptor mediating the anti-inflammatory effect of APC.** In N9 cells, of APC receptors, PAR-2 and PAR-4 mediate anti-inflammatory effects ( $p < 0.05$ ).

#### 4. DISCUSSION

In our study, the anti-inflammatory effects of APC in the mouse microglia cell line N9 were investigated for the first time. In our study, first, the anti-inflammatory effect of APC on microglia was examined by ELISA and PCR methods. Next, the role of NF- $\kappa$ B [24], which has been shown to affect APC, was examined. In addition, in our project, the receptor and signaling pathways mediating the anti-inflammatory effect of APC were determined.

The anti-inflammatory effects of APC on monocytes and macrophages have been shown in previous studies [25]. The formation of microglial cells from myeloid precursor cells suggests that similar effects may occur [26]). The anti-inflammatory effects of APC on microglial cells were demonstrated for the first time in our project. In our ELISA analyzes, we showed that APC reduced TNF- $\alpha$  in 24 hours and IL-1 $\beta$  in 48 hours. In addition, our PCR analyzes showed that APC significantly reduced IL-6 mRNA together with TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . In addition to proinflammatory cytokines, another proinflammatory enzyme, iNOS, was examined in the project and PCR analysis for iNOS expression showed that APC was significantly effective.

The effect of APC on NF- $\kappa$ B transcription factor activation in its anti-inflammatory mechanism of action was investigated. In many previous studies, it has been shown that APC reduces the expression of pro-inflammatory target genes by decreasing NF- $\kappa$ B activation [27-29]. In our experiments, we showed that 10  $\mu$ g/ml APC significantly reduced NF- $\kappa$ B activation.

APC acts through the EPCR and PAR1-4 (Proteinase-activated receptor 1-4) receptors. In 2003, Balcaitis et al. In a study by N9 cells, PAR-2 and PAR-4 expressions were shown [30]. Therefore, in the experiment, it was observed that EPCR, PAR-2 and PAR-4 receptors were

blocked with antibodies that bind to their extracellular regions, and APC showed anti-inflammatory effect when incubated with APC at the time and dose, it was only effective on PAR-2 and PAR-4. This effect may differ according to APC dose, duration, and cell type [31, 32]. In the study conducted by Zhong et al., in a study using neuroblastoma cell line, it was shown that APC acts on PAR-1 and PAR-3 [20].

## 5. REFERENCES

1. Jackson, C., et al., *New therapeutic applications for the anticoagulant, activated protein C*. Expert Opin Biol Ther, 2008. **8**(8): p. 1109-22.
2. Fukudome, K. and C.T. Esmon, *Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor*. J Biol Chem, 1994. **269**(42): p. 26486-91.
3. Baker, W.F., Jr. and R.L. Bick, *Treatment of hereditary and acquired thrombophilic disorders*. Semin Thromb Hemost, 1999. **25**(4): p. 387-406.
4. Joyce, D.E., et al., *Gene expression profile of antithrombotic protein c defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis*. J Biol Chem, 2001. **276**(14): p. 11199-203.
5. Mosnier, L.O. and J.H. Griffin, *Inhibition of staurosporine-induced apoptosis of endothelial cells by activated protein C requires protease-activated receptor-1 and endothelial cell protein C receptor*. Biochem J, 2003. **373**(Pt 1): p. 65-70.
6. White, B., et al., *Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of nuclear factor kappaB (NF-kappaB) and tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) production in the THP-1 monocytic cell line*. Br J Haematol, 2000. **110**(1): p. 130-4.
7. Yuksel, M., et al., *Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by inhibiting activation of both nuclear factor-kappa B and activator protein-1 in human monocytes*. Thromb Haemost, 2002. **88**(2): p. 267-73.
8. Jackson, C.J., et al., *Activated protein C prevents inflammation yet stimulates angiogenesis to promote cutaneous wound healing*. Wound Repair Regen, 2005. **13**(3): p. 284-94.
9. Kotanidou, A., et al., *Inhaled activated protein C attenuates lung injury induced by aerosolized endotoxin in mice*. Vascul Pharmacol, 2006. **45**(2): p. 134-40.
10. Uchiba, M., et al., *Activated protein C induces endothelial cell proliferation by mitogen-activated protein kinase activation in vitro and angiogenesis in vivo*. Circ Res, 2004. **95**(1): p. 34-41.
11. Bernard, G.R., et al., *Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis*. Chest, 2004. **125**(6): p. 2206-16.
12. Bernard, G.R., et al., *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis*. N Engl J Med, 2001. **344**(10): p. 699-709.
13. Marti-Carvajal, A.J., et al., *Human recombinant activated protein C for severe sepsis*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(3): p. CD004388.
14. Nick, J.A., et al., *Recombinant human activated protein C reduces human endotoxin-induced pulmonary inflammation via inhibition of neutrophil chemotaxis*. Blood, 2004. **104**(13): p. 3878-85.

15. Shibata, M., et al., *Anti-inflammatory, antithrombotic, and neuroprotective effects of activated protein C in a murine model of focal ischemic stroke*. *Circulation*, 2001. **103**(13): p. 1799-805.
16. Taoka, Y., et al., *Activated protein C reduces the severity of compression-induced spinal cord injury in rats by inhibiting activation of leukocytes*. *J Neurosci*, 1998. **18**(4): p. 1393-8.
17. Hirose, K., et al., *Activated protein C reduces the ischemia/reperfusion-induced spinal cord injury in rats by inhibiting neutrophil activation*. *Ann Surg*, 2000. **232**(2): p. 272-80.
18. Yesilirmak, D.C., et al., *Activated protein C reduces endotoxin-induced white matter injury in the developing rat brain*. *Brain Res*, 2007. **1164**: p. 14-23.
19. Han, M.H., et al., *Proteomic analysis of active multiple sclerosis lesions reveals therapeutic targets*. *Nature*, 2008. **451**(7182): p. 1076-81.
20. Zhong, Z., et al., *Activated protein C therapy slows ALS-like disease in mice by transcriptionally inhibiting SOD1 in motor neurons and microglia cells*. *J Clin Invest*, 2009. **119**(11): p. 3437-49.
21. Genc, S., et al., *Interferon gamma and lipopolysaccharide upregulate TNF-related apoptosis-inducing ligand expression in murine microglia*. *Immunol Lett*, 2003. **85**(3): p. 271-4.
22. Righi, M., et al., *Monokine production by microglial cell clones*. *Eur J Immunol*, 1989. **19**(8): p. 1443-8.
23. Schmittgen, T.D. and K.J. Livak, *Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method*. *Nat Protoc*, 2008. **3**(6): p. 1101-8.
24. Esmon, C.T., *Role of coagulation inhibitors in inflammation*. *Thromb Haemost*, 2001. **86**(1): p. 51-6.
25. Griffin, J.H., B.V. Zlokovic, and L.O. Mosnier, *Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways*. *Int J Hematol*, 2012. **95**(4): p. 333-45.
26. Ransohoff, R.M. and V.H. Perry, *Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses*. *Annu Rev Immunol*, 2009. **27**: p. 119-45.
27. Babu, B.I., et al., *Recombinant human activated protein C (Xigris) attenuates murine cerulein-induced acute pancreatitis via regulation of nuclear factor kappaB and apoptotic pathways*. *Pancreas*, 2012. **41**(4): p. 619-28.
28. Seol, J.W., et al., *Activated protein C inhibits bisphosphonate-induced endothelial cell death via the endothelial protein C receptor and nuclear factor-kappaB pathways*. *Int J Mol Med*, 2011. **27**(6): p. 835-40.
29. Toltl, L.J., R.C. Austin, and P.C. Liaw, *Activated protein C modulates inflammation, apoptosis and tissue factor procoagulant activity by regulating endoplasmic reticulum calcium depletion in blood monocytes*. *J Thromb Haemost*, 2011. **9**(3): p. 582-92.
30. Balcaitis, S., et al., *Expression of proteinase-activated receptors in mouse microglial cells*. *Neuroreport*, 2003. **14**(18): p. 2373-7.
31. Kyriazis, I., et al., *The multiple layers of signaling selectivity at protease-activated receptors*. *Curr Pharm Des*, 2012. **18**(2): p. 161-74.
32. Weiler, H., *Multiple receptor-mediated functions of activated protein C*. *Hamostaseologie*, 2011. **31**(3): p. 185-95.







**THE EFFECTS OF STEM CELLS IN NEURAL REGENERATION**

**Rashad RASULOV MD; Ph.D**

**ABSTRACT**

The application of stem cells to treat neurological diseases in vivo and in vitro and the use of these cells in neurological cell transplantation is a wide research area in the last decade. Handling the immortality and differentiation ability of stem cells, researchers apply the stem cells for learning the molecular mechanism of neurological diseases and in vitro target therapy. This review aims to supply a wide exploration of recent literature in the area of neuroregeneration with the use of stem cells as in vitro and in vivo, also in clinic researches.

The differentiation ability of stem cells into neuronal subtypes not only creates conditions for the cellular transplantology treatments, but also maintain the innovative effects of analysing the underlying biomolecular mechanisms through the basis of in vitro co-culture cell based models. Numerous disorders of the central and peripheral nervous system stretching from neurodegeneration to trauma result with losing of neuronal connections. This information gives an importance to understand and research the reason and mechanisms of neuronal degeneration. There are so many academic and clinical researches about the use of stem cells in neural treatment. During some of these researches, there were used pluripotent stem cells, as embryonic stem (ES) cells, while in alternative researches the multipotent stem cells, such as mesenchymal or dental pulp stem cells were used. The recently discovered induced pluripotent stem cells (iPSCs) were also used in the research and treatment of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson Disease or amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In this review, we explain the molecular pathogenesis mechanisms and clinical utilization of stem cells in neural cell replacement therapy used in recent literature.

Keywords: Stem cells, regeneration, neural degeneration, MSC, ESC.

**THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID 19**

**Mina Pencheva<sup>1</sup>**

**Sylvia Genova<sup>2</sup>**

**Marina Tomova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Medical physics and Biophysics, Faculty of Pharmacy, Medical University Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

<sup>2</sup> Department of General and Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

**Abstract**

Virus infection with COVID-19 led to an increase in patients with viral pneumonia. Adult patients are severely affected. However, the number of middle-aged patients is also significant. COVID-19 is associated with an increased risk of hypercoagulability and venous thromboembolism. Normally, endothelial cells are involved in anticoagulants. They are actively involved in ensuring normal blood pressure, regulate inflammatory processes and ensure the movement of small molecules and immune cells as they leave the bloodstream.

**The aim** of the study is to monitor the effect of COVID-19 on the wall of blood vessels.

**Materials and methods:** 10 autopsies were performed on deceased patients with Covid19. The organs were examined macro and microscopically. Hematoxylin-eosin staining was used.

**Results:** In all people who died from the viral desquamative pneumonia at different stages, fibrin thrombi were found in medium-sized vessels of the pulmonary artery. Four cases were found with generalized vascular thrombosis and SARS-Cov2. Four other cases have thrombosis in basilar cerebral vessels and cerebral infarction. Pulmonary thromboembolism developed in two patients. Two other patients were observed with left coronary artery thrombosis and acute myocardial infarction. Only one case was found with left femoral artery thrombosis with femoro-popliteal bypass on the left limb and thrombotic infarction on the right kidney.

**Conclusion:** The autopsy findings are for severe pathogenesis affecting many and various functions of the organs examined. The virus causes multi-organ dysregulation, causing coagulation changes which lead to thromboembolic events in blood vessels (arteries and veins).

**Keywords:** SARS-Cov2 · Autopsy · Thrombosis ·

**TIP EĞİTİMİNDE TELEPATOLOJİ EŞLİĞİNDE OLGU BAZLI ÖĞRENME  
DENEYİMİ**

CASE BASED LEARNING WITH TELEPATHOLOGY IN UNDERGRADUATE  
MEDICAL EDUCATION

**Sibel ŞENSU**

Dr. Öğr. Üyesi, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
0000-0002-4607-780X

**Yeşim GÜRBÜZ**

Prof. Dr. Yeşim Gürbüz, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
0000-0002-4278-8241

**Lora ATEŞ**

Dr. Öğr. Üyesi, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
0000-0003-2836-5231

**Nusret ERDOĞAN**

Prof. Dr. Nusret Erdoğan, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
0000-0002-0333-8600

**ÖZET**

Olgu bazlı öğrenme yeni edinilmiş bir bilginin uygulanarak ve tartışılarak daha etkin şekilde öğrenilmesini sağlayan bir eğitim yöntemidir. Bu yolla öğrenciler didaktik bir dersi pasif şekilde dinlemek yerine bilgiyi kullanabilecekleri aktif bir öğrenme süreci yaşarlar. Çeşitli çalışmalarda tıp fakültelerinde patoloji eğitiminde, olgunun klinik eşliğinde değerlendirilmesinin öğrencinin olguyu bütüncül şekilde görmesi ve kavraması üzerindeki yararı gösterilmiştir. Ayrıca, olgu bazlı inceleme yapıldığında, öğrenciler patolojinin tıbbi karar alma mekanizmalarındaki yerini ve önemini de daha iyi anlamaktadırlar.

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesinde patoloji mikroskopi eğitimleri dijital slaytlar eşliğinde yapılmakta olup her olgu klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları eşliğinde incelenmektedir. COVID 19 pandemisi sırasında, telepatoloji tıp eğitimine entegre edilerek, Tıp 2 ve 3. sınıf öğrencilerinin dijital patoloji mikroskopi eğitimleri senkron çevrimiçi şekilde uzaktan gerçekleştirilmiştir. 2020-2021 akademik yılında olgulardan bazılarını öğrencilerin hazırlayarak sunması istenmiş ve uygulanan bu yöntemin öğrenme sürecine çeşitli katkıları olduğu gözlenmiştir. Akademik yıl sonunda bir anket eşliğinde 3. sınıf öğrencilerinden geri bildirim alınmış olup öğrencilerin %74'ü aldıkları patoloji eğitiminden çok memnun olduklarını ve %76'sı olgu bazlı çalışmalardan çok yararlandığını belirtmiştir. Olguların öğrenciler tarafından hazırlanması ve sunulması da oldukça (%75) yararlı bulunmuştur.

Olgu bazlı ve öğrencinin aktif katıldığı eğitim, öğrencinin sorumluluk alarak ve hazırlanarak derse katılması sayesinde öğrenmesini artırmaktadır; Öğrenci, olguyu bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmeyi öğrenmektedir; Sunum yapma ve medikal terminolojiyi kullanma deneyimi ile özgüveni artmaktadır; Dersin interaktif seyri sayesinde derse ilgisi daha fazladır; Öğrenciler bazı olgulara gruplar halinde hazırlanmakta ve ekip çalışmasını deneyimlemektedirler; Akran eğitimi yapmaktadırlar; Dijital ve web bazlı teknolojiden yararlanmakta ve bu konuda daha fazla deneyim kazanmaktadırlar.

Bu sunumda, COVID 19 pandemisi sırasında tıp fakültemizde patoloji eğitiminde pratik uygulamalarda kullandığımız uzaktan eğitim ve telepatoloji teknolojisi ile buna eklenen olgu bazlı eğitim deneyimimiz paylaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Olgu Bazlı Öğrenme, Telepatoloji, Tıp Eğitimi, Dijital Patoloji

## **ABSTRACT**

Case-based learning is an educational method that enables to learn more effectively by applying and discussing newly acquired knowledge. In this way, students experience an active learning process where they can use information instead of passively listening to a didactic lecture. Various studies have shown the benefit of evaluating the case with clinical accompaniment in pathology education in medical faculties on the student's holistic view and comprehension of the case. In addition, when case-based analysis is performed, students better understand the place and importance of pathology in medical decision-making mechanisms.

Pathology microscopy trainings are carried out with digital slides in Istinye University Faculty of Medicine, and each case is examined with clinical, radiological and laboratory findings. During the COVID 19 pandemic, telepathology was integrated into medical education, and digital pathology microscopy training of 2nd and 3rd year medical students was carried out remotely in a synchronous online manner. In the 2020-2021 academic year, students were asked to prepare and present some of the cases, and it was observed that this method had various contributions to the learning process. In the survey conducted with 3rd year students at the end of the academic year, 74% of the students stated that they were very satisfied with the pathology education they received and 76% of them stated that they benefited greatly from case-based studies. The preparation and presentation of the cases by the students was also found very useful (75%).

Case-based and active education by the student increases the student's learning by taking responsibility and participating in the lesson; The student learns to evaluate the phenomenon with a holistic approach; Confidence increases with experience in making presentations and using medical terminology; Participates actively throughout the lesson and is more interested in the lesson; Students prepare for some cases in groups and experience teamwork; They do peer education; They benefit from digital and web-based technology and gain more experience.

In this presentation, our distance education, telepathology and case-based education experience in pathology microscopy practices during COVID 19 pandemic is shared.

**Keywords:** Case Based Learning, Telepathology, Medical Education, Digital Pathology

**ALZHEIMER XƏSTƏLİYİNİN EKSPERIMENTAL MODELİNDƏ İDRAK  
FUNKSIYALARININ POZULMASI VƏ BƏRPASI.**

DISTURBANCE AND REHABILITATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN AN  
EXPERIMENTAL MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE.

**Elmira PƏNAHOVA**

AMEA-nın Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Iduz HƏŞİMOVA**

AMEA-nın Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Kəmalə CAVADOVA**

AMEA-nın Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Arzu ALLAHVERDIYEVA**

AMEA-nın Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Xuraman MIRYUSIFOVA**

AMEA-nın Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

Hazırkı ikitərəfli bulbektomiya yolu ilə yaradılmış Alzheimer xəstəliyinin (AX) eksperimental modeli üzərində amigdalanın "amigdala - görmə sistemi - qoxu sistemi" neyron qrupundakı funksiyasının öyrənilməsinə həsr edilmişdir. Amiqdalanın idrak funksiyalarının pozulmasında, eləcə də Morris su labirentində məkan yaddaşının və davranışının bərpası mexanizmlərində rolu aşkar edilmişdir.

Tədqiqatın məqsədi sarıkökün (*Curcuma Longa*) davranış və beyin strukturlarındakı nörogenezində, AX-də reabilitasiya proseslərində rolunu tədqiq etmək, həmçinin qocalma və Alzheimer xəstəliyi ilə əlaqəli zəfəran neyroproteksiyasını araşdırmaqdır.

Elektrofizyoloji təcrübələrdə ilk dəfə amiqdalanın görmə sisteminin qavrama funksiyasına tənzimləyici təsir göstərdiyini göstərdik. Bizim tərəfdən ilk dəfə olaraq göstərilmişdir ki, amiqdala görüntü ilə bağlı davranışların tənzimlənməsində iştirak edir və vizual görüntünün identifikasiyası və ayrışdırılmasını həyata keçirir. Müəyyən edilmişdir ki, amiqdala parvo- və maqnosellülər yollarla görmə sisteminin strukturlarına çox istiqamətli təsir göstərir. Əldə olunan etibarlı məlumatlar bu yolların "müstəqilliyi" və "paralelliyi" haqqında mövcud fikirləri yenidən nəzərdən keçirmək və görmə qavrayışını başa düşmək üçün yeni bir yanaşma üçün bir şərtidir. Bu yollar bir-birinə ziddir və qarşılıqlıdır (E. Pənahova). , 3-FENS, 2002, Paris) AX-də zəifləmiş yaddaşının bərpası ilə əlaqədar əldə edilən nəticələr, "amiqdala - qoxu sistemi - görmə" sinir şəbəkəsindəki əlaqələrin yenidən qurulması və nörogenezinin bir ifadəsi olduğunu göstərir. Məkan yaddaşının və davranışının pozulması, qoxu neyronlarının

məhv olması səbəbindən meydana gəlir. Ooxu sistemi ilə amigdala arasındakı əlaqənin pozulması, amigdala ilə görmə sistemi arasındakı əlaqələrin sonrakı qarşılıqlı inkişafı üçün bir şərt ola bilər. Sarıkökün təsiri ilə amigdala, zəif yaddaş olan heyvanlarda idrak funksiyalarının bərpasında iştirak etməsi qənaətinə gəlinir. Ondakı neyrogenезin varlığı (hipokampda olduğu kimi) çoxsaylı ədəbiyyat məlumatları ilə sübut olunur.

**Açar sözlər:** görmə sistemi, amigdala, Alzheimer xəstəliyi, sarıkök, davranış, yaddaş.

## ABSTRACT

Our research was dedicated to the study of the amygdala function in the neural cluster "amygdala -visual system - olfactory system" when creating an experimental model of AD through the bilateral bulbectomy. The role of amygdala in disturbance, as well as in the recovery mechanisms of spatial memory and behavior in the Morris water maze, was revealed.

The aim of our investigation was to study the Curcuma (Turmeric) role in the behavior, brain structures neurogenesis, AD rehabilitation and Saffron neuroprotection in relation to aging and Alzheimer's disease.

We showed it for the first time in electrophysiological experiments that Amygdala has a regulatory effect on the perceptive function of the Visual System. Amygdala takes part in the regulation of visually controlled behavior and carries out the identification and discrimination of the visual image. It has been established that amygdalar multidirectional effect on the Visual System structures along the parvo- and magnocellular pathways are reconsidered. Reliable data obtained are a prerequisite for revising existing views of "independence" and "parallelism" of these pathways and is a new approach to understanding visual perception. These pathways are opposite and reciprocal to each other (Panakhova E., 3-th FENS, 2002, Paris. The results obtained indicate that, apparently, there was an expression of neurogenesis in the amygdala complex and a rearrangement of connections in the amygdala - olfactory-sight neural network. Impaired spatial memory and behavior is due to the destruction of olfactory neurons. The destruction of the connection between the olfactory system and the amygdala could serve as a prerequisite for the subsequent reciprocal strengthening of contacts between the amygdala and the visual system. The amygdala may be involved in the restoration of cognitive functions in experimental animals, the existence of which neurogenesis is evidenced by numerous literature data.

**Keywords:** visual system, amygdala, Alzheimer's disease, turmeric, behavior, memory

**AMIQDALYAR EPILEPSIYA MODELİNDƏ TORLU QIŞA VƏ GÖRMƏ  
QABIĞINDA İKTAL VƏ INTERİKTAL SPAYKLARIN REGISTRASIYASI  
STUDY OF ICTAL AND INTERICTAL DISCHARGES IN THE VISUAL CORTEX AND  
RETINA IN THE AMYGDALAR EPILEPSY EXPERIMENTAL MODEL**

**Arzu ALLAHVERDIYEVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Ulduz HƏŞİMOVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Elmira PƏNAHOVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Xuraman MIRYUSİFOVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

**Nigar HÜSEYNOVA**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu

Eksperimentlərdə neyrodegenerativ xəstəliklərin modeli yaradılmışdır (epilepsiya, parkinson və alsgeymer xəstəlikləri). Hazırki, tədqiqatlarda amiqdalyar epilepsiyanın modeli tədqiq edilmişdir. Beləliklə əldə olunan nəticələr sübut edir ki, amiqdalanın bazolateral nüvəsi ilə ilkin görmə qabığı arasında birbaşa əlaqə var (17- ci sahə). Bunu epileptik spaykların əmələ gəlməsi sübut edir ( iktal və interiktal). Görmə qabığında epileptik spayklar əmələ gəldikdən sonra torlu qişada anjloji (iktal və interiktal) sapayklar müşahidə edilir.

Eksperimentlər boz şinşila növlü 2,7-3,0 kq dovşanlar üzərində aparılıb. Görmə analizatorunun sturukturlarına görmə qabığına, dördtəpəlinin yuxarı qabarlarına nixrom elektrodlar yerləşdirilib. Amiqdalada penisilinin aplikasiyası xemod vasitəsi ilə həyata keçirilir. Potensialları qeyd etmək üçün torlu qişaya linza qoyulur. Gözün torlu qişasının stimulyasiyası gözdən 25-30 sm aralı yerləşən fotostimulyator (1,4 Coul və 150 mks) vasitəsilə aparılır.

Amiqdalaya penisilin məhlulu vurulduqdan sonra torlu qişadanın (ERQ) və görmə qabığının (GQ) yaradılmış potensiallarında ciddi dəyişikliklər yaranır. Kiliniki nöqtəyi nəzərdən amiqdalada yüksək həyəcan ocağının yaranması qıcolma aktivliyinin başlanması, xırda əsmə və ağır nəfəsalma ilə müşaiət olunur. Elektroqrafik nöqtəyi nəzərdən epileptik aktivlik nəinki GQ, hətta ERQ-da da qeyd olunur. Epileptik aktivliyin xarakterik göstəricisi olan interiktal spaykalar ilk növbədə GQ-da yaranaraq 10-12 ms sonra torlu qişaya keçir. Qeyd etmək lazımdır ki, amiqdalaya penisilinin yeridilməsindən sonra GQ-da və torlu qişada yaradılmış potensiallarda yüngülləşmə şəkilində dəyişikliklər əmələ gəlir. Görmə mərkəzlərinə informasiyanın çatdırılmasında iştirak etməyən "c"-dalğasının amplitud parametrlərinin kəskin yüksəlməsi ən mühüm fakt kimi qeyd olunur. Alınmış nəticələri yekunlaşdıraraq iddia etmək olar ki, amiqdalada olan penisillin ocağı görmə sisteminin mərkəzi (qabıq) və periferik (torlu qişa) şöbələrinə oyardıcı təsir göstərir.



**Açar sözlər:** Torlu qışa, Görmə qabığı, Epilepsiya, Yaradılmış potensiallar, İktal və İnterektal

**ABSTRACT**

Experiments have created models of neurodegenerative diseases (Epilepsy, Parkinson's and Alzheimer's disease). This study is provided by the amygdalin epilepsy model. Thus, the results obtained are proof direct connections basolateral amygdala with the primary zone of the visual cortex (17th field). This is evidenced by the onset of epileptic discharges (ictal and interictal). First epileptic spikes appeared in visual cortex then similar spikes (ictal and interictal) observed in the retina.

