

# Black Sea Journal of Health Science





**BLACK SEA JOURNAL OF HEALTH SCIENCE  
(BSJ HEALTH SCI)**



Black Sea Journal of Health Science (BSJ Health Sci) is double-blind peer-reviewed, open-access international journal published electronically 3 times in a year since January 2018. BSJ Health Sci publishes, in English and Turkish full-length original research articles, innovative papers, reviews, mini-reviews, conference papers, case report, rapid communications or technical note by the scientists on technical and clinical studies related to all health sciences.

ISSN: 2619-9041

Phone: +90 362 408 25 15

Fax: +90 362 408 25 15

Email: [bsjhealthsci@blackseapublishers.com](mailto:bsjhealthsci@blackseapublishers.com)

Web site: <http://dergipark.gov.tr/bshealthscience>

Sort of Publication: Periodically 3 times (January, May and September) in a year

Publication Date and Place: September 01, 2020 - Samsun, TURKEY

Publishing Kind: Electronically

**OWNER**

Assoc. Prof. Uğur ŞEN

Cem TIRINK

**DIRECTOR IN CHARGE**

Prof. Dr. Hasan ÖNDER

## **EDITOR BOARDS**

### **EDITOR IN CHIEF**

Prof. Dr. Hasan ÖNDER

Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Uğur ŞEN

Ondokuz Mayıs University, TURKEY

### **SECTION EDITORS**

Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ, Kırsehir Ahi Evran University, TURKEY

Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ, Kırsehir Ahi Evran University, TURKEY

Prof. Dr. Mustafa KURT, Kırsehir Ahi Evran University, TURKEY

Prof. Dr. Oğuz UZUN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Prof. Dr. Ömer UÇAR, Mugla Sitki Kocman University, TURKEY

Prof. Dr. Soner ÇANKAYA, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Akın TEKCAN, Amasya University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Alev AKSOY Süleyman Demirel University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Ayça Tuba ULUSOY YAMAK Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Ayşe Feyda NURSAL, Hitit University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Davut GÜVEN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Diler YILMAZ, Bandirma Onyedi Eylül University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ, Adiyaman University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Fikret GEVREK, Tokat Gaziosmanpasa University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Gökçe DEMİR, Kırsehir Ahi Evran University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Kaya MEMİŞOĞLU, Kocaeli University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Onur ÖZTÜRK, Samsun Education and Research Hospital, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Roswanira Binti AB WAHAB University of Technology, MALAYSIA

Assoc. Prof. Dr. Serbüent YİĞİT, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Sultan ALAN, Cukurova University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Yakup BOSTANCI, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Zuhale GÜNDOĞDU, Kocaeli University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Bora BİLAL, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Ercan TURAL, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Güneş BOLATLI, Siirt University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. İbrahim GÖREN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Kağan KARABULUT, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Nagihan BİLAL, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Serkan Yaşar ÇELİK, Mugla Sitki Kocman University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Soner ÇAKMAK, Cukurova University, TURKEY

Dr. Fatima K. SEREBRYANAYA, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, RUSSIA

Dr. Funda KURT, Ankara Government Hospital, TURKEY

Dr. Venkatesh HANGE, Kanti Devi Dental College and Hospital, INDIA

---

\* The ranking is arranged alphabetically within the academic title

**STATISTIC EDITOR**

Assoc. Prof. Dr. Taner TUNÇ, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

**ENGLISH EDITOR**

Asst. Prof. Dr. Sezen Ocak YETISGIN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

**TURKISH EDITOR**

Prof. Dr. Serkan ŞEN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

**REVIEWERS OF THE ISSUE\***

Prof. Dr. Tahir Şevval EREN, İstanbul Medeniyet University, TURKEY

Prof. Dr. Marija JEVTIC, Novi Sad University, SERBIA

Prof. Dr. Murat ÜNAL, Sivas Cumhuriyet University, TURKEY

Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ, Gazi University, TURKEY

Prof. Dr. Can SEVİNÇ, Dokuz Eylül University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Alev AKSOY, Süleyman Demirel University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Bahri Devrim ÖZCAN, Çukurova University, TURKEY

Assist. Prof. Dr. Neslihan ÖZDEMİR, Ahi Evran University, TURKEY

Assist. Prof. Dr. Sevilay ÖZMEN, Atatürk University, TURKEY

Assist. Prof. Dr. Pınar TOSUN TAŞAR, Atatürk University, TURKEY

Assist. Prof. Dr. Eda GÜLBETEKİN, Iğdır University, TURKEY

Dr. Ayşegül YURT, Iğdır University, TURKEY

Dr. Burcu BAYYURT, Sivas Cumhuriyet University, TURKEY

Dr. Şefika SELVİ, Çarşamba Government Hospital, TURKEY

Dr. Vincy PRINCE, Shardha University, INDIA


Dr. Sharoo FENADZ, St. Joseph's College of Pharmacy, INDIA

---

\* The ranking is arranged alphabetically within the academic title

Table of Contents

Research Articles

**1. ASSESSMENT OF THE ANTIMICROBIAL EFFECTIVENESS OF HYPERICUM PERFORATUM L. AND SECONDARY METABOLITES AGAINST PATHOGENIC ORAL BACTERIA** 

