



**TURKISH
JOURNAL OF
HEALTH
AND
SPORT**



**TURKISH JOURNAL OF
HEALTH AND SPORT**

E-ISSN 2757-5446

**TJHS 2022, Vol. 3, Issue 1
TURKEY**

Contents

- » C-reactive protein to albumin ratio, albumin to globulin ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with spondyloarthritis • 1
- » PDL-1 Expression in Inverted Papilloma • 5
- » Evaluation of Total Laparoscopic Hysterectomy Operations in Benign Indications • 9
- » The Role of Emotional Intelligence in Career Planning: An Application in Antalya Youth And Sports Provincial Direction • 14
- » The Effect of Exercise and Mesenchimal Stem Cell Application on Plasma Oxidative Stress Levels in Experimental Neuropathy • 20

C-reactive protein to albumin ratio, albumin to globulin ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with spondyloarthritis

Spondiloartropatili hastalarda C reaktif protein albümin oranı, albümin globülin oranı, platelet lenfosit oranı

Sevcan Uğur^{1*}

1. Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Division of Rheumatology Alanya Alaaddin Keykubat University School of Medicine, Antalya

* **Corresponder author:** Sevcan Uğur, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Division of Rheumatology Alanya Alaaddin Keykubat University School of Medicine, Antalya, Turkey, dr_sevcanguur@hotmail.com, Tel: 05052642589 ORCID: 0000-0001-5617-629X

Received: 29.12.2021

Accepted: 20.03.2022

Published Online: 30.03.2022

Abstract

Aim: The C-reactive protein (CRP) to albumin ratio (CAR) has been reported as a novel inflammatory marker to assess inflammation. Serum globulin increases in inflammation. In this study, it was aimed to evaluate relation between CAR, albumin to globulin ratio (AGR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and disease activity in patients with axial spondyloarthritis (AxSpA).

Method: Seventy-five patients with axial SpA and seventy-five healthy controls were evaluated retrospectively. CRP, albumin, globulin, leukocyte, lymphocyte, and platelet from the patients and controls were recorded. CAR, AGR and PLR were calculated. Disease activity was evaluated by the BASDAI and ASDAS.

Results: The mean age was 38.2±10.39 years in patients with AxSpA and 35.45±8.96 years in controls. The CAR was 0.153±0.2 in AxSpA patients and 0.03±0.02 in controls (p<0.05). The CAR was 0.0972±0.16 in patients who had low disease activity and 0.213±0.275 in patients with high disease activity. The patients with high disease activity had higher CAR than patients with low disease activity (p<0.05). There was a statistically significant positive correlation between CAR and BASDAI and ASDAS respectively (rho 327, p<0.05, rho 0.523, p<0.05). The AGR was lower in AxSpA patients (p<0.05). There was a negative correlation between AGR and BASDAI but it was not significant (rho - 0.044, p>0.05). There was significant correlation between PLR and BASDAI and ASDAS (rho 236, p<0.05 and rho 314, p<0.05 respectively).

Conclusion: The CAR and PLR are an important markers for evaluating disease activity in patients with AxSpA. AGR may be a promising marker for assessing disease activity in AxSpA.

Özet

Amaç: C-reaktif protein (CRP) albümin oranı (CAO), inflamasyonu değerlendirmek için yeni bir inflamatuvar belirteç olarak belirtilmiştir. Serum globulini inflamasyonda artar. Bu çalışmada aksiyal spondiloartritli (AxSpA) hastalarda hastalık aktivitesini ile (CAO), albümin globulin oranı (AGO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlandı.

Yöntem: Yetmiş beş aksiyel SpA'lı hasta ve yetmiş beş sağlıklı kontrol retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta ve kontrollerin CRP, albumin, globulin, lökosit, lenfosit, nötrofil ve platelet değerleri kaydedildi. CAO, AGO ve PLO hesaplandı. Hastalık aktivitesi BASDAI ve ASDAS ile değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaş AxSpA hastalarında 38.2±10.39 yıl ve kontrollerde 35.45±8.96 yıl idi. CAO AxSpA hastalarında 0.153±0.2 ve kontrollerde 0.03±0.02 idi (p<0.05). CAO düşük hastalık aktiviteli hastalarda 0.0972±0.16, yüksek hastalık aktiviteli hastalarda 0.213±0.275 idi. Yüksek hastalık aktivitesi olan hastalar, düşük hastalık aktivitesi olan hastalardan daha yüksek CAO'ya sahipti (p<0.05). Sırasıyla CAO ile ve BASDAI ve ASDAS arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı (rho 327, p<0.05 ve rho 0.523, p<0.05). AxSpA hastalarında AGO daha düşüktü (p<0.05). AGO ile BASDAI arasında negatif korelasyon vardı ancak anlamlı değildi (rho - 0.044, p>0.05). PLO ile BASDAI ve ASDAS arasında anlamlı bir ilişki vardı (rho 236, p<0.05, rho 314, p<0.05 sırasıyla).

Sonuç: CAO ve PLO, AxSpA'lı hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için önemli bir belirteçtir. AGO, AxSpA'daki hastalık aktivitesini değerlendirmek için umut verici bir belirteç olabilir.

Cite this article: Uğur S. C-reactive protein to albumin ratio, albumin to globulin ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with spondyloarthritis. Turk J Health S. 2022;3(1):pp.1-4.



Introduction

Axial spondyloarthritis (SpA) is a chronic inflammatory rheumatic disease that affects axial skeleton, sacroiliac joint, entheses and peripheral joints. Axial SpA includes both ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial SpA (1). Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) are commonly used as inflammatory indicators in AS but it has been reported that the CRP and ESR increase in up to 70% of patient with AS who have an active disease (2,3).

Albumin is a plasma protein which maintains colloid pressure and transports fatty acids and drug metabolites. Plasma albumin concentration is controlled by albumin synthesis rate, fractional catabolic rate and loss of exogenous albumin. The albumin synthesis rate is affected by inflammation and nutrition. Albumin is a negative acute phase protein (4,5)

The CRP to albumin ratio (CAR) has been reported as a novel inflammatory marker to assess inflammation, and it has been accepted as a prognostic indicator for some types of cancer such as colorectal cancers (6). The CAR has also been evaluated as an indicator of inflammation in some rheumatological diseases and it has been reported that CAR is associated with disease activity in patients with RA (7). Globulin has been indicated as a marker involved in inflammation and infection. The decreased albumin to globulin ratio (AGR) and elevated serum globulin levels were found to be related with infection and multiple myeloma and serum globulin increases in inflammation (7-10). Although albumin, globulin, CAR and AGR are an important biomarker for inflammation, there exists are only a few studies which have examined CAR and AGR in Ax SpA.

The aim of this study was to investigate whether CAR and AGR could be used to evaluate the disease activity in patients with AxSpA.

Material method

In this study, seventy-five patients with axial SpA according to ASAS classification criteria and seventy-five age and gender-matched healthy controls were evaluated retrospectively. Subjects with a diagnosis of acute and chronic infection, malignancy, chronic liver disease, and kidney failure that may affect albumin, globulin levels and blood parameters, were all excluded.

Parameters such as age, gender, disease duration, ESR, CRP, albumin, globulin, leukocyte, lymphocyte, neutrophil, and thrombocyte from the patients and controls were recorded from medical patient records. The demographic characteristics of subjects and disease-related characteristics of Ax SpA patients were recorded from hospital electronic records. CAR, AGR, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to

lymphocyte ratio (LPR) were calculated by dividing CRP into albumin, albumin into globulin, neutrophil into lymphocyte, and platelet into lymphocyte, respectively. Disease activity was evaluated by using the Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) (11) and the Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) (12). ASDAS evaluates back pain, morning stiffness, joint involvement, patient general assessment in combination with laboratory parameters. The BASDAI scores of less than four were accepted as an inactive disease and scores of four or above were accepted as an active disease. Functionality was appraised by using the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (13).

Statistics The continuous variables were showed as the mean \pm standard deviation (SD). The Student t-test was used to compare the continuous variables. The Pearson's correlation test was used to study the relationship between parameters. The IBM-SPSS16 was used in all statistical analyses and a p value of <0.05 was considered statistically significant. This study was performed according to the Declaration of Helsinki and permission for the study was obtained from the Alanya Alaaddin Keykubat University Faculty of Medicine Ethics Committee, decision number 12-14 on 07/07/2021.

Results

The mean age was 38.2 ± 10.39 years in patients with AxSpA and 35.45 ± 8.96 years in controls, respectively ($p > 0.05$). The features of the subjects are reported in Table 1. The 48% of patients had active disease as measured by BASDAI. The CAR was 0.153 ± 0.2 in AxSpA patients and 0.03 ± 0.02 in controls and it was higher in AxSpA patients compared to controls ($p < 0.05$). The AGR was 1.52 ± 0.24 in an AxSpA patients. The CAR was 0.0972 ± 0.16 in patients who had low disease activity and 0.213 ± 0.275 in patients with high disease activity and those with high disease activity had higher CAR than patients with low disease activity ($p < 0.05$). There was a statistically significant positive correlation between CAR and BASDAI and ASDAS, respectively ($\rho = 0.327$, $p < 0.05$, $\rho = 0.523$, $p < 0.05$) (Table 2). The AGR was lower in AxSpA patients ($p < 0.05$) and there was a negative correlation between AGR and BASDAI but it was not significant ($\rho = -0.044$, $p > 0.05$). There was no difference in terms of the NLR between AxSpA patients and healthy controls ($p > 0.05$). The NLR was positively correlated with BASDAI and ASDAS, but it was not significant ($\rho = 0.046$, $p > 0.05$ and $\rho = 0.081$, $p > 0.05$ respectively).

There was no difference in PLR between AxSpA patients and controls but PLR was significantly correlated with BASDAI and ASDAS ($\rho = 0.236$, $p < 0.05$ and $\rho = 0.314$, $p < 0.05$ respectively). There was a significant positive correlation between CRP and PLR in AxSpA ($\rho = 0.377$, $p < 0.05$) and the PLR was positively correlated with CAR ($\rho = 0.354$, $p < 0.05$). The CRP was positively correlated with NLR though it was not significant ($\rho = 0.07$, $p > 0.05$).

Discussion

This study was performed to compare the albumin, globulin, CAR, AGR, PLR and NLR in patients with AxSpA and healthy controls and to investigate the relationship between these parameters and disease activity. It was observed that CAR was higher and AGR was lower in AxSpA patients compared to controls. There was a positive correlation between CAR and disease activity.

Furthermore, it was found that albumin was lower and the CRP was higher in patients with AxSpA. He et al. investigated CAR in patients who had RA, SLE and healthy controls and they reported that CAR was higher in patients with a diagnosis of RA (14). In my study, CAR was higher in AxSpA patient and also CAR was higher in patients with an active disease compared to patients with an inactive disease. Similar to this result, Pamukçu et al. found that CAR was higher in patients with an active disease and there was a positive correlation between CAR and disease activity, however they evaluated disease activity only using the BASDAI (15). In my study disease activity was assessed using both the BASDAI and the ASDAS. Zhong et al. reported that CAR was higher in patients and also in patients with high disease activity (16). Therefore, my study differentiates itself from others in that disease activity was evaluated using the BASDAI and the ASDAS and there was a significant correlation between CAR and BASDAI and ASDAS.

AGR has been investigated in a wide variety of diseases to date. Yongyu et al compared globulin and AGR in patients who had undergone a revision of a total joint arthroplasty. They found that higher globulin and lower AGR were related to periprosthetic joint infection (17). A meta-analysis showed that low pretreatment AGR was related poor prognosis in cancers (18). Sütçüoğlu et al. showed that low AGR was related with increased risk of mortality in febrile neutropenia (19).

In this study, globulin was higher and AGR was lower in patients with AxSpA compared to controls. Although it was not significant, there was a negative correlation between BASDAI and AGR. Similar to this result Wang et al. reported that AGR was higher in patient with AxSpA, but they did not investigate the correlation between AGR and disease activity score (20). This suggests that there is a need for studies evaluating the relationship of AGR in patients with AxSpA.

In this study, NLR was not different in patients and controls but there was a positive correlation between disease activity and NLR. Gökmen et al. reported that NLR was higher in AS patients than controls and NLR was significantly correlated with CRP (21). Similar to these findings, Mercan et al. found that NLR was higher in AS patients, though they did not find any correlation between NLR and BASDAI (22). These results show that the significance of NLR in patients with Ax SpA

remains unclear.

In this study, PLR was positively correlated with CRP, BASDAI and ASDAS. Similar to this result a meta-analysis showed that CRP was positively correlated with PLR. This result suggests that PLR can be used to evaluate disease activity in AxSpA (23).

CAR and PLR are important markers for evaluating disease activity in patients with AxSpA. AGR for its part may be a promising marker for assessing disease activity in AxSpA, although there is a need for large samples studies evaluating the relationship of AGR in patients with AxSpA.

Table 1: The characteristics of patients and healthy controls.

	AxSpA	Healthy controls	P value
Age	38.2±10.39	35.45±8.96	p>0.05
ESR	12.99±11.48	6.1±5.3	p<0.05
CRP	0.68±1.02	0.167±0.128	p<0.05
Albumin	4.5±0.33	4.6±0.27	p<0.05
Globulin	3.01±0.4	2.8±0.4	p<0.05
CAR	0.153±0.2	0.03±0.02	p<0.05
AGR	1.52±0.24	1.68±0.25	p<0.05
NLR	1.92±0.95	1.98±0.64	p>0.05
PLR	128.15±46.10	135.45±41.92	p>0.05
Leukocyte	7390.66±1977.41	6508.22±1501.62	p<0.05
Lymphocyte	2306.19±704.32	2070.54±519.48	p<0.05
Neutrophil	4185.04±1715.7	3938.6±1281.09	p>0.05
Platelet	273405.4±59531.7	264706.6±56259.4	p>0.05

Table 2: The correlations between CAR, AGR, PLR and parameters in AxSpA patients.

	CAR	AGR	PLR
CRP	(rho 0.998, p<0.05)	(rho -0.155, p>0.05)	(rho 0.377, p<0.05)
ESR	(rho 0.16, p>0.05)	(rho -0.430, p<0.05)	(rho 0.199, p>0.05)
BASDAI	(rho 0.327, p<0.05)	(rho -0.04, p>0.05)	(rho 0.236, p<0.05)
ASDAS	(rho 0.523, p<0.05)	(rho 0.08, p>0.05)	(rho 0.314, p<0.05)
NLR	(rho 0.06, p>0.05)	(rho 0.155, p>0.05)	(rho 0.273, p<0.05)

REFERENCES

- Bb Deodhar A, Mease PJ, Reveille JD, Curtis JR, Chen S, Malhotra K, Pangan AL. Arthritis Rheumatol. Frequency of Axial Spondyloarthritis Diagnosis Among Patients Seen by US Rheumatologists for Evaluation of Chronic Back Pain. 2016 Jul;68(7):1669-76. doi: 10.1002/art.39612.
- Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. Rheumatology (Oxford). 2010 Mar;49(3):536-41. doi: 10.1093/rheumatology/kep393.
- J Sieper, J Braun, M Rudwaleit, A Boonen, A Zink. Ankylosing spondylitis: an overview. Extended report. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl III):iii8-iii18
- Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition Semin Dial. 2004 Nov-Dec;17(6):432-7. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17603.x.
- Zhong Z, Huang Y, Liu Y, Chen J, Liu M, Huang Q, Zheng S, Guo X, Deng W, Li T. Correlation between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis. Dis Markers. 2021 Jun 12;2021:6642486. doi: 10.1155/2021/6642486. eCollection 2021.
- M. Ishizuka, H. Nagata, K. Takagi, Y. Iwasaki, N. Shibuya, and K. Kubota, "Clinical significance of the C-reactive protein to albumin ratio for survival after surgery for colorectal cancer," Annals of Surgical Oncology, vol. 23, no. 3, pp. 900-907, 2016.
- Ye Y, Chen W, Gu M, Xian G, Pan B, Zheng L, Zhang Z, Sheng P. Serum globulin and albumin to globulin ratio as potential diagnostic biomarkers for periprosthetic joint infection: a retrospective review. J Orthop Surg Res. 2020 Oct 7;15(1):459. doi: 10.1186/s13018-020-01959-1.
- Cai Y, Zhao Y, Dai Q, Xu M, Xu X, Xia W. Prognostic value of the albumin-globulin ratio and albumin-globulin score in patients with multiple myeloma. J Int Med Res. 2021 Mar;49(3):300060521997736. doi: 10.1177/0300060521997736.
- Li K, Fu W, Bo Y, Zhu Y. Effect of albumin-globulin score and albumin to globulin ratio on survival in patients with heart failure: a retrospective cohort study in China. BMJ Open. 2018;8(7):e22960.
- Guo HW, Yuan TZ, Chen JX, Zheng Y. Prognostic value of pretreatment albumin/globulin ratio in digestive system cancers: a meta-analysis. PLoS One. 2018;13(1):e189839.