The experiments were carried out on chinchilla rabbits weighing 2.7-3 kg. Implantation of electrodes for recording evoked potentials visual cortex, Colliculus superior and retina. Also, chemodes were carried out on animals anesthetized with sodium etamino and sodium. Electroretinogram was recorded using contact lenses made of plexiglass and filled with saline. Stimulation is carried out from the FS-2 photostimulator at a distance of 25-30 cm from the eyes of the animals (1,4C, 150 mk/s).

After the introduction of penicillin into the amygdala in evoked potentials of the retina and visual cortex major changes appear. From a clinical point of view in the amygdala it is accompanied by a high level of excitement in the amygdala, the onset of convulsive activity, shortness of breath and heavy breathing. From an electrographic point of view, epileptic activity is recorded not only in the cerebral cortex and even on an electroretinogram. Interictal adhesions, an indicator of epileptic activity, arise first in the visual cortex then after 10-12 ms visible in retina. There is a sharp increase in the amplitude parameters of the C-wave, which does not participate in the transmission of information to the centers of vision. From the results obtained, we can say that epileptic foci caused by penicillin in the amygdala have a stimulating effect on the central and peripheral parts of the visual system.

**Keywords:** Visual Cortex, Retina, Epileptic, Evoked Potentials, Ictal and Interictal

## UMUT-UMUTSUZLUK

**Prof. Dr. Nezihe BULUT UĞURLU**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

ORCID ID 0000-0003-2860-1169

**Dr.Öğr. Üyesi. Fatma BİRGİLİ**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

ORCID ID 0000-0003-0942-2122

Türk Dil Kurumu, *umut* sözcüğünü "Ummaktan doğan güven duygusu, ümit" veya "Bu duyguyu veren kimse veya şey" olarak tanımlamaktadır. *Umut*, bireyin geleceğe ilişkin, kendi yaşamında gerçekleşmesin istediği bir olay ya da olgu ile ilgili olumlu beklentilerini, dileklerini ve isteklerini ifade etmek için kullanılmaktadır. Umut, bireyin yaşamını daha olumlu algılayarak, kendi gelişimini destekleyici davranışlara yönelerek, yaşamını değiştirebilmesini, geliştirebilmesini sağlayan itici bir güçtür (Tarhan, Bacanlı, 2015).

Umut düzeyinin yüksekliği, sağlığın iyiliği ve tam fonksiyonda bulunmanın göstergesi iken, düşüklüğü kişisel üzüntü ve sıkıntıların göstergesi olarak yorumlanır. Umut düzeyi yüksek kişiler daha fazla yaşam amacına sahiptirler ve bu amaçlara ulaşmak için daha fazla strateji üretebilirler (Smith, 1983). Ayrıca kendilerine güvenli, canlı, enerjik, istekli ve zorluklarla başa çıkabilecek güçtedirler, önemli bir zorlukla karşılaşınca başarısızlıktan çok amacı takip etmeye odaklanır, uyum sağlayıcı başa çıkma stratejilerine güvenirlere. Umudun en önemli özelliği bireye yaşantısında değişiklikler yapabileceğine yönelik güven kazandırmasıdır (Dağlı, 2020; Aslan, Sekmen, Kömürcü, Özet, 2017).

Umut, birçok insanın insanlığın evriminden bu yana anlamakta zorlandığı ve günlük yaşamların içinde uygulamak için mücadele ettiği bir kavramdır. Psikologlar umudu dinamik bir bilişsel motivasyon sistemi olarak tanımlar; yani bilgi edinildikten sonra duygular hissedilir. Umut yoluyla, bir kişi hedefler belirleyebilir ve bu hedeflere ulaşmaya doğru hareket edebilir- spor, iş, akademisyenler, ilişkiler veya kişisel tutkular da dâhil olmak üzere yaşamın herhangi bir yönüne uygulanabilecek hedefler. Umut sahibi olmak, bireyin bir şeye arzusu olduğu anlamına gelir ve en azından bu arzunun gerçekleşme olasılığına inanır. Umudun temel tanımını zamanla çok az değiştirmiştir (Artıran, Şeker, 2020).

Araştırmacılar, umudu seküler anlamda dilek ve arzulardan ayırt ederek umudun aşağıdaki dört koşulu karşılması gerektiğini de iddia eder:

- umut iyi bir şey için olmalı;
- umudun nesnesi gelecekte olmalıdır;
- umudun nesnesi talep kâr bir şey olmalı ve elde edilmesi kolay olmamalıdır;
- umudun nesnesi ulaşılabilir olmalıdır

Umudun çok boyutlu doğasını yansıtan ve bağımsız olarak ya da birbirleriyle bağlantılı olarak çalışabilen altı boyut tanımlamışlardır. Altı boyut şunlardır:

- Duyuşsal boyut, umut süreci ile duygu ve hislerle ilgilidir. Kişinin arzulanan sonuca veya hedefe çekilme duygularını, sonuç hakkında hem güven hem de belirsizlik duygularını ve kişinin iyiliği için umut nesnesinin kişisel önemi duygusunu kapsar.
- Bilişsel boyut, çok çeşitli düşünme süreçlerini ve bilişsel stratejileri kap-sar, örneğin, umut nesnesinin tanımlanması, hedefe ulaşma olasılığının değerlendirilmesi, hem iç hem de dış umudun ayrımı, umut engelleyici faktörlerden teşvik edici faktörler ve hayal gücünün kullanılmasıdır.
- Davranışsal boyut psikolojik, fiziksel, sosyal ve spiritüel eylemleri içerir, yani istenen hedefe ulaşmayı amaçlayan özel davranışsal faaliyetlerdir. Bağlılık boyutu, bireyin kişiler arası ilişkileri ve doğal ya da spiritüel dünyayla bağlantıları ile ilgilidir. İlişki, yakınlık ve karşılıklılık duygusu içerir.
- Geçici boyut, bireyin umut süreci ile alakalı olan zaman deneyimiyle ilgilidir. Umudun genellikle geleceğe yönelik olsa da geçmişini de (umutların yerine getirilmesi olasılığına cesaret ve inanç sağlayan olumlu anılar biçiminde) ve gelecekteki hedef ve arzulara zemin hazırlayan bugüne de içerebilir.
- Bağlamsal boyut, umut nesnelerinin belirli bir bağlam içinde ayarlanması ve etkinleştirilmesi üzerine kuruludur. Bağlamsal boyut, bir kişinin umudunun bir parçası olan yaşam koşullarına ve durumlarına odaklanır; örneğin, yaş, bireyin gelişim dönemi ve ihtiyaçlar hiyerarşisi.

İtalyan psikiyatrist Arieti bir insanı anlayabilmek için; insanın kendisi hakkındaki algıları, özsaygısı, kimliği, kendini tanımlaması, umudu ve geleceğe yönelik amaçları konusunda bilgi sahibi olunması gerektiğini ileri sürmüştür.

*Umutsuzluk*, geleceğe dair beklentilerimizin olumsuz yönde olduğu duygusal durumdur. Geleceğin kötü olacağını sandığımız, iyi şeyler “ummadığımız” hissidir. Umut, başarı ve olumlu yaşantılara ilişkin düşünce ve duygulara, umutsuzluk ise tam tersi başarısızlık ve olumsuz duygulara karşılık gelmektedir. Hastalıklar bireyin denge ve uyumuna zarar vererek bireylerin geleceğe ilişkin umut ve beklentilerini etkileyebilmektedir. Bireyi umutsuzluğa iten faktörler otonomi, özsaygı, bağımsızlık, güç ve algılarına olan tehditler, fizyolojik durumda ve işlevsel yeteneklerde bozulmalar, sosyal destek yetersizliği, sorunları çözememe, geçmişte yaşanan olumsuz deneyimler, beden imajında bozulma ve tedavi ile ilgili yaşanan sorunlardır (Bahar, 2008).

Yıllar içinde yapılan araştırmalar umutsuzluk ya da umudun olmayışının kişinin sağlığı ve iyilik hali (well-being) üzerinde ciddi bazen de zarar verici etkilerinin olabileceğini göstermiştir tarafından bir hemşirelik tanısı olarak onaylanmış ve ‘bireyin sınırlı ya da hiç alternatif göremediği veya kişisel seçenekler bulamadığı ve kendi yararı için enerji sarf edemediği bir durum olarak tanımlanmıştır. Hemşireler Derneği (American Nurses Association ANA) (1998) güçsüzlük ve çaresizlik ile birlikte umutsuzluğu da hemşirelik olgusu olarak belirlemiştir (Ağır Mert, 2017).

Umutsuzluk, hastaların tedaviye uyumlarını, çaba göstermelerini, motivasyonlarını, bas etmelerini etkilemesi ve bir depresyon belirtisi olması açısından, hemşirelik bakımı için önemli konulardan birisidir. Hemşire umutsuzluk yasayan bireye bakım verirken hastanın özelliklerini, kişisel niteliklerini, içsel kaynaklarını, dışsal kaynaklarını ve ümit kaynaklarını tanımlamalı ve girişimleri bunlara göre planlamalıdır. Problemin farkında olarak hissedilen gerçekçi bir umut, hastanın var olan sorunlarıyla etkin bas etmesinde önemli bir faktördür. Hemşireler umutsuzluk yasayan bireylerin bu durumlarıyla baş etmeleri için, profesyonel yardımda bulunabilmelidirler. Loscalzo (1996) çalışmasında kontrol duygusu ve umudun artırılmasının hastanın baş etme becerilerini artırdığını belirtmiştir.

Geleceğe ilişkin olumsuz beklentiler olarak tanımlanan umutsuzluk depresyonla yakından ilişkilidir. Öz kıyım niyeti ile depresyon arasındaki bağlantıda umutsuzluk kritik bir rol oynamaktadır. Umutsuzluğu olumlu olarak etkileyen faktörlerden en önemlilerinden birisi ise sosyal destektir. Bireylerin yaşamlarındaki hedeflerine ulaşma gücüne güvenmeleri umutlu olmaları ile mümkün olmaktadır. Destek ve umut, bireyin olumlu yaşam enerjisine katkıda bulunmaktadır. Kanser hastaları ile yapılan bir çalışmada umut tedavinin en güçlü olumlu göstergesi olarak bulunmuştur (Dilbaz, Seber, 1993).

### **Kronik Hastalığı Olan Bireylerde Umutsuzluk**

Kronik hastalığı olan bireylerde günlük yaşam aktivitelerinin bozulması, fiziksel aktivitelerinin sınırlandırılması ve beklenen süreden daha kısa zamanda tekrar tekrar hastaneye yatmaları psikolojik kayıpların daha fazla olmasına neden olmaktadır. Ayrıca bu durum bireylerde umutsuzluğun artmasına neden olmaktadır. Kronik hastalıklı bireylerin umut düzeyleri yükseldikçe sağlık durumlarının iyileştiği çalışmalarla bildirilmektedir. Kronik hastalığı olan bireyin bozulan dengesini yeniden kurabilmesi, sağlığı ile ilgili sorunlarını çözümleyebilmesi için daha çok desteklenmeye, kabullenilmeye, anlaşılmaya ve anlamlı açıklamalara gereksinimi vardır. Özellikle umutsuzluk yaşayan hastalarda ilişkilerin olumlu olabilmesi ve bu hastalara yardım edebilmek için hastaların özelliklerinin, kişisel niteliklerinin, kişinin iç kaynaklarının değerlendirilmesi ve bazılarının harekete geçirilmesi gerekmektedir. Kronik hastalığı olan ve umutsuzluk yaşayan bireye bakım veren hemşire hastalarının bu özelliklerine dikkat etmelidir. Problemin farkında olarak hissedilen gerçekçi bir umut hastanın var olan sorunları ile etkin baş etmesinde önemli bir faktördür. Hemşire umutsuzluk yaşayan bireylerin sorunları ile baş etmeleri için profesyonel yardımda bulunabilmelidir. Umutsuzluğa neden olan faktörler belirlenerek, güven verici hasta hemşire iletişimi ile hastanın pozitif yönleri desteklenmelidir (Bahar, 2008; Bayramova, Karadakovan, 2004).

### **Ruhsal Hastalığı Olan Bireylerde Umutsuzluk**

Gerek ülkemizde gerek yurtdışında yapılan çalışmalarda problem çözme ile depresyon, intihar düşüncelerine eğilimli olma, kişilerarası ilişkilerde sorun, öfke arasında ilişki bulunmuştur. Umut, ruhsal hastalıkların hastalıkla mücadele etmelerini sağlayan tedavinin etkinliğini arttıran iyileşmenin en önemli belirleyicilerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Tanı tedavi ve rehabilitasyon aşamasında en fazla hastaların yanlarında bulunan sağlık profesyonelleri hemşirelerdir. Bu nedenle umudun arttırılmasına yönelik girişimlerin hemşireler tarafından iyi bilinmesi gerekmektedir (Çam, Durmuş, Aydoğdu, 2016).

Umut aşılama yönelik girişimler:

- Hastaya ve ailesine umut kaynaklarını tanımlamada yardım edilmesi,
- Hastaya şu anki durumun geçici bir durum olduğuyla ilgili bilgi verilmesi,
- Hastanın baş etme kaynaklarını geliştirilmesi,
- Durumu inceleyerek, sürekliliği olan planlar yaparak gerçeği tanınmasını öğretilmesi,

- Hastaya umutla ilgili hedefler koyması ve eski hedeflerin yenilenmesi ile ilgili olarak yardım edilmesi,
- Hastanın gerçekleri maskeleyememesi için yardım edilmesi,
- Hastanın/ailenin geçmişteki deneyimlerini kabullenmesini ve zevk almasını kolaylaştırılması,
- Yaşamını gözden geçirmesini ve güzel anılarını hatırlamasını sağlanması,
- Hastayı önem verdiği kişilerle ilişkilerini geliştirmesi için teşvik edilmesi.

### Umut-Umitsuzluk Ölçekleri

**Sürekli Umut Ölçeği:** On beş yaş ve üstündeki bireylerin sürekli umut düzeylerini belirlemek amacı ile Snyder ve diğerleri (1991) tarafından geliştirilen SUÖ 12 madde ve iki alt boyuttan oluşmaktadır. Alternatif Yollar Düşüncesi ve Eyleyici Düşünce olarak isimlendirilen alt boyutların her biri dörder madde ile ölçülmektedir. Bu dörder maddenin bir tanesi geçmişe, iki tanesi içinde bulunulan zamana, bir tanesi de geleceğe yönelik ifadeleri içermektedir. Diğer dört madde umutla ilgisi olmayan dolgu maddelerden oluşmaktadır (Tarhan, Bacanlı, 2015).

**Nowotny Umut Ölçeği:** Umudun altı bileşenini ölçen 29 maddelik çok boyutlu bir ankettir. Bu altı bileşen: sonuca güven, başkalarıyla ilişkiler, iyi bir geleceğin olasılığına inanç, manevi inançlar, aktif katılım ve içsel hazır olma durumudur.

**Umut Ölçeği:** Umudu ölçmekte kullanılan en eski yöntemlerinden biridir. Tek boyutludur ve bireylerin kendileri için belirleyebilecekleri hedefleri ve bu hedeflere ulaşma olasılığını açıklayan 20 ifade içerir.

**Yetişkinler Atımlı Umut Ölçeği:** Hâlen kullanılmakta olan en yaygın umut ölçümü yöntemi, Snyder'ın bilişsel umut modelini ölçen Yetişkinler Atımlı Umut Ölçeği'dir. Toplamda on iki maddeden oluşan bu ölçek, dört zihinsel yol, dört zihinsel değerlendirme ve dört dolgu maddesi içerir. Sıklıkla "Gelecek Ölçeği" olarak adlandırılan ölçek 15 yaş üstü yetişkinler için kullanılmaktadır. Ölçek üç puan oluşturur: biri yollar için biri zihinsel değerlendirme için ve ikisinin toplanmasıyla oluşturulan genel bir umut puanı. Toplam puan ne kadar yüksek olursa katılımcının umudunun derecesi de o kadar yüksek olur. Zihinsel değerlendirme puanı en az 4 ila en fazla 32 puan arasında değişebilir, daha yüksek sayılar daha yüksek hedefe yönelik enerjiyi yansıtır. Zihinsel yollar skoru da 4 ila 32 puan arasında değişebilir, daha yüksek sayılar

hedefleri gerçekleştirme planlaması için daha büyük bir kapasiteye işaret eder (Bacanlı ve Tarhan, 2015).

### **Beck Umutsuzluk Ölçeği (BUÖ)**

BUÖ Beck, Weissman, Lester ve Trexler (1971) tarafından geliştirilmiştir. Bireyin geleceğe yönelik olumsuz beklentilerini belirlemek amacıyla kullanılır. BUÖ 20 maddeden oluşan, 0-1 arasında puanlanan bir ölçektir. Alınan puanlar yüksek olduğunda bireydeki umutsuzluğun yüksek olduğu varsayılır.

Beck Umutsuzluk Ölçeği (Beck Hopelessness Scale): Beck ve arkadalları tarafından 1974 yılında geliştirilen 20 maddelik kendini değerlendirme türü bir ölçektir. Ülkemizde ölçek üzerindeki ilk çalışma Seber (1991) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin amacı; bireylerin geleceğe yönelik karamsarlık derecelerinin belirlenmesidir. Sorulara doğru ve yanlış şeklinde cevap verilmektedir. Ölçeğin 2,4,7,9,11,12,14,16,18 ve 20. maddeleri pozitif; 1,3,5,6,8,10,13,15 ve 19. maddeleri ise negatif olarak puanlanmaktadır. 11 pozitif ve 9 negatif anahtar cevabı vardır. Verilen anahtar cevapla uyum sağlayan her cevap 1, uyum sağlamayan cevaplar ise 0 puan almaktadır. Elde edilen toplam puan umutsuzluk puanı olarak kabul edilmektedir. Ölçeğin puan dağılımı 0-20 arasındadır. Ölçeğin kesme puanı 9 olarak belirlenmiştir. Ölçekten 9 ve üzerinde puan alanlar umutsuz olarak değerlendirilmektedir (Bahar, 2008).

### **KAYNAKÇA**

Ağır Mert, M. (2017). Yaşam Kalitesi, Değerler ve Umutsuzluk. Marmara Sosyal Araştırmalar Dergisi, 11, 84-103. [http://www.marmarasosyaldergi.org/makale/sayi11\\_haziran\\_2017\\_5.pdf](http://www.marmarasosyaldergi.org/makale/sayi11_haziran_2017_5.pdf) Erişim Tarihi: 20.03.2021.

Aslan, Ö. Sekmen, K. Kömürcü, Ş. Özet, A. (2017). Kanserli Hastalarda Umut. Celal Bayar Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 11(2) <http://eskidergi.cumhuriyet.edu.tr/makale/1610.pdf> Erişim Tarihi: 19.03.2021.

Artıran, M. Şeker, A. (2020). Otomatik düşüncelerin yordayıcılığı: umut ve umutsuzluk farkı, Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi, 19 (73) . 36-47 <https://dergipark.org.tr/en/pub/esosder/issue/50289/488733> Erişim Tarihi:19.03.2021.

Bahar, A. (2008) Kronik hastalıklarda umutsuzluk düzeyinin belirlenmesi, Nefroloji Hemşireliği Dergisi, 5(1-2). 38-43 <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hemsire/issue/35404/393343> Erişim Tarihi: 20.03.2021.

Bayramova, N., Karadakovan, A. (2004). Kronik hastalığı olan bireylerin umutsuzluk durumlarının incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 7(2), 39-57 <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hemsire/issue/35404/393343> Erişim Tarihi: 20.03.2021.



- Çam, O.,Durmuş Aydoğdu, H. (2016). Ruhsal hastalığı olan bireyler ve psikiyatri hemşireleri açısından iyileşme. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 32 (2) ,97-106.  
<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/825065> Erişim Tarihi: 19.03.2021.
- Dağlı, B. (2020). Temsiller Bağlamında Umut Kavramı, GSED, Cilt: 26, Sayı: 44: 1-9,  
<https://dergipark.org.tr/en/pub/ataunigsed/issue/53214/675188> Erişim Tarihi: 20.03.2021.
- Dilbaz, N. Seber, G. (1993). Umutsuzluk kavramı: depresyon ve intiharda önemi, Kriz Dergisi 1(3): 134-138 <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/596250> Erişim Tarihi: 20.03.2021.
- Smith, MB (1983). Umut ve çaresizlik: Gençliğin sosyo-psikodinamiğinin anahtarları. American Journal of Orthopsychiatry, 53 (3), 388–399. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1983.tb03382.x>.
- Tarhan, S., Bacanlı, H. (2015). Sürekli Umut Ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. The Journal of Happiness & Well-Being, 3(1), 1-14  
[https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/surekli-umut-olcegi-toad\\_0.pdf](https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/surekli-umut-olcegi-toad_0.pdf) Erişim Tarihi: 19.03.2021.

**ÇOCUKLARDA VARİCELLA ZOSTER VİRUS İMMUNOGLOBULİN G  
SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

EVALUATION OF VARICELLA ZOSTER VIRUS IMMUNOGLOBULIN G  
SEROPREVALENCE IN CHILDREN

**Ayfer BAKIR**

Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

ORCID NO: 0000-0002-9006-5267

**Sema ALAÇAM**

Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi  
Mikrobiyoloji Bölümü

ORCID NO: 0000-0001-7957-2906

**ÖZET**

Suçiçeği çocukluk çağının döküntülü hastalıklarındandır ve varicella zoster virusun (VZV) neden olduğu primer enfeksiyon şeklidir. Ilıman iklim kuşağında çocukların %90'ı 15 yaşına kadar VZV IgG antikorlarına sahiptir. Suçiçeği, genellikle kendiliğinden iyileşen selim bir hastalıktır ancak ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Türkiye'de suçiçeği epidemiyolojisi ile ilgili veriler yetersizdir. Ülkemizde geniş popülasyonlu bir çalışmada, 10 yaşına kadar çocukların %80'ni, 16 yaşından büyüklerin ise %90'ın üzerinde suçiçeği geçirdiği saptanmıştır. Bu çalışmada çocuk yaş grubunda VZV IgG prevalansının değerlendirilmesi ve epidemiyolojik veri elde edilmesi amaçlandı.

Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2017- Aralık 2020 tarihleri arasında, Seroloji Laboratuvarına gönderilen 1 ila 18 yaş arasındaki olgulara ait serum örnekleri dahil edildi. Örneklerde VZV IgG, indirekt ELISA prensibine dayanan enzyme immunoassay (EIA) test kitleri (Vircell S.L, Granada, İspanya) kullanılarak, VirClia EIA/CLIA cihazı ile (Vircell, Granada, İspanya) araştırıldı. Sonuçların yorumlanması üretici firmanın önerileri doğrultusunda antikor indeksi (numune RLU/kalibratör RLU) kullanılarak değerlendirildi. İndeks değer 0.9'un altında olan numuneler negatif, 0.9-1.1 aralığındaki değerler şüpheli, 1.1'in üstündeki numuneler pozitif olarak kabul edildi.

Bu çalışmada, VZV IgG antikorları araştırılan toplam 232 çocuk olgunun %49.1'i erkekti. VZV IgG pozitiflik oranı %89.2 (207/232) (95% CI: 84.5-92.9) tespit edildi. VZV IgG hem pozitif hem de negatif saptanan hastaların median yaşları 11 yıl idi (p:0.40). VZV IgG seropozitifliği erkeklerde ve kızlarda sırasıyla %86.8 (99/114) ve %91.5 (108/118) bulundu (p:0.25). VZV IgG pozitifliği en fazla 11-18 yaş grubunda (%89.2), en az ise 1-5 yaş grubunda (%88.7) tespit edildi (p:0.98). VZV IgG seropozitifliği oranı en fazla 2019'da (%95.7), en az 2018 yılında (%85.9) tespit edildi (p:0.06).

Bu çalışmada VZV IgG pozitiflik oranı %89.2 bulundu. Bulgularımız suçiçeğine duyarlı çocukların belirgin bir yüzdesinin olduğunu göstermiştir. Mevcut verilerimiz önceden bildirilmiş olan veriler ile paralellik göstermektedir ve rutin suçiçeği aşısının gerekliliğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Varicella zoster virus, VZV IgG, suçiçeği, seroprevalans

## ABSTRACT

Varicella is one of the rash diseases of childhood and is the primary form of infection caused by varicella zoster virus (VZV). In the temperate climate zone, 90% of children have VZV IgG antibodies by age 15. Varicella is a benign disease that usually heals on its own, but can cause serious complications. Data on the epidemiology of varicella in Turkey are insufficient. In a large population study in our country, 80% of children up to the age of 10 and over 90% of those older than 16 years of age had varicella. In this study, it was aimed to evaluate the prevalence of VZV IgG in the pediatric age group and to obtain epidemiological data.

In this retrospective study, serum samples of cases aged 1 to 18 years who were sent to the Serology Laboratory between January 2017 and December 2020 were included. VZV IgG in the samples was investigated by the VirClia EIA/CLIA instrument (Vircell, Granada, Spain) using enzyme immunoassay (EIA) test kits (Vircell S.L, Granada, Spain) based on the principle of indirect ELISA. Interpretation of the results was evaluated using the antibody index (sample RLU/calibrator RLU) in accordance with the manufacturer's recommendations. Samples with an index value below 0.9 were considered negative, values between 0.9-1.1 were considered suspicious, and samples above 1.1 were considered positive.

In this study, 49.1% of the total 232 pediatric cases investigated for VZV IgG antibodies were male. VZV IgG positivity rate was 89.2% (207/232) (95% CI: 84.5-92.9). The median age of VZV IgG positive and negative patients was 11 years (p:0.40). VZV IgG seropositivity was 86.8% (99/114) and 91.5% (108/118) in boys and girls, respectively (p:0.25). VZV IgG positivity was mostly detected in the 11-18 age group (89.2%), and the least in the 1-5 age group (88.7%) (p:0.98). The highest rate of VZV IgG seropositivity was detected in 2019 (95.7%) and at least in 2018 (85.9%) (p:0.06).