(*Hypericum Perforatum l. ve sekonder metabolitlerinin patojenik oral bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirilmesi*)

*Feride BALLI, Ayça Tuba ULUSOY YAMAK*.....51-62

**2. A NEW METHOD TO PREVENT RECURRENCE IN MORGAGNI HERNIA SURGERY** 

(*Morgagni Hernisi cerrahisinde nüksü engellemede yeni bir yöntem*)

*Hıdır ESME*.....63-66

**3. TOLL-LIKE RECEPTOR 7 AND 9 GENE POLYMORPHISM IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS** 

(*Sistemik lupus eritomatozus hastalarında toll like reseptör 7 ve 9 gen polimorfizmleri*)

*Özge TİMUR, Ulus Salih AKARCA*.....67-72

**4. FEATURES OF GRADUATE THESIS CONDUCTED IN MIDWIFERY AREA IN TURKEY: A DESCRIPTIVE STUDY** 

(*Türkiye’de ebelik alanında yapılan lisansüstü tezlerin özellikleri: tanımlayıcı bir çalışma*)

*Deniz AKYILDIZ, Zekiye KARAÇAM*.....73-81

**5. EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC LOCKDOWN ON MENTAL HEALTH AND ITS CORRELATION WITH PHYSICAL HEALTH AMONG HEALTHY WORKING ADULTS: A QUANTITATIVE STUDY** 

(*Covid-19 pandemisinin ruh sağlığına etkisi ve sağlıklı çalışan yetişkinler arasında fiziksel sağlıkla ilişkisi: Kantitatif bir çalışma*)

*Janula RAJU, Raju ASIRVATHAM, Chithra RA*.....82-87

Review Articles

**6. PUBLIC HEALTH ISSUES OF GLOBAL POPULATION AGEING** 

(*Küresel nüfus yaşlanmasının halk sağlığındaki sorunları*)

*Dejan ŽIVANOVIĆ, Jovan JAVORAC, Svetlana STOJKOV, Nataša ČAMPRAG SZABO*.....88-93

**7. DEVELOPMENT OF SARS-COV-2** 

(*Sars-cov-2'nin gelişimi*)

*Laleh BAHRİKAREHMI, Amirreza FALLAH, Serbülent Yiğit*.....94-101



Araştırma Makalesi (Research Article)

Cilt 3 - Sayı 3: 51-62 / Eylül 2020  
(Volume 3 - Issue 3: 51-62 / September 2020)

# ***HYPERICUM PERFORATUM* L. VE SEKONDER METABOLİTLERİNİN PATOJENİK ORAL BAKTERİLERE KARŞI ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Feride BALLI<sup>1</sup>, Ayça Tuba ULUSOY YAMAK<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Zonguldak Ağız Diş Sağlığı Merkezi, 67020, Zonguldak, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, 55270, Samsun, Türkiye

**Gönderi:** 01 Haziran 2020; **Kabul:** 20 Haziran 2020; **Yayınlanma:** 01 Eylül 2020

**(Received:** June 01, 2020; **Accepted:** June 20, 2020; **Published:** September 01, 2020)

## Özet

Bu çalışmanın amacı, *Hypericum perforatum* L.'nin ve içindeki sekonder metabolitlerin, diş çürüğü ve periodontal hastalıklardan sorumlu mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etkisini araştırarak, bu bitkinin ve sekonder metabolitlerinin insan gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksitelerini *in vitro* olarak incelemektir. Çalışmamızda *Hypericum perforatum* L. bitki ekstratı ve 6 ayrı sekonder metabolit (hyperforin, hypericin, hyperoside, quercetin, quercitrin, rutin) kullanıldı. Bu ürünlerin patojenik oral mikroorganizmalara (*S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. sobrinus*, *L. acidophilus*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *C. Albicans*) karşı antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon yöntemi ile incelenirken, MIC ve MBC değerleri de belirlendi. Tüm test materyallerinin oral dokular üzerine sitotoksitesi, insan gingival fibroblast hücreleri kullanılarak MTT analizi ile değerlendirildi. *Hypericum perforatum* L. ekstratı ve sekonder metabolitlerinin çalışmamızda test edilen tüm oral patojenlere etkisi istatistiksel olarak CHX'den düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, periodontal hastalıkla ilişkili gram-negatif mikroorganizmalara ve *C. albicans*'a karşı CHX'ne yakın değerlerde inhibisyon zonu oluşturduğu görülen quercitrin'in, gingival fibroblast hücreleri üzerine CHX gibi şiddetli sitotoksite göstermediği tespit edilmiştir. Bu çalışmada, bitki ekstratlarının saf bileşimler olmaması nedeniyle bu yönde yapılacak çalışmaların sadece bitkileri değil sekonder metabolitleri de incelemesi, yüksek antimikrobiyal etkinliğe sahip, düşük sitotoksik etkili yeni antimikrobiyal ve antifungal bitki ekstratları ve sekonder metabolitlerin bulunmasını mümkün kılacağı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Diş çürüğü, Doğal antimikrobiyal ajanlar, Hiperforin, *Hypericum Peroratum* L., Hiperosid, Kuersetin