11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91, PMID: 7699630
12. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24, DOI: 10.1136/ard.2008.094870
13. Yanik B, Gürsel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24:41-7, DOI: 10.1007/s10067-004-0968-6
14. He Y, Tang J, Wu B, Yang B, Ou Q, Lin J. Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jan;500:149-154. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.009
15. Pamuku M, Duran TI. Could C-Reactive Protein/Albumin Ratio be an Indicator of Activation in Axial Spondyloarthritis? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 May;30(5):537-541. doi: 10.29271/jcpsp.2021.05.537. PMID: 34027865
16. Zhong Z, Huang Y, Liu Y, Chen J, Liu M, Huang Q, Zheng S, Guo X, Deng W, Li T. Correlation between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Dis Markers*. 2021 Jun 12;2021:6642486. doi: 10.1155/2021/6642486
17. Ye Y, Chen W, Gu M, Xian G, Pan B, Zheng L, Zhang Z, Sheng P. Serum globulin and albumin to globulin ratio as potential diagnostic biomarkers for periprosthetic joint infection: a retrospective review. *J Orthop Surg Res*. 2020 Oct 7;15(1):459. doi: 10.1186/s13018-020-01959-1.
18. Lv GY, An L, Sun XD, Hu YL, Sun DW. Pretreatment albumin to globulin ratio can serve as a prognostic marker in human cancers: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018 Jan;476:81-91. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.019. Epub 2017 Nov 21
19. Sütçüoğlu O, Akdoğan O, Gürler F, Kurt İnci B, Özdemir N, Özet A, Yazıcı O. The role of serum albumin/globulin ratio in combination with prognostic risk indexes of febrile neutropenia. *Int J Clin Pract*. 2021 Jul;75(7):e14185. doi: 10.1111/ijcp.14185.
20. Wang J, Su J, Yuan Y, Jin X, Shen B, Lu G. BMC Musculoskelet Disord. The role of lymphocyte-monocyte ratio on axial spondyloarthritis diagnosis and sacroiliitis staging. 2021 Jan 16;22(1):86. doi: 10.1186/s12891-021-03973-8.
21. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, Erbağ G, Kömürçü E, Akbal E, Coşar M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2015 Jul;29(4):294-8. doi: 10.1002/jcla.21768.
22. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Öztürk MA, Haznedaroglu S, Goker B. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2016 Sep;30(5):597-601. doi: 10.1002/jcla.21908.
23. Song GG, Lee YH. Red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in ankylosing spondylitis and their correlations with inflammation: A meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2020 Sep;30(5):894-899. doi: 10.1080/14397595.2019.1645373.

PDL-1 Expression in Inverted Papilloma

Invert Papilomda PDL-1 Ekspresyonu

Hüseyin Günizi^{1*}, Özlem Ceren Günizi

1. Alaaddin Keykubat University Medical School,
Department of Otolaryngology, drgunizi@gmail.
com ORCID: 0000-0001-8653-0544

2. Alaaddin Keykubat University Medical
School, Department of Medical Pathology,
cerenuzuno7@hotmail.com ORCID: 0000-0002-
7601-1836

* **Corresponder author:** Günizi Hüseyin.
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Medical School, Department of Otolaryngology.
Fidanlık Cad, Oba 07410 Antalya, Turkey
drgunizi@gmail.com +905059356648

ORCID: 0000-0001-8653-0544

Received: 08.02.2022

Accepted: 10.03.2022

Published Online: 30.03.2022

Abstract

Background/Aim: PDL-1 is a ligand that cells involved in the pathogenesis of diseases use to protect themselves from the immune system. It has been reported that it can be used in the treatment. This immune pathway may also be effective in inverted papilloma. Therefore, we aimed to show the presence of PDL-1 in inverted papillomas in our study.

Methods : It is a case-control study. There were 14 patients with histopathological diagnosis of inverted papilloma in study group and 14 patients with normal histopathological diagnosis of nasal mucosa after functional septoplasty and conchoplasty surgery in control group, between 2010 and 2021 were included.

Results: The mean age was 40.23 years in the study group and 29.1 years in the control group. Inverted papilloma group consisted of 10 men and 4 women and control group consisted of 6 men and 8 women. The PDL-1 staining rates was higher in the inverted papilloma group and it was statistically significantly ($P<0.001$). There was no statistically significant correlation between PDL-1 positivity and recurrence rates ($p=0.840$).

Conclusion: PDL-1 was increased in sinonasal inverted papillomas. Therefore, we think PDL-1 and PD-1 autoantibodies may be an alternative treatment option as an alternative to PDL-1 Surgery in sinonasal inverted papillomas.

Özet

Giriş/Amaç: PDL-1, hastalıkların patogeneğinde yer alan hücrelerin kendilerini bağışıklık sisteminden korumak için kullandıkları bir ligandır. Değişik çalışmalarda bu ligandların tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu ligandlar inverted papillomada da etkili olabilir. Bu nedenle çalışmamızda inverted papillomlarda PDL-1 varlığını göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamız bir olgu kontrol çalışmasıdır. Çalışma grubuna histopatolojik olarak inverted papillom tanısı alan 14 hasta ve kontrol grubuna ise 2010-2021 yılları arasında fonksiyonel septoplasti ve konkplastik cerrahisi sonrası histopatolojik olarak burun mukozası normal olan 14 hasta dahil edildi.

Bulgular: Çalışma grubunda ortalama yaş 40.23, kontrol grubunda ise 29.1 idi. İverted papillom grubu 10 erkek ve 4 kadından, kontrol grubu ise 6 erkek ve 8 kadından oluşmuştur. PDL-1 boyanma oranları inverted papillom grubunda daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.001$). PDL-1 pozitifliği ile nüfus oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.840$).

Sonuç: Sinonazal inverted papillomlarda PDL-1 yüksektir. Bu nedenle sinonazal inverted papillomlarda PDL-1 otoantikörlerinin cerrahiye alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünüyoruz.

Cite this article: Günizi H., Günizi ÖC. PDL-1 Expression in Inverted Papilloma.
Turk J Health S. 2022;3(1):pp.5-8.



INTRODUCTION

Sinonasal inverted papilloma or termed as Schneiderian papilloma is epithelial neoplasm of the head and neck. Sinonasal inverted papilloma (SNIP) lateral from the ectodermal schneiderian mucosa of the nasal wall originates. In some cases, the paranasal sinuses, It can also originate from the nasopharynx and rarely from the middle ear. It is observed between 0.2 and 0.6 per 100,000 people in humans (1). Studies have showed a male predominance with incidence peaking in the fifth and sixth decades in life (2). Clinically, patients present epistaxis, nasal obstruction, facial pain, facial pressure and rhinorrhea. It constitutes 4% of all sinonasal tumors (3). It is one of the most common nonmalignant lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. It is a benign tumor but it has a high recurrence rate and it causes bone erosion and orbital wall involvement. It may cause destruction and invasion of the vital structures of the sinonasal cavity. It transforms into SCC by causing malignant transformation in 5-15 percent of cases (4,5). Although allergies, smoking and human papilloma virus (HPV) are thought to play a role, the etiology is not clear. It has a recurrence rate of up to 20% (6). Caldwell-Luc (CL), medial maxillectomy and the endoscopic approach are performed in inverted papillomas (7). Recurrence typically occur within the first year post-operatively and The recurrence risk is higher in the younger population. The risk factors of recurrence are pertinent HPV infection, multifocal attachment, frontal sinus involvement, presence of dysplasia and incomplete resection. Before studies showed that the negative surgical margins are associated with increased recurrence free survival (8,9).

Programmed cell death protein 1 (PD-1) is a receptor from immunoglobulin superfamily. These receptors are a transmembrane receptors. Activated immun cells as T, B, dendritic cells and monocytes express PDI-1 and they are found on the surface of these cells (10). It is expressed by tumour cells (TCs) and during chronic viral infections as HPV (11). Interferon gamma (IFN- γ) secreted by adjacent immune cells induces the expression of PD-L1 on TCs. PD-Ligand inactivates the immune system's T cells. A crucial self-tolerance activation starts by tumor cells (TCs) and immune cells (ICs) after the PD-1/PD-L1 binding (12). While only PD-L1 expression in tumor cells was evaluated in previous studies, in later studies stated that the presence of PD-L1 in the immunocyte in the tumor microenvironment is also important and more acceptable, and it is more important in evaluating the prognosis. Before studies showed PD-1 gene polymorphism in rheumatoid arthritis and systemic erythematosus (13,14). PD-1 and PDL-1 have been reported to be expressed in many different cancer types such as head and neck squamous cell carcinomas, lung carcinoma and renal cell carcinoma (15).

New generation immunotherapy drugs related to the immune checkpoint are used in the treatment by preventing the

receptor ligand molecules from coming together. PDL-1 and PD-1 are one of the popular molecules used today (16). PD-1 receptor inhibitors as pembrolizumab and nivolumab, and PD-L1 receptors inhibitors as durvalumab and atezolizumab are new generation immune control agents (16). In our literature search, we did not find any study related to the presence of PDL-1 in inverted papilloma. We aimed to show the presence and importance of PDL-1 in inverted papillomas by immunohistochemically. If we can detect a significant association with the presence of PD-L 1 in inverted papilloma cells, we think that immune control drugs can be used in the treatment as instead of surgery in inverted papilloma or to prevent recurrence after surgery.

MATERIAL AND METHOD

We received approval from the ethics committee of Alanya Alaaddin Keykubat University for our study (no:2021/15-01). Our study was done in Alanya Alaaddin Keykubat University Education and Research Hospital and patients who were get surgery between 2010 and 2021 were included. In our study, there were 14 patients with histopathological diagnosis of inverted papilloma in study group and 14 patients with normal histopathological diagnosis of nasal mucosa after functional septoplasty and conchoplasty surgery in control group. We created sections about 4 micron thickness from the paraffin blocks of the patient and control groups. In our study, we used the SP263 clone of Ventana (Ventana Medical Systems Inc, Tucson, USA) which was used most frequently in previous studies. Sections were processed with Roche DAB kit and SP263 clone of Ventana monoclonal antibody in a fully automatic Ventana Ultra Benchmark XT device. Each biopsy scored for the PD-L1 by light microscope. PD-L1 expression was defined as membranous staining only and interpreted as positive. We calculated the percentage of cells staining with PDL-1 antibody from 100 epithelium cells with light microscope.

Statistical analysis

We used SPSS software version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for statistical analysis. Mann Whitney test was used for IHC staining results. Results with a P value of <0.001 were considered statistically significant.

RESULTS

In our study, inverted papillom group consisted of 10 men and 4 women and control group consisted of 6 men and 8 women. In the study group, the mean age was 40.23 years and 29.1 years in the control group. The recurrence rate was 37.5%. The PDL-1 staining rates was higher in the inverted papilloma group and it was statistically significantly ($P \leq 0.001$) (Figure 1). There were inverted papilloma tissues that were not stained at all and stained up to 50% (Figure 2). There was no statistically significant correlation between PDL-1 positivity

and recurrence rates ($p=0.840$).

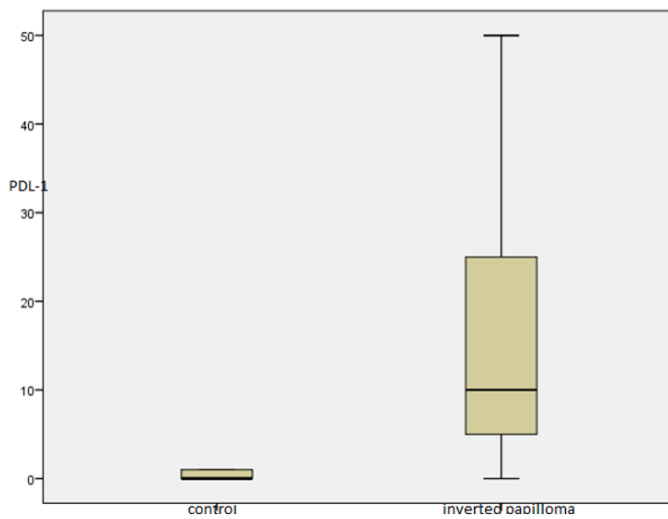


Figure 1. Inverted papilloma and control tissue PDL-1 staining rates.

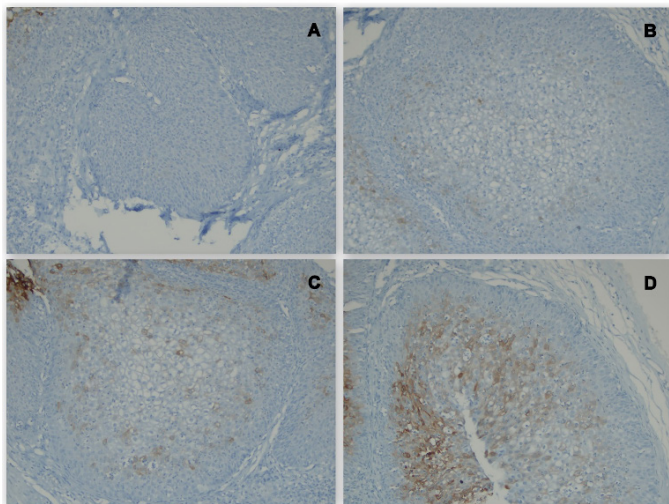


Figure 1. Inverted papilloma tissues stained with PDL-1 at varying rates. Non stained, 5%, 15% and 50% stained with PDL-1 (1A,1B,1C,1D).

DISCUSSION

Since sinonasal IP is associated with squamous cell carcinoma synchronously or metachronously, new diagnostic, prognostic and therapeutic approaches are required to reduce morbidity and mortality in these patients (17). There is an intense interaction between the cancer cells that develop later and the immune system that tries to eliminate these cells. The discovery of molecules that play a key role in this interaction, which is called the immune checkpoint, through molecular research has led to the use of immunotherapies in the treatment of various cancers. Immune checkpoints, which are a popular and effective treatment method in recent years, are used in many cancer cells where the presence of PDL-1 has been demonstrated. Studies with PDL-1 are most often related to tumor cells such as lung cancers, hodgkin lymphoma, squamous cell carcinoma of head and neck, kidney cancer and breast cancer, and the

presence of PDL-1 and the effectiveness of anti-PDL-1 therapy in these cancer types have been demonstrated (18). Varying between 17% and 68% in SCCHN tumor types (19). 50%–72.7% (20). for non small lung cancers, PD-L1 was expressed in 24.2% of clear cell tumors (21). In the literature, there are a limited number of studies about the presence of PDL-1 in non-casserial tissues, including thymus epithelium and tissue with autoimmune glomerulonephritis. There is no study on the presence of nasal inverted papilloma and PDL-1, and our study is a first in the literature in this respect. In our study, the PDL-1 level was found statistically significantly higher in inverted papilloma epithelial cells ($p=0.001$). The presence of significant PDL-1 detected in the inverted papilloma brings up the use of autoantibodies in the management of this disease.

Many cellular processes that controlled by PD-1 and PD-L1 regulates the immune checkpoints by After binding to its ligand. And this process causes T cell inhibition and escaping from the immune system of the sick cell. PD-1 has an important role in the immune tolerance and the regulation of T cell function in the pathogenesis of the disease (22). Therefore, demonstration of the presence of PDL-1 in patient tissue is a valuable biomarker that predicts the effectiveness of anti-PD-1 and anti-PDL-1 immunotherapies. Thanks to the developing technology, anti-PD-1 immunotherapies such as pembrolizumab, cemiplimab, nivolumab and anti-PD-L1 immunotherapies such as atezolizumab, avelumab and durvalumab are used in the treatment of various diseases. These monoclonal antibodies targeting PD-L1 and PD-1 promising in the treatment of non-small cell lung cancer, gastric cancer, kidney carcinoma and breast cancer (16). In the literature, the use of PDL-1 and PD-1 autoantibodies in the treatment of diseases other than malignant tumors has been reported in few numbers. It has been reported that anti-PDL-1 treatment has a positive effect on infection with *Leishmania donovani* (23). It has been stated that in autoimmune diabetes, autoimmune glomerulonephritis and Rheumatoid arthritis formed in experimental animals, benefiting from the T cell suppressive effect of these autoantibodies may be beneficial in the treatment (24-26). We think that PDL-1 and PD-1 autoantibodies can be used in the treatment of inverted papilloma because of the presence of PDL-1, which we detected in inverted papilloma and found statistically significant in our study.

Recurrence after surgery is undesirable for both the surgeon and the patient. Recurrence in inverted papilloma is usually observed within the first year (27). However, it can recur after 6 years. Because of malignant transformation, it is vital that these patients should remain under routine endoscopic follow-up. Recurrence rates of inverted papilloma have been reported in the literature at different rates, ranging from 5% to 45% (27,28). Researchers have examined different predictive values in terms of recurrence. Hakim et al. reported that IMP3

with a value of ≥ 31 , with 100% sensitivity and specificity, is a significant predictive factor for relapse in IP. (29). In addition, the presence of HPV infection, frontal sinus involvement on CT, and the presence of dysplasia in pathological diagnosis are predictive factors for recurrence (8,30,31). There was recurrence in 5 of our 14 patients. We hypothesized that the presence and density of PDL1 might be a predictive factor for recurrence. In our cases, the rate of PDL-1 staining in relapsed tissues was higher than in non-relapsed tissues. However, we did not find a significant correlation between the presence of PDL1 and recurrence in our patients with inverted papilloma ($p=0.840$).

The relevance of our study was the small number of patients. We think that the number of patients who underwent surgery is limited due to the fact that our hospital is a district hospital and due to the covid-19 pandemic that has been affecting the whole world since 2020. New studies in animal models and humans regarding the presence of PDL-1 in inverted papilloma will shed light on this issue.

CONCLUSION

PDL-1 and other autoantibodies are among the current issues in the treatment of many diseases. The PDL-1 positivity we found in sinonasal inverted papillomas in our study supports our hypothesis that PDL-1 autoantibodies can be used instead of surgery in the treatment of these patients. Since our study is the first study in the literature to explain the presence of inverted papilloma and PDL-1, we think that it will shed light on future studies and new studies with larger patient groups are needed to determine the importance of PD-L 1 inverted papilloma.