In this study, the rate of VZV IgG positivity was 89.2%. Our findings showed that a significant percentage of children are susceptible to varicella. Our current data are in line with previously reported data and support the necessity of routine varicella vaccination.

**Keywords:** Varicella zoster virus, VZV IgG, varicella, seroprevalence

**YAYILMIŞ IRINLI PERITONITIN PATOGENEZİNDƏ ENDOGEN ANTIMİKROB PEPTİDLƏRİN ROLUNUN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ**

**ASSESSMENT OF THE ROLE OF ENDOGENE ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN THE PATHOGENESIS OF GENERALIZED PURULENT PERITONITIS**

**Dr.Mammadova Esmira Tarverdi**

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı, Azərbaycan

ORCID ID: 0000-0001-7503-8917

Cərrahi xəstəliklərin ağırlaşması və həyati təhlükəli sepsisin ən çox ratlanan səbəblərindən biri olan peritonit letallıq götüricilərinin yüksək olaraq qalması ilə hələ də cərrahiyyənin aktual problemlərindən biri olduğunu göstərir. Xəstələrin 26,2-54,8%-də əməliyyatdan sonrakı ağırlaşmalar müşahidə edilir və hər bir xəstəyə düşən ağırlaşmaların sayı 0,38-0,61% təşkil edir. Bu isə bizə peritonit xəstələrində patogenetik olaraq baş verən dəyişiklikləri araşdırmaqla peritonitin klinik ağırlıq dərəcələrinə uyğun proqnoz verməyə kömək edir. Aparılan çoxsaylı tədqiqatlara baxmayaraq yayılmış peritonitin patogenezinə sitokinlərin, Antimikrob peptidlər (AMP), antioksidant sisteminin göstəricilərinin rolu, onların endogen intoksikasiya ilə əlaqələri, bu göstəricilərin proqnostik əhəmiyyəti tam öyrənilməmişdir.

**Məqsəd.** Müxtəlif ağırlıqlı peritonitli xəstələrin qan serumunda AMP-lərin tədqiqi peritonitin patogenezinə mühüm rol oynayan bu markerlərin peritonitin ağırlıq dərəcəsi arasında korrelyasiyanı araşdırmaqdan ibarətdir.

**Material və metodlar.** Tədqiqatımıza Azərbaycan Tibb Universitetinin III cərrahi xəstəliklər kafedrasının klinikalarında Peritonitə görə müalicə almış 16-69 yaş arası 97 xəstə (41 kişi, 56 qadın) nəzarət qrupuna isə 16 nisbi sağlam şəxs daxil olmuşdur. Xəstələr peritonitin ağırlıq dərəcələrinə uyğun 3 qrupa bölünmüşdür. Peritonitin ağırlığı MPI görə I dərəcə 35 (36,1%), II dərəcə 55 (56,7%), III dərəcədə isə 7 (7,2%) xəstə olmuşdur. Antimikrob peptidlərin qan serumunda qatılığı "İmmun Diaqnostik" (Almaniya) firmasının reaktiv dəstinin vasitəsilə immunoferment üsulla aparılmışdır. İmmunoferment müayinələr Stat Fax 303 Plus (ABS) immunoferment analizatorunda ( $\lambda = 450$  nm, diferensial filtr 650 nm) aparılmışdır.

**Nəticə.** I qrupda laktoferrinin qatılığı, 3,0 dəfə ( $p_U = 0,007$ ), II qrupda 3,5 dəfə ( $p_U = 0,001$ ), III qrupda 4,8 dəfə ( $p_U = 0,007$ ), endotoksinin qatılığı isə I-qrupda 5,5 dəfə ( $p_U = 0,002$ ), II qrupda 6,2 dəfə ( $p_U < 0,001$ ), III qrupda isə 7,0 dəfə nəzarət qrupu ilə müqayisədə statistik əhəmiyyətli artmışdır.

**Yekun.** Aparılan müayinələr AMP-lərin qanda qatılığı ilə xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi arasında asılılığın olduğunu göstərir. Bu isə Gələcəkdə peritonitin ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsində bu meyardan istifadənin mümkünlüyünü bir daha sübut edir.

**Açar sözlər:** peritonit, antimikrob peptidlər, Menheym peritoneal index

## Abstract

Peritonitis, one of the most common causes of aggravation of surgical diseases and life-threatening sepsis, remains one of the most pressing problems of surgery, with high mortality rates remaining. Postoperative complications are observed in 26.2-54.8% of patients and the number of complications per patient is 0.38-0.61%. This corresponds to the clinical severity of peritonitis by examining the pathogenetic changes in patients with peritonitis helps to predict. Despite numerous studies, the role of cytokines, antimicrobial peptides (AMP), indicators of the antioxidant system in the pathogenesis of peritonitis, their relationship with endogenous intoxication, the prognostic significance of these indicators have not been fully studied.

The study of AMPs in the blood serum of patients with peritonitis of varying severity is to investigate the correlation between the severity of peritonitis and these markers, which play an important role in the pathogenesis of peritonitis.

Our study included 97 patients (41 men, 56 women) aged 16-69 who were treated for peritonitis in the clinics of the Department of Surgical Diseases III of the Azerbaijan Medical University, and 16 relatively healthy people were included in the control group. Patients were divided into 3 groups according to the severity of peritonitis. The severity of peritonitis according to MPI was 35 (36.1%) in grade I, 55 (56.7%) in grade II, and 7 (7.2%) in grade III. The concentration of antimicrobial peptides in blood serum was determined by immunoenzyme using a reagent kit from Immun Diagnostics (Germany). Enzyme-linked immunosorbent assays were performed on the Stat Fax 303 Plus (USA) immunoenzyme analyzer ( $\lambda = 450 \text{ nm}$ , differential filter 650 nm).

The concentration of lactoferrin in group I was 3.0 times ( $pU = 0.007$ ), 3.5 times in group II ( $pU = 0.001$ ), 4.8 times in group III ( $pU = 0.007$ ), and the concentration of endotoxin in group I was 5.5 times ( $pU = 0.002$ ), 6.2 times in group II ( $pU < 0.001$ ), and 7.0 times in group III compared to the control group.

Studies show that there is a relationship between the concentration of AMP in the blood and the severity of the disease. This once again proves the possibility of using this criterion in the assessment of the severity of peritonitis in the future.

**Keywords:** peritonitis, antimicrobial peptides, Mannheim peritonitis index.

**THE EFFECTS OF AMYLBENZOYL DISULFIDE ON THE CONTENT OF THIOLES IN THE BRAIN CORTICAL STRUCTURES OF THE RAT DURING HYPOXIA**

**Afig G. Gaziye<sup>1</sup>**

**Vagif M.Farzaliye<sup>2</sup>**

**Khanaga F.Babayev<sup>1</sup>**

**Pervin Sh. Mammadova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Academician A.Garayev Institute of Physiology Azerbaijan National Academy of Sciences, E-mail: AZ1100, Baku, Azerbaijan,

<sup>2</sup> Azerbaijan National Academy of Sciences Academician A.Guliyev Institute of Chemistry of Additives, AZ1029, Baku, Azerbaijan

**УДК 616-001.28/29.577.158**

Hypoxia is one of the extremely common pathological processes. It can serve as concomitant factor both in diseases associated with impaired function of the respiratory and cardiovascular systems, as well as the transport function of the blood, and with the overwhelming number of other pathologies, and aggravate their course. Energy metabolism is a target for hypoxia and one of the first among other metabolic processes is disturbed in the oxygen deficiency conditions. Interacting with proteins, lipids, nucleic acids, thiols and other substances that play a fundamental role in the mechanisms of vital activity of the body, free oxygen radicals lead to a significant change in the chemical properties and biological activity of these substances (oxidative stress), which results in emergence and the progress of many diseases. The purpose of this work is studying the effect of synthetic antioxidant on the dynamics of changes in the content of SH-groups during hypoxia in different parts of the brain.

The results of these studies are of great importance for a broader understanding of the pathogenesis of these diseases. For example, various forms of hypoxia, including ischemia in the brain, which is extremely sensitive to oxygen deficiency are the main cause of cerebral strokes. In most countries stroke ranks 23<sup>rd</sup> in the structure of total mortality. Hypoxia is the main pathogenic factor in critical conditions, traumatic shocks, etc.

The experiments were carried out on white rats weighing  $180 \pm 20$  g. Different brain structures (medulla, cerebellum, visual and sensorimotor cortex) were studied according to the following scheme: Group I - intact, Group II - control (hypoxia), Group III - hypoxia + synthetic antioxidants.

Acute hypoxia was created in a hermetically sealed chamber in two ways: complete replacement of air with nitrogen and continuous pumping of a previously prepared mixture of gases (5% O<sub>2</sub> and 95% N<sub>2</sub>) through the chambers for 1.5 hours.

The concentration of various types of sulfhydryl groups: surface-located SH groups (SL-SH), structurally-masked protein SH groups (SMP-SH), glutathione (GSH) was determined according to the method described. The determination of proteins was carried out according to the Lowry method.

Studies showed that the first hour after hypoxia in the medulla oblongata the level of SL-SH groups was 33% less than that in the intact group and made  $17.21 \pm 0.11$  nmol SH/mg

protein. In 3 days after hypoxia, this figure was still decreasing (-49%). On the sixth day of the experiment, the observed decrease in the level of this indicator, compared with intact animals, was higher by 5% of that indicator on the third day. Presumably, the reason for this is the reproduction (re-synthesis) of internal antioxidants with an increase in the time from the first exposure.

**Keywords:** hypoxia, brain cortex, amylobenzoyldisulfide, thiols, antioxidant, glutathione



## ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВЫПАДЕНИИ ПРЯМОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*Иманова С.С.*

*Зейналов Б.М.*

*Кафедра хир. бол. №1 Азербайджанского Медицинского Университета*

**Введение.** Выпадение прямой кишки (ВПК), определяется как выпячивание прямой кишки (ПК) через задний проход. Во взрослой популяции пик заболеваемости приходится на пятое десятилетие, и чаще встречаются у женщин (80-90%). При ВПК ухудшение адаптации ПК к растяжению может способствовать анальному недержанию, также более половины пациентов имеют сопутствующее недержание мочи. Запор связан с пролапсом у 15-65% пациентов, чрезмерное напряжение может привести к усилению передней стенки верхней части ПК в анальный канал, возможно, вызывая ее солитарную язву из-за постоянного травмирования слизистой оболочки при дефекации.

**Цель работы.** Сравнительное изучение результатов хирургического лечения брюшным и промежностным доступами больных с выпадением прямой кишки

**Материал и методы.** У 83 больных обоего пола (52 женщин) в возрасте 16-85 лет (медиана у женщин - 46,5±1,1, у мужчин - 48,2±1,7 лет) с выпадением прямой кишки были проведены абдоминальные, перинеальные фиксирующие операции с и без резекцией выпавшей части прямой кишки и малоинвазивные операции.

**Результаты.** После выполненных абдоминальных, промежностных, в том числе малоинвазивных процедур стойких и благополучных результатов были получены у 80 пациентов (96,4%). Рецидивы встречались только в 2-х, летальность в 1 случаях. Местные осложнения развивались в виде инфицирования ран (6), чувство инородного тела при сетчатой ректопексии (3); общие – сепсис (1), запоры (3). Большие осложнения, требующие повторные операции не были.

**Выводы:** При ВПК абдоминальные процедуры идеально подходят для пациентов молодого, а промежностные - пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией. Шовная ректопексия отличается адекватностью в лечении, тогда как сетчатая ректопексия не превосходит шовную, однако, сетки как инородное тело увеличивают риск местного инфицирования. Оба варианта ректопексии популярны у многих хирургов, и выбор зависит от опыта и предпочтений хирурга. Лапароскопическая ректопексия имеет результаты, эквивалентные или лучшие, чем результаты открытой пексии. Она более предпочтительна, потому что проста и легко выполняется. Результаты перианальной ректосигмоидэктомии намного благополучнее, чем процедуры Delorme, особенно при добавлении к ней заднюю леваторопластику.

**Ключевые слова:** Выпадение прямой кишки, ректопексия, ректосигмоидальная резекция, проктосигмоидэктомия, циркулярная резекция слизистой оболочки, склеротерапия

**ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ  
ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ  
CHANGES IN OXIDATIVE STRESS PROCESSES UNDER THE EFFECTS OF HEAVY  
METALS IN CASE OF EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS**

**Рашад Ибрагимов**

Институт Физиологии имени А.Караева Национальной Академии Наук Азербайджана

**Rashad Ibragimov**

Institute of Physiology named after Abdulla Garayev of the Azerbaijan National Academy of Sciences

High concentrations of heavy metals (HM), caused by technogenic processes and as a result of bioaccumulation, are currently found in all natural environments: atmosphere, water, soil, plants. Ultimately, HM enter the human food chain and may lead to serious health problems. The aim of the research was to study the effects of chronic exposure to HM salts (cadmium sulfate, nickel nitrate and cobalt nitrate) on oxidative stress indicators (malondialdehyde, catalase). Experiments were performed on 62 white outbred male rats weighing 200-250 g. The animals were chronically exposed to HM through drinking water for 60 days (in three experimental series). The mother liquor of HM was calculated according to the equation  $A = (X \cdot B) \cdot C$ , where X - coefficient = 6.77; B - average weight of the rat; C - average daily water intake by animals. The model of atherosclerosis was created according to I.V. Savitsky et al. (2016): mercazolil - 25 mg/kg, methylprednisolone - 0.17 mg/kg and 15% aqueous solution of ethyl alcohol instead of water *ad libitum* along with atherogenic diet for 2 weeks. The state of lipid metabolism was assessed by the level of total cholesterol, triglycerides, LDL and HDL. The study of the parameters of blood serum was carried out in 30 and 60 days after the start of exposure to HM.

The findings of the study showed that the exposure of animals with induced atherosclerotic changes to HM salts significantly aggravated the disturbances in the processes of oxidative stress that took place after the modeling of atherosclerosis - an increase in the level of malondialdehyde with a parallel decrease in catalase activity.

The severity of the changes was of a temporary nature and, in terms of the severity of pathological changes, was as follows in descending order: cadmium sulfate → nickel nitrate → cobalt nitrate. The most pronounced changes were noted by the 60th day of the study. The obtained data show that the oxidative stress present in case of atherosclerotic changes is even more activated after chronic exposure to HM salts.

**Key words:** heavy metals, atherosclerosis, oxidative stress

**ВВЕДЕНИЕ**

Атеросклеротические поражения сосудов являются ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, которые продолжают оставаться основными причинами смертности людей во всем мире [1-4]. Атеросклероз медленно развивается на всех этапах жизни человека, и в его патогенезе участвует множество различных факторов и механизмов. Данное обстоятельство создает необходимость непрерывных дальнейших исследований для улучшения понимания патогенеза и разработки новых лечебно-диагностических стратегий при данной патологии.

Анализ литературы последних лет показывает, что воздействие тяжелых металлов является важным и недооцененным фактором риска, имеющим отношение к развитию атеросклероза и его последствий [5-8].

Высокие концентрации тяжёлых металлов, обусловленные техногенными процессами, в результате биоаккумуляции в настоящее время обнаружены во всех природных средах: атмосфере, воде, почве, растениях. В конечном итоге тяжелые металлы по пищевой цепи попадают в организм человека и приводят к серьезной опасности для здоровья.

Целью настоящего исследования было изучение влияния хронической заправки солями тяжёлых металлов (сульфат кадмия, нитрат никеля и нитрат кобальта) на показатели окислительного стресса (малоновый диальдегид, каталаза) при экспериментальном атеросклерозе.

Эксперименты поставлены на 72 белых беспородных крысах-самцах, массой 200-250г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном световом освещении и свободном доступе к воде и пище. Модель атеросклероза создавалась по И. В. Савицкому с соавт. (2016) [9] и основана на полиэтиологической теории развития заболевания. Моделирование проводилось на беспородных крысах самцах, которые получали антитиреоидный препарат Мерказолил в дозировке 25 мг/кг веса, иммуносупрессивный препарат, Метилпреднизолон, в дозировке 0,17 мг/кг веса животного и 15% водный раствор этилового спирта в свободном доступе вместо воды на фоне атерогенной диеты в течении 2 недель. Для подтверждения атеросклеротических изменений по истечении 2 недель у крыс забиралась кровь на изучение общего холестерина (ХС общ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови на аппарате ВОЕСО (Germany) с использованием стандартных наборов реактивов.

После моделирования атеросклероза животные подвергались хроническому воздействию солей тяжелых металлов через питьевую воду в течении 60 дней. в трех опытных сериях. Маточный раствор ТМ рассчитывался по уравнению  $A=(X*B)*C$ , где X- коэффициент=6,77; B-средний вес крысы; C-среднесуточное потребление воды животными. В качестве тяжелых металлов использованы водорастворимые соли тяжелых металлов: сульфат кадмия (1мг/кг), нитрат никеля (2 мг/кг) и нитрат кобальта (2 мг/кг).

Состояние оксидативного стресса оценивали по изучению в сыворотке крови уровня малонового диальдегида, а также уровня каталазы с помощью стандартного набора реактивов на анализаторе BioScreen MS-2000(USA). Исследования изучаемых параметров проведены в сыворотке крови в сравнительном аспекте у интактных животных, после моделирования атеросклероза и соответственно через 30 и 60 дней после начала затравки.

В отношении экспериментальных животных были соблюдены все правила и рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах. Статистический анализ полученных данных проводился при помощи стандартного пакета программ MS Excel 2005. Цифровые результаты обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия принимались как достоверные начиная с  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ и ВЫВОДЫ

Результаты исследований показали, что затравка животных солями тяжелых металлов на фоне атеросклеротических изменений значительно усугубляло нарушения в процессах оксидативного стресса, имевших место после моделирования атеросклероза, а именно - возрастание уровня малонового диальдегида с параллельным снижением активности каталазы (табл.1).

Как видно из таблицы 1 после моделирования атеросклероза отмечалось нарастание уровня малонового диальдегида в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) и снижение уровня каталазы на 24% по сравнению с исходным состоянием. Через 30 и 60 суток после начала затравки на фоне модели атеросклероза наблюдалась более выраженная достоверная тенденция к увеличению уровня малонового диальдегида : под действием сульфата кадмия почти в 6 раз ( $p < 0,001$ ) и 6,8 раз ( $p < 0,001$ ) , нитрата никеля на 4,4 раза ( $p < 0,001$ ) и 5,6 раза ( $p < 0,001$ ) и нитрата кобальта в 3,1 раза ( $p < 0,01$ ) и 4,6 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно в сравнении с исходным значением. Содержание каталазы в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем снижалось на 30 и 60 сутки исследования после затравки соответственно сульфатом кадмия на 57% ( $p < 0,05$ ) и 74 % ( $p < 0,01$ ), нитратом никеля на 32% ( $p < 0,05$ ) и 53 % ( $p < 0,01$ ) и нитратом кобальта на 27% ( $p < 0,05$ ) и 49 % ( $p < 0,01$ ).

**Таблица 1.** Изменения уровня МДА и каталазы в сыворотке крови после моделирования атеросклероза и в динамике хронической затравки солями тяжелых металлов ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показатели	Сроки исследования			
	До моделирования атеросклероза	После моделирования атеросклероза	Через 30 суток после начала затравки	Через 60 суток после начала затравки
<b>Сульфат кадмия</b>				
МДА (нмоль/мг белка)	0,014±0,011	0,022±0,008*	0,082±0,015***	0,095±0,011***
%		157	586	676

Каталаза (ммоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг белка в мин) %	42,3±3,2	32,4±2,1*	22,3±3,2***	15,2±1,2***
		76	53	36
<b>Нитрат никеля</b>				
МДА (нмоль/мг белка) %	0,014±0,011	0,018±0,007*	0,062±0,011***	0,079±0,015***
		129	443	564
Каталаза (ммоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг белка в мин) %	42,3±3,2	32,4±2,1*	28,7±2,1**	20,0±2,02***
		76	68	47
<b>Нитрат кобальта</b>				
МДА (нмоль/мг белка) %	0,014±0,011	0,022±0,008*	0,044±0,025***	0,065±0,018***
		157	314	464
Каталаза (ммоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг белка в мин) %	42,3±3,2	32,4±2,1*	30,9±2,6**	22,1±1,6***
		76	73	52

Примечания: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  при сравнении с исходным уровнем

Изучение показателей липидного обмена в динамике затравки солями тяжелых металлов после моделирования атеросклероза показало следующие изменения (табл. 2).

Содержание общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем после моделирования атеросклероза повышалось в среднем на 21% и 36% соответственно. Уровень ЛПВП снижался на 19% ( $p < 0,05$ ). После начала затравки на фоне модели атеросклероза уровень общего холестерина и ЛПНП через 30 дней под влиянием сульфата кадмия нарастал в среднем на 35% ( $p < 0,05$ ) и 59% ( $p < 0,01$ ), нитрата никеля на 30% ( $p < 0,05$ ) и 46% ( $p < 0,01$ ) и нитрата кобальта на 25% ( $p < 0,05$ ) и 46% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Содержание ЛПВП снижалось на 30 сутки исследования соответственно после затравки сульфатом кадмия в среднем на 24% ( $p < 0,05$ ) и 47% ( $p < 0,01$ ), нитратом никеля на 24% ( $p < 0,05$ ) и 47% ( $p < 0,01$ ) и нитратом кобальта на 24% ( $p < 0,05$ ) и 47% ( $p < 0,01$ ). Спустя 60 дней после затравки содержание общего холестерина и ЛПНП под влиянием сульфата кадмия нарастало на 79% ( $p < 0,05$ ) и 74% ( $p < 0,01$ ), нитрата никеля на 59% ( $p < 0,05$ ) и 60% ( $p < 0,01$ ) и нитрата кобальта на 38% ( $p < 0,05$ ) и 56% ( $p < 0,01$ ) соответственно по сравнению с исходными данными. Уровень ЛПВП через 30 и 60 суток после затравки снижался на под влиянием сульфата кадмия соответственно на 34% ( $p < 0,05$ ) и 47% ( $p < 0,05$ ), нитрата никеля на 25% ( $p < 0,05$ ) и 37% ( $p < 0,01$ ) и нитрата кобальта на 15% ( $p < 0,05$ ) и 29% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными данными.

**Таблица 2.** Показатели липидного обмена в сыворотке крови крыс при хронической затравке солями тяжелых металлов на фоне экспериментального атеросклероза ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показатели	Сроки исследования
------------	--------------------

	До моделирования атеросклероза	После моделирования атеросклероза	Через 30 суток после начала затравки	Через 60 суток после начала затравки
<b>Сульфат кадмия</b>				
ХС общ, ммоль/л %	2,42 ± 0,15 121	2,94 ± 0,09* 121	3,35 ± 0,19* 135	4,32 ± 0,19* 179
ЛПВП, ммоль/л %	1,28 ± 0,09 81	1,04 ± 0,07* 81	0,84 ± 0,10* 66	0,69 ± 0,12* 53
ЛПНП, ммоль/л %	1,13 ± 0,06 136	1,54 ± 0,04* 136	1,76 ± 0,10** 159	1,96 ± 0,10** 174
<b>Нитрат никеля</b>				
ХС общ, ммоль/л %	2,42 ± 0,15 121	2,94 ± 0,09* 121	3,15 ± 0,19* 130	3,85 ± 0,11* 159
ЛПВП, ммоль/л %	1,28 ± 0,09 81	1,14 ± 0,07* 81	0,96 ± 0,2* 75	0,81 ± 0,3* 63
ЛПНП, ммоль/л %	1,13 ± 0,06 136	1,54 ± 0,04* 136	1,65 ± 0,10** 146	1,81 ± 0,15** 160
<b>Нитрат кобальта</b>				
ХС общ, ммоль/л %	2,42 ± 0,15 121	2,94 ± 0,09* 121	3,03 ± 0,19* 125	3,35 ± 0,19* 138
ЛПВП, ммоль/л %	1,28 ± 0,09 81	1,14 ± 0,07* 81	1,09 ± 0,10* 85	0,91 ± 0,2* 71
ЛПНП, ммоль/л %	1,13 ± 0,06 136	1,54 ± 0,04* 136	1,6 ± 0,10** 141	1,76 ± 0,12** 156

Примечания: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  при сравнении с исходным уровнем

Суммируя полученные цифровые данные можно сделать следующие выводы:

1. После затравки экспериментальных животных с моделированным атеросклерозом отмечается выраженное возрастание уровня малонового диальдегида с параллельным снижением активности каталазы.
2. По степени выраженности патологических сдвигов в убывающем порядке следуют: сульфат кадмия → азотнокислый никель → азотнокислый кобальт. Наиболее резкие изменения изученных показателей отмечаются к 60 суткам исследования.
3. Нарушения липидного обмена в сравнительном аспекте до и после затравки солями тяжелых металлов также нарастают.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом полученные данные показывают, что окислительный стресс имеющийся при атеросклеротических изменениях еще больше активизируется в условиях хронического воздействия солей тяжелых металлов, а именно сульфата кадмия, нитрата никеля и нитрата кобальта. Несмотря, на что кобальт является одним из необходимых

микроэлементов его избыточное поступление также приводит к активизации процессов оксидативного стресса. При хронической загрузке солями тяжелых металлов также выявляется усугубление нарушений липидного обмена, зарегистрированных после моделирования атеросклероза, что подчеркивает важную роль хронического отравления солями тяжелых металлов, в процессе усугубления атеросклеротических процессов.