## **Assessment of the Antimicrobial Effectiveness of *Hypericum Perforatum* L. and Secondary Metabolites against Pathogenic Oral Bacteria**


**Abstract:** The purpose of this study was to investigate the antimicrobial effect of *Hypericum perforatum* L. and secondary metabolites on microorganisms responsible for dental caries and periodontal disease and to investigate their cytotoxic effect on human gingival fibroblast cell *in vitro*. *Hypericum perforatum* L. plant extract and 6 different


secondary metabolites (hyperforin, hypericin, hyperoside, quercetin, quercitrin, rutin) were used. Disk diffusion assay was performed to analyze the antimicrobial activities of these materials against the pathogenic oral microorganisms (*S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. sobrinus*, *L. acidophilus*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *C. albicans*) and MIC and MBC values were also determined. Cytotoxicity all test materials was investigated by MTT assay using human gingival fibroblast cells. According to antimicrobial analysis, the inhibitory effect of all test materials were found to be statistically lower than chlorhexidine. However, the quercitrin which was seen to create an inhibition zone against periodontal disease-associated gram-negative microorganisms and *C. albicans*, did not show severe cytotoxicity as chlorhexidine on gingival fibroblast cells. In this study, plant extracts due to lack of pure compounds, it was concluded that studies must examine not only plant, are also secondary metabolites. In this way, it will be possible to find new antimicrobial and antifungal plant extracts and secondary metabolites, have high antimicrobial activity and low cytotoxic effective.

**Keywords:** Dental caries, Natural antimicrobial products, Hyperforin, Hypericum perforatum L., Hyperoside, Quercitrin,

**\*Corresponding author:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, 55270, Samsun, Türkiye

**E mail:** aycaulusoy@yahoo.com (A.T. ULUSOY YAMAK)

Feride BALLI  <https://orcid.org/0000-0003-4976-4805>

Ayça Tuba ULUSOY YAMAK  <https://orcid.org/0000-0003-3733-2781>

**Cite as:** Ballı F, Ulusoy Yamak AT. 2020. Assessment of the antimicrobial effectiveness of *hypericum perforatum* L. and secondary metabolites against pathogenic oral bacteria. *BSJ Health Sci*, 3(3): 51-62.

### 1. Giriş

Diş çürüğü ve dişeti hastalıkları, insanların büyük bir kısmını cinsiyet, yaş, etnik köken gözetmeksizin etkileyen ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen enfeksiyöz hastalıklardır (Burt, 1998). Bu hastalıkların primer etiyolojik faktörü, mikrobiyal dental plak içerisinde bulunan mikroorganizmalardır (Wilson ve Ashley, 1990). *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* gibi gram-pozitif asidojenik ve asidofilik özellikteki mikroorganizmalar, diş çürüğünün oluşumundan sorumlu iken, laktobasiller dentin dokusunun yıkımından yani var olan çürük lezyonun ilerlemesinden sorumlu bulunmuştur (Fitzgerald ve ark., 1980). *Candida albicans* ise ağız florasyndan izole edilebilen ve ağız mukozasına tutunabilen en yaygın mantar türüdür ve dentin dokusunda yüksek oranda yerleşim göstererek, özellikle çocuklarda/adelosanlarda diş çürüğünün patogeneğinde aktif rol oynamaktadır (Klinke ve ark., 2011). *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ise periodontal hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynayan virülans yüksek mikroorganizmalardır (Newman ve ark., 2007). Tüm bu mikroorganizmaların yaşaması için elverişli olan mikrobiyal dental plağın ağız içerisindeki sert ve yumuşak doku üzerinden uzaklaştırılması ile diş çürüğü ve dişeti hastalıklarının engellenebileceği bilinmektedir (Mc Donald ve ark., 2004). Ancak çocukların diş fırçalama ve diş ipi kullanımı ile mekanik temizliği yeterince etkin yapamamaları ve aynı zamanda mekanik temizliğin tek başına mikrobiyal dental plağı uzaklaştırmada yeterli olmaması mekanik temizlik ile birlikte kimyasal temizliğin gerekliliğini ortaya koymaktadır (Loveren ve ark., 2000). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, mekanik plak kontrolüne ek olarak florürün ve antimikrobiyal kemoteröpatiklerin kullanımının, bu hastalıklara karşı korunmada etkiyi arttırdığı gösterilmektedir (Davies ve ark., 2003). Ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde antimikrobiyal etkili

maddelerin bilinçsizce kullanımı nedeniyle bu maddelere karşı direnç gösteren oral mikroorganizmaların artması ve kullanılan antimikrobiyal etkili ajanların dişleriboyama, ağız kuruluğu, ülseratif gingivitis, doku irritasyonu, oral kanserler gibi yan etkilere sahip olmaları nedeniyle (Silverman ve Wider, 2006; Addy, 2008; Lemos-Junior ve Villoria, 2008), bitkilerden elde edilen doğal antimikrobiyal bileşiklerin geliştirilmesine yönelik çalışmalara hız kazandırmıştır (Katsura ve ark., 2001; Botelho ve ark., 2007; Thaweboon ve Thaweboon, 2009; Sereviratne ve ark., 2011).