REFERENCES

- Vorasubin N, Vira D, Suh JD, Bhuta S, Wang MB. Schneiderian papillomas: comparative review of exophytic, oncocytic, and inverted types. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(4):287-292.
- Kim DY, Hong SL, Lee CH, et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a Korean multicenter study. *Laryngoscope*. 2012;122(3):487-494.
- Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head and Neck Pathology*. 2008;2(2):49–59. <https://doi.org/10.1007/s12105-0-008-0048-3>.
- 4.O. Stasikowska-Kanicka, M. Wągrowka-Danilewicz, and M. Danilewicz, "Immunohistochemical study EMF-related proteins in HPV-, and EBV-negative patients with sinonasal tumours," *Pathology Oncology Research*, vol. 22, no. 4, pp. 781–788, 2016.
- Christian von Buchwald, Patrick J Bradley. Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Apr;15(2):95-8. doi: 10.1097/MOO.0b013e3280803d9b.
- Xiao-Ting W, Peng L, Xiu-Qing W, Hai-Bo W, Wen-Hui P, Bing et al. Factors affecting recurrence of sinonasal inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;270(4):1349–53. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2216-z>.
- 7.Bruns TB, Simon HK, McLario DJ, et al. Laceration repair using a tissue adhesive in a children's emergency department. *Pediatrics* 1996;98:32Y34
- Lee JJ, Roland LT, Licata JJ, et al. Morphologic, intraoperative, and histologic risk factors for sinonasal inverted papilloma recurrence. *Laryngoscope*. 2019;130:590-596.
- Ferrari M, Schreiber A, Mattavelli D, et al. How aggressive should resection of inverted papilloma be? Refinement of surgical planning based on the 25-year experience of a single tertiary center. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(5):619-628.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704.
- 11.Yang W, Song Y, Lu YL, Sun JZ, Wang HW. Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. *Immunology* 2013;139(4):513–22.
- Federico Pio Fabrizio, Domenico Trombetta, Antonio Rossi, Angelo Sparaneo, Stefano Castellana and Lucia Anna Muscarella. Gene code CD274/PD-L1: from molecular basis toward cancer immunotherapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2018; 10:1–18 DOI: 10.1177/1758835918815598
- 13 . Bertsias G-K, Nakou M, Choulaki C, Raptopoulou A, Papadimitraki A, Goulielmos G et al. Genetic, immunologic, and immunohistochemical analysis of the programmed death 1/programmed death ligand 1 pathway in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;Jan;60:207-18. doi: 10.1002/art.24227. .
14. Belkhir R, Burel S, Dunogean L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1747-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211216.
15. Chow LQ, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarkerunselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE- 012 expansion cohort. *J Clin Oncol*. 2016. doi:10.1200/jco.2016.68.1478.
16. Yu Chen, Yanqing Pei, Jingyu Luo, Zhaoqin Huang, Jinming Yu, Xiangjiao Meng. Looking for the Optimal PD-1/PD-L1 Inhibitor in Cancer Treatment: A Comparison in Basic Structure, Function, and Clinical Practice. *Front Immunol*. 2020; 11: 1088. doi:10.3389/fimmu.2020.01088
17. Weindorf S. C, Brown N. A, McHugh J. B., and A. M. Udager, "Sinonasal papillomas and carcinomas: a contemporary update with review of an emerging molecular classification," *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 143, no. 11, pp. 1304–1316, 2019.
18. Theresa Scognamiglio 1 · Yao-Tseng Chen2 Beyond the Percentages of PD-L1-Positive Tumor Cells: Induced Versus Constitutive PD-L1 Expression in Primary and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma *Head and Neck Pathol* (2018) 12:221–229 DOI 10.1007/s12105-017-0857-3.
19. Kim HS, Lee JY, Lim SH, Park K, Sun JM, Ko YH, et al. Association between PD-L1 and HPV status and the prognostic value of PD-L1 in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Res Treatment*. 2016;48(2):527–36. doi:10.4143/crt.2015.249.
20. Mino-Kenudson M. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression by immunohistochemistry: could it be predictive and/or prognostic in non-small cell lung cancer? *Cancer Biol. Med*. 2016;13:157–170. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0009.
21. Roberto Iacovelli , Franco Nolè , Elena Verri , Giuseppe Renne , Chiara Paglino , Matteo Santoni , Maria Cossu Rocca , Palma Giglione , Gaetano Aurilio , Daniela Cullurà , Stefano Cascinu , Camillo Porta. Prognostic Role of PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma. A Systematic Review and Meta-Analysis *Target Oncol* 2016 Apr;11(2):143-8. doi: 10.1007/s11523-015-0392-7.
22. McGe HS, Yagita H, Shao Z, Agrawal DK. Programmed Death-1 antibody blocks therapeutic effects of T-regulatory cells in cockroach antigen-induced allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010 Oct;43(4):432–42.
23. Infect Immun. 2018 May 22;86(6):e00019-18. doi: 10.1128/IAI.00019-18. Print 2018 Jun. PDL-1 Blockade Prevents T Cell Exhaustion, Inhibits Autophagy, and Promotes Clearance of Leishmania donovani *Samar Habib 1 2, Abdeljabar El Andaloussi 3, Khaled Elmasy 4 5, Aya Handoussa 2, Manar Azab 2, Aliaa Elsawey 2, Ayman Al-Hendy 3, Nahed Ismail 6*
24. Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J. Exp. Med*. 198(1), 63–69 (2003).
25. Wan B, Nie H, Liu A et al. Aberrant regulation of synovial T-cell activation by soluble costimulatory molecules in rheumatoid arthritis. *J. Immunol*. 177(12), 8844–8850 (2006).
26. Nephrol Dial Transplant . 2012 Apr;27(4):1343-50. doi: 10.1093/ndt/grf529. Epub 2011 Sep 29. Stimulation of the PD-1/PDL-1 T-cell co-inhibitory pathway is effective in treatment of experimental autoimmune glomerulonephritis *John Reynolds 1, Gregg S Sando, Olivia B Marsh, Alan D Salama, David J Evans, H Terence Cook, Charles D Pusey*
27. Bugter O, Monserez DA, van Zijl FVWJ, Baatenburg de Jong RJ, Hardillo JA. Surgical management of inverted papilloma; a single-center analysis of 247 patients with long followup. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;46(1):67.
28. Sham CL, van Hasselt CA, Chow SMW, et al. Frontal inverted papillomas: a 25-year study. *Laryngoscope*. 2019;130(7):1622–1628.
29. IMP3 Immunohistochemical Expression in Inverted Papilloma and Inverted Papilloma-Associated Sinonasal Squamous Cell Carcinoma *Sarah A. Hakim , Nermin M. Abd Raboh , and Lobna S. ShashHindawi Analytical Cellular Pathology Volume 2021, Article ID 6639834, 10 pages https://doi.org/10.1155/2021/6639834*
30. Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22(1):47-51.
31. Adriaensen GF, van der Hout MW, Reinartz SM, Georgalas C, Fokkens WJ. Endoscopic treatment of inverted papilloma attached in the frontal sinus/recess. *Rhinology*. 2015;53(4): 317-324.

Evaluation of Total Laparoscopic Hysterectomy Operations in Benign Indications

Benign Endikasyonlarda Yapılan Total Laparoskopik Histerektomi Operasyonlarının Değerlendirilmesi

Ali Buhur¹, Dilek Erdem^{2*}

1. Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Clinic of Gynecology and Obstetrics Istanbul, Turkey

2. Alanya Alaaddin Keykubat University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Alanya, Antalya, Turkey

* **Corresponder author:** Dilek Erdem, MD, Alanya Alaaddin Keykubat University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Alanya, Antalya Turkey

Tel: +905056486161

e-mail: dilek.erdem@alanya.edu.tr

Orcid No: 0000-0001-6199-0333

Received: 27.01.2022

Accepted: 15.03.2022

Published Online: 30.03.2022

Abstract

Purpose: The aim of this study is to retrospectively evaluate the results of patients who underwent total laparoscopic hysterectomy with benign indications, in the light of the literature.

Material method: The results of 158 Total laparoscopic hysterectomy cases performed with benign indications in Serik State Hospital between July 2015 and October 2020 were evaluated retrospectively. In this study, patients' age, number of births, body mass indexes, hysterectomy indications, intraoperative and postoperative complications, operation times, uterine weight, hospital stay, preoperative and postoperative hematocrit changes were obtained from the records. Mean, standard deviation and ratio values were used in the descriptive statistics of the data.

Results: The mean age of the 158 patients included in the study was 48.15 ± 7.96 years. 51 (32.28%) patients with myoma uteri, 40 (25.32%) patients abnormal uterine bleeding, 18 (11.40%) patients with adenomyosis, 8 (5.06%) patients with descensus uteri, 12 (7.60%) patients with adnexial mass, 8 (5.06%) patients were operated for endometrial hyperplasia, 10 (6.33%) patients for endometrial polyps, 6 (3.79%) patients for cervical intraepithelial neoplasia, and 5 (3.16%) patients for chronic pelvic pain. The mean operation time of the patients was 105 ± 22 minutes. The mean duration of hospitalization was 2.53 ± 1.25 , and 3 (1.8%) patients had blood transfusion. The overall complication rate was found to be 8.86%.

Conclusion: Similar to the literature, our results have shown that laparoscopic hysterectomy is a safe, feasible minimally invasive surgical procedure with faster recovery, earlier discharge, earlier return to work and social life, better cosmetic results and higher patient satisfaction.

Keywords: Benign indication, complications, laparoscopic experience, total laparoscopic hysterectomy

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı benign endikasyonlarla total laparoskopik histerektomi yapılan hastaların sonuçlarını literatür ışığında retrospektif olarak değerlendirmektir.

Gereç yöntemi: Temmuz 2015-Ekim 2020 tarihleri arasında Serik Devlet Hastanesi'nde benign endikasyonlarla yapılan 158 total laparoskopik histerektomi olgusunun sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmada hastaların yaşı, doğum sayıları, vücut kitle indeksleri, histerektomi endikasyonları, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, operasyon süreleri, uterus ağırlığı, hastanede kalış süreleri, preoperatif ve postoperatif hematokrit değişiklikleri kayıtlardan elde edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma ve oran değerleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 158 hastanın yaş ortalaması 48.15 ± 7.96 yıl idi. 51 (%32,28) hastada myoma uteri, 40 (%25,32) hastada anormal uterin kanama, 18 (%11,40) hasta adenomyozis, 8 (%5,06) hasta desensus uteri, 12 (%7,60) hasta adneksiyal kitle, 8 (%5,06) hasta endometriyal hiperplazi, 10 (%6,33) hasta endometriyal polip, 6 (%3,79) hasta servikal intraepitelyal neoplazi ve 5 (%3,16) hasta kronik pelvik ağrı nedeniyle opere edildi. Hastaların ortalama operasyon süresi 105 ± 22 dakika idi. Ortalama hastanede kalış süresi 2.53 ± 1.25 idi ve 3 (%1,8) hastaya kan transfüzyonu yapıldı. Genel komplikasyon oranı %8.86 olarak bulundu.

Sonuç: Literatüre benzer şekilde, sonuçlarımız laparoskopik histerektominin daha hızlı iyileşme, daha erken taburcu olma, iş ve sosyal hayata daha erken dönüş, daha iyi kozmetik sonuçlar ve daha yüksek hasta memnuniyeti ile güvenli, uygulanabilir, minimal invaziv bir cerrahi işlem olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Benign endikasyon, komplikasyonlar, laparoskopik deneyim, total laparoskopik histerektomi

Cite this article: Buhur A., Erdem D. Evaluation of Total Laparoscopic Hysterectomy Operations in Benign Indications. Turk J Health S. 2022;3(1):pp.9-13.



Introduction

Hysterectomy is the most commonly performed gynecological surgical operation today (1). It can be done with abdominal, vaginal, laparoscopic or robotic surgery methods (2). Hysterectomy was first performed vaginally by Recamier in 1829 (3). Abdominal hysterectomy was first performed by Charles Clay in 1843 (4). Laparoscopic hysterectomy was first performed by Harry Reich in 1989 (5). Today, it is recommended that minimally invasive surgical methods should be applied if hysterectomy is to be performed due to non-malignant diseases (6). Vaginal hysterectomy is advantageous because it is minimally invasive and has a faster recovery rate than abdominal hysterectomy, and for these reasons, vaginal hysterectomy should be the first choice. Absence of prolapse or a large uterus or previous abdominal surgical operations limit the feasibility of vaginal hysterectomy (7). It is recommended that laparoscopic hysterectomy should be performed in order to avoid abdominal hysterectomy in cases where vaginal hysterectomy cannot be performed or is contraindicated (8). Laparoscopic hysterectomy is faster recovery, earlier discharge, less intraoperative blood loss, earlier return to professional and social life compared to abdominal hysterectomy. Although it is a safe, feasible, minimally invasive surgical intervention with good cosmetic results and high patient satisfaction, especially due to long learning curve for laparoscopy, more urinary system complications, long duration of the operation, adequate technical equipment, experienced assistant health personnel and lack of experience of the physician in abdominal hysterectomy is still the most common type of hysterectomy (9).

The aim of this retrospective study is to evaluate the results of total laparoscopic hysterectomy (TLH) operations performed in benign indications in the light of the literature.

Material and Method

The results of 158 patients who underwent total laparoscopic hysterectomy with benign indications between July 2015 and October 2020 in Antalya Serik State Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic were evaluated retrospectively in the light of the literature. Written and verbal informed consent form was obtained from all patients before the operation. Demographic characteristics of the cases (age, parity, Body Mass Index, history of previous surgical operation), hysterectomy indications, operation time, uterine weights, intraoperative and postoperative complications were evaluated as major and minor, estimated blood loss, hospitalization time were evaluated retrospectively. Estimated blood loss was calculated based on the difference between preoperative and postoperative hemoglobin values. The operative time was calculated as the time between the first incision in the umbilicus and the time the main trocar was withdrawn.

Uterine weights were measured with a precision scale in the pathology laboratory immediately after the operation. The length of stay in the hospital was calculated as the time between the day of the operation and the day the patient was discharged from the hospital. Patients who had postoperative spontaneous micturition and defecation, were mobilized, and had no significant complaints were discharged.

Before the operation, patients' history was taken and physical examinations, cervico-vaginal smears and endometrial sampling were performed. Preoperative routine biochemical analysis, ECG and chest X-Ray were performed. In addition, patients were consulted to anesthesiology for eligibility for procedure. Female patients aged 40-75 years who underwent total laparoscopic hysterectomy for benign indications were included in our study. Patients with malignancy, patients who underwent hysterectomy after cesarean section due to postpartum bleeding, supracervical hysterectomy, laparoscopic assisted vaginal hysterectomy, and patients with missing records were excluded from the study. Mechanical bowel cleansing was performed with rectal enema in the evening before the operation.

Cefazolin 1 g IV was administered to all patients 1 hour before the operation and at the 6th hour postoperatively. For thromboembolism prophylaxis, enoxaparin 0.4 ml was administered subcutaneously 8 hours before the operation and continued at 24-hour intervals throughout the hospitalization and compression socks were given. All operations were performed by the same surgeon. All operations were performed under general anesthesia and in the dorsal lithotomy position, arms placed alongside the patients. Foley bladder catheter and nasogastric tube was applied to all patients.

Surgical Technique:

A 10 mm zero-degree telescope, advanced bipolar electrocoagulation (Ligasure, Covidien Company, MA, USA), classical bipolar electrocoagulation (RobiStorz), Monopolarhook, and Rumi II (Cooper Surgical Company, Connecticut, USA) uterine manipulator were used in the operations. Multi-port technique was used in the operations. Following the vertical incision of approximately 5 mm in the umbilicus, the umbilicus was lifted up with the help of laundry clamps, and the abdomen was entered with a Verres needle, and pneumoperitoneum was achieved with 14 mmHg (Mercury) pressure, and then the abdomen was entered with a 10 mm trocar. In 35 patients who had previous abdominal surgery and were thought to have peri-umbilical adhesions, the primary trocar was made from the upper abdomen umbilicus and the Lee-Huang point on the xiphoid midpoint on the linea alba, followed by a 10 mm 0-degree telescope placed in the abdomen. Second and third incisions were made from 3 cm medial to the right and left anterior superior iliac spine of the abdomen to the avascular lower quadrants and 5

mm trocars were placed through these incisions, and a third 5 mm trocar was placed on the left side of the patient at the level of the umbilicus from the paraumbilical avascular area. Both sides were round ligament, utero ovarian or infundibulopelvic ligament was coagulated with ligasure and cut. The bladder was removed from the cervix by blunt and sharp dissection. The uterine arteries were coagulated and cut on both sides. The parametrial tissues around the cervix were coagulated and cut with ligasure. Classic bipolar coagulation RobiStor was used for bleeding control when needed. With Rumi II uterine manipulator and monopolar hook, circular colpotomy from back to front was performed. It was removed from the uterine-vaginal tract. When deemed necessary, the uterus was removed from the vaginal route by morcellating with the help of a scalpel. In all cases, the vaginal cuff was continued with polyglactin 910 numbered zero through the vaginal route.

Ethical approval:

Approval for this study was obtained from the Ethics Committee of Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital. (Approval number: 2021.04.123)

Statistical analysis:

SPSS for Windows 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) will be used for statistical analysis. Mean, standard deviation and ratio values were used in the descriptive statistics of the data.

Results

A total of 158 patients, aged 40-75 years, with a mean age of 48.15 ± 7.96 years, were included in the study. Demographic characteristics of the patients are given in Table 1. The mean parity of the patients was 3.13 ± 1.92 (min; 1 max;7). Body mass index was 29.41 ± 4.66 (kg/m²) (22-41). All patients were multiparous, 55 (34.81%) patients were in menopause. 35 (22.15%) patients had a previous operation, the most common abdominal surgery was cesarean section with 16 (10.12%) patients. Surgeries performed simultaneously with TLH are given at Table 2. In addition to hysterectomy, bilateral salpingectomy was performed in 70 (44.30%) patients, unilateral salpingo-oophorectomy in 14 (8.86%) patients, and bilateral salpingo-oophorectomy in 10 (6.32%) patients. Hysterectomy indications are given in Table 3. 51 (32.28%) patients with myoma uteri, 40 (25.32%) patients abnormal uterine bleeding, 18 (11.40%) patients with adenomyosis, 8 (5.06%) patients with descensus uteri, 12 (7.60%) patients with adnexial mass. 8 (5.06%) patients were operated for endometrial hyperplasia, 10 (6.33%) patients for endometrial polyps, 6 (3.79%) patients for cervical intraepithelial neoplasia, and 5 (3.16%) patients for chronic pelvic pain. The pre- and post-operative findings of hysterectomy are given in Table 4. The mean operation time of the patients was 105 ± 22 minutes (45-180 minutes). Average length of hospital stay is 2.53 ± 1.25 days (1-6 days). The mean preoperative hemoglobin was

11.04 ± 1.58 gr/dl, the mean postoperative hemoglobin was 9.62 ± 1.40 , and the mean hemoglobin loss was between 1.42 ± 0.84 .