## **ССЫЛКИ**

1. Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis //The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias 2011;1-2:48-56.
2. Libby P. Atherosclerosis: the new view // Scientific American. 2002. V. 286. №5. P. 46-55.
3. Fatenkov OV, Simerzin VV, Panisheva YA et al. Innovative treatments for patients with subclinical carotid atherosclerosis. Bulletin of Medical Institute "REAVIZ": //Rehabilitation, Physician and Health. 2019;2(38):129-137.
4. Jayant Patwa, Swaran Jeet Singh Flora. Heavy Metal-Induced Cerebral Small Vessel Disease: Insights into Molecular Mechanisms and Possible Reversal Strategies //Int J. Mol. Sci. 2020 May 29;21(11):3862
5. Fagerberg B., Barregard, L., Sallsten G. et al. Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques—results from the Malmo diet and Cancer study //Environ. Res., 2015; 136: 67–74.
6. Asgary S. , Movahedian A., Keshvari M. et al. Serum levels of lead, mercury and cadmium in relation to coronary artery disease in the elderly: A cross-sectional study //Chemosphere, 2017 Aug;180:540-54.
7. Lee T.H., Tseng M.C., Chen C.J., Lin J.L. Association of high body lead store with severe intracranial carotid atherosclerosis //Neurotoxicology, 2009; 30(6):876–880.
8. Sumin AN, Medvedeva YuD, Shcheglova AV, Barbarash LS. Predictors of unfavorable outcomes in patients with peripheral atherosclerosis //Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery 2020;13(1):41-47.
9. Савицкий И. В., Слюсарь А. А., Мясковская И. В. Мультифакторное моделирование атеросклероза на крысах //Журнал образования, здоровья и спорта. 2016; 6 (3): 233-240.



**KLINICAL-PSYCHOPATHOLOJIK CHARACTERISTIC OF MENTAL DISORDERS, FOR THE FIRSTLY INSPECTED AT CARRYING OUT OF FORENSIC-PSYCHIATRIC EXAMINATION**

**BİLAL MİRZALİ ASADOV**

Azerbaijan Medical University Department Of Psychiatry

**NESİMİ ELMAN VAHABOV**

Azerbaijan Medical University Department of Psychiatry

**Introduction:** Difference between the healthy people from physical point of view committed criminal actions and physical patients committed public dangerous actions consist of existing physical disorders of different degree in the seconds. Heaviness of these disorders reaches to such level that, it deprives those people from the ability of managing and measuring their actions while committing crime, for instance, they are released from criminal responsibility considering slow-witted (1,3,5,7,8). It should be mentioned regretfully that, this case is resolved in individual form in court hall after committing a public risky action each time. Our experience shows that, in some cases existing physical disease is determined for the first time while forensic-psychiatric examination. Very often, previous physical disorders were not observed or estimated correctly in inspected person by his/her relatives until committing criminal action. At the same time, determining and treatment of unnoticed physical disorders in time may prevent condition of these patients becoming acute and may comprise base of initial prophylactics of public risky actions considered to be committed in future (2,6,9 -11).

**Material and inspection methods:** Base of conducted scientific- research work comprises 49 patients passed from examination in the Forensic Psychiatric Examination Center of Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan and firstly inspected psychic disease with law enforces after committing criminal action. 45 of these patients were men and 4 of them were women. Main inspection methods used in the research were clinical-psychopathologic, clinical-instrumental and pathopsychologic methods.

**Results of work and discussion:** Main results of the work were reflected in the following tables. Some demographic and socio-psychological parameters of persons passed from the inspection were indicated in the Table 1.

Correlation of women and men (1:11) differs from the correlations indicated in different researches and shows that, women are less aggressive according to our mentality. According to the age structure patients having most active period are in majority: patients more than 63% commit their public risky actions in 20 or 40. Percentage correlation of persons in 50 years old committing certain actions is lower – 14,3%. As to the marital status of inspected persons, it should be mentioned that, number of married and single patients was the same.

**Table 1**

**Features of some parameters in persons having psychic disease or disorders firstly inspected as a result of examination in the Forensic Psychiatric Center**

Parameters	Number	%
<b>Sex content of examined persons</b>		
Man	45	9,8
Woman	4	8,2
<b>Age content of examined persons</b>		
20-30	22	44,9
30-40	9	18,4
40-50	11	22,4
50-60	3	6,1
over 60	4	8,2
<b>Education of examined persons</b>		
Incomplete secondary -	9	18,4
Secondary -	24	49
Secondary specialty -	9	18,4
Incomplete higher -	1	2
Higher -	6	12,2
<b>Military service in examined persons (men)</b>		
Was -	33	73,3
Released -	1	2,2
Incapables -	12	24,5
<b>Existing mental diseased in kin of the examined persons</b>		
Existence -	8	16,3
Non-existence -	41	83,7
<b>Marital status of examined persons</b>		
Single -	22	44,9
Married -	23	46,9
Divorced -	4	8,2
<b>Examined persons before committing a crime</b>		
Worked -	10	20,4
Jobless -	39	79,6

Most of persons committed public risky actions in slow-witted condition have persons of incomplete secondary or secondary education, those being higher educated are less. Social condition of those passed from examination is characterized as following: 53,1 % were single or divorced persons and most them were jobless (76,6 %). Different investigators have repeatedly told that, inconstant family – social factors have great role in public risky behaviour of psychic patients (15-17). This is affirmed by our research.

Clinical-psychopathological analysis of psychic condition as a result of examination of persons committed public risky actions were indicated in the table 2.

**Table 2**

**Number correlation of psychic disease and disorders firstly diagnosed on persons passed examination at the Forensic Psychiatric Examination Center**

Diagnosis	Total number	%
Schizophrenia Paranoid Form	19	38.8
Schizophrenia-like Psychosis	7	14.3
Involitional Paranoid	6	12.2
Schizo-Affective Psychosis	5	10.2

Paranoic Personality Development	5	10.2
Dementia and Stupidity	4	8.2
Alcoholic Paranoid	3	6.1
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

According to the Table as a result of the treatment carried out, the comparison of the diagnosis at first was as follows: schizophrenia, schizo-affective and schizophrenia-like psychosis – 63.3%, involuntional paranoid – 12.2%, paranoic personality development – 10.2%, dementia and stupidity – 8.25%, alcoholic paranoid – 6.1%. The reason of the schizophrenia, schizo-affective and schizophrenia-like psychosis mentioned together is that such states or conditions are entered to schizophrenia in the previous classification. So, acute or chronic psychotonic in the patients committed public risky actions in slow-witted condition is more than commission of such action in non- psychotonic states.

**Table 3**  
**Numerical Relations according to the Public Risky Actions of the Patients Examined in the Forensic Psychiatric Examination Center**

Public risky actions		Actions directed against the life and health		Hooliganism, violence, threat		Actions directed against the property		Action related to narcotic	
		Qty.	%	Qty.	%	Qty.	%	Qty.	%
Schizophrenia paranoid form	19	13	26.5	2	4.1	2	4.1	2	4.1
Schizophrenia-like psychosis	7	5	10.2	2	4.1	-	-	-	-
Involuntional paranoid	6	6	12.2	-	-	-	-	-	-
Schizo-affective psychosis	5	2	4.1	3	6.2	-	-	-	-
Paranoic personality development	5	4	8.2	1	2	-	-	-	-
Dementia and oligofreniya	4	2	4.1	1	2	-	-	1	-
Alcoholic paranoid	3	2	4.1	1	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>34</b>	<b>69.4</b>	<b>10</b>	<b>20.4</b>	<b>2</b>	<b>4.1</b>	<b>3</b>	<b>6.1</b>

Approaching to the public actions of the patients examined (table 3) it should be noted that they mainly, were actions directed against the life and health (39 – 69.4%), hooliganism, violence and threat (10 – 20.4%), actions directed against the property and related to the narcotic (3 – 6.1%). So, as intended in the table it is known that the gravest legal breaches are, mainly, committed by the patients with the mental disorder and it is necessary to pay attention to the prophylactics of them.

The analysis of the indicators in the below tables (4.5.6) mentioned that public risky actions committed by the patients undergone the separate diseases and their causes are quite different. It is well known that most of the patients examined till the bringing to account – so

40 patients (83.6%) were not registered in any mental institution. And has not got treatment, 9 (16.4%) were under the control of the neuropathologists, therapists with the light diagnosis (neurasthenia, neurotic reaction, brain vein diseases and so on). **Table 4**

**Characters of Schizophrenia revealed firstly as the result in the Forensic Psychiatric Examination Center**

Parameters	Number	%
Registration and Treatment of the examined patients		
Yes	2	10.5
No	17	89.5
Occurrence of the disease in the examined patients		
Acute	10	52.6
Non-acute	9	47.3
Characters of the crime actions of the examined patients:		
Intended killing or attempted killing	13	68.5
Hooliganism	2	10.5
Stealing	2	10.5
Narcotic	2	10.5
Attributed which is the cause in the commitment of the crime action:		
Jealousy	6	31.4
Hearing imperative hallucinations	4	21
Relations and pursuit	6	31.6
Defective conditions	3	16

**Table 5**

**Characters of Schizophrenia-like and Schizo-affective psychosis and Paranoid Personality Development revealed firstly as the result in the Forensic Psychiatric Examination Center**

Parameters	Number	%
Diseases revealed in the examined patients		
Schizo-affective psychosis	5	29.4
Schizophrenia-like psychosis	7	41.2
Paranoid Personality Development	5	29.4
Registration and Treatment of the examined patients		
Yes	5	29.4
No	12	70.6
Occurrence of the disease in the examined patients		
Acute	6	35.3
Non-acute	11	64.7
Characters of the crime actions of the examined patients:		
Intended killing or attempted killing	9	52.9
Hooliganism	6	35.3
Stealing	2	11.8
Attributed which is the cause in the commitment of the crime action:		
Jealousy	5	29.4
Hearing imperative hallucinations	4	23.5
Relations and pursuit	6	35.3
Megalomania	2	11.8

**Table 6**  
**Characters of Involutional, Alcohol Paranoid and Dementia and Stupidity revealed firstly as the result in the Forensic Psychiatric Examination Center**

Parameters	Number	%
Diseases revealed in the examined patients		
Involutional Paranoid	6	46.1
Alcohol Paranoid	3	23.1
Dementia and Stupidity	4	30.8
Registration and Treatment of the examined patients		
Yes	2	15.4
No	11	84.6
Occurrence of the disease in the examined patients		
Acute	6	46.1
Non-acute	7	53.9
Characters of the crime actions of the examined patients:		
Intended killing or attempted killing	9	69.2
Hooliganism	4	30.8
Attributed which is the cause in the commitment of the crime action:		
Jealousy	6	46.1
Personality defect	4	30.8
Relations and Damnification	3	23.1

Though the psychotonic cases happened severely in many of the examined people and psychopathologic symptoms – is paranoid or hallucinatory- paranoid syndromes as well as Kandinskiy-Clérambault’s syndrome. Until the event happened, these people are not attracted the attention of outsiders and they didn’t create idea as mad man. Some authors explain this situation with pathomorphism defined lately and stated that many of mental diseases are taking slowly and secretly and these patients can conceal and dissimilate their anxieties (4, 6, 13). Only after event their mental conditions become worse and began to appear when they kept in the pre-trial prison during investigation measures.

Sometimes being of the severe psychotic symptomatology and superlative excited state related with it creates aggression and this aggression directs to the outsiders and relations (husband or wife, neighbor, mother, father, etc.). Majority of the acts of hooliganism and the acts directed to the life and health of the person asserted the abovementioned words in our examinations.

Non-severely creating of mental abnormalities was in our research from some months to some years. But in these cases majority of the patients were not in the registration or medical treatment. The relations of the examined patients stated in their expressions that, being of different mental abnormalities in though they have informed about patients’ mental abnormalities done social dangerous acts they were indifferent to them because they haven’t economic opportunity for their treatment or they refused the medical treatment and the patients were quiet for long time.

The motives of the social dangerous acts of mental diseases were jealous delirium, relation and persecution, harming, praising deliriums and auditory imperative hallucinosis.

Jealous deliriums are defined in the frame of schizophrenia paranoid form, Involutional paranoid, Alcoholic paranoid and psychosis being like to schizophrenia (17 patients). In these cases the patients considered that their honors are abased, oppressed and their life is spent in vain. In this time the patients consider that, the person causing for the jealousy wants to demonstrate that he is weak from the standpoint of manhood and lover is stronger from the standpoint of sexuality. The anxiety and rages reaches to high degree created as a result of these senses being unbearable and heavy for the patients. The aggressive acts directed to the protection of his oppressed honor and his life. The social dangerous acts procreated by the

patients as a result of psychopathologic abnormality were the acts of hooliganism and the acts directed to the life and health of the person. Their realization directed to three directions: to the wreak vengeance on the person that betrayed him with the purpose of protecting of his honor and diligence; with the purpose of the wreaking vengeance on the lover of his (her) wife (husband) ; with the purpose of rescuing his life from the excited lovers.

Relation and pursuit, schizophrenia paranoid form of injuring deliriums, involution paranoid, paranoia personality development (15 patients) was discovered. As a result of this there were public risky actions directed against life and health of man and hooliganism behaviors. In some cases patients are sure that they have become the target of pursuit by separate persons or by group or the relations of the people around them are becoming worse towards them or harmful actions are leading towards their property and health. As a result of this these patients try to defend themselves. Till the definite time defense is conveyed passively. Patients try to avoid “pursuit, bad relation, injuring”. They change their living and working place, leave their houses, and write complaints to different instances and so on. If these “defense measures” can not help patients do aggressive actions towards the persons “pursuing, showing bad relation, injuring them” passing to the active defense and the public risky of the patients increased too much in this time.

The basis of psychotic condition of other examined patients (4 men schizophrenia, 4 men schizo-affective psychosis) forms imperative hearing hallucinations. Their main complaints consist of hearing different voices and their being in imperative in content. In this case public risky actions mainly were directed against life and health of man and hooliganism behaviors. Patients have been trying to make resistance to the “commands” coming to their ears for a long time but later as a result of growing acute of psychotic condition, arising of anxiety, fear and consciousness they were obliged to become subordinate to these “commands” and it lead to criminal cases increasing public risky of patients. Heighten delirium of personality was defined during the maniacal fit of schizo-affective psychosis (2 patients) and public risky actions were actions connected with hooliganism, stealing and narcotic in most cases. The above mentioned actions of the patients were difficult to substantiate by any motive because they were impulsive character as a result of aside irritation.

In the continuation of schizophrenia incessantly public risky actions connected with narcotic and directed against property as the result of defect signs (7 men) observed in the dementia were connected with shattering of will part of behavior arised as the result of defect of personality in most cases. It must be noted that persons who are busy with selling and distributing of narcotic in most cases use the patients who have mental defects. Thus, the examination of persons perpetrated different law violation and diagnosed with mental disease first time in the forensic psychiatric examination shows that these kinds of persons are very dangerous for the society. The results give us the ground to say that the early diagnosis of proper conditions and their adequate therapeutics could prevent taking place of public risky actions. Doubtless, resolution on free medical service accepted by Ministry of Health and also the program of reforming in the formation of psychiatric service of the country will play an important role in prophylactics of risky actions of mentally ill persons.

## ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Рашад Ибрагимов

Институт Физиологии имени А.Караева Национальной Академии Наук Азербайджана

Высокие концентрации тяжёлых металлов (ТМ), обусловленные техногенными процессами, в результате биоаккумуляции в настоящее время обнаружены во всех природных средах: атмосфере, воде, почве, растениях. В конечном итоге ТМ по пищевой цепи попадают в организм человека и приводят к серьезной опасности для здоровья.

Целью настоящего исследования было изучение влияния хронической заправки солями ТМ (сульфат кадмия, азотнокислый никель и азотнокислый кобальт) на показатели окислительного стресса (малоновый диальдегид, каталаза). Эксперименты поставлены на 42 белых беспородных крысах-самцах, массой 200-250г. Животные подвергались хроническому воздействию ТМ через питьевую воду в течении 60 дней. в трех опытных сериях. Маточный раствор ТМ рассчитывался по уравнению  $A=(X*V)*C$ , где X-коэффициент=6,77; V-средний вес крысы; C-среднесуточное потребление воды животными. Модель атеросклероза создавалась по И. В. Савицкому с соавт. (2016): мерказолил - 25 мг/кг веса, метилпреднизолон - 0,17 мг/кг веса животного и 15% водный раствор этилового спирта в свободном доступе вместо воды на фоне атерогенной диеты в течении 2 недель. Состояние обмена липидов оценивалось по уровню общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП. Исследования изучаемых параметров проведены в сыворотке крови через 15 и 30 и 60 дней после начала заправки.

Результаты исследований показали, что заправка животных солями ТМ на фоне атеросклеротических изменений значительно усугубляло нарушения в процессах оксидативного стресса, имевших место после моделирования атеросклероза - возрастание уровня малонового диальдегида с параллельным снижением активности каталазы.

Выраженность изменений имела временной характер и по степени выраженности патологических сдвигов была следующей в убывающем порядке: сульфат кадмия → азотнокислый никель → азотнокислый кобальт. Наиболее резкие изменения отмечались к 60 суткам исследования. Полученные данные показывают, что окислительный стресс имеющийся при атеросклеротических изменениях еще больше активизируется в условиях хронического воздействия солей ТМ.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, атеросклероз, оксидативный стресс



**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРУЕМЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**  
PROSPECTS OF APPLICATION OF PLANT COMPOUNDS IN THE PREVENTION OF  
AGE-ASSOCIATED DISEASES

**У.Ф. Гашимова**

Доктор биологических наук, профессор, директор Института Физиологии имени  
Академика Абдуллы Караева, НАН Азербайджана,  
**Х.Ф. Бабаев**

Кандидат биологических наук, заведующий лабораторией «Фармакология  
геропротекторов природного происхождения» Института Физиологии имени  
Академика Абдуллы Караева НАН Азербайджана  
**П.А.Шукюрова**

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории  
«Фармакология геропротекторов природного происхождения» Института Физиологии  
имени Академика Абдуллы Караева НАН Азербайджана,  
**Ф.Е.Рустамов**

Младший научный сотрудник лаборатории «Экотоксикология» Института Физиологии  
имени Академика Абдуллы Караева НАН Азербайджана

**РЕЗЮМЕ**

Биологическое старение – процесс изменения живых систем, что вызывает нарушения в их структуре и функции, приводящие к уменьшению резервных возможностей организма человека, и сопровождается формированием болезней, а также увеличением смертности. Остеоартроз (ОА) относятся к наиболее распространенным возраст-ассоциированным заболеваниям, от которого страдает не менее 10 и не более 16% всего населения земного шара. Вопрос профилактики и коррекции процессов преждевременного старения является одним из ключевых в антивозрастной медицине и превентивной гериатрии. Это определяет актуальность изучения свойств лекарственных средств растительного происхождения. Ещё с глубокой древности известно лечебное действие шафрана (*Crocus sativus L.*) на различные органы и системы организма. Научные исследования последних лет подтвердили традиционные применения этой дорогостоящей специи. Также было показано, что инициация перекисного окисления липидов (ПОЛ) играет значимую роль в патогенезе ОА, следствием являются высвобождение противовоспалительных цитокинов (ИЛ 1 $\beta$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$  - ФНО  $\alpha$ ), нарушение микроциркуляции, структуры коллагена и прогрессирование дегенеративного процесса в суставах.

Цель настоящего исследования - изучение влияния экстракта шафрана на динамику цитокинового профиля, параметров системы ПОЛ в крови у крыс при экспериментальном остеоартрозе (ОА).

Экспериментальные животные были разделены на 2 группы. У животных обеих групп создавалась экспериментальный коллаген-индуцированный артрит (КИА). Животным опытной группы в течении 20 дней per os вводили 0,5% водный раствор экстракта шафрана, контрольная группа получала 0,9% раствор NaCl.

В работе был использован шафран, выращенный в поселке Бильгя Апшеронского полуострова.

Оценка полученных данных показал уменьшение уровня МДА в сыворотке крови животных после 20 дней введения экстракта шафрана. В эти же сроки у животных в 1,5 раза уменьшилось содержание в крови ИЛ 1 $\beta$ , 6, ФНО  $\alpha$  и продолжало снижаться к окончанию эксперимента. Концентрация С-реактивного белка (СРБ) уменьшилась на 15-й день введения экстракта шафрана.

Таким образом, на фоне введения экстракта шафрана в сыворотке крови животных с экспериментальным ОА наряду со снижением уровня цитокинов крови ИЛ 1 $\beta$  и 6, ФНО  $\alpha$  и СРБ отмечено улучшение показателей профиля ПОЛ.

**Ключевые слова:** экстракт шафрана, остеоартроз, возраст-ассоциированные заболевания

### **ABSTRACT**

Biological ageing is a process that changes living systems over time, causing impairments in their structure and function.

Objective: to study the time course of changes in the cytokine profile, the parameters of lipid peroxidation (LPO) during administration of alcoholic extract of saffron in animals with experimental osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. The study was conducted on 30 Wistar rats animals with experimental osteoarthritis (OA). The levels of proinflammatory cytokines, lipids, LPO primary and intermediate products, were compared after 20 days after administration of extract of saffron.

Results. Positive changes in articular manifestations were determined after 20 days of administration of extract of saffron. The mean concentration of C-reactive protein (CRP) was halved in the blood after 20 days after administration of extract of saffron. The blood levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  decreased just after 15 days of therapy as compared to the baseline level and continued to decline by the end of the experiment. There were reductions in LPO primary and intermediate products in serum of blood.

Conclusion. The animals with experimental osteoarthritis (OA) displayed improvements in LPO profile along with a decline in the levels of the blood cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and CRP in serum blood.

**Key words:** saffron extract, osteoarthrosis, age-related diseases

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛОГО МЕТАЛЛА И АНТИОКСИДАНТА У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ФЕНОТИПОМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РАЗНЫМ УРОВНЕМ БИОГЕННЫХ АМИНОВ**

**Исмаилова Х.Ю.**

**Рустамов Ф.Э.**

Институт физиологии им. академика Абдуллы Караева НАН Азербайджана

Изучались особенности влияния сочетанного воздействия тяжелого металла (соли ацетата свинца (Pb)) и антиоксиданта (аскорбиновая кислота) на уровень тревожности у крыс-самцов линии Вистар с различной чувствительностью к действию акустического стрессового раздражителя и различающихся врожденным соотношением активности серотонин (5-НТ)-, норадреналин (НА)- и дофамин (ДА)-ергических систем мозга. Показателем чувствительности служила интенсивность проявления у крыс судорожного припадка. Различие в реагировании на акустический стресс позволило разделить животных на две группы: судорожно-чувствительные (СЧ - подверженных судорогам), характеризующиеся более высоким уровнем содержания ДА и 5-НТ в различных структурах головного мозга и судорожно-толерантные (СТ - без двигательного возбуждения), характеризующиеся более высоким исходным уровнем содержания НА.

Проведены две серии опытов. В каждой серии было по 4 группы животных. 1-ая группа – за час до опыта вводили аскорбиновую кислоту (АК-2 мл); 2-ая группа - за 5 часов до опыта вводили Pb ( $10^{-7}$  раствор в дозе 2 мл); 3-я группа - сочетанное воздействие: за 5 часов до опыта вводили Pb + через 3 часа вводили АК (2 мл); 4-ая группа - контрольная (эквивалентный объем дистиллированной воды). Все инъекции проводили парентерально.

По показателям уровня тревожности в тесте “приподнятого крестообразного лабиринта” при совместном применении у СТ животных Pb и АК последняя предотвращает нейротоксическое действие тяжелого металла, что ведет к снижению уровня тревожного состояния. У СЧ же крыс при совместном применении тяжелых металлов и АК, последняя не противодействует нейротоксическому влиянию Pb. Возможно, что усугубление тревожного состояния у СЧ крыс в отличие от СТ на фоне токсиканта обусловлено снижением как исходного уровня 5-НТ, так и, возможно, ДА в структурах мозга, что приводит к нейротоксикозу, который не снимается нейротропным препаратом при сочетанном воздействии его с тяжелым металлом. Предполагается, нейротропная коррекция нарушенных врожденных форм поведения зависит как от исходного уровня активности моноаминергических систем мозга, так и от индивидуальных особенностей ЦНС.

Эти исследования имеют практическое значение для понимания индивидуальной реактивности при патологических состояниях в связи с широким использованием лекарственных метаболитических средств, вмешивающихся в обмен нейромедиаторов мозга.

**THE ANTIFUNGAL EFFECTIVITY TEST OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF  
*GLYCINE SOJA* (SOYBEAN) AGAINST *CANDIDA ALBICANS*: AN IN VITRO  
STUDY**

**Lukman Hakim Hidayat<sup>1</sup>**

**Hafsah Nurul Ummah<sup>2</sup>**

**Viranda Sutanti<sup>3</sup>**

**Nenny Prasetyaningrum<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Oral Medicine, Brawijaya University, Malang, 65145, Indonesia.

<sup>2</sup>Postgraduate Program in Dentistry, Brawijaya University, Malang, 65145, Indonesia.

<sup>3</sup>Department of Oral Biology, Brawijaya University, Malang, 65145, Indonesia.

**Abstract**

The aim of this study is to determine the effectiveness of different concentrations of *glycine soja* extract on proliferations of *Candida albicans* in vitro. The antifungal activity of *glycine soja* extract on *C. albicans* is tested in vitro at various concentrations. The inhibitory effect of *glycine soja* on *C. albicans* is determined by an application of broth dilution and cultured test. By using broth dilution test, the minimum inhibitory concentration (MIC) of the extract against *C. albicans* can not be determined. By doing the cultured test, the minimum fungicidal concentration (MFC) of *C. albicans* is 7650 mg/mL of the extract. *Glycine soja* extract has an antifungal effect on *C. albicans* and the inhibitory effect at 7650 mg/mL concentration of *glycine soja* extract.