Halk arasında "sarı kantaron" olarak da bilinen *Hypericum perforatum* L. (*St. John's Wort*), Türkiye ve Avrupa'da yaygın olarak yetişen, antitümör, antiviral, antidepresan, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve analjezik etkilere sahip olduğu bilinen, yabani bir bitkidir (; Reichling ve ark., 2001). Rusya'da, değişik isimler altında ticari antibiyotik preparatı bulunan *Hypericum perforatum* L.'nin, antimikrobiyal etkinliği ile ilgili yapılan pek çok çalışmada bu bitkinin çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalar üzerine bakteriyostatik ve bakterisid etkinliği gösterilmiştir (Avato ve ark., 2004; Milosevic ve ark., 2007; Sadiq ve ark., 2010).

Literatür incelendiğinde *Hypericum perforatum* L.'nin ağız içerisindeki patojenlere karşı antimikrobiyal etkinliği ile ilgili az sayıda bilimsel çalışma olduğu görülmüştür. Sardella ve ark. (2008), yanan ağız sendromu bulunan bireylerde *Hypericum perforatum* L. ekstratının etkinliğini değerlendirmiş, *Hypericum perforatum* L. ekstratını içeren 300 mg'lık kapsülün (hypericin-% 0,31, hyperforin-% 3,0) 12 haftalık süre boyunca kullanılması semptomların görüldüğü bölge sayısını azalttığını bildirmişlerdir. Paterniti ve ark. (2010), deneysel olarak dişeti hastalığı oluşturulmuş ratlar üzerinde *Hypericum perforatum* L. ekstratının etkilerini değerlendirmişler, ligatür bağlanması sonucunda meydana gelen gingivomukozal doku yaralanmasının ve alveolar kemik kaybının derecesini

azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca gingivomukoza dokuya göç eden polimorfonükleer hücrelerin ve proinflamatuvar sitokinlerden IL-1β'nin sayısını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiğini açıklamışlardır. Bu bulgular doğrultusunda enflamatuvar bir hatalık olan periodontal hastalığın tedavisinde *Hypericum perforatum L.* ekstratının uygulanabileceği sonucuna varmışlardır. Lüthi ve ark. (2009), karyojenik bakterilerden *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus*'a karşı *Hypericum perforatum L.*'nin bir sekonder metaboliti olan hypericin'in fotodinamik antibakteriyel etkisini araştırmışlar, 0,625µg/ml'den 10µg/ml'e kadar değişen konsantrasyonlarda hypericin'in test edildiği çalışmada 2,5µg/ml hypericin'in *Streptococcus sobrinus*'a antimikrobiyal etkinliği olduğunu göstermişlerdir. Süntar ve ark. (2015), *Hypericum perforatum L.*'nin farklı ekstraksiyonlarının (etanol, n-heksan, kloroform, etil asetat, n-butanol ve su ekstraktları) *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *Lactobacillus plantarum* ve *Enterococcus faecalis* üzerine antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişler. Su ekstratının *S. mutans* (MIC:32µg/ml) ve *E. faecalis*'e (MIC:16µg/ml) kıyasla *S. sobrinus* ve *L. plantarum* (MIC:8µg/ml)'abkarşı daha güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Diğer ekstratların ise *S.sobrinus*'a daha yüksek konsantrasyonda (MIC:16 µg/ml) etki ettiğini göstermişlerdir.

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı, *Hypericum perforatum L.* bitki ekstratının ve içeriğindeki antimikrobiyal etkisi olduğu bildirilen sekonder metabolitlerin (hyperisin, hyperoside, hyperforin, quercetin, quercitrin, rutin) oral florada bulunan çürük ve periodontal hastalık oluşumundan sorumlu mikroorganizmalara [*S. mutans* (ATCC 35668), *S. mitis* (ATCC 903), *S. sanguinis* (ATCC 10556), *S. salivarius* (ATCC 13419), *S. sobrinus* (ATCC 33478), *L. acidophilus* (ATCC 9224), *Porphyromonas gingivalis* (ATCC 33277), *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (ATCC 43718) karşı antimikrobiyal ve *Candida albicans* (ATCC 14053)'a karşı antifungal aktivitesi ve aynı zamanda insan gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkilerinin incelenmesidir.

## 2. Materyal ve Metot

Bu araştırma *Hypericum perforatum L.* (Sarı kantaron) bitkisinin antimikrobiyal analizi ve sitotoksisite analizi olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. *Hypericum perforatum L.* ekstratı ve içerisinde bulunan altı ayrı sekonder metabolitin patojen oral mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkisinin değerlendirilmesinin amaçlandığı antimikrobiyal duyarlılık testleri, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Bitki ekstratının ve sekonder metabolitlerin insan gingival fibroblastlar üzerine toksik etkisinin değerlendirilmesinin amaçlandığı sitotoksisite analizi AntiMikrop Test Laboratuvarı (Trabzon Teknoloji Geliştirme Bölgesi, Trabzon)'nda gerçekleştirildi.