When the histopathological results of the hysterectomy materials are examined, leiomyoma in 58 (32.28%), adenomyosis in 32 (25.32%) cases, endometrial polyp in 14 (86%) cases, Cervical Intraepithelial neoplasia in 6 (3.79%), endometrial hyperplasia in 12 (7.59%) cases, Atrophic endometrium was detected in 10 (6.32%) cases, benign ovarian cyst in 10 (6.32%) cases, paraovarian cyst in 4 (2.53%) cases, and endometrioma in 2 (1.26%) cases. Histopathology results are given in Table 5.

Data on complications are given in Table 6. Major complications developed in 9 (5.06%) cases. In 3 (1.89%) patients, bleeding could not be controlled due to the large uterus and blood transfusion was performed. In 2 of these patients their operation was converted from laparoscopy to laparotomy, the hysterectomy of the other patient was completed laparoscopically. In 1 (0.63%) of the patients, the bladder was injured during the opening of the anterior peritoneum due to previous abdominal surgery, and it was repaired by double-layered laparoscopic suturing with polyglactin. Bladder catheterization was continued for 10 days, followed by cystography with radio-opaque material, it was observed that the bladder was intact. No leakage was observed. 1 (0.63%) patient was operated again because of postoperative intra-abdominal hematoma. Minor complications developed in 5 (3.56%) patients. Mild hematuria was observed in 2 (1.26%) patients, which resolved with bladder catheterization for two days. Mild ileus developed in 2 (1.26%) patients and improved over time. In 1 (0.63%) patient, postoperative weakness in the upper extremities due to the lithotomy position was observed, which improved with physical therapy. The overall complication rate was 8.86%.

Table 1. Demographic Characteristics of Total Laparoscopic Hysterectomy Cases

	Mean \pm SD	Range
Age (years)	48.15 \pm 7,96	40-75
Parity (n)	3,13 \pm 1,92	1-7
BMI (kg/m ²)	29,41 \pm 4,66	22-41
	n (%)	
•Postmenopause	55 (34.81)	
•Premenopause/ reproductive	103 (65.19)	
Previous abdominal surgery		
•Cesarean	16 (10.12)	
•Myomectomy	6 (3.76)	
•Apendectomy	5 (3.06)	
•Cholesistectomy	4 (2.53)	
•Other surgeries	4 (2.53)	

SD: Standart deviation, BMI: body mass index

Table 2. Surgeries performed simultaneously

Simultaneous surgeries	n (%)
TLH+BS	70 (44.30)
TLH+BSO	10 (6.32)
TLH+USO	14 (8.86)
total	94 (59.49)

TLH: total laparoscopic hysterectomy; BS: bilateral salpingectomy, BSO: bilateral salpingo-oophorectomy; USO: unilateral salpingo-oophorectomy

Table 3 Operation indications of total laparoscopic hysterectomy cases

Indication	n (%)
Myoma uteri	51 (32.28)
Abnormal uterine bleeding	40 (25.32)
Endometrial hyperplasia without atypia	8 (5.06)
Cervical intraepithelial neoplasia	6 (3.79)
Adnexial mass	12 (7.60)
Descensus uteri	8 (5.06)
Endometrial polyp	10 (6.33)
Adenomyosis	18 (11.40)
Chronic pelvic pain	5 (3.16)

Table 4. Results before and after total laparoscopic hysterectomy

	Mean±SD (Range)
Operating time (minutes)	105±2 (45-180)
Pre- and post- operative mean hemoglobin drop (g/dl)	1.42 ±0.84 (1-4)
Duration of hospital stay (days)	2.53 ±1.25 (1-6)
Uterine weight (g)	210± 95 (70-740)

SD: Standard deviation

Table 5. Histopathology results of total laparoscopic hysterectomy materials

Results	n (%)
Myoma uteri	58 (36.70)
Adenomyosis	32 (20.25)
Cervical intraepithelial neoplasia	16 (10.12)
Endometrial polyp	14 (8.86)
Paraovarian cyst	4 (2.53)
Benign ovarian cyst	10 (6.32)
Endometrial hyperplasia	12 (7.59)
Atrophic endometrium	10 (6.32)
Endometrioma	2 (1.26)

Table 6: Operational Complications of Total Laparoscopic Hysterectomy Cases

Major Complications	n (%)
Conversion to laparotomy	3 (1.89)
Bladder injury	1 (0.63)
Re operation	1 (0.63)
Bleeding - need blood transfusion	3 (1.89)
Intraabdominal hematoma	1 (0.63)
Minor complications	n (%)
Mild ileus	2 (1.26)
Hematuria	2 (1.26)
Upper extremity hypoesthesia and weakness	1 (0.63)

Discussion

Laparoscopic hysterectomy has many advantages compared to abdominal hysterectomy, such as faster recovery, earlier

discharge, less intraoperative blood loss, earlier return to professional and social life, better cosmetic results and higher patient satisfaction. Vaginal or laparoscopic method is recommended in benign diseases (1). Due to the developments in the laparoscopic field, incidence of laparoscopic hysterectomy was increased from 0.3% in 1990 to 11.8 % in 2003 in USA (10). In addition, incidence of laparoscopic hysterectomy was increased from 3% in 2002 to 10% in 2007 to 36 % in 2012 in Netherlands (11). The largest indication groups for hysterectomy are myoma uteri and abnormal uterine bleeding (12). In our study, the most common indications were myoma uteri (32.28%) and treatment-resistant abnormal uterine bleeding (25.32%).

Previous abdominal surgery also increases the rate of transition from laparoscopy to laparotomy (13). In TLH, this rate varies between 2.7% and 3.9% stated (14). It has been stated that the main concern in laparoscopic surgery performed in patients with a history of previous abdominal operations is injuries at the first entry to the abdomen. He stated that these complications may be due to periumbilical adhesions that may develop due to previous surgery. (15) In our study, in 35 (22.15%) patients who had previous abdominal surgery and were thought to have periumbilical adhesion, primary trocar entry was not made classically from the umbilicus, but alternatively from the Lee-Huang point on the linea alba, the midpoint of the upper abdomen, umbilicus and xiphoid. We did not encounter any injury in the first admission to the abdomen in any of the patients. Due to large uterus and anatomical difficulties, 3 (1.90%) patients converted from laparoscopy to laparotomy in our study. Candiani et al. (16) and Morelli et al. (17) reported the duration of hospitalization after laparoscopic hysterectomy as 2.7 days and 2.9 days, respectively. Garry R. et al (18) found the length of hospital stay shorter in TLH compared to abdominal hysterectomy but found no significant difference compared to vaginal hysterectomy. In our study, the mean hospital stay was 2.53±1.25 days, 1-6 days. The lower duration of hospitalization compared to the literature may be due to the inclusion of only benign cases in our study. Leung et al. (19) reported that TLH requires longer operation time than other abdominal and vaginal hysterectomy techniques. Riberio et al (20) reported the mean duration of laparoscopic hysterectomy as 112 minutes in a randomized controlled study, and the mean duration in our study was 105±22 minutes, between 45-180 minutes. The reasons for this may be the completion of the learning curve with five years of experience, the exclusion of malignant cases that take more time, and the vaginal suturing of the vaginal cuff in all our cases.

In our study, additional surgery was performed in 94 (59.49%) patients along with hysterectomy. Additional surgeries did not increase our complication rate. Various rates have been reported in the literature regarding the complication rates of

laparoscopy (13). Johnson et al (21) reported a rate between 9.8% and 11.1%. In their study, which included 2434 patients, Makinen et al. (22) reported the complication rate as 19% in patients who underwent LH. Harkki Siren et al. (23) found the complication rate to be 2.5% in a laparoscopic hysterectomy series of 5104 cases. The overall complication rate in our study was 8.86%.

Wong et al (24) found the rate of urinary tract injury to be 0.24%. Bladder injury is seen 3 times more than ureter injury, usually due to the use of the monopolar energy source longer than necessary or the inability to place the uterine manipulator properly during anterior peritoneal tooth section or colpotomy in cases with previous abdominal surgery. In our study, 1 (0.63%) bladder injury occurred during anterior peritoneal tooth section in a patient with previous abdominal surgery. It was repaired intraoperatively with a laparoscopic suture. No vesicovaginal or ureterovaginal fistula was observed. Nezhat et al. (1.39%) vascular complications were reported (25). No vascular injury was observed in our study. In the study of Shen et al. (26) including 284 patients, intestinal complications were reported in 6 (2.11%) patients. However, intestinal complications were not observed in our study. During gynecological laparoscopy surgery, brachial plexus injury and secondary loss of strength and sensation is 0.16% (27). In our study, hypoesthesia and loss of strength occurred in the left arm in 1 (0.63%) case. It improved with physical therapy. Chapron et al (28) in their 96-case laparoscopic hysterectomy series; reported the preoperative and postoperative mean hemoglobin difference as 1.30 g/dl. In our study, we found the mean pre- and postoperative Hb difference to be 1.42 g/dl. The rate of vaginal cuff dehiscence after hysterectomy ranges from 0.3% to 3.1% and is more common after laparoscopic hysterectomy compared to abdominal and vaginal hysterectomy (29). In all cases, the vaginal cuff was sutured vaginally with zero numbered polyglactin 910. No vaginal cuff dehiscence was observed in our study. Wallwiener (30) reported the mean uterine weight removed with TLH as 220 ± 205 grams. The mean uterine weight removed in our study was 210 ± 190 grams.

Conclusion

Similar to the literature, our results have shown that laparoscopic hysterectomy is a safe, feasible minimally invasive surgical procedure with faster recovery, earlier discharge, earlier return to work and social life, better cosmetic results and higher patient satisfaction.

Limitations of the Study: The most important limitations of our study are that it is retrospective, and the study population is small. In addition, the effect of surgical experience, which may be effective on every parameter, could not be determined in our study.

Author contribution: AB designed the Study, provided

satisfactory analysis. AB, DE Data collection and article writing. AB, DE Reviewed and finalized the article.

Conflict of interest: The authors declared no conflict of interest regarding this article.

Acknowledgements: None

REFERENCES

- ACOG Committee Opinion No. 444: choosing the route of hysterectomy for benign disease. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(5):1156-8.
- Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(3):Cd003677.
- Cravello L, de Montgolfier R, D'Ercole C, Roger V, Blanc B. Endoscopic surgery. The end of classic surgery? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1997;75(1):103-6.
- Sutton C. Hysterectomy: a historical perspective. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology*. 1997;11(1):1-22.
- Reich H, DeCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic Hysterectomy. *Journal of Gynecologic Surgery*. 1989;5(2):213-6.
- AAGL position statement: route of hysterectomy to treat benign uterine disease. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011;18(1):1-3.
- David-Montefiore E, Rouzier R, Chapron C, Daraï E. Surgical routes and complications of hysterectomy for benign disorders: a prospective observational study in French university hospitals. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(1):260-5.
- Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BW, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(5):Cd003677.
- Mebes I, Diedrich K, Banz-Jansen C. Total laparoscopic hysterectomy without uterine manipulator at big uterus weight (>280 g). *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;286(1):131-4.
- Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, Nguyen TV, Visco AG. Hysterectomy rates in the United States, 2003. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(5):1091-5.
- Driessen SR, Baden NL, van Zwet EW, Twijnstra AR, Jansen FW. Trends in the implementation of advanced minimally invasive gynecologic surgical procedures in the Netherlands. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015;22(4):642-7.
- Mereu L, Carlin R, Pellegrini A, Guasina F, Berlanda V, Tateo S. Total laparoscopic hysterectomy for benign disease: outcomes and literature analysis. *Gynecological Surgery*. 2018;15(1):19.
- Donnez O, Donnez J. A series of 400 laparoscopic hysterectomies for benign disease: a single centre, single surgeon prospective study of complications confirming previous retrospective study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(6):752-5.
- King CR, Giles D. Total Laparoscopic Hysterectomy and Laparoscopic-Assisted Vaginal Hysterectomy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2016;43(3):463-78.
- Yada-Hashimoto N, Onoue M, Yoshimi K, Hisa T, Kodama M, Otsuka H, et al. Total laparoscopic hysterectomy in patients with previous abdominal surgery. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(6):1467-71.
- Candiani M, Izzo S, Bulfoni A, Riparini J, Ronzoni S, Marconi A. Laparoscopic vs vaginal hysterectomy for benign pathology. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(4):368.e1-7.
- Morelli M, Caruso M, Noia R, Chiodo D, Cosco C, Lucia E, et al. [Total laparoscopic hysterectomy versus vaginal hysterectomy: a prospective randomized trial]. *Minerva ginecologica*. 2007;59(2):99-105.
- Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbott J, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7432):129.
- Leung SW, Chan CS, Lo SFL, Pang CP, Pun TC, Yuen PM. Comparison of the different types of "laparoscopic total hysterectomy". *Journal of minimally invasive gynecology*. 2007;14(1):91-6.
- Ribeiro SC, Ribeiro RM, Santos NC, Pinotti JA. A randomized study of total abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2003;83(1):37-43.
- Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr L, Garry R. Methods of hysterectomy: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;330(7506):1478.
- Mäkinen J, Johansson J, Tomás C, Tomás E, Heinonen PK, Laatikainen T, et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(7):1473-8.
- Härkki-Siren P, Sjöberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstetrics and gynecology*. 1999;94(1):94-8.
- Wong JMK, Bortoletto P, Tolentino J, Jung MJ, Milad MP. Urinary Tract Injury in Gynecologic Laparoscopy for Benign Indication: A Systematic Review. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(1):100-8.
- Nezhat F, Nezhat CH, Admon D, Gordon S, Nezhat C. Complications and results of 361 hysterectomies performed at laparoscopy. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;180(3):307-16.
- Shen CC, Lu HM, Chang SY. Characteristics and management of large bowel injury in laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2002;9(1):35-9.
- Shveiky D, Aseff JN, Iglesia CB. Brachial plexus injury after laparoscopic and robotic surgery. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2010;17(4):414-20.
- Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(4):867-72.
- Blikkendaal MD, Twijnstra AR, Pacquee SC, Rhemrev JP, Smeets MJ, de Kroon CD, et al. Vaginal cuff dehiscence in laparoscopic hysterectomy: influence of various suturing methods of the vaginal vault. *Gynecol Surg*. 2012;9(4):393-400.
- Wallwiener M, Taran FA, Rothmund R, Kasperkowiak A, Auwärter G, Ganz A, et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH) versus total laparoscopic hysterectomy (TLH): an implementation study in 1952 patients with an analysis of risk factors for conversion to laparotomy and complications, and of procedure-specific re-operations. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(6):1329-39.

The Role of Emotional Intelligence in Career Planning: An Application in Antalya Youth And Sports Provincial Direction

Kariyer Planlamasında Duygusal Zekânın Rolü: Antalya Gençlik ve Spor İl Müdürlüğünde Bir Uygulama

Ali Dilmen¹, Hasan Şahan², Fikret Işık^{3*}

1. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Akseki MYO, Antalya, Türkiye,

2. Akdeniz Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Spor Yöneticiliği, Antalya, Türkiye

3. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Gazipaşa MRB MYO, Antalya, Türkiye

* **Corresponder author:** Fikret Işık, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Gazipaşa MRB MYO, Antalya, Türkiye. fikret@alanya.edu.tr Tel:05333111935

ORCID: 0000-0002-5471-5381

Received: 18.01.2022

Accepted: 10.02.2022

Published Online: 30.03.2022

Abstract

Aim: The purpose of this study is to investigate the relationship between career management and emotional intelligence.

Material Methods: In this research, the questionnaire technique was used as a method for data collection. The Career Management Scale and the Emotional Intelligence Scale were used in the questionnaire created. The data were collected from 185 people who worked in the Youth and Sports Directorate in Antalya Province between July and October 2020. The obtained data were analyzed and evaluated using SPSS statistical program.

Results: At the end of the study, a statistically significant but weak relationship in the positive direction was found between the level of emotional intelligence and its sub-dimensions and career management.

Conclusion: It is important for employees and managers to consider the impact of emotional intelligence in career planning and development.

Keywords: Career Planning, Emotional Intelligence, Youth, Sports, Career Management.

Özet

Amaç: Bu araştırmanın amacı kariyer yönetimi ile duygusal zekâ arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada veri toplama yöntemi olarak anket tekniği uygulanmıştır. Oluşturulan anket formunda Kariyer Yönetimi Ölçeği ile Duygusal Zekâ Ölçeği kullanılmıştır. Veriler, 2020 yılı Temmuz-Ekim ayları içerisinde Antalya Gençlik ve Spor İl Müdürlüğünde çalışan 185 kişiden elde edilmiştir. Elde edilen veriler, SPSS istatistik programında analiz edilerek değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırma sonunda duygusal zekâ düzeyi ve alt boyutları ile kariyer yönetimi arasında olumlu yönde istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Çalışanların ve yöneticilerin kariyer yönetimi, planlama ve geliştirme süreçlerinde duygusal zekâ faktörünün etkilerini dikkate almaları önemli görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kariyer Planlama, Duyusal Zekâ, Gençlik, Spor, Kariyer Yönetimi

Cite this article: Dilmen A., Şahan H., Işık F. The Role of Emotional Intelligence in Career Planning: An Application in Antalya Youth And Sports Provincial Direction. Turk J Health S. 2022;3(1):pp.14-19.



GİRİŞ

Araştırmalar duygusal zekanın insanların hem bireysel hem de toplumsal hayatında önemli etkilerine işaret etmektedir (1). İş yaşamı ve kariyer planlamanın da duygusal zeka ile ilişkisine yönelik kanıtlar bulunmaktadır (2,3). Karşılıklı etkileşimin sayı ve hız yönüyle arttığı, ilişki ve iletişim ağlarının karmaşıklaştığı günümüz dünyasında (4) duygusal zekanın önemi de artmaya devam etmektedir.