**CORRELATION BETWEEN CHANGES IN POSTERIOR SHOULDER MOBILITY, PAIN, STRENGTH, AND ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS AND FUNCTION AFTER POSTERIOR SHOULDER STRETCHING EXERCISES IN SUBACROMIAL PAIN SYNDROME**

**Halime Ezgi TÜRKŞAN**

Institute of Health Sciences, School of Physical Therapy and Rehabilitation, Dokuz Eylül University

**Sevgi Sevi YEŞİLYAPRAK**

School of Physical Therapy and Rehabilitation, Dokuz Eylül University

**Mehmet ERDURAN**

Department of Orthopaedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University

**Abstract**

**Background:** Subacromial Pain Syndrome (SPS) is the most common cause of pain and shoulder dysfunction (1). Decreased posterior shoulder mobility plays a major role in SPS (2). Posterior shoulder stretching exercise (PSSE) improves posterior shoulder mobility by reducing posterior shoulder tightness (PST) and glenohumeral internal rotation (IR) deficit (3, 4). In parallel, strength, pain, and ultrasonographic (US) findings and, consequently, the function may improve (5,6,7).

**Purpose:** To investigate the effects of 4-weeks PSSE on shoulder mobility, pain, strength, US findings, and function, and to determine the correlation between changes in posterior shoulder mobility, pain, strength, and US findings with function.

**Methods:** Forty-six participants having SPS were randomly divided into static modified PSSE group (SMPG, n=23) or control group (CG, n=23). SMPG received 4 weeks of physiotherapy including static PSSE in modified cross-body position. CG received the same physiotherapy program without PSSE. Shoulder IR range of motion (ROM) and PST were assessed with bubble inclinometer, pain at rest and activity with visual analog scale, rotator cuff strength with a hand-held dynamometer, supraspinatus tendon occupation ratio (STOR) with ultrasonography, and function with Quick Disability of the Arm-Shoulder-Hand Questionnaire (Quick-DASH). Differences between groups in normally distributed data were determined with Student's t-test, non-normally distributed data with Mann-Whitney U test. Differences within groups in normally distributed data were determined with the Paired sample t-test, non-normally distributed data with Wilcoxon signed-rank test. Pearson and Spearman's correlation were used for testing the relation between two variables for normally and non-normally distributed data, respectively.

**Results:** All groups improved in terms of shoulder mobility, pain, function, strength, and US findings after 4 weeks of treatment ( $p < 0.05$ ). Mobility, pain at activity, function, and US findings improved more in SMPG than CG ( $p < 0.05$ ). According to correlation analysis, improvements in IRROM ( $r = -.423$ ,  $p = .044$ ), STOR ( $r = .494$ ,  $p = .017$ ), and activity pain ( $r = .458$ ,  $p = .028$ ) were significantly correlated with function, in SMPG.

**Conclusion:** Improvements in IRROM, STOR, and activity pain as a result of the inclusion of PSSE in modified cross-body position to the 4-week physiotherapy are the underlying mechanisms responsible for improvements in function in patients with SPS.

**Keywords:** Shoulder impingement, clinical outcomes, functional outcomes, physical therapy.

### References

1. Ostor, A., et al., Diagnosis and relation to general health of shoulder disorders presenting to primary care. *Rheumatology* 2005; 44(6): 800-805.
2. Tyler, T.F., et al., Quantification of posterior capsule tightness and motion loss in patients with shoulder impingement. *The American Journal of Sports Medicine* 2000; 28(5): 668-673.
3. McClure, P., et al., A randomized controlled comparison of stretching procedures for posterior shoulder tightness. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy* 2007; 37(3): 108-114.
4. Wilk, K.E., T.R. Hooks, and L.C. Macrina, The modified sleeper stretch and modified cross-body stretch to increase shoulder internal rotation range of motion in the overhead throwing athlete. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy* 2013; 43(12): 891-894.
5. Desmeules, François, et al. "Acromio-humeral distance variation measured by ultrasonography and its association with the outcome of rehabilitation for shoulder impingement syndrome." *Clinical journal of sport medicine* 14.4 (2004): 197-205.
6. Celik, Derya, Bilsen Sirmen, and Mehmet Demirhan. "The relationship of muscle strength and pain in subacromial impingement syndrome." *Acta orthopaedica et traumatologica turcica* 45.2 (2011): 79-84.7.
7. MacDermid, Joy C., et al. "The impact of rotator cuff pathology on isometric and isokinetic strength, function, and quality of life." *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 13.6 (2004): 593-598.

## PALIDLARIN ƏNƏNƏVİ VƏ ETNOBOTANİKİ İSTİFADƏSİ.

Əliyeva Güllü Nizami qızı

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası, Dendrologiya İnstitutu

Palıd qiymətli dərman, aşı, boyaq, texniki, yem və bəzək bitkisidir. Palıd növləri şiddətli şaxtaya, kəskin istilərə davamlı olduğu üçün Yer kürəsində geniş yayılma arealı əmələ gətirir. Ümumiləşdirilmiş ədəbiyyat məlumatlarına əsasən Azərbaycanda təbii florada palıdın 7 növünə (Gürcü palıdı (*Quercus petraea* ssp. *iberica* (Stev.), Şərq palıdı (*Q. macranthera* subsp. *syspirensis* (K.Koch) Menitsky.), Şabalıdyarpaq palıd (*Q. castaneifolia* C.A.Mey.), Uzunsaplaq palıd (*Q. robur* ssp. *pedunculiflora* (K.Koch) Menitsky), Tüklü palıd (Kövrək palıd) (*Q. pubescens* Willd.), Qırmızı palıd (Qızılı palıd) (*Q. rubra* L.), Araz palıdı (*Q. infectoria* subsp. *veneris* (A.Kern.) Meikle)), mədəni florada isə 3 (*Q. ilex* L., *Q. suber* L., *Q. occidentalis* J. Gay) növünə rast gəlinir.

Hələ çox qədim dövrlərdə xalq təbabətində palıdın müalicəvi əhəmiyyəti öyrənilmiş və onun köməyi ilə bir çox xəstəliklər müalicə edilmişdir. Hazırda palıddan bir çox dərman preparatları hazırlanır. Dərman məqsədi ilə cavan palıd ağaclarının qol-budaqlarının qabıqlarından istifadə edilir. Yazın ilk ayında qabıq altında şirə axımı çoxalan zaman xüsusi alət vasitəsilə qabıqdan çevrə formasında kəsilir, soyulur və günəşli havada qurudulur. Qabığın tərkibində 2.5-25 %-ə qədər aşı maddəsi var. Palıd ağacının qabıqlarında dərman əhəmiyyətli əsas təsiredici maddə məhz aşı maddəsi olduğu hesab edilir. Bununla yanaşı qabıqlarda qall, ellaq, katexin, qallokatexinqallat, pantoten turşusu, flavanoidlər – kversetin, kempferol, kversitrin, leykosioidin, vitaminlərdən B1, B2, B6, C, PP və s., aşkar edilmişdir. Bundan əlavə qabığın tərkibində 6.21% zol (kül), mq % Ca – 23.00, Mg – 0.6, Fe – 0.20 makroelementlər, Mn – 142.60, Cu - 142.60, Zn – 10.20, Cr – 0.80, Al – 116.08, Ba -537.12, V – 0.08, Se – 0.04, Ni – 1.84, Sr – 212, 00, Pb – 3. 04, B-74.80 və s. mikroelementlər aşkar edilmişdir.

Təbabətdə palıd ağacı qabıqlarından sulu bişirmə formasında hazırlanmış preparat boğaz ağrılarında, diş əti iltihabında, stomatitlərdə, gingivitlərdə iltihab aradan qaldırıcı, antiseptik və büzüştürücü dərman vasitəsi kimi istifadə edilir. Bundan başqa ağır metal duzlarından (Hg, Pb və s.) zəhərlənmə, eləcə də digər ağır zəhərlənmələr zamanı palıd qozaları dəmlənərək (30 q qooza : 200 q su) imalə edilir, palıdın tərkibindəki aşı maddələr zəhərlənmə verən maddələrlə birləşərək suda həll olmayan çöküntü əmələ gətirir və qana sorulmadan tezliklə orqanizmdən xaric olur. Palıd qabığı, qozası, yarpağı və çanağının yüksək konsentrasiyalı dəmləməsindən isə (20 q palıd qabığı : 200 ml su) dəri nahiyəsində baş vermiş yanıqları müalicə etmək üçün istifadə edilir. Müxtəlif növ dəri iltihablarında, yaralarda, patoloji tərləmələr zamanı palıd qabığı və çanaq hissənin dəmləməsindən (bişirilmə) kompreslər gözəl nəticə verir. Palıd qozasından hazırlanmış surroqat qəhvə uşaqlarda uzun sürən xroniki ishalın müalicəsində effektiv nəticə verir. Qeyd olunanlarla yanaşı palıd ishal, sistit, xroniki enterokolit, mədə və bağırsaq yaralarında, trixomonad kolit, xroniki enterokolit, uşaqlıq yollarının eroziyası, babsil, mədə-bağırsaq və kəskin aybaşı qanaxmaları, çətin sağalan kəsik, yara və ekzema, donvurma, dizenteriya, ayaq tərləmələri, saçda yaranmış kəpək, saç yağlanması və s. kimi xəstəliklərin müalicəsində müvəffəqiyyətlə tətbiq edilməkdədir.

Azərbaycanda dərman sənayesinin inkişafının planlaşdırıldığı bir dövrdə palıd meşələri zəngin və ucuz xammal bazası kimi əvəzəlməzdir. Etnobotaniki xüsusiyyətə malik olan palıdların



Azərbaycan üçün simvolik, ekoloji və iqtisadi dəyərlərini nəzərə alıb palıd meşələrindən planlı şəkildə istifadə edilməli və yeni palıd zolaqları salınmalıdır.

**DƏRMAN ROZMARİNİ (*ROSMARINUS OFFICINALIS* L.) BİOLOJİ FƏAL  
BİRLƏŞMƏLƏR MƏNBƏYİDİR.**

**Vaqidə Məmmədova**

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası, Dendrologiya İnstitutu

Son illər elmi təbabətdə, eləcə də xalq təbabətində ən ağır xəstəliklərdə belə bitki mənşəli dərmanlara daha çox üstünlük verilir. Respublikamızın iqlim-torpaq şəraitinin mülayim və münbit olması, günəşli günlərin sayca çox olması, müxtəlif iqlim şəraitinə malik olması, ekoloji cəhətdən sabitliyi, bir çox ekzotik bitkilərin, o cümlədən dərman bitkilərinin introduksiya olunmasına əlverişli şərait yaradır. Abşeron yarmadasının quru subtropik iqlimi şəraitində Dərman rozmarini (*Rozmarinus officinalis* L.) becərilmiş, üçillik kolların çiçəklərində və yarpaqlarında efir yağlarının miqdarı təyin edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, Abşeronda becərilən rozmarin bitkisinin yarpaqlarında toplanan efir yağının keyfiyyəti respublikamızın digər bölgələri ilə müqayisədə xeyli yüksəkdir. Rozmarin yağının tərkibindəki əsas dominant komponentlər təyin edilmiş, onun tibdə istifadə olunması haqqında proqram hazırlanmış və onun məişətdə istifadəsi təklif edilmişdir.

Tədqiqat nəticəsində aydın olmuşdur ki, üçillik rozmarin kollarının yarpaqlarındakı efir yağında ən çox sineol, kamfora, limonen borneol, pinen və s. bioloji fəal birləşmələr daha çoxdur. Bitki yarpaqlarının tərkibində bəzi mikroelementlər-dəmir, maqnezium, sink, natrium, kalium, fosfor aşkar edilmiş və onların insan orqanizminin immun sisteminə müsbət təsiri qeyd edilmişdir. Bu elementlər hazırki dövrdə yayılmış "COV-19"virusuna qarşı mübarizədə çox qiymətli sayılmalıdır.

Rozmarin yağı yalnız immun sisteminin stimulyatoru deyil, onun çoxsaylı müalicəvi təsiri vardır; qan təzyiqi aşağı olduqda, soyuqlama, qaraciyər xəstəlikləri, əsəb, ürək-damar sistemi, qan dövranının tənzimlənməsi, baş beyin qan dövranının normaya gətirilməsi, zehni və fiziki yorğunluğun bərpası, yaddaşın bərpası və s. xəstəliklərdə istifadə olunmaqdadır.

Rozmarin yağı effektiv antiseptik və antioksidantdır. O, kosmetologiya və aromaterapiyada geniş istifadə edilir, məişətdə ədviyyə olaraq balıq, ət və s. qidalara xüsusi aromat verir.

Abşeron yarımadasının quru subtropik iqlim şəraitində introduksiya olunmuş dərman rozmarini (*Rozmarinus officinalis* L.) ekoloji kriteriyaları yeni şəraitə yaxın olduğundan uyğunlaşma dövrü qısa müddətlidir. AMEA Dendrologiya İnstitutunun eksperimental sahəsində becərilmiş dərman rozmarinin yarpaqlarından alınan rozmarin yağı keyfiyyətcə digər bölgələrdən üstündür. İsbat olunmuşdur ki, yerli şəraitə uyğunlaşmış dərman rozmarinin çiçək və cavan zoğlarında efir yağlarının miqdarı 0.5-1.5% arası dəyişir və bu miqdar bitkinin inkişaf mərhələlərindən asılıdır. Dərman rozmarinindən alınmış efir yağının tərkibində ən çox x-pinen-20-25%, kamfen-17-20%, sineol-8-10%, bernol-1% müəyyən edilmişdir. Dərman rozmarinindən alınmış efir yağının geniş spektrdə, xalq təbabətində istifadəsi məqsədyönlüdür. Bu yağ həm parfümeriya, aromaterapiya, kosmetologiya sahəsində və məişətdə istifadəsi yararlıdır.

**KİTLESEL KONJUGE PNÖMOKOK AŞILAMASININ BİR TERSİYER ÇOCUK  
HASTANESİNİN İNVAZİF HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Sarkhan ELBAYİYEV**

**Musa Gürel KUKUL**

**Mehmet CEYHAN**

<sup>1</sup>Hacettepe Üniveristesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Hacettepe Üniveristesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları  
Bilim Dalı

**ÖZET**

Çocuk sağlığı üzerine etkileri göz önüne alındığında, pnömokok, yüksek klinik öneme sahip bir patojendir. Çocukluk çağındaki enfeksiyonlardan, gerek sağlık kurumlarına sık başvuru nedenleri arasında olan sinüzit, otit ve toplum kökenli pnömoninin gerekse bakteriyemik pnömoni, bakteriyemi gibi ağır seyirli invazif enfeksiyonların tüm dünya genelinde en sık sebebidir. Menenjitin beş yaştan küçük çocuklarda bazı ülkelerde en sık, Türkiye'nin de dahil olduğu bazı ülkelerde ikinci en sık, beş yaştan büyük çocuklarda tüm dünyada ikinci en sık nedenidir. Bu çalışma ile aşılamanın invazif pnömokokkal hastalıkların sıklığına etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 2005 ve 2008 yılları arasında rutin aşı takviminde pnömokok aşısının uygulanmadığı dönemde, 2008 ve 2011 yılları arasında yedi bileşenli, 2012 ve 2017 tarihleri arasında 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısı uygulaması sırasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde pnömokok' a sekonder sepsis ve menenjit tanılarıyla izlenen 1 ay - 18 yaş arasındaki hastalar alınmış, verilere göre tanımlayıcı istatistikler frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Hasta alt grupları arasında bağımlılık olup olmadığını değerlendirmek için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda, sepsis klinik tanısı ile antibiyotik tedavisi verilmiş hastaların yüzde sekseninde, bu hastalardan pnömokok bakteriyemisi tespit edilen hastaların yüzde seksen sekizinde altta yatan bir hastalık olduğu gözlenmiştir. Pnökok bakteriyemilerinin, bakteriyemi tedavisi alan hastaların yüzde yirmisini oluşturduğu, toplam pnömokokkal sepsis sayısının dönemler ilerledikçe azaldığı görülmüştür. Pnökokkal sepsis olgularının tüm sepsisler içerisindeki payında, 2014-16 döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir. Hastanemizde izlenen menenjit sayısı, 2014-2016 dönemine erişildiğinde, istatistiksel olarak

anlam gösterilemese de, yüzde yetmişbeşe varan oranda düşmüştür. Bütün menenjitlerin yüzde yirmidörtlük bir oranında eşlik eden santral sinir hastalıkları olduğu tespit edilmiş, toplam içindeki yüzde onaltılık bir pay sadece V-P şant taşıyan hastalar olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, 2014-2016 döneminden önce, tüm menenjit olgularının yaklaşık üçte ikisi eşlik eden herhangi bir hastalığı olmayan çocuklarda görülmekte iken, 2014-2016 dönemiyle tüm menenjit olgularının yaklaşık beşte dördü eşlik eden hastalığı olan çocuklarda gözlenmeye başlanmıştır.

Pnömonokok aşılama uygulaması sonrası tespit edilen pnömokok sepsisi oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydedilmiştir. Hastanemize başvuran menenjit sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edilmiş, tanı öncesinde tamamen sağlıklı çocuklarda görülen menenjit sayısında, istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Yatıklılık oluşturan hastalık varlığında gelişen menenjit hastalarının sayısında da azalma Kapsamlı çalışmalarla ülkemiz çapındaki aşılama öncesi en önemli menenjit etkeninin pnömokok olduğu bilinmekte iken ve pnömokok aşılması ardından menenjit sayısının düştüğü gözlemi bizim çalışmamızda da teyit edilmiş, hem menenjite, hem de sepsise neden olan pnömokok serotiplerinin çoğunluğunun, beklendiği üzere, aşı ile kapsamaya alınmamış serotiplerden oluşur hale geldiği gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Pnömonokok, Konjuge Pnömonokok Aşılması, İnvazif Pnömonokokal Hastalık, Sepsis, Menenjit

## ABSTRACT

Considering its effects on child health, pneumococcus is a pathogen of high clinical importance. Among the childhood infections, it is the most common cause of sinusitis, otitis and community-acquired pneumonia, which are among the frequent reasons for admission to health institutions, as well as severe invasive infections such as bacteraemic pneumonia and bacteremia worldwide. It is the most common cause of meningitis in children under the age of five in some countries, the second most common cause in some countries including Turkey, and the second most common cause of meningitis in children over the age of five all over the world. The aim of this study was to show the effect of vaccination on the frequency of invasive pneumococcal diseases.

The study was conducted with the diagnosis of sepsis and meningitis secondary to pneumococcus at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital during the

administration of pneumococcal vaccine in the routine vaccination schedule between 2005 and 2008, seven-component pneumococcal vaccine between 2008 and 2011, and 13-component pneumococcal vaccine between 2012 and 2017. Patients aged between 1 month and 18 years of age were included, and descriptive statistics according to the data were presented as frequency distribution and percentage. The Pearson chi-square test was used to assess whether there was dependency among patient subgroups. Statistical significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

In our study, an underlying disease was observed in eighty percent of the patients with a clinical diagnosis of sepsis who were given antibiotic treatment, and in eighty-eight percent of the patients with pneumococcal bacteremia. It was observed that pneumococcal bacteremias constituted twenty percent of the patients receiving bacteremia treatment, and the total number of pneumococcal sepsis decreased as the periods progressed. A statistically significant decrease was recorded in the share of pneumococcal sepsis cases in all sepsis in the 2014-16 period. The number of meningitis followed in our hospital decreased by up to seventy-five percent when the period of 2014-2016 was reached, although it could not be statistically significant. Twenty-four percent of all meningitis were found to have accompanying central nervous diseases, and a sixteen percent share of the total was found only in patients with V-P shunts. However, before the 2014-2016 period, approximately two-thirds of all meningitis cases were observed in children without any concomitant disease, while approximately four-fifths of all meningitis cases in the 2014-2016 period began to be observed in children with a concomitant disease.

A statistically significant decrease was recorded in the rate of pneumococcal sepsis detected after pneumococcal vaccination. It was determined that there was a statistically significant decrease in the number of meningitis admitted to our hospital, and a statistically significant decrease was observed in the number of meningitis seen in completely healthy children before the diagnosis. Decrease in the number of meningitis patients developing in the presence of a predisposing disease. As expected, it was observed that it became composed of serotypes not covered by the vaccine.

**Keywords:** Pneumococcus, Conjugated Pneumococcal Vaccine, Invasive Pneumococcal Disease, Septicemia, Meningitis

## GİRİŞ

Pnömonokok, çocukluk çağındaki enfeksiyonlardan, gerek sağlık kurumlarına sık başvuru nedenleri arasında olan sinüzit, otit ve toplum kökenli pnömoninin gerekse bakteriyemik pnömoni, bakteriyemi gibi ağır seyirli invazif enfeksiyonların tüm dünya genelinde en sık sebebidir (1). Menejitin beş yaştan küçük çocuklarda bazı ülkelerde en sık, Türkiye'nin de dahil olduğu bazı ülkelerde ikinci en sık, beş yaştan büyük çocuklarda tüm dünyada ikinci en sık nedenidir (2). Tüm dünyada beş yaş altı çocuk ölümlerinin % 64'ü enfeksiyona bağlı gerçekleşmekte, enfeksiyona bağlı beş yaş altı çocuk ölümlerinin ise tek başına % 11'ine *Streptococcus pneumoniae* neden olmaktadır (3). Tüm dünyada enfeksiyona bağlı beş yaş altı çocuk ölümlerinin % 26'sı solunum yolu enfeksiyonuna bağlı gelişmekte ve *S. pneumoniae*, ölüme neden olmuş solunum yolu enfeksiyonlarının % 41'ine sebep olmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre, pnömokokkal hastalıklar, aşı ile önlenebilir hastalıklar içinde en çok ölüme neden olan hastalıklar konumuna gelmiştir.

Bu amaçla, ülkemizde de ulusal bağışıklama programı çerçevesinde 2008 yılından bu yana pnömokoka karşı aşılama devam etmektedir. Bu çalışmada, hastanemize pnömokokun neden olduğu invazif hastalık kliniğiyle hastaneye yatırılan hasta sayılarında, pnömokok aşılması ardından oluşan değişikliklerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### *Mikrobiyolojik Özellikler*

*Streptococcus pneumoniae*, diğer adıyla pnömokok, *Streptococcus* cinsi içinde sınıflanan, 0,5-1,2 µm çapa sahip, enerji metabolizması glikoz fermentasyonuna dayanan fakültatif anaerob, hareketsiz ve sporsuz gram pozitif bir koktur (4). Kültürlerde diplokok olarak çoğalır, bununla beraber dokuda zincir olarak çoğalabilir ve balgam ya da pü direkt bakılarında zincir halinde gözlenebilir (4-5). Tüm streptokoklar gibi katalaz negatiftir. Streptokok içi grup belirleme testlerinde, kanlı agarda α-hemoliz yapar.

Pnömonokok, kapsüllü bir bakteridir. Hücre duvarının etrafında, polisakkarid yapıda kapsülleri vardır. Kapsül polisakkarid çeşitliliğine göre, günümüze değin 46 serogrup ve 97 serotip tanımlanmıştır (7). Kapsül, pnömokokun en önemli virulans faktörüdür.

Polimorfonükleer hücreler yada makrofajlar tarafından pnömokokun fagosite edilmesini önleyerek, mukozada ekstraselüler ortamda varlığını devam ettirebilmesini sağlar (6). Kapsül polisakkaridine karşı vücudun geliştirdiği antikor, kuvvetli opsonizasyon ve kompleman sistemi aktivasyonu oluşturur ve hastalığın önlenmesinde en kritik basamaktır.

Hücre duvar yapısı, tüm streptokoklar gibi, peptidoglikan katmanı (diğer adıyla murein) ile teikoik ve lipoteikoik asitten oluşur. Pnömokokun hücre duvarındaki teikoik asitin karbonhidratları, oldukça yüksek oranda fosforil kolin eklenmiş haldedir (8-9). C reaktif protein (CRP), bu fosforil kolin molekülleri üzerinden C antijenini tanıyarak yoğun opsonizasyon ve kuvvetli kompleman aktivasyonu başlatır, sistemik inflamasyon uyarısında karaciğerden üretimi ve salınımı arttığı için on yıllardır güvenilir bir inflamasyon belirteci olarak kullanılır (9).

### ***Klinik Özellikler***

Pnömokok, herhangi bir belirti vermeksizin nazofarenks mukozasına kolonize olabilir ve bu duruma taşıyıcılık adı verilir. Hastalık geçiren bireylere esas bulaş kaynağı, damlacık yoluyla taşıyıcı kişilerdir (1). Taşıyıcılık tüm dünyada yaygın olarak görülür. Ülkemizde ise taşıyıcılık oranı ortalama % 22,5 olarak gösterilmiştir (10). Kenya'da 3-59 aylık çocuklarda taşıyıcılık oranı % 66 olarak kaydedilmiş, 3-5 aylık çocuklarda % 71 iken, 6-11 aylık çocuklarda % 79'a çıktığı ve sonrasında düzenli olarak azalarak 55-59 aylık çocuklarda % 51'e indiği gösterilmiştir (11). Taşıyıcılık gelişmiş ülkelerde daha düşük oranda izlenir. Örnek olarak ABD'de bir çalışmada beş yaşından küçük çocuklarda % 65, 5-17 yaş arası çocuklarda % 40, erişkinlerde % 14 olarak bulunmuştur (12). İngiltere'de 0-2 yaş arası çocuklarda % 52, 3-4 yaş arası çocuklarda % 45, 5-17 yaş arası çocuklarda % 21 ve erişkinlerde % 8 olarak bulunmuştur (13). İki yaştan küçük kardeş sahibi olmanın taşıyıcılık için risk olduğu gösterilmiştir (14). 3-36 aylık sağlıklı çocuklardan evde bakılanlara kıyasla kreşe gidenlerde daha çok kolonizasyon olduğu da gösterilmiştir (15). Okul çağına gelmemiş çocuğu olan erişkinlerde taşıyıcılık oranının, çocuğu olmayan ve çocuksuz bir evde kalan erişkinlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (16). Bu verilerden de görüldüğü üzere, bulaşma kaynağının diğer erişkinlerden ziyade taşıyıcılık oranının yüksek olduğu çocuklar olduğu söylenebilir. Yakın zamanlı antibiyotik tedavisi ve toplumda antibiyotik kullanım miktarı, antibiyotik dirençli pnömokok taşıyıcılığı için risk faktörüdür (17).