### 2.1. Mikroorganizmalar ve Kültivasyonu

Çalışmamızda toplam 6 adet gram-pozitif bakteri, 2 adet gram-negatif bakteri ve 1 adet mantar türü kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan gram pozitif bakteriler;

- *Streptococcus mutans* (ATCC 25175)
- *Streptococcus mitis* (ATCC 903)
- *Streptococcus sanguinis* (ATCC 10556)
- *Streptococcus salivarius* (ATCC 13419)
- *Streptococcus sobrinus* (ATCC 33478)
- *Lactobacillus acidophilus* (ATCC 9224)

Çalışmada kullanılan gram negatif bakteriler;

- *Porphyromonas gingivalis* (ATCC 33277)
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (ATCC 43718)

Çalışmada kullanılan mantar türü;

- *Candida albicans* (ATCC 10231)

Çalışmada kullanılan mantar türü ve bakteriler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı kültür koleksiyonundan elde edilmiştir. Stok bakteri suşlarının aktivasyonu için, koyun kanlı agar (HBA) (BD BBL, USA) ve Sabouraud Dextrose Agar (SDA) (Oxoid, England) besiyerlerinde ekimler yapılmıştır. Gram-pozitif bakteriyel suşlar 35 °C 'de 24 saat süre ile inkübe edilirken, gram- negatif bakteriyel suşlar %5 CO<sub>2</sub>, %10 H<sub>2</sub> ve %85 N<sub>2</sub> gaz karışımı içeren poşet içerisinde (BD, USA), anaerobik ortamda 37 °C'de 48-72 saat süre ile inkübe edilmiştir. Mantarların kültürasyonu, SDA içerisinde 37 °C'de 24 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Diğer mikroorganizmalardan farklı olarak *P. gingivalis*'in kültürasyonunda 5 µg/ml hemin ve 1 µg/ml vitamin K içeren Trypticase soy broth (TSB) kullanılmıştır. Saf üreme fazındaki mikroorganizma kültürleri, steril fosfat tamponlu salin solüsyonu (Oxoid, England) içerisine alınarak 0.5 McFarland (1x10<sup>6</sup> hücre/ml) bulanıklığında süspansiyon hazırlanmıştır.

### 2.2. *Hypericum perforatum L.* Bitkisinin Sekonder Bileşenleri

*Hypericum perforatum L.* etanol ekstratı ve içerisinde bulunan 6 ayrı sekonder bileşik Sigma-Aldrich (Sigma-Aldrich Co. LLC., Steinheim, Germany)'ten satın alınmıştır (Tablo 1). Katı halde bulunan *Hypericum perforatum L.*, hypericin ve hyperforin üreticilerin tavsiyelerine göre Dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözdürülerek kullanıldı.

### 2.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

#### 2.3.1. MIC ve MBC testi

Tüm test materyallerinin ve kontrol olarak kullanılan CHX'in, bakterilerin üremelerini engelleyecek en düşük konsantrasyon olan minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ve bakterileri öldürmek için gerekli olan en düşük konsantrasyon olan minimum bakterisid konsantrasyon (MBC) değerleri, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), M100-S17 (2007) yönergesine uygun olarak belirlendi. Test materyallerinin MIC değerlerini belirlemek amacıyla; öncelikle katı besi yerinde üretilen



bakterilerden 0,5 McFarland bulanıklığında,  $1 \times 10^6$  konsantrasyonda bakteri süspansiyonları hazırlandı. Hazırlanan bakteri süspansiyonları, Katyon ilaveli Müller Hinton Broth<sup>1</sup> (%5 Koyun kanlı<sup>2</sup>) besi yeri ile 1/10 oranında dilüe edildi. *C. albicans* için MOPS (3-[N-

morpholino]propane-sulfonic acid, 3-morpholinopropanesulfonic acid) (Amresco, USA) ile tamponlanmış RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute Media) (Sigma-Aldrich, Germany) besi yeri kullanıldı ve aynı oranda (1/10) dilüe edildi.

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan *Hypericum perforatum* L. ekstratı ve içerisinde bulunan sekonder bileşikler

Test materyalleri	Materyallerin başlangıç konsantrasyonları (mg/ml)	
<i>Hypericum perforatum</i> L. ekstratı	SIGMA-1607506	50
Hypericin	SIGMA-56690	2.5
Hyperforin	SIGMA-H1792	1
Hyperoside	SIGMA- 00180585	5
Quercetin	SIGMA-Q4951	50
Quercitrin	SIGMA-Q3001	50
Rutin	SIGMA-84082	50
Klorheksidin	FGM Dental Products	%2 w/v

Hazırlanan mikroorganizma+besiyeri içeren bu süspansiyonlardan 100 µl, 96 kuyucuklu U tabanlı pleytlerin her kuyucuğuna yerleştirildi. Ardından ilk kuyucuklara 100µl test edilecek maddeler (*Hypericum perforatum* L. ekstratı (50mg/ml), Hypericin (2.5mg/ml), Hyperforin (1mg/ml), Hyperoside (5mg/ml), Quercetin (50mg/ml), Quercitrin (50mg/ml),

Rutin (50mg/ml), Klorheksidin glukonat (%2)(CHX) eklendi. Test materyallerinin DMSO ile dilüe edilerek hazırlanan %50, %25, %12,5, %6,25, %3,1, %1,56, %0,78 konsantrasyonları sırası ile bir alt kuyucuğa eklendi (Test materyallerinin 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, konsantrasyonları test edilmiş oldu) (Tablo 2).