Kariyer yönetimi yaşam boyu öğrenmeyi sürdürerek farklı durum ve bağlamlara uyum sağlamayı içerir. Duygular, bireylerin farklı kariyer rollerine nasıl geçiş yaptıkları ve kariyerlerini nasıl yönettikleri ile yakından bağlantılıdır (5).

Duygusal zekanın kariyer üzerindeki etkisi kariyer hedeflerini keşfetme (4) kariyer seçim süreci (6-8) iş yaşamındaki stres faktörleriyle mücadele yeteneği (9) kariyer uyumluluğu (10) gibi her aşamada kendini göstermektedir.

Özel hayatta arkadaşlar, profesyonel hayatta ise meslektaşlarla sağlıklı ilişkiler kurmak, öteden beri her birey için gerekli olan temel bir beceridir (11). Soft skills olarak adlandırılan bu yeteneklerin son on yılda önemi oldukça artmıştır (1,12). Bireysel ve kurumsal açıdan kariyer yönetimi ve duygusal zeka ilişkisiyle ilgili literatürdeki çalışma sayısının artmasında, bilgi iletişim çağı olarak adlandırılan günümüz yaşam tarzında bu olguların etkisinin artması etkilidir. Dolayısıyla bu çalışma Gençlik Spor İl Müdürlüğü personelinin kariyer yönetiminde duygusal zekânın rolünü inceleyerek literatüre katkı sunmayı hedeflemektedir.

Kariyer kişinin yaşam boyu ücretli veya ücretsiz olarak üstlendiği roller, etkinlikler, öğrenme faaliyetleri ve çalışmaları kapsayan bir süreçtir (13). Kariyer insan hayatının diğer kısımlarında çoğu zaman ayrılamayan bir gelişim ve öğrenme sürecidir. Bu sürecin yönetimi kişinin kendi üstün ve zayıf yeteneklerini tanıyarak iş hayatında yükselme aşamalarını planlaması şeklinde kariyer yönetimini oluşturmaktadır (14-16).

Bireysel kariyer planlamada temel belirleyicilerden içsel faktörler olan karar stratejileri, mesleki olgunluk ve öz yeterlilik, dışsal faktörleri olan danışmanlık ve rehberlik faaliyetleri ele alınmaktadır (17).

Kariyer yönetimi tanımlarında kişinin kendini bilmesi (18) içsel faktörlerin (19) odak noktası durumundadır. İçsel faktörlerden biri de kişinin duygusal zeka durumudur.

“Bireysel kariyer planlama süreci bireyin kendini tanıması, hedeflerini belirlemesi, plan oluşturması ve olanakları değerlendirmesi aşamalarından oluşmaktadır” (20) ve bu dört temel aşamadan ilk üçü kişinin kendini bilmesiyle ilgilidir. Bireyin kariyer planlamasında meslek seçerken kişilik özelliklerine uygun yönelimlerde bulunması, bireyin iş tercihinde ekonomik anlamda ve içsel doyum anlamında nasıl

bir beklenti içerisinde olduğu, bireyin içinde bulunduğu aile ve topluma uygun meslek seçiminde bulunması, tercih ettiği işin devamlılığının olup olmaması kariyer planlamayı etkileyen psikolojik faktörler olarak görülmektedir (21).

Daha önceleri de kullanılmakla beraber ilk kez Salovey ve Mayer tarafından kavramsallaştırılan duygusal zeka, kişinin kendi ve iletişimde bulunduğu diğer kişilerin duygularını gözlemleme, aradaki farklılıkları bulma ve bunların doğrultusunda yol gösterme yetisidir (22).

Duygusal zeka ayırım yapmaksızın özel ve profesyonel tüm hayatı kapsamaktadır. Duygusal zekâ yönünden beceri sahibi olan bireylerin iş yerlerinde ve sosyal yaşantılarında daha başarılı oldukları iddia edilmektedir (23, 24). Goleman ise duygusal zekâyı tanımlarken “eyleme geçme, sıkıntılı durumlar karşısında yılmadan devam etme, istek ve arzularını erteleyebilme, ruhen iyi olma halini sağlama, olumsuz durumlar karşısında olumlu yaklaşım göstererek umutlu olmaya vurgu yapmaktadır (25). Meslek hayatında başarılı olmak için teknik yeteneklerin yanında inisiyatif, empati, uyum ve ikna gibi entelektüel yeteneklerin önemini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (26). Tüm dünyada iş hayatında bireysel çalışmadan işbirlikçi çalışmaya, fiziksel emekten zihinsel emeğe (27), somut ürünlerin imalatından hizmet sektörüne doğru bir yoğunluk değişimi görülmektedir. Bu dönüşüm tüm boyutlarıyla duygusal zeka ile kariyer yönetimi ilişkisinin yeniden analiz edilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır.

YÖNTEM

Yazarlardan Ali Dilmen’in “Gençlik Spor İl Müdürlüğü Personelinin Kariyer Planlamasında Duygusal Zekânın Rolü” adlı yüksek lisans tezinden türetilen bu araştırmanın amacı, duygusal zekâ ve kariyer yönetimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Önce bütün olarak duygusal zeka, sonra sırasıyla duygusal zeka alt boyutlarının kariyer yönetimiyle ilişkisi incelenecektir. Bu ilişkileri test etmek üzere aşağıdaki hipotezler geliştirilmiştir.

H1: Duygusal zekâ ile kariyer yönetimi arasında istatistikî açıdan anlamlı ilişki vardır.

H1a: “Duyguların farkında olma” ile “kariyer yönetimi” arasında istatistikî yönden anlamlı ilişki vardır.

H1b: “Duygularını yönetme” ile “kariyer yönetimi” arasında istatistikî olarak anlamlı ilişki vardır.

H1c: “Kendini motiüve etme” ile “kariyer yönetimi” arasında istatistikî olarak anlamlı ilişki vardır.

H1d: “Empati” ile “kariyer yönetimi” arasında istatistikî olarak anlamlı ilişki vardır.

H1e: “İlişkilerini kontrol etme” ile “kariyer yönetimi” arasında istatistikî olarak anlamlı ilişki vardır.

Araştırmanın evreni, Antalya ilinde ikamet eden, Antalya

Gençlik ve Spor İl Müdürlüğünde çalışan yaklaşık 300 kişiden oluşmaktadır. Tam sayım yönteminin tercih edildiği araştırmaya 185 çalışan katılmıştır.

Araştırmanın birincil verileri üç bölümden oluşan ve çoğunluğu yüzyüze bir kısmı çevrimiçi uygulanan anket aracılığıyla toplanmıştır. Katılımcıların demografik bilgileri ilk bölümde, kariyer yönetimi ölçeği ikinci ve duygusal zekâ ölçeği üçüncü bölümde bulunmaktadır.

Bireylerin duygusal zekâ seviyeleri bakımından ölçülmesi amacıyla geliştirilen Hall Duygusal Zekâ Değerlendirme Ölçeği (28) Türkçeye uyarlanarak çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (29).

Araştırmada duygusal zekâ düzeyini ölçme aracı olarak Hall metodolojisinin tercih edilme nedeni bu ölçeğin Goleman, Bar-On, Meyer ve Salovey tarafından belirlenen ve analiz edilen ana bileşenleri yansıması ve kullanımının kolay olmasıdır (30). Hall Duygusal Zekâ Ölçeği yerli (31-35) ve yabancı literatürde (36-39) bir çok çalışmada kullanılmıştır. Ölçeğin güvenilirlik katsayıları 0.76 ile 0.92 arasında bulunmuştur (40). Altılı Likert tipinde 30 maddeden oluşan ölçekte 1: Tamamen katılmıyorum, 2: Kısmen katılmıyorum, 3: Çok az katılmıyorum, 4: Çok az katılıyorum, 5: Kısmen katılıyorum, 6: Tamamen katılıyorum, şeklinde puanlanmakta ve ters madde bulunmamaktadır. Bireylerin ölçekten alabilecekleri puan 30-180 arasındadır. Puanların az çıkması kişilerin duygusal zekâ düzeylerinin az olduğunu, puanların yüksek olması kişilerin duygusal zekâ seviyelerinin fazla olduğunu göstermektedir.

Ölçeğin “duyguların farkında olma” “duygularını yönetme”, “kendini motive etme”, “empati”, “ilişkilerini kontrol etme” şeklinde beş alt boyutu vardır (41).

Kariyer Yönetimi Ölçeği Kılıç (42) tarafından kariyer yönetimi, kariyer planlama ve kariyer geliştirme alanlarını test etmek üzere geliştirilmiştir.

Yapılan betimsel analiz sonucunda katılımcıların kariyer yönetimi ölçeğinin kariyer yönetimi alt boyutundan aldıkları ortalama puan $2,92 \pm 1,01$ olarak bulunurken, kariyer planlaması alt boyutundan aldıkları ortalama puan $2,97 \pm 1,02$, kariyer geliştirme alt boyutundan aldıkları ortalama puan ise $2,84 \pm 0,99$ olarak bulunmuştur.

Çalışma kapsamında elde edilen veriler SPSS programı yardımıyla analiz edilmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin geçerlilik ve güvenilirlik analizlerini yapmak için faktör analizi ve Cronbach Alpha katsayısından yararlanılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ve çift yönlü pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bu araştırmanın bazı kısıtları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi zaman ve maddi kaynak yetersizliği ile ayrıca yaşanan

pandemi koşulları nedeni ile ana kütleye ulaşmada zorluklar yaşanması, bazı anketlerin yüz yüze yapılamayıp çevrim içi yöntemle yapılmış olmasıdır. Araştırmanın diğer bir kısıtı ise anketleri yanıtlayan kişilerin anket ifadelerini net olarak anladıkları ve doğru cevap verdiklerinin varsayılmasıdır.

BULGULAR

Araştırma Değişkenlerine İlişkin Betimsel Analiz Sonuçları

Tablo 1. DZÖ ve KYÖ Puanlarının Dağılımı

Ölçekler	Madde Sayısı	N	Ort.	Ss	Çarpıklık	Basıklık	C.Alpha
DZÖ	30	185	4,40	1,36	-1,20	-0,21	0,88
Duyguların Farkında Olma	6		4,43	1,31	-1,11	-0,21	0,92
Duygularını Yönetme	6		4,40	1,41	-1,20	0,02	0,92
Kendini Motive Etme	6		4,44	1,52	-1,11	-0,40	0,83
Empati	6		4,42	1,43	-1,07	-0,39	0,91
İlişkilerini Kontrol Etme	6		4,30	1,41	-1,10	-0,14	0,92
KYÖ	22		2,91	0,93	0,18	-0,50	0,92
Kariyer Yönetimi	6		2,92	1,01	0,09	-0,75	0,91
Kariyer Planlama	9		2,97	1,02	0,07	-0,77	0,93
Kariyer Geliştirme	7			0,99	0,41	-0,33	0,95

Araştırma kapsamında yer alan bireylerin DZÖ toplam ortalama puanının 4,40, KYÖ toplam ortalama puanının 2,91 olduğu görülmektedir. Ayrıca bu ölçeklerin Cronbach Alpha iç tutarlılık katsayılarının sırasıyla, 0,88 ve 0,92 olarak hesaplanmıştır. Çarpıklık ve basıklık değerleri ele alındığında puan aralıklarının ± 1.5 değer aralığında yer alması değişkenlerin normal dağılım gösterdiğini belirtmektedir (43). Bu noktadan hareketle uygun bir test tekniği olarak parametrik analiz yöntemleri tercih edilmiştir.

Tablo 2. Duygusal Zeka Ölçeği KMO and Bartlett’s Test Sonuçları

Kaiser-Mayer-Olkin (KMO). Örneklem Ölçüm Değer Yeterliliği	.913	
Bartlett Küresellik Testi	Yaklaşık Ki-Kare	4659,040
	Serbestlik Derecesi	435
	Anlamlılık Düzeyi	,000

Tabloda incelendiği üzere KMO değeri .913 olarak belirlenmiş ve bu değer örneklem büyüklüğünün faktör analizi için “mükemmel” olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca Bartlett küresellik testi sonuçları incelendiğinde ki-kare ($X^2(253)=4659,040$; $p < .01$) değerinin anlamlı olduğunu göstermektedir.

Cronbach’s Alpha değeri .913 olduğundan verilerin güvenilirliğinin oldukça yüksek olduğu söylenebilir. Büyüktürk (44) faktör yük değerinin .70 ve üzeri olmasının

yeterli olacağını belirtmektedir. Bu bağlamda, verilerin çok değişkenli normal dağılımdan geldiğini ve değişkenler arasında faktör analizi yapmaya yeterli bir ilişkinin olduğunu ortaya koymaktadır.

Duygusal zekâ ölçeği, duyguların farkında olma, duygularını yönetme, kendini motive etme, empati ve ilişkilerini kontrol etme alt boyutlarına ayrılmıştır. Bu alt boyutlar Ergin (29) tarafından yapılan Türkçeye uyarlama çalışmasındaki boyutlara göre oluşturulmuştur.

Katılımcıların duygusal zekâ ölçeğinin duyguların farkında olma alt boyutundan aldıkları ortalama puan $4,43 \pm 1,31$ olarak bulunurken, duygularını yönetme alt boyutundan aldıkları ortalama puan $4,40 \pm 1,41$, kendini motive etme alt boyutundan aldıkları ortalama puan $4,44 \pm 1,52$, empati alt boyutundan aldıkları ortalama puan $4,42 \pm 1,43$, ilişkilerini kontrol etme alt boyutundan aldıkları ortalama puan ise $4,30 \pm 1,41$ olarak bulunmuştur.

Tablo 3. Kariyer Yönetimi Ölçeği KMO and Bartlett's Test Sonuçları

Kaiser-Mayer-Olkin (KMO). Örneklem Ölçüm Değer Yeterliliği		,926
Bartlett Küresellik Testi	Yaklaşık Ki-Kare	3498,343
	Serbestlik Derecesi	231
	Anlamlılık Düzeyi	,000

Yapılan analizler sonucunda kariyer yönetimi ölçeğinin güvenilirlik katsayısı (Cronbach's alpha) 0,919 olarak bulunurken, duygusal zekâ ölçeğinin güvenilirlik katsayısı 0,956 olarak bulunmuştur. Bu değerler, kullanılan ölçeklerin yüksek seviyede güvenilir olduğunu göstermektedir.

Araştırmaya Katılan Çalışanlarla İlgili Demografik Bilgiler

Araştırmada demografik özellikler incelendiğinde katılımcıların %20,6'sının 18-35, çoğunluğunun (%65,4) 36-50, az bir kısmının da (%7) 51-65 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Katılımcıların cinsiyet değişkenine göre dağılımında çoğunluğu (%74,6) erkek katılımcıların oluşturduğu, %25,4'nün ise kadın katılımcıların oluşturduğu görülmektedir. Katılımcıların eğitim düzeyi değişkeni incelendiğinde %61,6'sı lisans eğitim seviyesinde olduğu, katılımcıların %21,1'nin yüksek lisans seviyesinde olduğu, %4,9'nun ön lisans ve %12,4'nün de lise ve altı eğitim seviyesinde olduğu görülmektedir. Katılımcıların medeni durumlarına bakıldığında %80'inin evli olduğu, %20'sinin bekar olduğu görülmektedir. Katılımcıların çalıştıkları birimlere göre incelendiğinde %37,8'inin gençlik hizmetleri biriminde, %28,6'sının il müdürlüğü merkez biriminde, %20,5'inin spor hizmetleri biriminde, %13'ünün de yurt hizmetleri biriminde görev yaptığı görülmektedir. Katılımcıların kariyere yön veren faktörler durumuna göre incelendiğinde %41,1'inin arkadaşlarının yön verdiği, %32,4'üne anne, baba veya eşlerinin yön verdiği, 25,9'unun meslektaşların yön verdiği görülmektedir. Katılımcıların kamu sektörünü seçme nedeni incelendiğinde %38,4'ü iş güvencesi olarak değerlendirirken, %24,3'ü sosyal imkanları, %14,6'ü maddi imkanlar, %22,7'si ise

beklentilerinin çok olmasından dolayı seçtikleri görülmektedir. Katılımcıların meslek istekliliği incelendiğinde %87'si isteyerek seçtiği, %13'ü istemeyerek seçtiği görülmektedir. Katılımcıların memnuniyet durumları incelendiğinde katılımcıların %60'ı çalıştıkları işten çok memnun olduğunu belirtirken, %31,4'i biraz memnun, %3,8'ünün hiç memnun olmadığı, %4,9'ünün de kararsız olduğu görülmektedir.

Tablo 4. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Yaş	f	%	Kariyere Yön Veren Fakt.	f	%
18-35	51	27,6	Arkadaşlar	76	41,1
36-50	121	65,4	Meslektaşlar	48	25,9
51-65	13	7	Anne/Baba/Eş	60	32,4
Toplam	185	100	Cinsiyet	1	0,5
Cinsiyet	f	%	Toplam	185	100
Kadın	47	25,4	Kamu Sek. Seçme Nedeni	f	%
Erkek	138	74,6	İş Güvencesi	71	38,4
Toplam	185	100	Sosyal İmkanlar	45	24,3
Eğitim Düzeyi	f	%	Maddi İmkanlar	27	14,6
Lise ve altı	23	12,4	Beklentilerimin çok olması	42	22,7
Önlisans	9	4,9	Toplam	185	100
Lisans	114	61,6	Meslek İstekliliği	f	%
Yüksek lisans	39	21,1	Evet	161	87
Toplam	185	100	Hayır	24	13
Medeni Durum	f	%	Toplam	185	100
Bekar	37	20	Memnuniyet	f	%
Evli	148	80	Hiç Memnun Değilim	7	3,8
Toplam	185	100	Biraz Memnunum	58	31,4
Çalıştığı Birim	f	%	Kararsızım	9	4,9
Gençlik Hizmetleri B.	70	37,8	Çok Memnunum	111	60
İl Müdürlüğü Merkezi B.	53	28,6	Toplam	185	100
Spor Hizmetleri B.	38	20,5			
Yurt Hizmetleri B.	24	13			
Toplam	185	100			

Araştırma Değişkenleri Arasındaki Boyutlara Yönelik Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

Tablo 5 incelendiğinde duygusal zeka ile kariyer yönetimi ($p = ,000$; $r = ,382^{**}$), duyguların farkında olma ile kariyer yönetimi ($p = ,000$; $r = ,369^{**}$), duygularını yönetme ile kariyer yönetimi ($p = ,000$; $r = ,380^{**}$), kendini motive etme ile kariyer yönetimi ($p = ,000$; $r = ,337^{**}$), empati ile kariyer yönetimi ($p = ,000$; $r = ,365^{**}$), ilişkilerini kontrol etme ile kariyer yönetimi ($p = ,000$; $r = ,389^{**}$) boyutları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir ilişki vardır. Dolayısıyla ileri sürülen

hipotezler kabul edilmiştir.