Bakterinin İPH yapabilmesinin önündeki en önemli ve kesin engel, kanda dolaşan antikapsüler antikor varlığıdır (18-21). Tüm İPH vakalarının % 70'i herhangi bir fokal odağın olmadığı bakteriyemi vakalarından oluşur (22). Dünyanın tüm bölgelerinde, invazif



pnömokokkal hastalıkların % 90'ından fazlasına on kadar farklı serotipin neden olması (23), bu serotiplerde farklı bir virülans özelliği olabileceğini akla getirmektedir. Bununla beraber invazif pnömokokkal hastalığa neden olan serotiplerin sıklık sırası bölgeden bölgeye büyük değişim gösterir. Ülkemizde rutin aşı uygulaması başlamadan önce en sık görülen İPH nedeni pnömokok serotipleri en sıktan daha aza 19F, 6B, 4, 14, 19A, 3, 23F ve 1 olarak saptanmıştır (24).

Pnömokoka bağlı enfeksiyonlar tüm yaş gruplarında görülebilir, bununla beraber insidans iki yaş altı çocuklarda en yüksektir ve beş yaşından sonra ciddi düzeyde azalır (25). İnvazif pnömokokkal hastalıklar da aynı yaş dağılımını gösterir (26). Hayatın ilk iki ayında anneden geçen immünoglobulinlere bağlı olarak sıklık düşüktür, spesifik immünitinin olgunlaşmasıyla da iki yaşından sonra azalır. En fazla İPH görülen iki yaş altı dönemde, vaka sıklığı, gelişmiş ülkelerde iki yaşa yakın; geri kalmış ülkelerde ise doğuma yakın daha yüksek saptanır (26-28).

Bakteriyeminin, yenidoğan dönemi hariç, *H. influenza* tip b aşılama uygulamaları sonrasında, pnömokok aşı uygulamaları başlamadan önce yaklaşık % 60'ında etken olarak *S. pneumoniae* saptanmıştır (29). *S. pneumoniae* bakteriyemisinin fokal bir enfeksiyona neden olma riski % 6'dır (30). *H. influenza* aşılması sonrası, pnömokok aşılama uygulaması öncesi yapılan çalışmalarda, bakteriyel etkenlere tüm pnömonilerin % 34'ünde, viral etkenlerle aynı anda bakteriyel etkenlere tüm pnömonilerin sırasıyla % 23'ünde, birden fazla bakteriyel etkene % 3'ünde rastlanmıştır, bakteriyel etkenler tüm pnömonilerin % 60'ını oluşturmaktadır. Bakteriyel pnömonilerin % 74'ünde ise etken *S. pneumoniae* olarak saptanmıştır (30-34). *S. pneumoniae* pnömonisi tipik olarak, yaklaşık 150 sene önce bakterinin ilk kez tanımlandığı olgulardaki gibi, 40°C'ye varan yüksek ateş, öksürük, dispne ve halsizlik şikayetleri ile gelir. Hastaların % 20'yi aşkın oranı göğüs ağrısı ile, % 10'u aşkın oranı genellikle sol alt lobe pnömoniye işaret eden karın ağrısı ile başvurur (35). Çocukluk çağında ampiyemin en sık sebebi pnömokoktur (36). Bakteriyemili pnömonide çocuğun daha toksik olması dışında, fizik muayene ya da laboratuvar bulgusunda belirgin farklılık yoktur. Pnömokok pnömonisiyle beraber hemolitik üremik sendrom görülebilir, ağır seyreder, hastaların %95'inin yoğun bakım ihtiyacı olur, % 73'ünün akut diyaliz ihtiyacı olur (37). Hastaların % 40'ı kronik böbrek hastalığı ile izlenir, % 10'una renal transplantasyon gerekmiştir (37).

*S. pneumoniae*, ülkemizde pnömokok aşısı uygulamaları öncesi dönemde, *Hemophilus influenzae* tip b'ye bağlı menenjit sayısının Türkiye de dahil pek çok ülkede bağışıklık programları sayesinde azalması sonucu, hem beş yaş altında hem 5-18 yaş arasında *N. meningitidis* ardından ikinci en sık görülen menenjit sebebi haline gelmiştir (2). *N. meningitidis* ABD gibi bazı coğrafyalarda nispeten daha az görülür ve bu ülkelerde beş yaş altında en sık

görülen menenjit etkeni pnömokok aşısı uygulamaları öncesi dönemde *S. pneumoniae* olarak kaydedilmiştir (2). Menenjite ülkemizde en çok neden olan serotipler aşı öncesi dönemde 5, 19F, 1, 23F olarak gösterilmiştir (48). Ateş, ense sertliği/fontanel bombeliği, emmede azalma ve letarji klasik belirtilerdir (39). Pnömokok menenjitinin, diğer menenjitlere kıyasla daha da ağır sonuçları vardır, tedaviye erişimin kısıtlı olduğu coğrafyalarda % 60'ın üzerinde ölüm, sağ kalanlarda % 70'in üzerinde nörolojik sekel bildirilmiştir (26). Sayı olarak onbeş kattan daha az vaka görülen gelişmiş ülkelerde % 15 ölüm, % 25 işitme kaybı harici nörolojik sekel, % 32 işitme kaybı bildirilmiştir (40-41).

İnvazif pnömokokkal hastalığın önlenmesinde kapsül spesifik immünoglobulin üretimi ve opsonizasyon ardından fagositoz en kritik eylem olduğundan, düzgün antikor üretimini engelleyecek her türlü kalıtsal ya da edinsel immün yetmezlik hastalığı, pnömokok enfeksiyonu riski taşır. Pnömokok, özellikle asplenik veya immün yetmezlikli hastalarda, purpura fulminans ve dissemine intravasküler koagülasyonun eşlik ettiği, klinik olarak meningokokseмик şoktan ayırt edilmesi güç ağır septik şoka neden olabilir (42). Bu risk faktörleri göz önüne alındığında, gelişmiş ülkelerle geri kalmış ülkeler arasındaki invazif pnömokok enfeksiyon sıklık farkı kısmen orak hücreli anemi insidansındaki fark ve Afrika'nın HIV endemik alanlarıyla yorumlanabilir (26). Siyanotik konjenital kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, diabetes mellitus, beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı ve kohlear implantasyon; ilk üçü yerel immün yanıtlar üstündeki dolaylı etkileri, son ikisi ise BOS erişimini engelleyen anatomik bariyerdeki bütünlüğün bozulması nedeniyle artmış risk taşır. Nefrotik sendrom, dirençli vakalarda kullanılan immüsupresiflerden bağımsız olarak proteinüriye bağlı immünoglobulin ve kompleman proteinlerindeki eksilme nedeniyle pnömokok enfeksiyonu açısından risk taşır (43). Asitin de kolaylaştırıcı etkisiyle, pnömokoka bağlı spontan bakteriyel peritonit nefrotik sendromda artmış oranda görülür (43).

Pnömokokların antibiyotik direnci incelendiğinde, tüm dünya genelinde, hiçbir antibiyotiğe karşı direnç bulunmayanların oranı % 50'dir (44-48). Antibiyotik direnç oranları ülkeden ülkeye büyük değişiklik gösterir. Örnek olarak penisilin dirençli pnömokokların, İPH nedeni olan serotiplerin içindeki payı, Almanya'da % 1'in altında, Batı Avrupa bölgesinde % 11, Hindistan'da % 37, Suudi Arabistan'da % 44, Fransa'da % 45, İspanya'da % 49, Mısır'da % 50 olarak tespit edilmiştir (49-52). Türkiye'de bu oran % 34 olarak bulunmuştur (24). Ülkemizde bir başka çalışmada direnç penisiline karşı % 23, eritromisine karşı % 25 olarak tespit edilmiş, en fazla oranda direnç 19A ve 19F serotiplerinde gözlenmiştir (52). Dünya genelinde ise bütün penisilin dirençli pnömokokların yaklaşık % 80'i 6B, 9V, 14, 19F ve 23F serotipindedir (53).

## **Pnömokoka Karşı Bağışıklama**

### **Genel Bilgiler**

Polisakkarid yapıdaki antijenler T hücre yanıtı oluşturmaz. Bu nedenle, kendilerini tanıyan doğuştan immün sistem elemanı B hücrelerinin oluşturduğu immünoglobulinler IgM ya da IgG<sub>2</sub> grubu olup; düşük aviditeli, opsonizasyon kapasitesi sınırlı, daha kısa ömürlü olur (6). Mukozal immünite oluşturmaz (21). Hafıza hücresi oluşturulamadığı için, sadece polisakkarid antijen içeren bir aşı ile yapılan bağışıklamada tekrar veya pekiştirme dozu yapma imkânı yoktur (21). Doğuştan immün sistemin bu yanıtı, iki yaş altında da henüz tam gelişmemiştir (21).

Pnömokokun kuvvetli antijenik özelliğe sahip yapısı, serotipler arası farklılık gösteren kapsüldeki polisakkarid antijenidir. Geliştirilen ilk pnömokok aşılı, yalnız pnömokokun polisakkarid antijenlerini içermektedir. Şu anda 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F serotiplerini kapsayan 23 bileşenli aşı bulunmaktadır. Bu aşı, tüm coğrafi bölgelerdeki İPH vakalarının % 90'dan fazlasını kapsar (23). T hücreleri uyarıp, yüksek opsonizasyon ve fagositoz sağlayacak IgG<sub>1</sub> grubu immünoglobulin üretimini sağlamak ve böylece iki yaş altından başlayacak şekilde daha etkili koruma oluşturmak amacıyla, bir protein antijene konjuge edilmiş halde polisakkarid antijenleri taşıyan aşılarda üretilmiştir. Konjuge aşılarda, daha etkili bir humoral immünite oluşturmaları yanı sıra, mukozal immünitenin oluşmasını da sağladıklarından hem invazif hastalıklara hem otit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları hem de nazofarengeal taşıyıcılığa karşı etkilidir. Şu ana kadar kullanım lisansı almış konjuge pnömokok aşılarda, CRM<sub>197</sub> adı verilen toksik özelliği yitirilmiş bir difteri toksoidi varyantı kullanılmıştır (54).

Bu nedenle, toplumda halk sağlığı açısından önem arz eden pnömokok enfeksiyonu insidansını düşürmek üzere yapılacak bağışıklamada konjuge aşı kullanılır. Pnömokok açısından özgül bir yatkınlığı olan hastalara, iki yaştan büyüklerse, ek olarak 23 bileşenli konjuge olmayan aşı da yapılır.

### **Konjuge Pnömokok Aşısı (KPA)**

Bugüne kadar, araştırma fazları tamamlanarak piyasada kullanım lisansı almış 3 KPA vardır. Bunlardan biri yedi bileşenli, diğeri 10 bileşenli, sonuncusu ise 13 bileşenlidir. Şu anda, piyasada 10 ve 13 bileşenli KPA bulunmaktadır. Türkiye'de Genişletilmiş Bağışıklama

Programı çerçevesinde Ulusal Bağışıklama Programı'nda hiç kullanılmamış olduğundan 10 bileşenli aşıya değinilmeyecektir.

Konjuge pnömokok aşılarının kapsadığı serotipler en yüksek sayıda invazif pnömokokkal hastalığı önleyebilecek şekilde seçilmeye çalışılmıştır. Yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısında 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerinin antijenleri bulunur.

Bütün penisilin dirençli pnömokokların yaklaşık % 80'i ise 6B, 9V, 14, 19F ve 23F serotiplerinden oluşur (51). Bu beş serotip de yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısında bulunmaktadır. Bu aşının Afrika dahil gelişmiş ülkeler dışında uygulanması, hem dirençli serotiplerin büyük çoğunluğunu kapsadığı, hem de çok daha düşük oranda önleyecek olsa bile çok daha fazla sayıda hastalığı önlemeyi sağlayabileceği için önerilmiştir. Serotiplerdeki bu dağılım, beş yaş üstünde kısmi değişiklikler gösterir ve bazı bölgelerde serotip 3, bazı bölgelerde serotip 7F, beş yaş üstü hastalarda görece olarak yüksek oranda görülür ve bu serotiplerle zaman zaman epidemiler ortaya çıkar (55-56).

Ülkemizde rutin aşı uygulaması başlamadan önce en sık görülen İPH nedeni pnömokok serotipleri en sıktan daha aza 19F, 6B, 4, 14, 19A, 3, 23F ve 1 olarak tespit edilmiştir (24). Yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının Türkiye'de İPH nedeni serotipleri kapsama oranı iki yaş altında % 69,5 olarak saptanmıştır (24).

Aşının etkinliği, lisans alımından önce yapılan araştırmalarla gösterilmiş ve oldukça iyi bulunmuştur. Yedi bileşenli KPA, serotip 4'e karşı % 93, 6B'ye ve 14'e karşı % 94, 9V'ye karşı % 100, 18C'ye karşı % 97, 19F'ye karşı % 87, 23F'ye karşı ise % 98 oranında etkilidir (57).

Aşı uygulamaları sonrası, invazif olmayan hastalık gruplarında aşının hastalık sayılarını azalttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi belirgin fayda sağlamadığını iddia eden çalışmalar da vardır.

Aşı uygulaması sonrası, İPH sayılarında belirgin azalma izlenmiştir. Gerek ABD'den, gerek diğer gelişmiş ülkelerden bildirimlerde de, yedi bileşenli KPA uygulamaları sonrası toplam İPH sayısının % 50'den fazla oranlarda azaldığı gösterilmiştir (58-60). Bununla beraber, aşının kapsamadığı serotiplere bağlı İPH sayısının % 180'e varan oranlarda arttığı gösterilmiştir (58-59). Aşının kapsamadığı serotiplerde görülen bu artış, 13 bileşenli KPA uygulaması başlatılana kadar toplam İPH sayısının belli bir düzeyin altına inmesine engel olmuştur (60). Bu dönemde aşının kapsamadığı 19A serotipi ABD'de en fazla İPH nedeni olan serotip haline gelmiştir (60). *S. pneumoniae* ilişkili HÜS, en sık, serotip 19A ile birlikte görülür ve bu bulguyla tutarlı olarak yedi bileşenli KPA uygulamaları sonrası bildirim artmıştır. 19A serotipinin, ABD'de rutin aşı uygulamasına başlanmadan önce, Güney Kore'de tüm serotipler içerisindeki oranının % 26'ya kadar çıktığının gösterilmiş olması, bu artışın aşının öncesinde

ve aşıdan bağımsız olarak 19A serotipinin kazandığı yeni bir fenotipe bağlı geliştiğini düşündürmektedir (60).

Dünyada en fazla İPH ve invazif pnömokokkal hastalığa bağlı ölümün görüldüğü Afrika kıtasının çeşitli bölgelerinde, yedi bileşenli KPA uygulamasının ardından, HIV enfeksiyonu olmayan iki yaş altı çocuklardaki İPH sayısında yaklaşık % 55 azalma bildirilmiştir (67,70). Afrika kıtasının bu açıdan bir başka büyük sorunu HIV endemik bölgeleri olması ve HIV enfeksiyonu varlığında aşı etkinliğinin % 55-60'lara düşmesidir (62).

Yedi bileşenli KPA uygulaması ardından pnömokok menenjitleri % 64, aşındaki yedi serotipe bağlı menenjit sayısı % 73 azalmıştır (63). Bütün menenjit sayısında görülen azalmadaki fark, toplam İPH sayısındakine benzer şekilde, KPA'nın etkili olmadığı serotiplerle gelişen menenjitlerin sayısında görülen % 60 artıştan kaynaklanmaktadır (64). Bakteriyemik pnömonilerde, yedi bileşenli KPA uygulaması ardından azalma, bakteriyeminin birkaç sene arkasından gelmiştir (64). Aşı uygulaması sonrası toplam pnömoni vakalarının artmış bildirildiği alanlarda bile bakteriyemik pnömokokkal pnömoninin azaldığı görülmüştür (61).

Yedi bileşenli KPA, bütün penisilin dirençli pnömokokların yaklaşık % 80'inin toplandığı beş serotip olan 6B, 9V, 14, 19F ve 23F serotiplerini kapsamaktadır (53,65,66).

Yedi bileşenli KPA ülkemizde aşı uygulaması öncesi taşınan serotiplerin % 49'unu kapsamaktadır (10). Yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası, toplumdaki genel taşıyıcılık oranı sabit kalmakla beraber, aşı serotiplerinin nazofarengeal taşıyıcılık oranlarında da belirgin azalma görülmüştür. Örnek olarak yedi bileşenli KPA serotiplerinin tüm taşınan serotipler içinde oranının % 36'dan % 2'ye düştüğü gösterilmiştir (67). Doğrudan bağışıklık yanında, virulan serotiplerin nazofarengeal taşıyıcılığını azaltarak aşılınmamış toplum kesimlerinin temasını azaltmak suretiyle kazandırdığı dolaylı bağışıklık, aşının, İPH sayısında yaptığı azalmaya ciddi katkı sunmuştur (68). Örnek olarak, aşının olgu sayısında azalmaya en fazla etki ettiği yaş iki yaş altı çocuklardır, beş yaştan büyük aşılınmamış yaş grubu çocuklarda da dolaylı etkisiyle İPH sayısında % 16-48 arasında oranlarda azalma bildirilmiştir (68). Bir başka çalışmada hiçbir şekilde aşılınmamış, orta yaşlı ve yaşlı kişilerde görülen pnömokokal pnömoni sayısının çocuklara aşı uygulaması sonrası % 50'yi aşkın oranda düştüğü gösterilmiştir (21). Aşının kapsadığı serotiplerle uyumlu olarak, aşı olmanın PDP taşıyıcılığı yönünden riski azalttığı saptanmıştır (69).

Onüç bileşenli konjuge pnömokok aşısında, 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V 14, 18C, 19A, 19F, 23F serotiplerinin antijenleri bulunur. Bir başka deyişle, yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısında bulunan serotiplerin yanına 1, 3, 5, 6A, 7F ve 19A serotipleri eklenmiştir. Yedi

bileşenli KPA uygulaması ardından yaşanan serotip dönüşümü sonrası, 13 bileşenli KPA kapsama oranı, ülkemiz için beş yaş altında % 71, 5-18 yaş arasında % 44 olarak saptanmıştır (38).

Onüç bileşenli KPA uygulamasına geçilmesiyle mevcut İPH sayısı % 50'den fazla azalmıştır (79,80). Böylelikle, 13 bileşenli KPA aşılama uygulaması sonrası İPH sayısında aşı öncesi döneme göre toplam azalma % 70'leri bulmuş, toplam hastalara kıyasla daha az oranda da olsa, dolaylı etkisine bağlı olarak beş yaştan büyük çocuklarda da İPH sayısında azalma gözlenmiştir (58,72-74). Bu etki diğer gelişmiş ülkelerde de kaydedilmiştir (75,76). Dolaylı etki, 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kullanılmaya başlanması ardından, çocuklardaki kadar yüksek olmasa da anlamlı bir düzeyde düşüş görülen erişkin vakaları üzerinde de görülebilir (56). Bakteriyemide 13 bileşenli KPA uygulamasına geçilmesiyle mevcut İPH sayısı % 50 daha düşmüş, aşı öncesine kıyasla % 70'lerin üzerinde azalma sağlanmış, bakteriyemili pnömonide düşüşün daha geç başladığı bir etki sonucu toplam % 56 düşüş izlenmiştir (64).

Türkiye'de yedi bileşenli KPA uygulaması ardından ilk senelerde yapılan ölçümlerde, menenjitte sebep olma oran ve sayısı açısından belirgin değişiklik izlenmese de 13 bileşenli KPA uygulaması ardından, muhtemelen ilk aşılama sonrası itibaren yeterli sürenin ancak geçmiş olması nedeniyle, pnömokok menenjitinde dramatik düşüş izlenmiştir. 2014 yılında *N. meningitidis* tüm menenjit vakalarının % 90'ından sorumlu iken ancak % 10'u pnömokok kaynaklı gerçekleşmiştir. Türkiye'de *H. influenzae* menenjiti son dört yılda saptanmamıştır (77).

Onüç bileşenli KPA uygulaması invazif pnömokokkal hastalığa neden olan dirençli pnömokok sayılarını oldukça azaltmıştır. Penisilin dirençli pnömokoklara bağlı invazif pnömokokkal hastalıkların 13 bileşenli KPA tarafından kapsanma oranı, Türkiye özelinde % 91 olarak gösterilmiştir (24). Onüç bileşenli KPA uygulaması sonrasında ülkemizde penisilin dirençli pnömokoklara bağlı İPH oranının % 34'ten % 16'ya düştüğü bildirilmiştir (38).

Onüç bileşenli KPA uygulamasından sonra, yedi bileşenli KPA uygulaması sonrasında olduğu gibi taşıyıcılık oranı aynı düzeylerde seyretmeye devam etmiş, aşının kapsadığı serotiplerin oranı azalmış, taşınan serotiplerdeki direnç oranları azalmıştır. Onüç bileşenli konjuge pnömokok aşısının, kapsadığı serotiplerin yeni bulaş ile taşıyıcılık oluşturarak yayılmasını engellediği, çapraz reaksiyonla 6C'den de koruduğu, ancak serotip 3'ün kolonizasyonunun değiştirmediği gözlenmiştir (78). Bir başka örnekte, Avrupa'dan bir çalışmada 13 bileşenli KPA uygulamasından sonra taşıyıcılık % 37 olarak tespit edilmiş, en fazla taşınan serotipler 14, 19F, 23F, 6A, 6B olmakla beraber, 15B, 11A, 13, 10A, 37 gibi aşının kapsamadığı serotiplerin oranı oldukça artmıştır (79). Taşınan tüm serotip 6A'lar makrolid



dirençli ve penisiline orta dirençli olmakla beraber, yedi bileşenli aşının kapsadığı ve penisilin dirençli pnömokokların çoğunu oluşturan serotiplerde penisilin direncine rastlanmamıştır (79). Onüç bileşenli KPA uygulaması öncesinde, yedi bileşenli KPA uygulaması sırasında % 25 ve % 33 olarak tespit edilen yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotiplerin taşınma oranı ve 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsama aldığı yeni serotiplerin oranı, sırasıyla tüm taşınanlar içinde % 8 ve 9'a düşmüştür (80). PDP oranı aynı kalmakla beraber, yedi bileşenli KPA uygulamasının kapsadığı serotiplere ait sayı çok büyük miktarda azalmışken, 19A serotipine ait PDP sayıları 13 bileşenli KPA uygulamasına rağmen artmış bulunmuştur (80). Türkiye 2008 yılının sonunda Bağışıklama Danışma Kurulu'nun önerisi ve Sağlık Bakanlığı'nın kararı ile dünyada rutin uygulamaya geçen yirminci ülke olarak, yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısını ulusal bağışıklama programına almıştır. Kasım 2008'de ilk olarak Mayıs 2008 doğumlu çocuklardan başlanarak rutin aşılamaya başlatılmıştır (81). Nisan 2011 tarihinden itibaren, koruyuculuk kapsamının genişletilmesi bağlamında, yedi bileşenli KPA uygulaması terk edilmiş, 13 bileşenli KPA uygulanmaya başlanmıştır (81). Şu anda, 13 bileşenli KPA, ikinci ayın sonunda, dördüncü ayın sonunda, altıncı ayın sonunda birer doz ve onikinci ayda pekiştirici doz yapılmak suretiyle uygulanmaktadır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Türkiye'de rutin pnömokok aşısı uygulaması sonrası hastanemizdeki pnömokok etkeni olabilecek vaka sayılarında, varsa değişimin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın amacı 2005 ve 2008 yılları arasında rutin aşı takviminde pnömokok aşısının uygulanmadığı dönemde, 2008 ve 2011 yılları arasında yedi bileşenli, 2012 ve 2017 tarihleri arasında 13 bileşenli konjuge pnömokok aşı uygulaması sırasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde bakteriyel menenjit ve sepsis tanısıyla izlenen 1 ay - 18 yaş arasındaki hastaları belirlemek ve hastalık insidanslarındaki aşırıya bağlı olası azalmaları tespit etmektir.

Bu çalışma, 1 Ocak 2005 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasındaki çocukları kapsamaktadır. Hastanenin Nucleus® bilgi işlem sisteminde anılan tarihlerde, bakteriyel menenjit ve sepsis tanı kodları girilmiş hastalar taranmış, elde edilen hasta listesinin hastalık tanı ölçütlerine uyumluluğu kayıtlardan denetlenerek doğrulanmıştır. Menenjit olguları; özgül olmayan ateş, kusma, baş ağrısı, fotofobi, bilinç durum değişikliği, nöbet ve meningeal iritasyon bulgularının



birkaçının birlikte bulunması nedeniyle klinik olarak şüphelenilmiş ve lomber ponksiyon yapılmış hastalardan, BOS Gram boyama incelemesinde mikroorganizma saptanan veya Gram boyama incelemesinde mikroorganizma saptanmasa da BOS'ta pleositoz, BOS protein düzeyi ve BOS glukoz düzeyi tetkikleri neticesinde meninkste bakteriyel kaynaklı inflamasyon olduğu kanısına varılanlar ile klinik olarak şüphelenilmiş ancak kontraendikasyon nedeniyle lomber ponksiyon yapılmamış ve menenjit tedavisi başlanmış hastaları kapsamaktadır. Sepsis tanı ölçütü, sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna eşlik eden ispatlı enfeksiyon veya enfeksiyon şüphesi olarak belirlenmiştir.