**Tablo 2.** 96 kuyucuklu pleyte eklenen dilüe edilmiş madde konsantrasyonları

	Madde konsantrasyonları (mg/ml)								
	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
<i>Hypericum perforatum</i> L.	50	25	12.5	6.25	3.125	1.5625	0.7812	0.3906	0.195
Hypericin	2.5	1.25	0.625	0.312	0.156	0.078	0.039	0.019	0.009
Hyperforin	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	0.0312	0.0156	0.0078	0.0039
Hyperoside	5	2.5	1.25	0.625	0.3125	0.1562	0.0781	0.0390	0.0195
Quercetin	50	25	12.5	6.25	3.125	1.5625	0.7812	0.3906	0.195
Quercitrin	50	25	12.5	6.25	3.125	1.5625	0.7812	0.3906	0.1953
Rutin	50	25	12.5	6.25	3.125	1.5625	0.7812	0.3906	0.1953
Klorheksidin	%2	%1	0.5	0.25	0.125	0.0625	0.0312	0.0156	0.0078

Daha sonra tüm kuyucuklara 10 µl mikroorganizma süspansiyonu (1/10 oranında dilüe edilmiş) ilave edildi (Şekil 1). 96 kuyucuklu pleyt'in son iki sırasındaki mikroorganizma-besiyeri süspansiyonları kontrol olarak kullanıldı ve herhangi bir etken madde ilave edilmedi. Ardından 96 kuyucuklu pleyt, 37°C'lik etüvde 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası mikroorganizma üremesinin inhibe edildiği en düşük konsantrasyon, test edilen maddelerin MIC değerleri olarak kaydedildi.

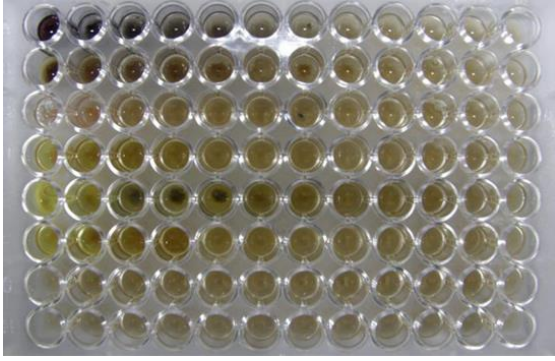
Test materyallerinin MBC değerlerini belirlemek amacıyla; test materyallerinin 96 kuyucuklu pleytte belirlenen MIC değerleri hangi kuyucuğa denk geliyorsa, o kuyucuğa kadar olan kuyucuklardan 10'ar µl alınıp HBA ve SDA besi yerleri üzerine pasajlar yapıldı ve 37°C'lik etüvde 18-24 saat süre ile inkübe edildi. Koloni oluşumunun tespit edilmediği en düşük madde

konsantrasyonu, test materyalinin MBC değeri olarak belirlendi.

### 2.3.2. Disk Difüzyon Analizi

Patojen oral mikroorganizmaların *Hypericum perforatum* L. ekstratı ve içerisinde bulunan sekonder metabolitlere karşı antimikrobiyal duyarlılıklarını test etmek amacıyla disk difüzyon yöntemi kullanıldı.

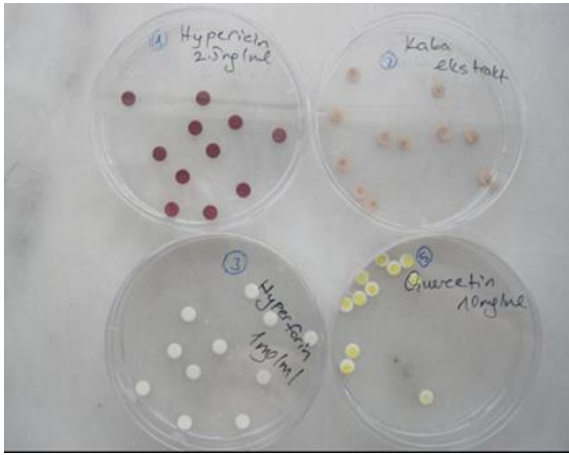
Disk difüzyon analizi için HBA ve SDA besi yerleri sterilize edilerek (121°C, 15 dk Otoklav) 45-50°C'ye kadar soğutuldu. Ardından 9,0 cm çapındaki steril petri kutularına 20'er ml dağıtıldı ve besiyerlerinin petri kutuları içerisinde dağılımları sağlandı. Besiyerleri katılaştıktan sonra inkübatör içerisinde bir gece kontaminasyon testine tabi tutuldu (37°C).