Tablo 5. Duygusal zekâ ve alt boyutları ile kariyer yönetimi arasındaki ilişki

		Kariyer Yönetimi
Duygusal Zeka	r	,382**
	p	,000
Duyguların farkında olma	r	,369**
	p	,000
Duygularını yönetme	r	,380**
	p	,000
Kendini motive etme	r	,337**
	p	,000
Empati	r	,365**
	p	,000
İlişkilerini kontrol etme	r	,389**
	p	,000

TARTIŞMA

Bu çalışma Antalya Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü'nde çalışan bireylerin kariyer yönetimi ile duygusal zekâ düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular literatürdeki bulguları teyit edici niteliktedir.

İçinde yaşadığımız çağ değişimin hızlandığı, ilişkiler ağının genişlediği, beşeri yeteneklerin önem kazandığı bir yapı arz etmektedir. Kişilerin kendi iç dünyalarında, özel ve meslek yaşantılarında çevreleriyle duyguları yönetebilme becerileri genel kabul görmüş etkenlere dönüşmüş durumdadır. Özellikle hizmet sektöründe kendini gösteren bu durum, rekabet şartlarının kızıştığı bir ortamda bireysel ve kurumsal kariyer yönetimi açısından araştırılmaya devam etmektedir. Kurumsal kariyer yönetimi açısından duygusal zekanın özel sektörde kamu sektörüne göre daha fazla dikkate alındığı düşünülebilir. Bazı özel işletmelerin işe alım sürecinde duygusal zekâ testlerinin sonucuna göre hareket ettiği bilinmektedir. Çalışanlarını işe alırken duygusal zekâ ölçeklerinden faydalanan bir kozmetik işletmesinde, duygusal zekâ ölçeğine göre işe alınmış olan satış görevlilerinin diğer satış görevlilerine oranla daha fazla satış yaptıkları gözlemlenmiştir (45). Bu sonuç satış, pazarlama, halkla ilişkiler, iletişim gibi beşeri ilişkilerin ağırlıklı olduğu iş alanlarında duygusal zekâ düzeyinin etkili olduğunu göstermektedir.

Bireylerin kariyer planlamasındaki seçimleri, hedeflediği başarıya ulaşma konusunda duyulan memnuniyet ve kariyerdeki doyum elde etmenin temelini oluşturmaktadır (46). Araştırma çıktıları incelendiğinde katılımcıların duygusal zekâ düzeyi ve alt boyutları ile kariyer yönetimi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir ilişki bulunmuştur. Katılımcıların duygu durumlarının pozitif yönde olduğu, kariyer yönetimi açısından olumlu yönde etki oluşturduğunu görülmektedir. Duygusal Zeka Ölçeği alt boyutlarından olan duyguların farkında olma, duygularını

yönetme, kendini motive etme, empati ve ilişkilerini kontrol etme alt boyutları ile Kariyer Yönetimi Ölçeği alt boyutlarından olan kariyer yönetimi, kariyer planlama ve kariyer geliştirme alt boyutları arasında da pozitif yönde zayıf ilişkiler olduğu görülmektedir.

Alanyazın incelendiğinde mevcut çalışma sonuçlarını destekleyen araştırmaların olduğu görülmektedir. Aksaraylı ve Özgen (47), duygusal zekânın kariyer gelişimini olumlu yönde etkilediğini tespit etmişlerdir. Yaylacı (4) duygusal zekâ düzeyi ileri seviyede olan, bireyler arası olumlu ilişkiler geliştiren ve sosyal yönden kuvvetli etkileşim ağlarına sahip bireylerin kariyer açısından başarılı olduğunu belirtmektedir. Başka bir çalışmada Özbek ve Boztepe (48), duygusal zekâ skoru yüksek olan çalışanların kariyer beklentilerinin daha fazla olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Öneri olarak araştırma sonuçlarını değerlendirdiğimizde çalışanların kariyer yönetimi ve duygusal zekâ düzeylerini geliştirici uygulamalar kullanılabilir. Duygusal zekâ düzeyini geliştirmek için duygusal zekâ ve kariyer yönetimi ile ilgili hizmet içi eğitimler verilebilir. Gençlik spor il müdürlüğünde çalışan bireylere kariyer planlama ve duygusal zekâ düzeylerini geliştirici, farklı bakış açısı kazandıracak rehberlik ve danışmanlık uygulamaları tasarlanabilir. Gençlik spor il müdürlüğü birimleri arasında çalışanların birbirleri ile etkili iletişimde bulunmaları, birimler arası etkinlik ve faaliyetlerden haberdar olmaları olumlu katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Kumar G, Sharma V. Emotional Intelligence Through Soft Skills for Employability. In Proceedings of International Conference on Advancements in Computing & Management (ICACM). 2019.
- Di Fabio A, Palazzeschi L. Emotional Intelligence, Personality Traits and Career Decision Difficulties. International Journal for Educational and Vocational Guidance. 2009;9(2), 135-146.
- Ramanuskas K. The Impact Of The Manager's Emotional Intelligence On Organisational Performance. Vadybos Mokslas ir Studijos-Kaimo Verslų ir Jų Infrastruktūros Plietrai. 2016;38(1), 58-69.
- Yaylacı GÖ. Kariyer Planlama ve Gelişiminde Duygusal Zeka Faktörü. OMÜ Eğitim Fakültesi Dergisi. 2006;21(2006), 73-86.
- LaGree D, Tefertiller A, Olsen K. Preparing Mass Communications Students for an Evolving Industry: The Influence of Emotional Intelligence and Extracurricular Involvement on Career Adaptability. Journalism Mass Communication Educator. 2021;76(1), 65-77.
- Brown C, George-Curran R, Smith ML. The Role of Emotional Intelligence in the Career Commitment And Decision-Making Process. Journal of Career Assessment. 2003;11(4), 379-392.
- Emmerling RJ, Cherniss C. Emotional Intelligence and the Career Choice Process. Journal of Career Assessment. 2003;11(2), 153-167.
- Puffer KA. Emotional Intelligence As a Salient Predictor For Collegians' Career Decision Making. Journal of Career Assessment. 2011;19(2), 130-150.
- Petrides KV, Furnham A. The Role Of Trait Emotional Intelligence In A Genderspecific Model Of Organizational Variables 1. Journal of Applied Social Psychology. 2006;36(2), 552-569.
- Coetzee M, Harry N. Emotional Intelligence As A Predictor Of Employees' Career Adaptability. Journal of Vocational Behavior. 2014;84(1), 90-97.
- Keskin E, Yayla Ö, Aktaş F. Duygusal Zeka, Kariyer Uyumu Ve Yaşam Doyumu Arasındaki İlişkiler: Turizm Sektörü Çalışanları Üzerine Bir Araştırma, İşletme Araştırmaları Dergisi. 2020;12 (3), 2985-2995.
- Gardenswartz L, Cherbosque J, Rowe A. Emotional Intelligence And Diversity: A Model For Differences In The Workplace. Journal of Psychological Issues in Organizational Culture. 2010;1(1), 74-84.
- Thoma, F. The Career Book University of Southern Queensland. 2008.
- Aytaç S. Çalışma Yaşamında KariyerYönetimi Planlaması Gelişimi ve Sorunları, Ezgi Kitabevi Yayınları, Ankara. 2005
- Ünver Y. İşletmelerde Kariyer Yönetimi ve Performans Değerlendirme Sistemleri. Ankara Üniversitesi Yayınları. 2005
- Noe RA. Is Career Management Related To Employee Development And Performance? Journal of Organizational Behaviour, 1996;17(2).
- Polat F, Ardıç K, Özdemir Y. Bireysel Kariyer Planlamada Etkili Olan Faktörlerin Belirlenmesine Yönelik Bir Araştırma Sakarya Devlet Okulları Örneği. İşletme Bilimi Dergisi. 2016;4(1), 29-65.
- Bozdoğan D. Kariyer Planlama (Vol. 1). Tokat Gazi Osmanpaşa Üniversitesi. 2021
- Özen Y. Kişisel Sorumluluk Bağlamında Kariyer Seçimini Etkileyen Sosyal Psikolojik Faktörler. Eğitim ve İnsani Bilimler Dergisi. 2011;2(3), 81-96.
- Acar R. Bireysel Kariyer Planlama Yapmanın Öğrenci Başarıları Üzerindeki Etkisi: SBMYO Öğrenci Üzerine Bir Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2017;9(21), 301-314.

21. Özen Y. Kişisel Sorumluluk Bağlamında Kariyer Seçimini Etkileyen Sosyal Psikolojik Faktörler. *Eğitim ve İnsani Bilimler Dergisi*. 2011;2(3), 81-96.
22. Salovey P, Mayer JD. What Is Emotional Intelligence? . P. S. Sluyter içinde, *Emotional Development And Emotional Intelligence: Educational Implications* (s.3-31). New York: Basic Books. 1997
23. Dulewicz V. Emotional Intelligence: The Key To Future Successful Corporate Leadership? *Journal of General Management*. 2000;25(3), 1-14.
24. Cooper RK. Applying Emotional Intelligence In The Workplace. *Training Development*, 1997;51(12), 31-39.
25. Yeşilyaprak B. Duygusal Zeka ve Eğitim Açısından Doğurguları. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi*. 2001;(25), 139-131.
26. Goleman D. *İş Yaşamında Duygusal Zeka: Varlık Yayınları*, İstanbul. 2000
27. Tanrıverdi H, Yılmaz A, Pala B, Ercan ZF. Kişilik Özellikleri, Duygusal Zekâ, Kariyer Uyum Yeteneği ve Turizmde Kariyer Yapma İsteği Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi: İstanbul Üniversitesinde Turizm İşletmeciliği Eğitimi Alan Öğrenciler Üzerine Bir Araştırma. *Uluslararası Turizm, İşletme, Ekonomi Dergisi*. 2019;3(1), 41-56.
28. Eraslan M. Gençlerde Duygusal Zekâ ve Empatik Eğitim Düzeylerinin Yaş, Cinsiyet ve Spor Yapma Değişkenlerine Göre İncelenmesi. *Kastamonu Eğitim Dergisi*. 2015;24(4), 1839-1852.
29. Ergin E. Üniversite Öğrencilerinin Sahip Oldukları Duygusal Zeka Düzeyi İle 16 Kişilik Özelliği Arasındaki İlişki Üzerine Bir Araştırma. *Çocuk Gelişimi ve Eğitimi Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Konya*. 2000
30. Lysytsia N, Byelikova Y, Martynenko M. Gender Specifics of Emotional Intelligence as a Resource for Successful Personnel Management. 2020
31. Karasu F, Özdemir A. Sağlıkla İlişkili Bölümlerde Öğrenim Gören Öğrencilerin Duygusal Zekâ Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Journal Of Social Sciences/Sosyal Bilimler Dergisi*. 2019 ;(2146-4561), 9(18).
32. Arbaş AN. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Duygusal Zeka Düzeylerinin Belirlenmesi. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2019;4(8), 78-90.
33. Zorlu G, Yanık A. Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinde Duygusal Zeka ve Meslek Algısı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;10(4), 389-402.
34. Deveci SE. Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Duygusal Zekâ Boyutları İle Girişimcilik Eğilimleri Arasındaki İlişkiyi Belirlemeye Yönelik Uygulama. *Journal Of International Social Research*. 2018;11(59).
35. Cingiz N, Murat M. Evlenme İçin Birbirlerini Tercih Eden Çiftlerin Duygusal Zekâ Düzeylerinin Bazı Değişkenler Açısından İncelenmesi. *Gaziantep University Journal Of Social Sciences*. 2010;9(1).
36. Sabol DM, Melenets LI, Tretyak OP, Shcherbyna, VM, Kulbediuk AY. Research of the Level of Emotional Intelligence of Preschool Teachers-Methodologists. *Journal of Intellectual Disability-Diagnosis and Treatment*. 2020;8(1), 76-86.
37. Guslyakova NI, Guslyakova AV. Emotional Intelligence as a Driving Force in the Study of Foreign Languages in Higher Education. *ARPHA Proceedings*. 2020;3, 781.
38. López-Martínez P, Montero-Montero D, Moreno-Ruiz D, Martínez-Ferrer B. The Role of Parental Communication and Emotional Intelligence in Child-To-Parent Violence. *Behavioral Sciences*. 2019;9(12), 148.
39. Katrushova L, Yalanska S, Rudenko L, Katrushov O. Peculiarities of the Process of Psychological Adaptation of Foreign Students of Ukrainian Higher Education Institutions of Medical Profile. Role of Emotional Intelligence in the Socialization Process. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2019;72(10), 1930-1934.
40. Dicle AN. Üniversite Öğrencilerinin Sosyal Beceri Düzeylerinin Duygusal Zeka Düzeyleri Ve Bazı Kişisel Özelliklerine Göre İncelenmesi: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Eğitim Bilimleri. Samsun. 2006
41. Kaya H, Keçeci A. Bir Hemşirelik Yüksekokulu Öğrencilerinin Duygusal Zeka Düzeyleri. *İstanbul Üniversitesi FNHYO Dergisi*. 2004;13(52), 39-47.
42. Kılıç G. Kariyer Yönetimi ve Örgütsel Bağlılık Arasındaki İlişki: Beş Yıldızlı Otel İşletmelerinde Bir Araştırma. *Yayınlanmamış doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara*. 2008
43. Ak B. Güvenlik analizi. Ş. Kalaycı (Ed.). *SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri*. (s. 3-42). Asil Yayıncılık, Ankara. 2008
44. *Büyüköztürk Ş. Sosyal Bilimler İçin Veri Analizi El Kitabı*. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık, Ankara. 2010
45. Cherniss C. The Business Case For Emotional Intelligence. *Consortium for Research on Emotional Intelligence in Organizations*, 1999;4(5).
46. Yüksel İ. İş-Aile Çatışmasının Kariyer Tatmini, İş Tatmini ve İş Davranışları İle İlişkisi, *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*. 2005;19 (2), 301-314.
47. Aksaraylı M, Özgen I. Akademik Kariyer Gelişiminde Duygusal Zekanın Rolü Üzerine Bir Araştırma. *Ege Akademik Bakış*. 2008;8(2),755-769.
48. Özbek A, Boztepe Z. Duygusal Zekânın İş Yaşamında Örgütsel Bağlılık ve Kariyer İlişkisi: İlkokul Öğretmenleri Sağlık Ve Sosyal Yardım Sandığı. *Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2017;7(1), 183-196.

The Effect of Exercise and Mesenchimal Stem Cell Application on Plasma Oxidative Stress Levels in Experimental Neuropathy

Deneysel Nöropatide Egzersiz ve Mezenkimal Kök Hücre Uygulamasının Plazma Oksidatif Stres Düzeylerine Etkisi

Dilek Kuzay^{1*}, Sevil Kestane¹, Munteha Zeynep Kemerli², Osman Ozocak³, Muhammed Aktoprak³, Bekir Çoksevım⁴

1. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Kırşehir, Türkiye

2. Erciyes Üniversitesi İlaç uygulama ve araştırma merkezi Kayseri, Türkiye

3. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Kayseri, Türkiye

4. Şeyh Edebalı Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Bilecik, Türkiye

* **Corresponder author:** Dr. Öğr. Ü. Dilek Kuzay Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Kırşehir, Türkiye, dilekkuzay@gmail.com, Tel:0386 280 39 00

Orcid No: 0000-0002-1460-9883

Received: 09.02.2022

Accepted: 29.03.2022

Published Online: 30.03.2022

Abstract

Purpose: The aim of this study; To investigate the effects of exercise and mesenchymal stem cell applications on oxidative stress levels in plasma in experimental neuropathy.

Method: Eighteen male Wistar Albino rats were used in the study. They were divided into 3 groups with 6 rats in each group. 1. Group: Sham (Intact Exercise) group (Egz): Only swimming exercise was performed without sciatic nerve incision. 2. Group: Operated Exercise Group (O-Egz): Swimming exercise was performed after sciatic nerve incision. 3. Group: Operated Exercise+Mesenchymal stem cell (MKH) Group (O-Egz+MKH): Two doses of intramuscular MSC were applied immediately after the sciatic nerve cut, and within 24 hours following the sciatic nerve cut, and swimming exercise was performed. In the operated groups, after intraperitoneal anesthesia of 50 mg/kg Ketamine and 10 mg/kg Xylazine, the sciatic nerves of the left hind extremities were damaged by complete incision. Swimming exercise was done for 30 minutes /5 days /4 weeks. At the end of the experiment, plasma malondialdehyde (MDA), total nitric oxide (NOx) and glutathione (GSH) levels were examined. Statistical significance was determined as $p<0.05$.