Her hastanın dosya numarası, cinsiyeti, yaşı, tanısı, tanı anındaki yaşı, başvuru yakınması, hastaneye yatışının gerekip gerekmediği, aldığı antibiyotik tedavisi ve süresi, antibiyotik tedavisine yanıtı, konjenital immün yetmezlik, malignensi, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, nefrotik sendrom, diabetes mellitus, orak hücreli anemi, konjenital aspleni, anatomik yada fonksiyonel diğer splenik disfonksiyonlar, kafa kaidesi kırığı ya da başka herhangi bir kronik hastalık sebebiyle izlenip izlenmediği, kemoterapi, radyoterapi yada immünsupresif tedavi alıp almadığı, hastalardan bu tedavileri alanların aldığı tedavi rejimleri ve bakteriyolojik örneklerinde saptanan üremeleri ve bunların antibiyotik direnç paneli ile hastaların aşı hikayeleri kaydedilmiştir. Hastalara ait veriler Nucleus® bilgi işlem sisteminden incelenerek toplanmıştır. Hastalar, ülkemiz aşı uygulama şemaları göz önünde bulundurularak, 2005-07 döneminde tanı alanlar, 2008-10 döneminde tanı alanlar, 2011-13 döneminde tanı alanlar ve 2014-16 döneminde tanı alanlar şeklinde üç yıllık dört gruba ayrılmıştır.

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Hasta alt grupları arasında bağımlılık olup olmadığını değerlendirmek için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.09.2017 tarihli 17/746-20 numaralı izni ile yürütülmüştür.

## **BULGULAR**

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında toplam 220 hastanın sepsis klinik tanısı ile izlendiği saptanmıştır. Hastaların 121'i (% 55) erkek, 99'u (% 45) kızdır. Yirmidört aylık ve daha küçük 97 hasta (% 44), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında 30 hasta (% 14)

ve 60 aydan daha büyük 93 hasta (% 42) vardır. 2005-07 döneminde 36 hasta (% 16), 2008-10 döneminde 29 hasta (% 13), 2011-13 döneminde 39 hasta (% 18) ve 2014-2016 döneminde 116 hasta (% 53) tanı almıştır. Yirmidört aylık ve daha küçük hastalardan 20'si (% 21) 2005-07 döneminde, 14'ü (% 14) 2008-10 döneminde, 16'sı (% 16) 2011-13 döneminde ve 47'si (% 49) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında hastalardan beşi (% 17) 2005-07 döneminde, beşi (%17) 2008-10 döneminde, sekizi (% 26) 2011-13 döneminde ve 12'si (% 40) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Altmış aydan daha büyük hastalardan 11'i (% 12) 2005-07 döneminde, 10'u (% 11) 2008-10 döneminde, 15'i (% 16) 2011-13 döneminde ve 57'si (% 61) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, hem bütün hasta grubunda hem de her bir yaş grubunda sepsis kliniği ile izlenen hasta sayısında 2014-16 döneminde istatistiksel olarak anlamlı yükselme gözlenmiştir (p=0,043) . Yaş ve dönemlere göre sepsis ile izlenen hasta sayıları Tablo 1.1'te sunulmuştur.

**Tablo 1.1** Sepsis olgularının dönemlere göre dağılımı.

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
<b>24 ay ve altı</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>47</b>	<b>97</b>
Yüzde A*	% 21	% 14	% 16	% 49	% 100
Yüzde B**	% 56	% 48	% 41	% 41	%44
<b>25 ay – 60 ay</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>30</b>
Yüzde A*	% 17	% 17	% 26	% 40	% 100
Yüzde B**	% 14	% 17	% 21	% 10	% 14
<b>60 ay üstü</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>57</b>	<b>93</b>
Yüzde A*	% 12	% 11	% 16	% 61	% 100
Yüzde B**	% 30	% 35	% 38	% 49	% 42
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>29</b>	<b>39</b>	<b>116</b>	<b>220</b>
Yüzde A*	% 16	% 13	% 18	% 53	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

**p=0,043**

\* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

\*\* Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında sepsis klinik tanısı ile izlenen hastaların 47'sinde (% 21) pnömokok üremesi saptanmıştır. 2005-07 döneminde 16 hastada (% 34), 2008-10 döneminde 12 hastada (% 26), 2011-13 döneminde 10 hastada (% 21)

ve 2014-2016 döneminde dokuz hastada (% 19) pnömokok üremesi vardır. Yirmidört aylık ve daha küçük 18 hastada (% 38), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında dokuz hastada (% 19) ve 60 aydan daha büyük 20 hastada (% 43) pnömokok üremesi bulunmaktadır. Yirmidört aylık ve daha küçük olup pnömokok üremesi saptanan hastalardan altısı (% 33) 2005-07 döneminde, dördü (% 22) 2008-10 döneminde, üçü (% 17) 2011-13 döneminde ve beşi (% 28) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında pnömokok üremesi saptanan hastalardan üçü (% 33) 2005-07 döneminde, ikisi (% 22) 2008-10 döneminde, üçü (% 33) 2011-13 döneminde ve biri (% 11) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Altmış aydan daha büyük pnömokok üremesi saptanan hastalardan yedisi (% 35) 2005-07 döneminde, altısı (% 30) 2008-10 döneminde, dördü (% 20) 2011-13 döneminde ve üçü (% 15) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. (Tablo 1.2).

Pnömokokkal sepsis sayıları, tüm sepsis olgularının, 2005-2007 döneminde % 44, 2008-2010 döneminde % 41, 2011-2013 döneminde % 26, 2014-2016 döneminde % 8 kadarını oluşturmaktadır. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, sepsis kliniği ile izlenen hastalarda görülen pnömokok üreme oranında 2011-13 döneminde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (p=0,000) (Tablo 1.3).

Pnömokokkal sepsis ile izlenen hasta sayıları ve pnömokokkal sepsislerin tüm sepsislerin içindeki payı Tablo 1.2, Tablo 1.3 ve Şekil 1.1’te sunulmuştur.

**Tablo 1.2** Pnömokoka bağlı sepsis olgularının dönemlere göre dağılımı.

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
<b>24 ay ve altı</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>18</b>
Yüzde A*	% 33	% 22	% 17	% 28	% 100
Yüzde B**	% 56	% 48	% 30	% 41	% 38
<b>25 ay – 60 ay</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>9</b>
Yüzde A*	% 33	% 22	% 33	% 11	% 100
Yüzde B**	% 14	% 17	% 30	% 10	% 19
<b>60 ay üstü</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>20</b>
Yüzde A*	% 35	% 30	% 20	% 15	% 100
Yüzde B**	% 30	% 35	% 40	% 49	% 43
<b>Toplam</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>47</b>
Yüzde A*	% 34	% 26	% 21	% 19	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

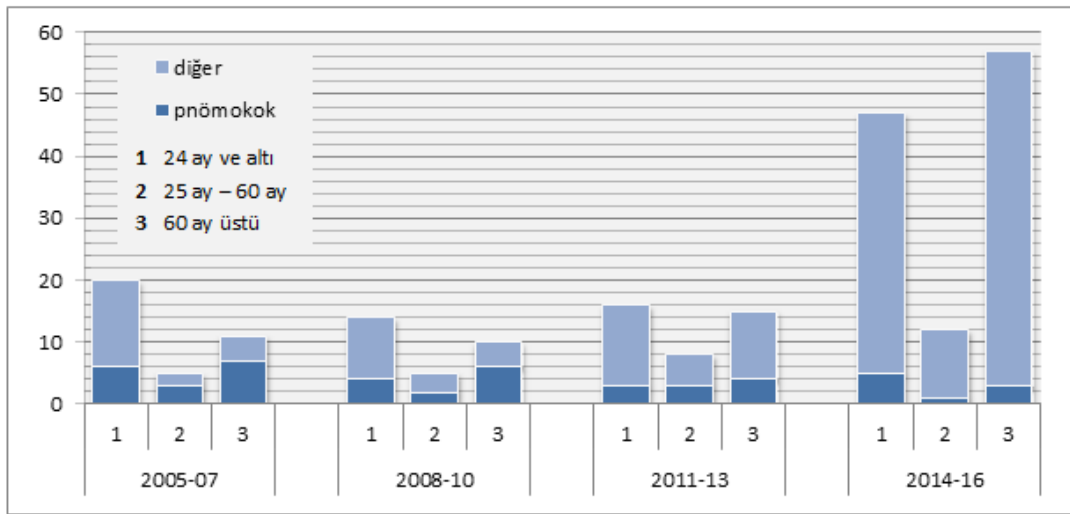
\* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

\*\* Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

**Tablo 1.3** Sepsis olgularında pnömokok üremeleri.

	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
<b>Pnömokok</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sayı</b>
+	16 (% 44)	12 (% 41)	10 (% 26)	9 (% 8)	47 (% 21)
-	20 (% 56)	17 (% 59)	29 (% 74)	107 (% 92)	173 (% 79)
<b>Toplam</b>	36 (% 100)	29 (% 100)	39 (% 100)	116 (% 100)	220 (% 100)

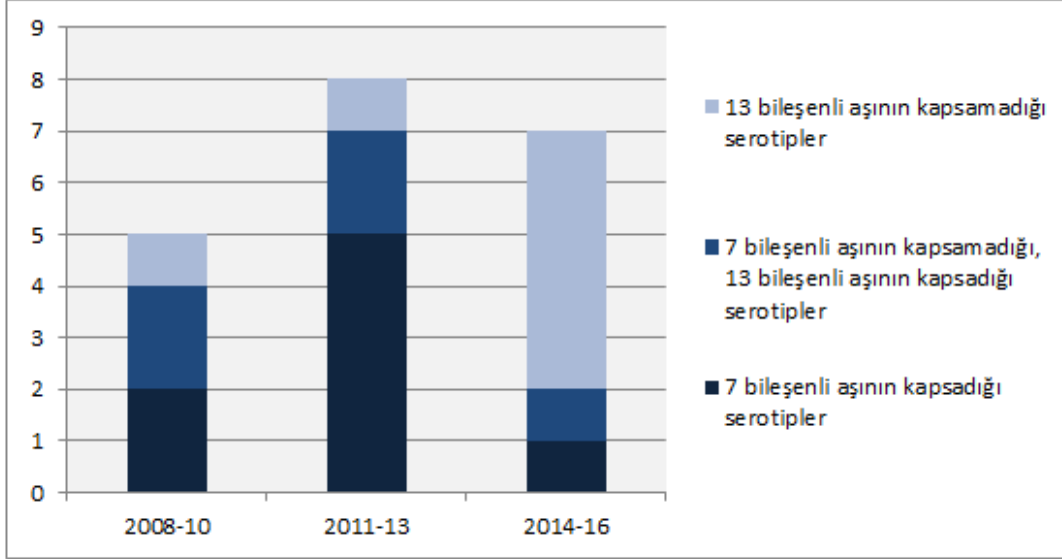
**p=0,000**

**Şekil 1.1** Sepsis olgularının dönemlere göre dağılımı.

Hastanemizde, 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında saptanan 47 pnömokokal sepsis olgusunun 20'sinde pnömokok serotipi belirlenmiştir. Yirmidört aylık ve daha küçük beş hastada, yaşı 25 ay ile 60 ay arasında dört hastada ve 60 aydan daha büyük 11 hastada pnömokok serotiplendirmesi yapılmıştır. 2005-07 döneminde serotip çalışması bulunmamaktadır. 2008-10 döneminde, hastaların ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır. 2011-13 döneminde, hastaların beşinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır. 2014-16 döneminde, hastaların birinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli

konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, beşinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır.

Saptanan pnömokok serotiplerinin üç yıllık dönemlere göre dağılımı ve Şekil 1.2’te verilmiştir.



**Şekil 1.2** Aşıların sepsis olgularında pnömokok serotipleri kapsama oranlarının dönemsel dağılımı.

Hastanemizde sepsis klinik tanısı ile izlenen hastaların 178’sinde (% 81), hastanın eşlik eden bir hastalığı olduğu gözlenmiştir. 2005-07 döneminde sepsis klinik tanısı ile izlenen hastaların % 67’sinde, 2008-10 döneminde % 69’unda, 2011-13 döneminde % 80’inde ve 2014-2016 döneminde % 90’ında eşlik eden bir hastalık bulunmaktadır. Eşlik eden hastalık oranı, 2014-2016 döneminde istatistik olarak anlamlı oranda artmıştır ( $p=0,003$ ).

Başvuru anında, sepsis klinik tanısı ile izlenen 220 hastanın yetmiş üçünün (% 33) kortikosteroid, ellidokuzunun (% 27) kortikosteroid dışında immün supresif ilaç kullanmakta olduğu, ikisinin (% 1) splenektomi geçirmiş olduğu tespit edilmiştir. Başvuru anında, pnömokoka bağlı sepsis geçiren 47 hastanın yirmialtısının (% 55) kortikosteroid, yirmisinin (% 43) kortikosteroid dışında immüsupresif ilaç kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. Kortikosteroid kullanmak ve kortikosteroid dışında immüsupresif ilaç kullanmanın pnömokok sepsisi için diğer sepsislere göre anlamlı derecede daha yüksek risk taşıdığı bulunmuştur

(sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,005$ ). Pnömonokok üremesi tespit edilen sepsis hastalarının hiçbirine splenektomi yapılmamıştır.

Sepsis tedavisi verilmiş 220 hastanın seksenüçü (% 39), pnömokok üremesi olan 47 hastanın ise sekizi (% 20) eks olmuştur. Pnömonokok sepsisinde ölüm oranı tüm sepsislere kıyasla daha düşük bulunmuştur ( $p=0,006$ ).

Sepsis klinik tanısı ile izlenen hastalardan pnömokok üremesi olanlar içerisinde, 10 üremede (% 25) hiçbir antibiyotiğe karşı direnç görülmemiştir. Penisiline orta düzeyde direnç 19 olguda (% 51), ağır düzeyde direnç 5 olguda (% 14), eritromisine direnç 23 olguda (% 59) gözlenmiştir. Direnç oranlarında dönemler arasında penisilin direnç oranı veya eritromisin direnç oranı için fark bulunamamıştır (sırasıyla  $p=0,051$  ve  $p=0,104$ ).

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında toplam 419 hastanın menenjit tanısı ile izlendiği saptanmıştır. Hastaların 270'i (% 64) erkek, 149'u (% 36) kızdır. Yirmidört aylık ve daha küçük 201 hasta (% 48), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında 46 hasta (% 11) ve 60 aydan daha büyük 172 hasta (% 41) vardır. 2005-07 döneminde 137 hasta (% 33), 2008-10 döneminde 141 hasta (% 34), 2011-13 döneminde 114 hasta (% 27) ve 2014-2016 döneminde 27 hasta (% 6) tanı almıştır. Yirmidört aylık ve daha küçük hastalardan 59'u (% 29) 2005-07 döneminde, 68'i (% 34) 2008-10 döneminde, 62'si (% 31) 2011-13 döneminde ve 12'si (% 6) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında hastalardan 18'i (% 39) 2005-07 döneminde, 16'sı (% 35) 2008-10 döneminde, dokuzu (% 20) 2011-13 döneminde ve üçü (% 6) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Altmış aydan daha büyük hastalardan 60'ı (% 35) 2005-07 döneminde, 57'si (% 33) 2008-10 döneminde, 43'ü (% 25) 2011-13 döneminde ve 12'si (% 7) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, hem bütün hasta grubunda hem de her bir yaş grubunda menenjit tanısı ile izlenen hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ( $p=0,588$ ) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1** Menenjit olgularının dönemlere göre dağılımı..

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
<b>24 ay ve altı</b>	<b>59</b>	<b>68</b>	<b>62</b>	<b>12</b>	<b>201</b>
Yüzde A*	% 29	% 34	% 31	% 6	% 100
Yüzde B**	% 43	% 48	% 54	% 44	%48
<b>25 ay – 60 ay</b>	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>46</b>
Yüzde A*	% 39	% 35	% 20	% 6	% 100

Yüzde B**	% 13	% 11	% 8	% 12	% 11
<b>60 ay üstü</b>	<b>60</b>	<b>57</b>	<b>43</b>	<b>12</b>	<b>172</b>
Yüzde A*	% 35	% 33	% 25	% 7	% 100
Yüzde B**	% 44	% 41	% 38	% 44	% 41
<b>Toplam</b>	<b>137</b>	<b>141</b>	<b>114</b>	<b>27</b>	<b>419</b>
Yüzde A*	% 33	% 34	% 27	% 6	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100
<b>p=0,588</b>					

\* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

\*\* Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında menenjit tanısı ile izlenen hastaların 23'ünde (% 5) pnömokok üremesi saptanmıştır. 2005-07 döneminde dört hastada (% 17), 2008-10 döneminde dokuz hastada (% 39), 2011-13 döneminde altı hastada (% 27) ve 2014-2016 döneminde dört hastada (% 17) pnömokok üremesi vardır. Pnömokokkal menenjit sayıları, tüm menenjit olgularının, 2005-2007 döneminde % 3, 2008-2010 döneminde % 7, 2011-2013 döneminde % 5, 2014-2016 döneminde % 15 kadarını oluşturmaktadır. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, menenjit ile izlenen hastalarda görülen pnömokok üreme sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,168). Yirmidört aylık ve daha küçük 10 hastada (% 43), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında iki hastada (% 9) ve 60 aydan daha büyük 11 hastada (% 48) pnömokok üremesi bulunmaktadır. Yirmidört aylık ve daha küçük olup pnömokok üremesi saptanan hastalardan üçü (% 30) 2005-07 döneminde, dördü (% 40) 2008-10 döneminde, biri (% 10) 2011-13 döneminde ve ikisi (% 20) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında pnömokok üremesi saptanan iki hastadan biri (% 50) 2005-07 döneminde, diğeri (% 50) 2008-10 döneminde muayene edilmiştir. 2011-13 döneminde ve 2014-16 döneminde yaşı 25 ay ile 60 ay arasında olup pnömokok üremesi saptanan hasta olmamıştır. Altmış aydan daha büyük pnömokok üremesi saptanan hastalardan dördü (% 36) 2008-10 döneminde, beşi (% 46) 2011-13 döneminde ve ikisi (% 18) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. 2005-07 döneminde, yaşı 25 ay ile 60 ay arasında olup pnömokok üremesi saptanan hasta olmamıştır (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2** Pnömokoka bağlı menenjit olgularının dönemlere göre dağılımı.

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
<b>24 ay ve altı</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>10</b>
Yüzde A*	% 30	% 40	% 10	% 20	% 100
Yüzde B**	% 75	% 44	% 17	% 50	% 43



<b>25 ay – 60 ay</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
Yüzde A*	% 50	% 50	% 0	% 0	% 100
Yüzde B**	% 25	% 12	% 0	% 0	% 9
<b>60 ay üstü</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>11</b>
Yüzde A*	% 0	% 36	% 46	% 18	% 100
Yüzde B**	% 0	% 44	% 83	% 50	% 48
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>23</b>
Yüzde A*	% 17	% 39	% 27	% 17	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

\* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

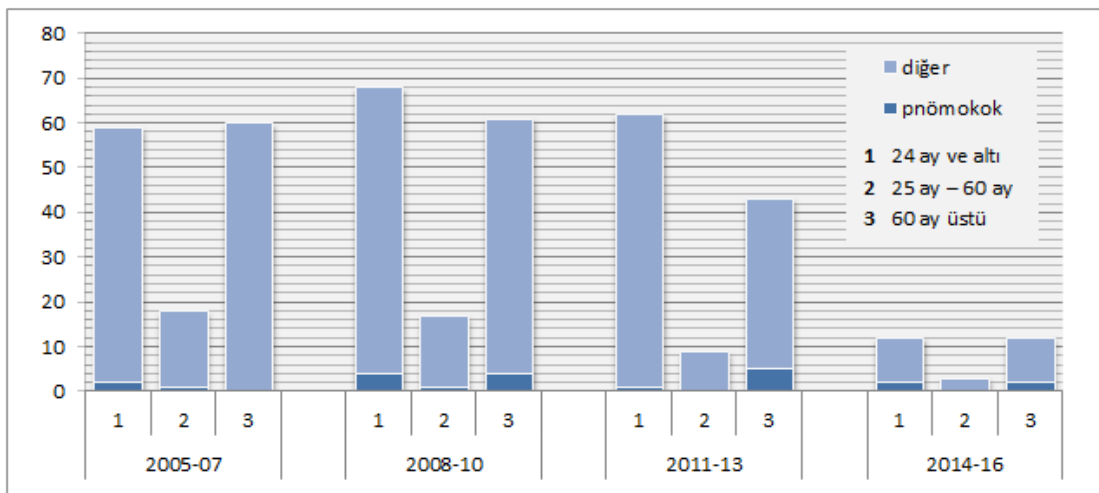
\*\* Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

Menenjit ve pnömokokkal menenjit ile izlenen hastalar, Tablo 2.3 ve Şekil 2.1’da sunulmuştur.

**Tablo 2.3** Menenjit olgularında pnömokok üremeleri.

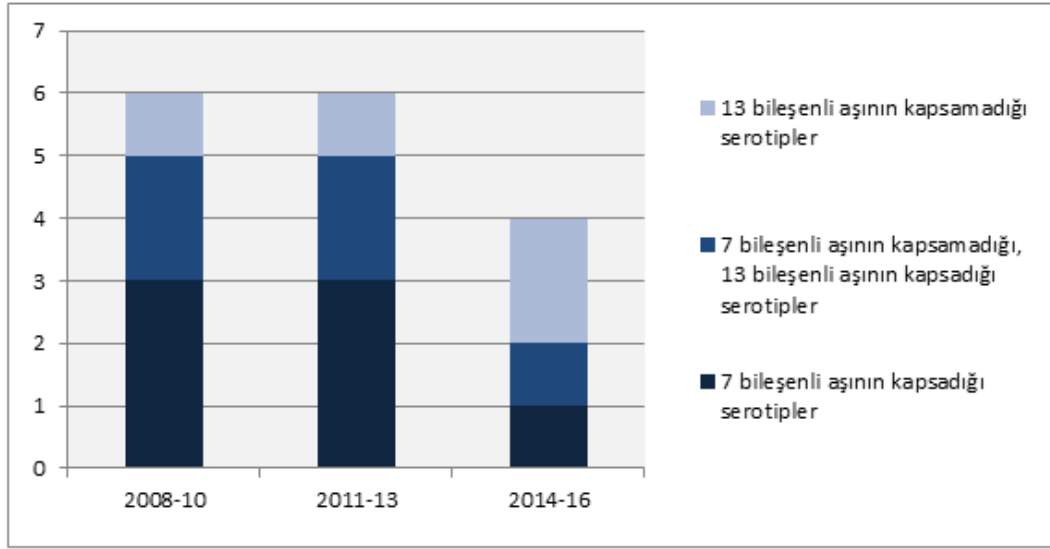
	<b>2005-2007</b>	<b>2008-2010</b>	<b>2011-2013</b>	<b>2014-2016</b>	<b>Toplam</b>
<b>Pnömokok</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sayı</b>
+	4 (% 3)	9 (% 7)	6 (% 5)	4 (% 15)	23 (% 5)
-	133 (% 97)	132 (% 93)	108 (% 95)	23 (% 85)	396 (% 95)
<b>Toplam</b>	<b>137 (% 100)</b>	<b>141 (% 100)</b>	<b>114 (% 100)</b>	<b>27 (% 100)</b>	<b>419 (% 100)</b>

**p=0,168**



**Şekil 2.1** Menenjit olgularının dönemlere göre dağılımı.

Hastanemizde, 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında saptanan 22 pnömokkal menenjit olgusunun 16'sında pnömokok serotipi belirlenmiştir. Yirmidört aylık ve daha küçük dört



hastada, yaşı 25 ay ile 60 ay arasında bir hastada ve 60 aydan daha büyük 11 hastada pnömokok serotiplendirmesi yapılmıştır. 2005-07 döneminde serotip çalışması bulunmamaktadır. 2008-10 döneminde, hastaların üçünde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır. 2011-13 döneminde, hastaların üçünde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır. 2014-16 döneminde, hastaların birinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır. Saptanan pnömokok serotiplerinin üç yıllık dönemlere göre dağılımı ve Şekil 2.2'de verilmiştir.

**Şekil 2.2** Aşıların menenjit olgularında pnömokok serotipleri kapsama oranlarının dönemsel dağılımı.

Hastanemizde menenjit tanısı ile izlenen hastaların 145'inde (% 35), hastanın eşlik eden bir hastalığı olduğu gözlenmiştir. 2005-07 döneminde eşlik eden hastalığı olan 41 hastada (% 29), 2008-10 döneminde 44 hastada (% 30), 2011-13 döneminde 39 hastada (% 27) ve 2014-2016 döneminde 21 hastada (% 14) menenjit gelişmiştir. Bu sayılar, menenjit tanısı ile izlenen hastaların 2005-07 döneminde % 30'una, 2008-10 döneminde % 31'ine, 2011-13 döneminde % 34'üne ve 2014-2016 döneminde % 78'ine karşılık gelmektedir. Eşlik eden hastalık oranı, 2014-2016 döneminde istatistik olarak anlamlı şekilde artmıştır ( $p=0,000$ ). Hastaların eşlik eden hastalıkları, tutulum gösteren organ sistemine göre sınıflanmıştır. Eşlik eden hastalığı olanların % 73'ünde santral sinir sistemi tutulumlu bir hastalık bulunmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların % 62'sini tek başına V-P şant taşıyan hastalar oluşturmaktadır. Ventriküloperitoneal şant taşıyan 66 hastada menenjit geliştiği gözlenmiştir. Bu hastaların üçünde (% 5) beyin omurilik sıvısı kültüründe pnömok saptanmıştır. Ventriküloperitoneal şant taşıyan hastalarda görülen menenjitler içinde pnömokok menenjiti oranı, tüm menenjitler içinde izlenen pnömokok oranından yüksek değildir ( $p=0,92$ ). Ventriküloperitoneal şant hastalarında menenjit sayısı, 2005-07 döneminde 20 hastada (% 30), 2008-10 döneminde 17 hastada (% 26), 2011-13 döneminde 20 hastada (% 30) ve 2014-2016 döneminde toplam menenjit sayısı gibi azalarak 9 hastada (% 14) gözlenmiştir. Bununla birlikte, menenjit sayısı içindeki toplam payı % 15'ten % 33'e çıkmıştır. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,043$ ).