**Şekil 1.** 96 kuyucuklu plate'in inhibisyon öncesi görüntüsü.

McFarland 0,5 standardına göre  $1 \times 10^6$  konsantrasyonda ayarlanmış her bir mikroorganizma süspansiyonunun ekimi, HBA (bakteriyal suşlar için) ve SDA (maya suşu için) besiyerleri üzerine cam bağıet ile homojen bir şekilde yayılarak yapıldı. Bir bakteri için 3 plak kullanıldı.

6 mm çapındaki steril diskler (Oxoid, England), boş steril petriye konuldu ve test materyallerinden 20'şer µl (Hypericum perforatum L. ekstratı (50mg/ml), Hypericin (2,5mg/ml), Hyperforin (1mg/ml), Hyperoside (5mg/ml), Quercetin (50mg/ml), Quercitrin (50mg/ml), Rutin (50mg/ml), CHX emdirildi (Şekil 2).



**Şekil 2.** Test materyallerinin disk difüzyon analizi için hazırlanışı.

Test materyali emdirilmiş steril diskler kuruduktan sonra, deneylerde kullanıldı. Madde emdirilmiş diskler, mikroorganizmaların ekiminin yapıldığı besi yeri içeren petrilere yüzeyine dikkatli bir şekilde birbirine temas etmeyecek şekilde yerleştirildi. Diskler yerleştirildikten sonra 10-15 dk bekletildi ve ardından 37°C'lik etüvde 24 saat inkübe edildi. *A. actinomycetemcomitans*'ın ekiminin yapıldığı plak CO<sub>2</sub>'li etüvde 48 saat, *P. gingivalis* ise anaerobik ortamda 72 saat inkübe edildiler. Süre sonunda petrilere oluşan üreme inhibisyon zonları milimetrik cetvel kullanılarak ölçüldü. CHX emdirilmiş diskler pozitif kontrol olarak kullanıldı.

### 2.3.3. Sitotoksite analizi

Bitki ekstratının ve sekonder metabolitlerin insan gingival fibroblastlar üzerine toksik etkilerinin değerlendirilmesinin amaçlandığı sitotoksite analizi için MTT (Metiltiazol difenil tetrazolyum) testi, AntiMikrop Test Laboratuvarı (Trabzon Teknoloji Geliştirme Bölgesi, Trabzon)'nda ISO 10993- 5 (2009) no'lu protokole uygun olarak yürütüldü. Çalışmamızda tüm test materyallerinin sitotoksite analizi için kullanılan İnsan Gingival Fibroblast (HGF) hücre kültürü Antimikrop Test Laboratuvarı koleksiyonundan sağlandı.

### 2.3.4. Hücre kültürünün hazırlanması

Gingival fibroblast hücreleri saklama ortamları olan -196 °C'den çıkarılarak 37 °C'su banyosunda çözündürüldü ve 1500 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüjün ardından üstteki süpernatant kısım atılarak hücreler %10 fetal dana serumu (FDS), 100 IU/ml penisilin, 100 µg/ml streptomisin ve 5 µg/ml fungizone içeren EMEM (Eagle's minimal essential medium) (BioWhittaker, Lonza) besi ortamı ile süspansiyon edilerek T25 hücre kültürü kabına alındı.

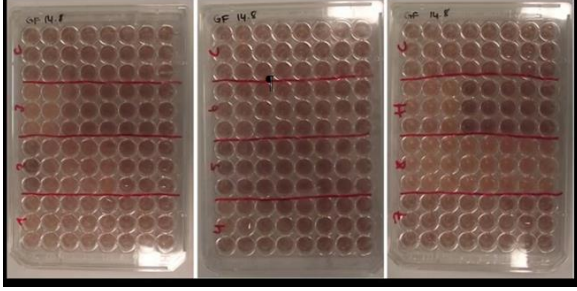
Hücrelerin kültür kabının yüzeyini kaplamaları ve üremeleri (monolayer hücre tabakası), doku kültürü mikroskopunda (TCM 400, Labomed) kontrol edildi. Hücreler kültür kabının yüzeyini tamamen kapladığında kültür kabındaki besi ortamı uzaklaştırıldı ve hücre tabakası Ca<sup>+2</sup>, Mg<sup>+2</sup> içermeyen fosfat tamponlu salin solüsyonu (PBS, pH=7) ile yıkandı. Ardından % 0,25 tripsin+ EDTA solüsyonu ile yıkanarak 37 °C'de 5 dakika inkübasyona (Heal Force, HF90) bırakıldı. Süre sonunda mikroskopik olarak incelenen hücrelerin kültür kabı yüzeyinden ayrıldıkları görüldü. Yüzeyden ayrılan hücrelere %10 FDS içeren EMEM ilave edilerek süspansiyon edildi ve 15ml'lik tüplere aktarıldı. 1500 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj (Elektro-mag M4812M, Turkey) edildikten sonra süpernatant kısım atıldı.

Ardından hücreler %10 FDS ve antibiyotik/antimikotik içeren EMEM besi ortamı ile homojenize edildi ve hücre süspansiyonu 2 adet T25 cm<sup>2</sup>'lik kültür kabına bölünerek hücre pasajlama işlemi tamamlandı. Bu şekilde 4 seri pasaj yapıldı.