Results: Plasma MDA levels were increased in O-Egz and O-Egz+MKH groups compared to the Exz group ($p<0.05$). When compared to the Egz group, plasma NOx levels were increased in the O-Egz+MKH group ($p<0.05$). It was determined that plasma GSH levels were decreased in the O-Egz group when compared with the Egz group ($p<0.05$). When compared with the O-Egz group, it was observed that O-Egz+MKH application decreased MDA levels and increased GSH and NOx levels ($p>0.05$).

Conclusion: According to the results of our study, sciatic nerve damage caused an increase in oxidative stress in plasma. When compared with the group that only exercised after nerve damage, exercise+MSC application did not make a significant difference in oxidative stress levels.

Keywords: Exercise, Stem Cell, Nerve Damage, Neuropathy, Oxidative Stress, Rat, Plasma

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı; deneysel nöropatide egzersiz ve mezenkimal kök hücre uygulamalarının plazmadaki oksidatif stres düzeylerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmada 18 adet Erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Her bir grupta 6 sıçan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. 1. Grup: Sham (İntakt Egzersiz) grubu (Egz): Siyatik sinir kesisi olmadan sadece yüzme egzersizi yapıldı. 2. Grup: Opere Egzersiz Grubu (O-Egz): Siyatik sinir kesisinden sonra yüzme egzersizi yapıldı. 3. Grup: Opere Egzersiz+Mezenkimal kök hücre (MKH) Grubu (O-Egz+MKH): Siyatik sinir kesisinden hemen sonra akut dönemde ve takiben 24 saat içinde intramusküler 2 doz MKH uygulandı ve yüzme egzersizi yapıldı. Opere gruplarda sıçanlara intraperitoneal 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Ksilazin anestezisi yapıldıktan sonra sol arka ekstremitelerinin siyatik sinirleri tam kesi ile hasara uğratıldı. Yüzme egzersizi 30 dk /5 gün /4 hafta yapıldı. Deney sonunda plazmada malondialdehit (MDA), toplam nitrik oksit (NOx) ve glutatyon (GSH) düzeyleri incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular: O-Egz ve O-Egz+MKH gruplarında plazma MDA düzeylerinde Egz grubuna göre artış oldu ($p<0.05$). Plazma NOx düzeylerinde Egz grubu ile karşılaştırıldığında O-Egz+MKH grubunda artış olduğu görüldü ($p<0.05$). Egz grubu ile karşılaştırıldığında plazma GSH düzeylerinde O-Egz grubunda azalma olduğu belirlendi ($p<0.05$). O-Egz grubu ile karşılaştırdığımızda O-Egz+MKH uygulamasının MDA düzeylerini azalttığı, GSH ve NOx düzeylerini ise artırdığı görüldü ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız sonuçlarına göre siyatik sinir hasarı plazmada oksidatif stresin artmasına neden oldu. Sinir hasarı sonrası sadece egzersiz yapan grup ile karşılaştırıldığında egzersiz+MKH uygulaması oksidatif stres düzeylerinde anlamlı bir fark oluşturmadı.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Kök Hücre, Sinir Hasarı, Nöropati, Oksidatif Stres, Sıçan, Plazma

Cite this article: Kuzay D., Kestane S., Kemerli MZ., Ozocak O., Aktoprak M., Çoksevım B. The Effect of Exercise and Mesenchimal Stem Cell Application on Plasma Oxidative Stress Levels in Experimental Neuropathy. Turk J Health S. 2022;3(1):pp.20-25.



GİRİŞ

İnsan vücudundaki beyin ve omurilikten organlara, kaslara, damarlara, deriye giden periferik sinirlerin hasara uğramasına nöropati denir. Nöropatide hasar bölgesinin distal ucundaki akson ve miyelin kılıflarında dejenerasyon görülür ve hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen yaygın bir klinik problemdir (1). Travmatik periferik nöropatiler bası, sıkışma, gerginlik veya traksiyona bağlı olarak gelişen, fiziksel yaralanma şekline göre fokal veya multifokal özellik gösterirler (2). Nöropati sonucu sinirlerin innerve ettiği organ ve dokuların işlevlerinde bozukluklar ortaya çıkar. Hasarlı sinir hücrelerinin iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörlerden birisi de oksidatif strestir (1).

Aerobik solunum yapan her canlıda reaktif oksijen türevleri (ROT) oluşur ve bu ürünler prooksidanlar olarak adlandırılır. Antioksidan moleküller ise prooksidanlar ile reaksiyona girerek onları zararsız hale getirir. Oksidatif stres prooksidan/antioksidan dengenin prooksidanlar lehine kaymasıyla oluşur. Oksidatif stres çeşitli mekanizmalar ile hücrelerdeki biyomoleküllere zarar verir (3).

Sinir hasarı olduğu durumda, yaralanma bölgesinde inflamatuvar mediatörler artar ve buda glial hücreleri aktive eder. Glial hücreler de proinflamatuvar mediatörlerin sentezi ve salınımını uyararak inflamatuvar süreci güçlendirir. Sonucunda hücrelerde oksidatif stres meydana gelir. Bu nöroinflamasyon ve oksidatif stres nörodejenerasyona neden olur (4). Ayrıca artan oksidatif stres, biyoenerjetik yetmezlik, antioksidan savunmaların tükenmesi, biyomoleküler hasar, mikrotübül bozulma, iyon kanalı aktivasyonu, demiyelinizasyon, nöroinflamasyon ve mitofaji bozukluğuna neden olarak nöronları hasara uğratar. Sonunda nöronlar apoptoz ile ölüme giderler (5, 6).

Nitrik oksit (NO-) canlı sistemlerde bulunan oksidan ve oldukça reaktif bir moleküldür. Organizmada kritik rol oynayan enzim ve iyon kanallarının fonksiyonlarını etkiler (7). Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitleri ve aldehitleri ise hücre membranı hasarını gösterir. TBARS (ThioBarbituric Acid Reactive Substances) olarak adlandırılırlar ve Malondilaldehit (MDA) eşdeğerleri olarak spektrofotometrik ve florometrik metotlarla dokuda veya vücut sıvılarında ölçülebilirler. MDA, oksidatif stres belirteçlerindedir (8). Glutatyon (GSH) ise hücre, doku ve organ sistemlerinin bütünlüğünün yapısal ve fonksiyonel olarak korunmasını sağlayan antioksidan moleküldür. Oksidatif stres ile düzeyi azalır (9).

Çalışmalar siyatik sinir kesisinden sonra plazma ve sinir dokuda MDA ve NO düzeylerinde artış, GSH düzeylerinde ve toplam antioksidan kapasite (TAK) de azalma olduğunu göstermiştir (1, 4, 10-12).

Nöropatiye bağlı ortaya çıkan işlev bozukluklarının

bazen kalıcı olduğu, bazen de aylar sonra tekrar düzeldiği görülmüştür. Merkezi sinir sisteminden farklı olarak periferik sinir sistemi rejeneratif yeteneklere sahiptir. Bilim insanlarının bu konudaki çalışmaları devam etmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar ciddi hastalıkların tedavisinde önemli bir yeri olan Mezenkimal kök hücre (MKH)'lerinin sinir hücre yenilenmesinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Kemik iliği kaynaklı kök hücreleri invitro olarak üretilebilen, yüksek genetik stabiliteye sahip, multipotansiyel, teratojenisitesi olmayan ve immünomodülatör özelliklere sahiptir. MKH'leri terapötik etkilerini hasarlı dokuyu tamir etmek için farklılaşarak gösterirler. Ayrıca endojen progenitör hücreleri ve vasküler endotelial büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve nörotrofin-3 gibi çeşitli faktörlerin salgılanmasını uyararak lokal çevreyi modüle ederler. Çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda (parkinson hastalığı, felç ve multipl skleroz gibi) yapılan hayvan modellerinde sinaptik iletimi iyileştirdikleri, nöronal ağları destekledikleri, nöral markırları eksprese ettikleri ve iyileşme sürecini olumlu etkiledikleri bildirilmiştir. Bu nedenle, MKH'lar özellikle sinir sistemi onarımı için önemli adaylar haline gelmiştir (11). Çok sayıda çalışma, kemik iliği kaynaklı MKH'ların periferik sinir sistemi hasarının onarımını destekleyebileceğini göstermiştir. Sıçan kemik iliği kaynaklı MKH'lerin çok sayıda nörotrofik faktörü sentezleyip salgılayabildiği bulunmuştur (13). Ayrıca MKH'ların oksidatif stres, nöroinflamasyon ve apoptozun azaltılmasında ve çeşitli deneysel çalışmalarda ve bazı klinik çalışmalarda sinir hasarından sonra akson rejenerasyonuna aracılık etmede önemli roller oynadığını göstermiştir. Siyatik sinir hasarından sonra uygulanan MKH'lar siyatik sinirde artan toplam oksidan kapasite (TOK)'yi azaltmıştır (14). Ayrıca deneysel olarak merkezi sinir sistemi hasarı oluşturulan sıçanlarda MKH uygulamasının MDA ve ROT düzeylerini azaltarak oksidatif stresi önlediği gösterilmiştir (15-16).

Günümüzde periferik nöropatilerde fonksiyonel iyileşmeyi desteklemek için kullanılan bir diğer yöntem ise çeşitli egzersiz eğitimi biçimleridir. Deneysel sinir yaralanmalarından sonra rejenerasyon döneminde egzersiz ile artan duyuşal girdilerin ve motor aktivitenin, nöromusküler fonksiyonları olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (17). Yapılan çalışmalarda, bisiklet eğitimi kullanılarak yapılan aktif ve pasif egzersizin siyatik sinir hasarı için etkili olduğu, koşu bandı egzersizinin fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığı, nöropatik ağrıyı azalttığı ve siyatik sinir ezilme yaralanması sonrası yüzme egzersizinin kas iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (18).

Ancak literatürde siyatik sinir kesisinden sonra egzersiz ve egzersiz+MKH uygulamasının plazmada oksidatif stres düzeylerini nasıl etkilediği araştırılmamıştır. Bu yüzden bu çalışma ile; deneysel nöropatide egzersiz ve egzersiz+MKH uygulamasının plazmadaki oksidatif stres düzeylerine etkisini incelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE YÖNTEM

Deney Grupları

Çalışmada 18 adet Erkek Wistar Albino (200-350gr) sıçan kullanıldı. Her bir grupta 6 sıçan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

1. Grup: Sham (İntakt Egzersiz) grubu (Egz) (n=6); Siyatik sinir kesisi uygulanmayan ve sadece yüzme egzersizleri yaptırılan gruptur.
2. Grup: Opere Egzersiz Grubu (O-Egz) (n= 6); Siyatik sinir kesisinden sonra yüzme egzersizleri yaptırılan gruptur.
3. Grup: Opere Egzersiz + MKH Grubu (O-Egz+MKH) (n= 6); Siyatik sinir kesisinden hemen sonra akut dönemde ve takiben 24 saat içinde olmak üzere intramusküler (im.) 2 doz MKH uygulanan ve aynı zamanda yüzme egzersizi yaptırılan gruptur.

Tüm deney grupları 1 ay süre ile takip edildi. Çalışmada uygulanacak tüm yöntemler için 15.05.2019 tarihli 05 sayılı toplantıda 19/100 karar numarası ile hayvan deneyleri etik kurulundan onay alınmıştır.

Siyatik Sinirde Deneysel Hasar Oluşturulması

Çalışmamızda opere gruplarda kullandığımız sıçanlarda intraperitoneal (ip.) 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Ksilazin anestezisi yapıldıktan sonra sol arka ekstremitelerinin siyatik sinirleri tam kesi ile hasara uğratıldı. Sıçanlar sırtüstü pozisyonunda yatırıldı. İnsizyon, sol arka ekstremitede kalça eklemi katlantısının 2-3 mm distalinden oblik olarak yapıldı. Siyatik sinirin serbest sinir uçları (proksimal ve distal) uç-uca getirilerek, operasyon mikroskobu altında epinöral dikiş ile onarıldı. Daha sonra sıçanlar ılık bir ortamda iyileşmeye bırakıldı (19, 20). (Resim 1. Siyatik sinirde deneysel hasar oluşturulması)



Resim 1. Siyatik sinirde deneysel hasar oluşturulması

Yüzme Egzersizi

Egzersiz uygulaması için, sıçanlara gruplar halinde adaptasyon ve yüzme egzersiz protokolleri kullanıldı.

Yüzme egzersizine adaptasyon protokolü; yüzme egzersiz protokolüne başlamadan önce ilk haftada, sıçanların antrenmanlara (yüzme egzersizleri) adaptasyonlarını sağlamak amacıyla günde 10 dk ve 1 hafta süreyle uygulandı (21, 22).

Yüzme egzersizi protokolü; O-Egz grubunda, adaptasyon protokolü uygulandıktan sonra siyatik sinir hasarı oluşturuldu. Siyatik sinir hasarı sonrası enfeksiyonların önlenmesi için skar doku ve yaranın iyileşmesinden sonra 7. günden itibaren (adaptasyon protokolünden sonra ikinci hafta), Egz grubunda ise adaptasyon protokolünden sonra birinci haftadan itibaren yüzme egzersiz protokolü uygulandı. Yüzme egzersiz protokolü, egzersiz gruplarının her birinde 4 hafta, haftada 5 gün ve günde 30 dk süreyle uygulandı. Sıçanlar her hafta 5 günlük yüzme egzersiz protokolünün sonunda 2 gün dinlenmeye bırakıldı. Sıçanların boğulma riskini önlemek için, 5 sn'den fazla suyun altında kalmaları durumunda müdahale edilip su yüzeyine çıkmaları sağlandı (21). Sıçanların yüzme davranışları deney süresince takip edildi ve deneklerin burnu suyun üzerindeyken ön ve arka ayaklarının sürekli olarak hareket etmesi egzersiz tipi yüzme davranışı olarak değerlendirildi (23). Sıçanlar her yüzme egzersiz protokolü sonrasında kurutma makinesi ile kurutulmuş, vücut sıcaklıklarının düşmesi engellendi ve kafeslerine alındı.

Yüzme egzersizine adaptasyon ve yüzme egzersiz protokolleri, su sıcaklığının 25 °C olduğu, 80 cm boy ve 60 cm su derinliğindeki havuzda uygulandı (Resim 2. Yüzme egzersizi uygulaması).



Resim 2. Yüzme Egzersizi Uygulaması

MKH Uygulaması

MKH'lerin eldesi için 14 günlük Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar i.p. 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Ksilazin anestezisi altında servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Arka bacaklar vücuda bağlandığı bölgeden kesilerek femur ve tibiaları

disseke edildi. MKH'lar Femur ve tibia kemiklerinin iliğinden elde edildi.

Her dozda 1x10⁶ hücre içeren MKH'lar siyatik sinir kesisinden hemen sonra akut dönemde ve takiben 24 saat içinde olmak üzere toplamda 2 doz (2x250µL), intramusküler (im.) olarak uygulandı (24, 25).

Biyokimyasal Kan Analizleri

Deney sonunda tüm deney gruplarında intrakardiyak olarak EDTA'lı tüplere alınan kanlar 1.000xg'de 10 dakika +4°C'de santrifüjlendi. Serum örnekleri analizler yapılmıncaya kadar endorf tüplerde -70°C'de saklandı.

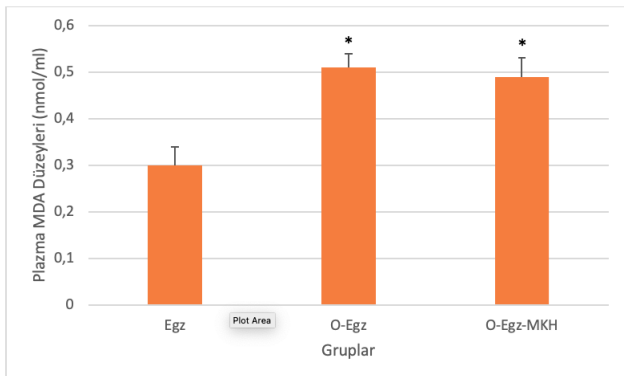
Plazma MDA-lipid peroksit ve GSH düzeylerini belirlemek için Kurtel ve ark. nın geliştirdiği yöntem ile çalışıldı (26). Lipid peroksidasyonu, tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin oluşumu ölçülerek belirlendi. Lipid peroksit düzeyi, 1.56 x 10⁵ M-1cm-1'lik katsayı kullanılarak bir MDA eşdeğeri cinsinden ifade edildi ve spektrofotometrede 532 nm'de ölçüldü (27). GSH düzeyleri, 13.000 molar katsayısı varsayılarak spektrofotometrede 412 nm'de ölçüldü (26). NOx düzeyleri, Miranda ve ark.'nın geliştirdiği yöntem ile çalışıldı, örnekler, ELISA okuyucusunda 540 nm'de ölçüldü (28).

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama±SD olarak sunulmuştur. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Her parametre için gruplar arasındaki farklılıklar, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak yapılmıştır. Post Hoc analizde Scheffé's post hoc testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak belirlenmiştir.

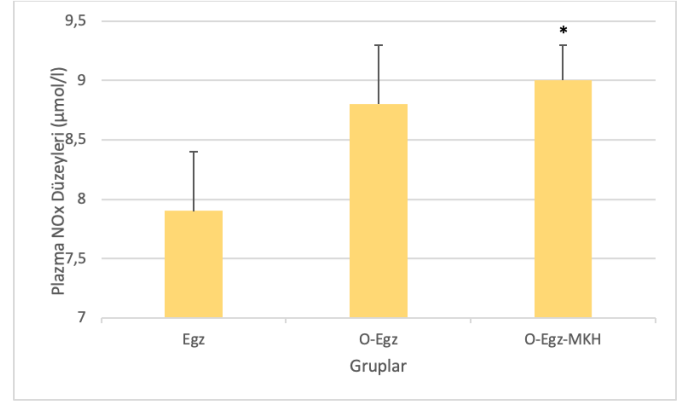
BULGULAR

O-Egz ve O-Egz+MKH gruplarında plazma MDA düzeylerinde Egz grubuna göre anlamlı bir artış olduğu belirlendi (p<0.05). Plazma MDA düzeyinin O-Egz+MKH grubunda O-Egz grubuna göre bir miktar azalma oldu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Şekil 1).