Menenjit tedavisi alan 419 hastanın yedisinin (% 2) başvuru anında kortikosteroid, dördünün (% 1) başvuru anında kortikosteroid dışında immünsupresif ilaç kullanmakta olduğu, birinin ise (% 2) splenektomi geçirmiş olduğu tespit edilmiştir. Başvuru anında, pnömokoka bağlı menenjit geçiren 18 hastanın ikisinin (% 11) kortikosteroid, birinin (% 6) kortikosteroid dışında immünsupresif ilaç kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. Kortikosteroid kullanmak ve kortikosteroid dışında immünsupresif ilaç kullanmanın pnömokok menenjiti için diğer menenjitlere göre anlamlı derecede daha yüksek risk taşıdığı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,002$  ve

p=0,041). Pnömonokok üremesi tespit edilen menenjit hastalarının hiçbirine splenektomi yapılmamıştır.

Menenjit tedavisi verilmiş 419 hastanın 18'i, pnömonokok üremesi olan 23 hastanın ise üçü kaybedilmiştir. Pnömonokok menenjtitinde ölüm oranı, tüm menenjitlerdeki ölüm oranından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,004).

Menenjit tanısı ile izlenen hastalardan pnömonokok üremesi olanlar içerisinde, yedi üremede (% 39) hiçbir antibiyotiğe karşı direnç görülmemiştir. Penisiline orta düzeyde direnç 5 üremede (% 26), ağır düzeyde direnç 9 üremede (% 47), eritromisin direnç oranı % 50 olarak gözlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, sepsis klinik tanısı ile antibiyotik tedavisi verilmiş hastaların yüzde sekseninde, bu hastalardan pnömonokok bakteriyemisi tespit edilen hastaların yüzde seksesekizinde altta yatan bir hastalık olduğu gözlenmiştir. Pnömonokok bakteriyemilerinin, bakteriyemi tedavisi alan hastaların yüzde yirmisini oluşturduğu görülmektedir. Bakteriyemilerin, özellikle aşı öncesi dönemde, en sık pnömonokok nedenli olduğu bilinmektedir (39). Pnömonokokal bakteriyeminin sıklıkla altta yatan hastalık olmayan çocuklarda görüldüğü ve gram negatif bakterilere oranla septik şok riskinin düşük olduğu bilgisi de uzun süredir geçerlidir (39). Çalışmamızdaki bu veri, bu bilgilerle esastır tutarlıdır çünkü ülkemizde Avrupa'ya daha benzer şekilde ve Kuzey Amerika'nın aksine, başvuruda toksik olmayan çocuklardan ateş nedenine yönelik kan kültürü alma alışkanlığı yüksek değildir. Bu durum, saptanan bakteriyemilerin, çok büyük bir kısmının sepsis şüphesiyle alınan kan kültürlerinden öğrenilmesini ve dolayısıyla elimizdeki örneklemin sepsis kliniğini daha iyi karşılmasına neden olur. Böylesi bir örnekleme, immünesupresif olan ya da diğer risk faktörlerini taşıyan kronik hastaların yüksek yoğunlukta çıkması şaşırtıcı olmaz. Çalışma örnekleminin bu kısıtı nedeniyle, aşının bakteriyemi üzerine etkilerine ilişkin yorum yapılamaz. Çalışma, sepsise odaklanmıştır.

2014-2016 döneminde, dönemler arasında pnömonokokal sepsis sayısını kıyaslayacak düzeyde veri elde edilememiştir, bununla beraber, bir gözlem olarak toplam pnömonokokal sepsis sayısının dönemler ilerledikçe azaldığı görülmüştür. Pnömonokokal sepsis olgularının tüm sepsisler içerisindeki payında, 2014-16 döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir. Bu bulgu, yedi bileşenli aşının uygulamaya başlandıktan sonra invazif

pnömokokkal hastalıklara karşı koruyucu özellik göstermeye başladığına kanıttır. Bu savı destekler şekilde, aşı uygulaması başladıktan sonra tespit edilebilen pnömokok serotiplerinin büyük çoğunluğunun, aşı öncesinde daha az sayıda rastlanan aşının kapsamadığı serotiplerden oluştuğu ve aşıların kapsadığı serotiplerin tespit sayısının paralel olarak azaldığı da görülmektedir.

2014-2016 döneminde, toplam sepsis sayısında üç kata varan anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Pnömokok, en yüksek sayıda ve oranda sepsise neden olan etken olduğu için (29), pnömokok sepsisinde azalma varken, toplam sepsis sayısında artış gözlenmesi izaha muhtaçtır. Bu durum, pnömokokkal sepsis sayısı ve oranı azalmakta olduğu için, pnömokok aşısının etkisizliği ile ilişkilendirilemez. Alt hasta grupları incelendiğinde, sepsis sayısında artışta iki sebep göze çarpmaktadır. Birincisi, hematoloji ve onkoloji polikliniklerimizde izlenmekte olan kronik immünespresif hastalığı olan hasta sayısında görülen artış, bu hasta gruplarında görülen sepsis sayısını yükseltmiştir. Tek başına bu etki, pnömokokkal sepsis oranı sabit kalarak, hastanemizde tedavi edilen tüm sepsis hastalarının sayıca artmasına sebep olabilir, bununla birlikte sepsis sayısındaki artış, hematoloji ve onkoloji takipli kronik hasta kaynaklı artışın ötesindedir. Sepsis sayısındaki artışın ikinci sebebi, çocuk yoğun bakım ünitesinin toplam yatak sayısındaki artış ve ileri yaşam destek kapasitesindeki yükselmedir. Hematoloji ve onkoloji dışındaki alt gruplardaki değişimler incelendiğinde, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem sorunları 2014-2016 döneminde sayıca oldukça arttığı görülmektedir. Bu sorunların çoğunlukla, pozitif inotropik tedavi, mekanik ventilasyon tedavisi ve iskemik hepatit olduğu, hastaların çoklu organ yetmezliğinde izlendiği görülmektedir. Hasta profilleri incelendiğinde, bu hastaların büyük çoğunluğunda, kronik primer bir gastrointestinal ya da solunum sistemi hastalığı bulunmamaktadır. Daha öncesinden altta yatan kronik hastalık açısından bakıldığında konjenital kalp hastalığı ve metabolik hastalıklar bu grupta ilk sıradadır. Sepsis sayısında kaydedilen bu dramatik artış, kısmen gram negatif ve kateter ilişkili *Staphylococcus* bakteriyemilerindeki artış kaynaklı düşünülebilir. Bununla birlikte, bu hasta grubundaki toplam kan aerob bakteriyel kültür sayısında bu yükselişi açıklayacak büyüklükte bir artış yoktur. Bu durum, ayırıcı tanıda sepsisin ekarte edilemeyeceği bu hasta grubunda, çoklu organ yetmezliğinin sepsisten daha çok fokal enfeksiyon ile tetiklenmiş kardiyolojik ya da metabolik sebeplerle gerçekleştiğini kuvvetle düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatürü doğrular biçimde, hematolojik, onkolojik hastalık, steroid ve immünespresif kullanımının pnömokok sepsisi açısından ek risk taşıdığı görülmektedir. Bununla beraber, asplenili hasta popülasyonu içerisinde pnömokok sepsisi çok nadir gözlenmiştir. Splenektomili hastaların bütün hastalar içinde çok seyrek olarak görülmesi,

pnömokok sepsisi için en yüksek risklerden birine sahip olduğu bilinen bu hastaların profilaksi rejimlerine katı bir şekilde uyduklarını ya da hastanemizde splenektomi ameliyat uygulamasının eskiye kıyasla çok azaldığını gösteriyor olabilir.

Ülkemizde yapılan çok merkezli sürveyans çalışmaları sayesinde, *Haemophilus influenza* aşılama ardından, rutin pnömokok aşısı uygulaması öncesinde, en sık görülen menenjit nedeninin pnömokok olduğu tespit edilmiş, 13 bileşenli aşı uygulaması ardından, pnömokokal menenjitte görülen dramatik düşüş ile menenjitin % 90 nedeni *Neisseria meningitidis* olarak değişmiştir (77). Bu düşüş için geçen üç senelik aşılama süresi, yedi bileşenli aşı sonrası, toplumda yeterli bağışıklama oranı için geçmesi gereken süre olarak düşünülmüştür (77). Çalışmamızda bu bulgularla uyumlu bir şekilde, hastanemizde izlenen menenjit sayısı, 2014-2016 dönemine erişildiğinde, istatistiksel olarak anlam gösterilemese de, yüzde yetmişbeşe varan oranda düşmüştür. Aşının pnömokokal menenjite karşı koruyucu olduğu savını destekler şekilde, aşı uygulaması başladıktan sonra tespit edilebilen pnömokok serotiplerinin büyük çoğunluğunun, aşı öncesinde daha az sayıda rastlanan aşının kapsamadığı serotiplerden oluştuğu ve aşılardan kapsadığı serotiplerin tespit sayısının paralel olarak azaldığı da görülmektedir.

Klinik olarak menenjit düşünülerek tedavi verilmiş hastaların yüzde altmışdördünde alta yatan bir hastalık yoktur. Bütün menenjitlerin yüzde yirmidörtlük bir oranında eşlik eden santral sinir hastalıkları vardır. Bu oran, eşlik eden hastalığı olan menenjit tanılı çocukların yüzde yetmişdördüne denk gelir. Toplam içindeki yüzde onaltılık bir pay sadece V-P şant taşıyan hastalardır. Diğer hastaların büyük çoğunluğunun nöroşirurjik girişim öyküsü vardır. Toplam içinde % 3'lük bir pay ise tek başına kafa kaidesi kırıklarına aittir. Bu veriler, alta yatan hastalıklar açısından, en sık karşılaştığımız bilinen menenjit riskinin dura bütünlüğünün bozulması halleri olduğunu göstermektedir. Aşı uygulaması ile hem daha öncesinde sağlıklı olan çocuklarda hem de eşlik eden hastalığı olan çocuklarda menenjit sayısında azalma vardır. Bununla birlikte, 2014-2016 döneminden önce, tüm menenjit olgularının yaklaşık üçte ikisi eşlik eden herhangi bir hastalığı olmayan çocuklarda görülmekte iken, 2014-2016 dönemiyle tüm menenjit olgularının yaklaşık beşte dördü eşlik eden hastalığı olan çocuklarda gözlenmeye başlanmıştır. Bu durum, aşının koruyucu etkisinin sağlıklı çocuklarda net bir şekilde izlendiğine, ancak, özellikle anatomik bariyer bütünlüğünde bozukluk bulunan çocuklarda koruyuculuğunun daha sınırlı olduğuna işaret etmektedir.

Toplam menenjit sayısındaki değişimle tutarsız olarak, aşı uygulaması öncesi dönem ile aşı uygulaması başladıktan sonra, BOS kültüründe pnömokok üreme sayıları arasında fark bulunamamıştır. Bunun nedeni, aşılama uygulamaları öncesindeki dönemde de BOS kültüründe

pnömokok üreme sayısının düşük olmasıdır. Kapsamlı çalışmalarla ülkemiz çapındaki aşılama öncesi en önemli menenjit etkeninin pnömokok olduğu bilinmekte iken ve pnömokok aşılması ardından menenjit sayısının düştüğü gözlemi bizim çalışmamızda da teyit edilmişken, bu bulgu hastanemizdeki menenjitlerde pnömokokun BOS kültürlerinde gösterilememiş olmasıyla açıklanır. Bu durum, üçüncü basamak bir hastane olarak, menenjit vakalarının önemli bir kısmının, sevk öncesi olasılıkla birkaç doz antibiyotik tedavisi almış olarak kabul edilmesi ile ilişkilendirilebilir. Olasıdır ki özellikle aşılama uygulamaları öncesinde pnömokok olarak adlandırılmamış menenjitlerin önemli bir kısmı gerçekte pnömokoktur. Her durumda, hızlı antijen testlerinin önemi bir daha ortaya çıkmaktadır.

Steroid ya da başka bir immünespresif kullanmanın pnömokok menenjiti için ilave risk taşıdığı gözlenmiştir. Pnömokoka bağlı menenjitlerde ölüm oranının tüm menenjitlere kıyasla daha yüksek olduğu da hesaplanmıştır. Bu bulgular literatürle uyumlu olmasına karşın, pnömokok üremelerinin, bütün içindeki pnömokokkal menenjitleri karşılamadığı göz önüne alındığında, bu çalışma özelinde bu veri anlamlı olarak öne sürülemez.

Hem menenjit olgularından elde edilen pnömokok üremelerinde hem sepsis olgularından elde edilen pnömokok üremelerinde, daha önce Türkiye'den bildirilen direnç oranlarının üzerinde direnç gözlenmiştir (24). Direnç oranlarının azalması üzerinde aşı dönemleri arasında fark bulunamamıştır. Hastalık kliniklerinin ağırlığı incelenmemekle birlikte, son dönemdeki ölüm olgularında izole edilen pnömokokların çoklu direnç taşıyor olduğu dikkat çekmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Pnömokok aşılama uygulaması sonrası, aynı dönemde, herhangi bir sebeple hastanemize başvuru sayısının ve yoğun bakım kapasitesinin artmış olmasına bağlı olarak değerlendirilebilecek toplam sepsis sayısında görülen artışa rağmen, tespit edilen pnömokok sepsisi oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydedilmiştir. Bu veri, aşının sepsis ve bakteriyemiden koruduğuna bir kanıt olarak öne sürülebilir.

Pnömokok aşılama uygulaması sonrası, hastanemize herhangi bir sebeple başvuran hasta sayısı artmasına rağmen, hastanemize başvuran menenjit sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma vardır. Bu veri, çalışmanın incelediği dönemde menenjitin en sık etkeninin pnömokok olduğunun bilindiği ülkemizde, aşının menenjitten koruduğuna bir kanıt olarak öne sürülebilir. Bununla beraber pnömokok menenjiti sayısında istatistiki olarak anlamlı azalma gösterilememiştir. Pnömokokun gösterilebildiği menenjit vakaları, çalışmanın incelediği tüm



dönemler boyunca, tüm menenjitlerin küçük bir kısmını oluşturabilmiştir. Bu durum muhtemelen, hastalardan alınan örneklerde, üçüncü basamak sağlık merkezi olarak, antibiyotik sonrası sevk ile gelen hastaların yoğunluğuna bağlı şekilde, pnömokok gösterilememiş olması ile ilişkilidir. Aşının koruyucu olmadığına işaret etmez.

Çalışmamızda sepsis tanısı ile tedavi başlanan hastalar alınmıştır, bu durumda beklenir şekilde altta yatan hastalık oranı çok yüksektir. Bu nedenle, okkült bakteriyemi ve toplam bakteriyemi sayısındaki değişim hakkında yorum yapılamaz.

Çalışmamızda, pnömokok aşılama uygulaması sonrası, tanı öncesinde tamamen sağlıklı çocuklarda görülen menenjit sayısında, istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur. Yatıklılık oluşturan hastalık varlığında gelişen menenjit hastalarının sayısında da azalma olmasına rağmen, bu hasta grubu tüm menenjitler içinde çoğunluk haline gelmiştir. Bu durum, aşının menenjitten koruduğuma ek kanıt olarak ileri sürülebilir.

Pnömokok aşılama uygulaması sonrası, hem menenjite neden olan pnömokok serotiplerinin hem de sepsise neden olan pnömokok serotiplerinin çoğunluğunun, beklendiği üzere, aşı ile kapsamaya alınmamış serotiplerden oluşur hale geldiği gözlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ceyhan M. Çocuklarda Pnömokok Enfeksiyonları ve Aşılama. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2009(52):91-9.
2. Ceyhan M, Gurler N, Ozsurekci Y, ve ark. Meningitis caused by Neisseria Meningitidis, Hemophilus Influenzae Type B and Streptococcus Pneumoniae during 2005-2012 in Turkey. A multicenter prospective surveillance study. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(9):2706-12.
3. Elliott SR, Beeson JG. Estimating the Burden of Global Mortality in Children Aged <5 Years by Pathogen-Specific Causes. Clin Infect Dis. 2008;46(11):1794-5.
4. Adelberg EA, Brooks GF, Jawetz E, ve ark. Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology. 27th ed. ed. New York, N.Y2015.
5. Wessels E, Schelfaut JJG, Bernards AT, ve ark. Evaluation of Several Biochemical and Molecular Techniques for Identification of Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pseudopneumoniae and Their Detection in Respiratory Samples. J Clin Microbiol. 2012;50(4):1171-7.

6. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*. 2009;374(9700):1543-56.
7. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, ve ark. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):871-99.
8. Skov Sørensen UB, Blom J, Birch-Andersen A, ve ark. Ultrastructural localization of capsules, cell wall polysaccharide, cell wall proteins, and F antigen in pneumococci. *Infect Immun*. 1988;56(8):1890-6.
9. Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1971;136(2):612-4.
10. Ozdemir B, Beyazova U, Camurdan AD, ve ark. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish infants. *J Infect*. 2008;56(5):332-9.
11. Abdullahi O, Karani A, Tigoï CC, ve ark. The Prevalence and Risk Factors for Pneumococcal Colonization of the Nasopharynx among Children in Kilifi District, Kenya. *PLoS One*. 2012;7(2).
12. Millar EV, Watt JP, Bronsdon MA, ve ark. Indirect effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal colonization among unvaccinated household members. *Clin Infect Dis*. 2008;47(8):989-96.
13. Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, ve ark. A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect*. 2005;133(5):891-8.
14. Lopez B, Cima MD, Vazquez F, ve ark. Epidemiological study of *Streptococcus pneumoniae* carriers in healthy primary-school children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(11):771-6.
15. Bogaert D, Engelen MN, Timmers-Reker AJ, ve ark. Pneumococcal carriage in children in The Netherlands: a molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol*. 2001;39(9):3316-20.
16. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, ve ark. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. *J Infect Dis*. 1975;132(1):55-61.
17. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, ve ark. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *Bmj*. 1996;313(7054):387-91.
18. Musher DM, Groover JE, Reichler MR, ve ark. Emergence of antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* during outbreaks of pneumonia: association with nasopharyngeal colonization. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):441-6.

19. Auranen K, Syrjanen R, Leino T, ve ark. New Pneumococcal Carriage Acquired in Association with Acute Respiratory Infection Is Prone to Cause Otitis Media. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156343.
20. Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, ve ark. Influenza A virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. *Faseb j*. 2010;24(6):1789-98.
21. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, ve ark. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):933-44.
22. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, ve ark. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis*. 1996;174(4):752-9.
23. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, ve ark. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(1):100-21.
24. Ceyhan M, Gurler N, Yaman A, ve ark. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Children with Invasive Pneumococcal Disease in Turkey: Baseline Evaluation of the Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine Nationwide. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(6):1028-30.
25. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network *Streptococcus pneumoniae*. Centers for Disease Control and Prevention 2015.
26. Greenwood B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354(1384):777-85.
27. Lopes CR, Berezin EN, Ching TH, ve ark. Ineffectiveness for infants of immunization of mothers with pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(2):104-6.
28. Dowell SF, Whitney CG, Wright C, ve ark. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(5):573-9.
29. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, ve ark. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(4):293-300.
30. Bachur R, Harper MB. Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):502-9.
31. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, ve ark. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):695-701.

32. Givner LB, Mason EO, Jr., Tan TQ, ve ark. Pneumococcal endocarditis in children. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1273-8.
33. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1988;81(6):849-56.
34. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, ve ark. Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *Eur J Pediatr.* 2010;169(1):73-6.
35. Feinstein Y, Falup-Pecurariu O, Mitrica M, ve ark. Acute pericarditis caused by *Streptococcus pneumoniae* in young infants and children: three case reports and a literature review. *Int J Infect Dis.* 2010;14(2):e175-8.
36. Foss Abrahamsen A, Hoiby EA, Hannisdal E, ve ark. Systemic pneumococcal disease after staging splenectomy for Hodgkin's disease 1969-1980 without pneumococcal vaccine protection: a follow-up study 1994. *Eur J Haematol.* 1997;58(2):73-7.
37. Chong J, Jones P, Spelman D, ve ark. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2017;145(2):397-400.
38. Schutze GE, Mason EO, Jr., Barson WJ, ve ark. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(4):278-82.
39. Cofre F, Cofre J. Asplenia e hiposplenia en pediatría. Prevención de sepsis bacteriana fulminante. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31(1):66-72.
40. Gaston MH, Verter JJ, Woods G, ve ark. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1593-9.
41. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, ve ark. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *Jama.* 2014;312(10):1033-48.
42. Pangonis S, Patamasucon P, Fitzpatrick E. Pneumococcal Sepsis Complicated by Splenic Abscesses and Purpura Fulminans in a 15-Month-Old Child: Case Report and Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(1).
43. Pittet LF, Posfay-Barbe KM, Chehade H, ve ark. Optimizing seroprotection against pneumococcus in children with nephrotic syndrome using the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2016;34(41):4948-54.
44. Felmingham D, Canton R, Jenkins SG. Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001-2004. *J Infect.* 2007;55(2):111-8.

45. Hakenbeck R, Bruckner R, Denapate D, ve ark. Molecular mechanisms of beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Future Microbiol.* 2012;7(3):395-410.
46. Gay K, Stephens DS. Structure and dissemination of a chromosomal insertion element encoding macrolide efflux in *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis.* 2001;184(1):56-65.
47. Widdowson CA, Klugman KP. Molecular mechanisms of resistance to commonly used non-beta-lactam drugs in *Streptococcus pneumoniae*. *Semin Respir Infect.* 1999;14(3):255-68.
48. Henriques Normark B, Novak R, Ortqvist A, ve ark. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):552-8.
49. Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, ve ark. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(7):405-10.
50. Hausdorff WP, Hajjeh R, Al-Mazrou A, ve ark. The epidemiology of pneumococcal, meningococcal, and *Haemophilus* disease in the Middle East and North Africa (MENA) region--current status and needs. *Vaccine.* 2007;25(11):1935-44.
51. Singh J, Sundaresan S, Manoharan A, ve ark. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility pattern in children  $\leq 5$  years with invasive pneumococcal disease in India - A systematic review. *Vaccine.* 2017;35(35 Pt B):4501-9.
52. Ceyhan M, Dagan R, Sayiner A, ve ark. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(8):2124-34.
53. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, ve ark. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(14):1455-63.
54. Tontini M, Romano MR, Proietti D, ve ark. Preclinical studies on new proteins as carrier for glycoconjugate vaccines. *Vaccine.* 2016;34(35):4235-42.
55. Henaff F, Levy C, Cohen R, ve ark. Risk Factors in Children Older Than 5 Years With Pneumococcal Meningitis: Data From a National Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(5):457-61.
56. Nieddu F, Moriondo M, De Vitis E, ve ark. PCV13 serotype decrease in Italian adolescents and adults in the post-PCV13 era: Herd protection from children or secular trend? *Vaccine.* 2017;35(11):1544-50.
57. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, ve ark. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet.* 2006;368(9546):1495-502.

58. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, ve ark. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):703-11.
59. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, ve ark. Decrease of Invasive Pneumococcal Infections in Children Among 8 Children's Hospitals in the United States After the Introduction of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics.* 2004;113(3):443-9.
60. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, ve ark. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201(1):32-41.
61. Choi EH, Kim SH, Eun BW, ve ark. Streptococcus pneumoniae serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(2):275-81.
62. von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, ve ark. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1889-99.
63. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, ve ark. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):244-56.
64. Ben-Shimol S, Greenberg D, Hazan G, ve ark. Differential impact of pneumococcal conjugate vaccines on bacteremic pneumonia versus other invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(4):409-16.
65. Ongkasuwan J, Valdez TA, Hulten KG, ve ark. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics.* 2008;122(1):34-9.
66. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, ve ark. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis.* 2014;58(7):918-24.
67. Wroe PC, Lee GM, Finkelstein JA, ve ark. Pneumococcal carriage and antibiotic resistance in young children before 13-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(3):249-54.
68. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine.* 2003;21(17-18):1815-25.
69. Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of Streptococcus pneumoniae among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(6):524-32.
70. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, ve ark. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(9):839-46.

71. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, ve ark. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9127-31.
72. Becker-Dreps S, Blette B, Briceno R, ve ark. Changes in the incidence of pneumonia, bacterial meningitis, and infant mortality 5 years following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in a "3+0" schedule. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183348.
73. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, ve ark. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):387-94.
74. McCollum ED, Nambiar B, Deula R, ve ark. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Clinical and Hypoxemic Childhood Pneumonia over Three Years in Central Malawi: An Observational Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168209.
75. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, ve ark. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1724-32.
76. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, ve ark. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232-8.
77. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gurler N, ve ark. Bacterial agents causing meningitis during 2013-2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2940-5.
78. Dagan R, Patterson S, Juergens C, ve ark. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):952-62.
79. Tothpal A, Kardos S, Hajdu E, ve ark. Nasal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among Hungarian children before the wide use of the conjugate vaccine. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2012;59(1):107-18.
80. Lee JK, Yun KW, Choi EH, ve ark. Changes in the Serotype Distribution among Antibiotic Resistant Carriage *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Children after the Introduction of the Extended-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccine. *J Korean Med Sci*. 2017;32(9):1431-9.
81. Aşı ile Önlenebilir İnvazif Bakteriyel Hastalıklar Sürveyansı Genelgesi. Halk Sağlığı Genele Müdürlüğü Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı; 2016.





30.07.2021

ISBN 978-195509410-8



9

781955

094108