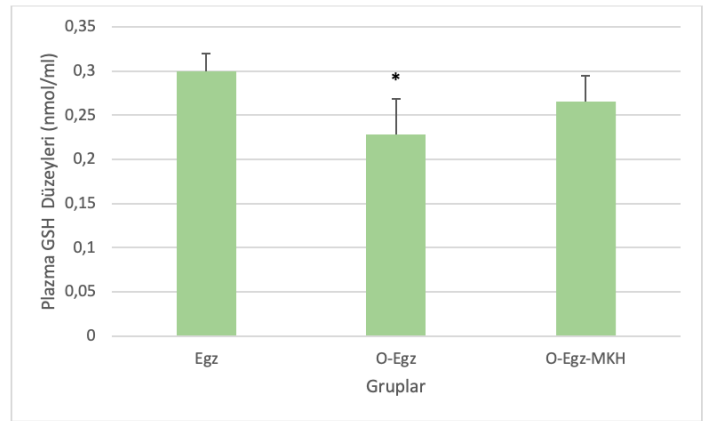
Şekil 1. Plazma MDA Düzeyleri (nmol/ml). Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir, n = 6. * p < 0.05 Egz grubuna göre. Egz: Sham (İntakt Egzersiz) grubu; O-Egz: Opere Egzersiz Grubu, O-Egz+MKH: Opere Egzersiz+MKH Grubu

Plazma NOx düzeylerinde Egz grubu ile karşılaştırıldığında O-Egz+MKH grubunda anlamlı (p<0.05), O-Egz grubunda ise anlamlı olmayan (p>0.05) bir artış olduğu görüldü. Plazma NOx düzeyinin O-Egz grubunda O-Egz+MKH grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Şekil 2).



Şekil 2. Plazma NOx Düzeyleri (µmol/l). Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir, n = 6. * p < 0.05 Egz grubuna göre. Egz: Sham (İntakt Egzersiz) grubu; O-Egz: Opere Egzersiz Grubu, O-Egz+MKH: Opere Egzersiz+MKH Grubu

Plazma GSH düzeylerinde Egz grubu ile karşılaştırıldığında O-Egz grubunda anlamlı (p<0.05), O-Egz+MKH grubunda ise anlamlı olmayan (p>0.05) bir azalma oldu. O-Egz+MKH grubunda plazma GSH düzeyleri O-Egz grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi ancak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Şekil 3).



Şekil 3. Plazma GSH Düzeyleri (nmol/ml). Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir, n = 6. * p < 0.05 Egz grubuna göre. Egz: Sham (İntakt Egzersiz) grubu; O-Egz: Opere Egzersiz Grubu, O-Egz+MKH: Opere Egzersiz+MKH Grubu

TARTIŞMA

Bu çalışmada deneysel nöropatide egzersiz ve egzersiz+MKH uygulamasının sıçan plazmasında oksidatif stres düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamız sonuçlarına göre Egz grubu ile karşılaştırdığımızda O-Egz ve O-Egz+MKH gruplarında yapılan siyatik sinir hasarı plazmada MDA ve NOx düzeylerinde artışa, GSH düzeylerinde ise azalmaya neden olmuştur.

Literatürde siyatik sinir hasarı yapılan sıçanların plazmasındaki oksidatif stres düzeylerini inceleyen çalışmaların sonuçları bizim çalışmamız sonuçlarını desteklemektedir. Siyatik sinir hasarı sonrası plazmada GSH düzeylerinde azalma, MDA ve NOx düzeylerinde ise artma olduğu bildirilmiştir (12). Sinir hasarı sonrası kırmızı kan hücrelerinde, beyin dokuda ve soleus kasında MDA düzeylerinde artış, GSH düzeylerinde ise azalma olduğu görülmüştür (29). Siyatik sinirden izole edilen schwan hücrelerinde de hasardan 2 hafta sonra MDA düzeylerinde artış, süperoksit dismutaz (SOD), GSH ve katalaz (CAT) düzeylerinde ise azalma olduğu belirlenmiştir (1). Başka bir çalışmada ise araştırmacılar hasardan sonra siyatik sinir dokusunda SOD ve CAT düzeylerinde azalma, MDA düzeylerinde ise artış olduğunu rapor etmişlerdir (10). Bu çalışmalar bizim çalışmamız sonuçlarında olduğu gibi siyatik sinir hasarı ile oksidatif stresin arttığını ve antioksidan etkinliğin azaldığını göstermektedir.

Literatürde siyatik sinir hasarı sonrası egzersiz uygulamasının plazmada oksidatif stres düzeylerine olan etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Sinir hasarı sonrası egzersiz uygulamalarının sinir iyileşmesi üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Periferik sinir hasarından sonra egzersize başlamak için uygun zamanın ne olduğu hala tartışılmaktadır. Sinir hasarının derecesine bağlı olarak, akut faz da yapılan egzersiz, artan nöromusküler aktivite ile aşırı derecede denerve kaslarda motor ünite sayısını ve aksonal filizlenmeyi azaltabileceği fakat orta derecede denerve kaslarda bu durumun böyle olmadığı belirtilmiştir. Sinir yaralanmasından hemen sonra egzersize başlamanın kasların kasılma özelliklerinin ve duyarlılığının eski performansına dönebilmesi için daha faydalı olduğu tavsiye edilmiştir. Sinir hasarından sonra akut dönemde yapılan yüzme egzersizinin sinir rejenerasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (30).

Sinir hasarı olmadan egzersiz uygulamasının oksidatif stres düzeylerine olan etkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında, yüzme egzersizinin sıçanlarda plazma toplam oksidan kapasite (TOK)'de artışa, TAK'da ise azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (31). Başka bir çalışmada ise egzersizin plazma MDA düzeylerini artırdığı, TAK'da bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (32). Ayrıca egzersizin sıçanların kas dokusunda GSH düzeylerini (33), plazmada MDA ve GSH düzeylerini değiştirmediklerini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (34). Egzersiz ile sıçanların plazmasında indüklenebilir NOS ekspresyonunda artış ve buna bağlı olarak NO düzeylerinde yükselme olduğunu rapor eden bir çalışma da bulunmaktadır (34). Bu çalışmaların aksine bir çalışmada egzersiz uygulamasının NO, GSH ve MDA düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (35).

Yaptığımız bu çalışmada siyatik sinir hasarı sonrası sadece egzersiz yapan grup ile karşılaştırıldığında egzersiz+MKH uygulanan grubun plazma MDA düzeylerinde azalma, GSH

ve NOx düzeylerinde ise artış olduğu görülmüştür. Ancak bu farklılık istatistiksel bir anlamlılık göstermemiştir.

Literatüre baktığımızda siyatik sinir hasarı sonrası egzersiz+MKH uygulamasının plazmada oksidatif stres düzeylerine olan etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Siyatik sinir hasarı sonrası sadece MKH uygulamasının oksidatif stres düzeylerine olan etkisini inceleyen çalışmalar ise sınırlı sayıda kalmıştır. Al-Massri ve ark. siyatik sinir hasarı sonrası intravenöz tek doz (1 × 10⁶ hücre) MKH tedavisinin siyatik sinirde TAK düzeylerinde artışa neden olduğunu göstermiştir. MKH'lerin, nöronal oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozu inhibe ederek sinir fonksiyonunu koruduğunu ve aksonal rejenerasyon ile sıçanlarda periferik nöropatiyi iyileştirdiğini bildirmiştir (11). Ayrıca kök hücrelerin antioksidan özellik gösterdikleri hem invitro (36, 37) ve hem de invivo çalışmalarda gösterilmiştir (38, 39). Bu veriler doğrultusunda, MKH'lerin travmatik omurilik yaralanması (39) ve amyotrofik lateral skleroz modellerinde antioksidan savunma sistemini aktive ettiği belirlenmiştir (40). Korteks hasarından sonra artan oksidatif stresin MKH tedavisi ile azaldığını rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (15,16).

Egzersiz ve MKH uygulamasının oksidatif stres üzerindeki ayrıntılı mekanizmalarını ve sinir hücre yenilenmesindeki etkilerini görmek daha uzun yıllar alacaktır. Sinir hasarı sonrası egzersiz uygulaması siyatik sinir kesisine bağlı oluşan immün yanıtın ve oksidatif stresin artmasına neden olabilir. Ancak uygun bir egzersiz modeli ile birlikte MKH uygulaması siyatik sinir hasarı sonrasında oksidatif stres düzeylerini azaltarak sinir hücrelerinin iyileşmesinde olumlu etkiler gösterebilir.

Sinir hasarı sonrasında egzersiz ve MKH uygulamasının GSH, NOx ve MDA düzeylerine etkilerinin araştırılması, oksidatif stres parametrelerinin sinir hücre yenilenmesindeki etkilerini ve mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Ayrıca NOx düzeylerinde görülen değişimin hangi tip nitrik oksit sentaz (NOS) dan kaynaklandığının aydınlatılması da faydalı olacaktır. NOx düzeyleri, NOS ailesinin endotelial (eNOS), indüklenebilir (iNOS) ve nöronal (nNOS) izoformları tarafından sentezlenir. Bu sebeple NOS hem oksidan hem antioksidan, hem inflamatuvar hem antiinflamatuvar etkiler göstermektedir.

SONUÇ

Çalışmamız sonuçlarına göre siyatik sinir hasarı plazmada oksidatif stresin artmasına neden oldu. Siyatik sinir hasarı sonrası sadece egzersiz uygulaması yapan grup ile egzersiz+MKH uygulaması yapan grubun plazma MDA, GSH ve NOx düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmedi.

Nöropati tedavisinde farklı dozlarda MKH uygulamaları ve farklı egzersiz modellerinin plazma oksidatif stres düzeylerine olan etkisinin aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Zhang J, Zhang Y, Chen L, Rao Z, Sun Y. Ulinastatin Promotes Regeneration of Peripheral Nerves After Sciatic Nerve Injury by Targeting let-7 microRNAs and Enhancing NGF Expression. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2695-705.
- Akpınar ÇK, Çalık M, Aytaç E. Isolated Peripheral Nerve Neuropathy Associated With A Single Trauma: Report of Two Cases. *Kocatepe Medical Journal.* 2018;19:145-8.
- Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bio Essays.* 2004;26:533-42.
- Komirishetty P, Areti A, Yerra VG, Ruby PK, Sharma SS, Gogoi R et al. PARP inhibition attenuates neuroinflammation and oxidative stress in chronic constriction injury induced peripheral neuropathy. *Life Sciences.* 2016;150:50-60.
- Salvemini D, Little JW, Doyle T, Neumann WL. (). Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):951-66.
- Ta LE, Schmelzer JD, Bieber AJ, Loprinzi CL, Sieck GC, Brederson JD et al. A novel and selective poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor ameliorates chemotherapy-induced painful neuropathy. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e54161.
- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-12.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest.* 2015;6(3):331-6.
- Aksoy Y. The Role of Glutathione in Antioxidant Mechanism. *T Klin J Med Sci.* 2002;22.
- Senoglu M, Nacitarhan V, Kurutas EB, Senoglu N, Altun I, Atli Y et al. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2009;4:22.
- Al-Massri KF, Ahmed LA, El-Abhar HS. Mesenchymal stem cells therapy enhances the efficacy of pregabalin and prevents its motor impairment in paclitaxel-induced neuropathy in rats: Role of Notch1 receptor and JAK/STAT signaling pathway. *Behavioural Brain Research.* 2019;360:303-11.
- Serarslan Y, Bal R, Altug ME, Konaş T, Keleş ON, Unal D et al. Effects of trimetazidine on crush injury of the sciatic nerve in rats: A biochemical and stereological study. *Brain Research.* 2009;1247:11-20.
- Liu G, Cheng Y, Guo S, Feng Y, Li O, Jia H et al. Transplantation of adipose-derived stem cells for peripheral nerve repair. *International Journal Of Molecular Medicine.* 2011;28:565-72.
- Al-Massri KF, Ahmed LA, El-Abhar HS. Mesenchymal stem cells in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A new challenging approach that requires further investigations. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020;14:108-22.
-
- Calió ML, Marinho DS, Ko GM, Ribeiro RR, Carbonel AF, Oyama LM, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells decreases oxidative stress, apoptosis, and hippocampal damage in brain of a spontaneous stroke model. *Free Radic Biol Med.* 2014;70:141-54.
- Orczykowski ME, Calderazzo SM, Shobin E, Pessina MA, Oblak AL, Finklestein SP et al. Cell based therapy reduces secondary damage and increases extent of microglial activation following cortical injury. *Brain Research.* 2019;1717:147-59.
- Udina E, Puigdemasa A, Navarro X. Passive And Active Exercise Improve Regeneration Andmuscle Reinnervation After Peripheral Nerve Injuryin The Rat. *Muscle & Nerve.* 2011;43:500-9.
- Kim KH, Hwangbo G, Kim SG. The effect of weight-bearing exercise and non-weight-bearing exercise on gait in rats with sciatic nerve crush injury. *J. Phys. Ther. Sci.* 2015;27:1177-9.
- Balık O. Periferik Sinir Onarımlarında Ters Uç- Yan Sinir Greftlerinin Uç-Uca Sinir Greftleri ile Karşılaştırılması. *Dokuz Eylül Üniv. Tıp F. Plastik Cerrahi Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Abd. Uzmanlık Tezi.* 2008;26-7.
- Çelebi MT. Ratlarda Siyatik Sinir Onarımlarında Düşük Doz Radyasyon ve VGEF' nin Etkileri. *Pamukkale Üniv. Tıp Fak. Plastik Cerrahi Abd. Uzmanlık Tezi.* 2013;1-84.
- Ayverdi T. Mezenkimal Kök Hücre ve egzersizin serum immünglobulin düzeylerine etkisi. *Erciyes Üniversitesi. Kök Hücre Bilimleri Abd. Yüksek Lisans Tezi. Kayseri.* 2017;1-89.
- Fernandes T, Nakamura JS, Magalhães FC, Roque FR, Lavini RC, Schettert IT et al. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension. *J Hypertens.* 2012;30(11):2133-43.
- American Psychological Association. Exercise protocols using rats and mice. Chapter 3. *Resource Book for the Design Animal Exercise Protocols.* 2007;(2):53-6.
- Fafian LJ, Fernández PP, Fuentes I, De Toro J, Oreiro N, Sangiao Alvarellos S et al. Influence of age on rat bone-marrow mesenchymal stem cells potential. *Sci Rep.* 2015;5:16765.
- Kestane S. Diyabetik sıçanlarda diyabet ve tamoxifen retinopatisi üzerine mezenkimal kök hücre uygulamalarının etkisi. *Erciyes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Fizyoloji Abd.* 2020;1-278.
- Kurtel H, Granger DM, Tso P, Grisham MB. Vulnerability of intestinal interstitial fluid to oxidant stress. *Am J Physiol.* 1992;263:573-8.
- Nakamura YK, Omaye ST. Age-related changes of serum lipoprotein oxidation in rats. *Life Sci.* 2004;74:1265-75.
- Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry.* 2001;5:62-71.
- Uslusoy F, Naziroglu M, Övey IS, Sonmez TT. Hypericum perforatum L. supplementation protects sciatic nerve injury-induced apoptotic, inflammatory and oxidative damage to muscle, blood and brain in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2019;71:83-92.
- Yang CC, Wang J, Chen SC, Jan YM, Hsieh YL. Enhanced functional recovery from sciatic nerve crush injury through a combined treatment of cold-water swimming and mesenchymal stem cell transplantation. *Neurological Research.* 2015;37:816-26.
- Akil M. Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Oxidative Stress Caused by the Exhaustion Exercise on Endotelial Damage. *Arch Ital Biol.* 2020;158(2):37-44.
- Ramos D, Martins EG, Viana-Gomes D, Casimiro-Lopes G, Salerno VP. Biomarkers of oxidative stress and tissue damage released by muscle and liver after a single bout of swimming exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(5):507-11.
- Belviranlı M, Okudan N. Effect of Coenzyme Q10 Alone and in Combination with Exercise Training on Oxidative Stress Biomarkers in Rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 2018;88(3-4):126-36.
- Silveira EM, Rodrigues MF, Krause MS, Vianna DR, Almeida BS, Rossato JS et al. Acute exercise stimulates macrophage function: possible role of NF-kappaB pathways. *Cell Biochem Funct.* 2007;25(1):63-73.
- Stanojevic D, Jakovljevic V, Barudic N, Zivkovic V, Srejovic I, Parezanovic Ilic K, et al. Overtraining Does Not Induce Oxidative Stress and Inflammation in Blood and Heart of Rats. *Physiol. Res.* 65:81-90;2016.
- Whone AL, KempK, Sun M, Wilkins A, Scolding NJ. Human bone marrow mesenchymal stem cells protect AL-MASSRI ET AL. 121 catecholaminergic and serotonergic neuronal perikarya and transporter function from oxidative stress by the secretion of glial-derived neurotrophic factor. *Brain Res.* 2012;1431:86-96.
- Yalvaç ME, Yarat A, Mercan D, Rizvanov AA, Palotás A, Şahin, F. Characterization of the secretome of human tooth germ stem cells (hTGSCs) reveals neuro-protection by fine-tuning micro- environment. *Brain Behav Immun.* 2013;32:122-30.
- Li J, Li D, Liu X, Tang S, Wei F. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce systemic inflammation and attenuate LPS-induced acute lung injury in rats. *J Inflamm (Lond).* 2012;9(1):33.
- Lin WP, Chen XW, Zhang LQ, Wu CY, Huang ZD, Lin JH. Effect of neuroglobin genetically modified bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on spinal cord injury in rabbits. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e63444.
- Uccelli A, Milanese M, Principato MC, Morando S, Bonifacino T, Vergani L et al. Intravenous mesenchymal stem cells improve survival and motor function in experimental amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Med.* 2012;18(1):794-804.