### 2.3.5. MTT testinin uygulanması

4. pasajın ardından 96 kuyucuklu kültür kapları için istenen yoğunluktaki hücre sayısı hesaplandı ve mililitresinde  $1,3 \times 10^6$  hücre/ml olacak şekilde hücre süspansiyonu hazırlandı. Bu hücre süspansiyonu 96 kuyucuklu kültür kabına her kuyucukta 100 µl olacak şekilde paylaştırıldı. Her bir test materyalinden 100 µl, [(Hypericum perforatum L. ekstratı (50mg/ml), Hypericin (2.5mg/ml), Hyperforin (1mg/ml), Hyperoside (5mg/ml), Quercetin (50mg/ml), Quercitrin (50mg/ml), Rutin (50mg/ml), CHX 96 kuyucuklu kültür kabının ilk kuyucuklarına ilave edildi. Ardından test materyalleri DMSO ile süspansiyon edilerek her seferinde %50 oranında azalan konsantrasyonda bir alt kuyucuğa eklendi, böylece materyallerin 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, konsantrasyonları test edilmiş oldu (Tablo 2). Bu şekilde hazırlanan 96 kuyucuklu kültür kabı 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub>

içeren etüvde 48 saat süre ile inkübe edildi. 48 saat inkübasyonun ardından 96 kuyucuklu kültür kaplarındaki besi ortamı boşaltıldı ve her bir kuyucuğa çoklu pipet ile 0,1 ml EMEM (%0,5 FDS, %1 antibiyotik+ %1 fungizon) ilave edilerek yıkama işlemi yapıldı. Ardından her bir kuyucuğa tekrar çoklu pipet ile 0,1 ml EMEM (%0,5 FDS, %1 antibiyotik+ %1 fungizon) eklenerek 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub> içeren etüvde 5-10 dakika süre ile inkübe edildi (Şekil 3).



**Şekil 3.** Hücrelerin test materyalleri ile inkübasyonu sonucu görüntüsü.

Bu sırada -20°C'de saklanan MTT boyası (Sigma, St. Louis, MO, USA) derin dondurucudan çıkartılıp erimesi için 37°C'de inkübatöre yerleştirildi. 96 kuyucuklu kültür kabının her kuyucuğuna 10 µl MTT çoklu pipet yardımı ile konuldu. 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub> içeren etüvde 2 saat inkübasyonu sağlandı.

Ardından MTT boyası boşaltılarak her kuyucuğa 0,1 µl DMSO (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) eklendi ve 10-15 dakika 37 °C'de bekletildi böylece formazan krisallerinin çözülmesi sağlandı. Hücrelerin optik yoğunluğu mikroplate okuyucuda (Tecan GmbH, Austria) 570/630 nm dalga boyunda ölçüldü.

Hücre proliferasyonu çalışmasında her bir test materyali için 3 tekrar yapılarak istatistiksel değerlendirmenin anlamlı olması amaçlandı ve CHX pozitif kontrol ajanı olarak kullanılırken, sadece hücre içeren kuyucuklar negatif kontrol grubu olarak belirlendi.

Her bir kuyucuktaki hücre canlılığı (%) aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

$$\% \text{ Hücre canlılığı} = \frac{\text{Test materyalinin absorbanansı}}{\text{Kontrol materyalinin absorbanansı}} \times 100$$

Test materyallerinin sitotoksitesi, hücre canlılığı göz önünde bulundurularak ve kontrol grubu karşılaştırılarak sitotoksik olmayan (hücre canlılığı >%90), hafif derecede sitotoksik (hücre canlılığı:%60-%90), orta derecede sitotoksik (hücre canlılığı:%30-%59), şiddetli sitotoksik (hücre canlılığı <%30) şeklinde derecelendirildi (Dahl ve ark., 2006).

#### 2.4. İstatistiksel Analiz

Antimikrobiyal analiz incelemesi, tesadüf parsellemede faktöriyel deneme tertibine göre, 3 tekerrürlü olarak düzenlendi. Örnek büyüklüğü MİNİTAB yazılımı Power and Sample Size yordamında 2-Level Factorial Design

komutu ile hesaplanmış olup tahmin edilen testin gücü 1.00 olarak hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS (SPSS 20.0 Software Package Programme Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Çalışmanın antimikrobiyal analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA) uygulanmış olup kontrol grubu olan CHX grubuyla farklılıkların karşılaştırılmasında Dunnet testi uygulandı. Sitotoksosite analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde Post-Hoc Bonferroni düzeltmeli Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA) kullanıldı. Kontrol grubuyla farklılıkların karşılaştırılmasında ise Dunnet testi uygulandı.

### 3. Bulgular

#### 3.1. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Bulguları

Disk difüzyon analizi sonucunda kullanılan test materyallerinin mikroorganizmalara karşı oluşturdukları inhibisyon zon değerleri, mm cinsinden Tablo 3'de verildi. Kontrol grubu olarak kullanılan CHX, *Hypericum perforatum* L. ekstratı ve sekonder metabolitleri ile kıyaslandığında test edilen tüm mikroorganizmalara karşı tüm konsantrasyonlarda, istatistiksel olarak daha fazla inhibisyon alanı oluşturduğu görüldü (p<0,001).

Tüm test materyallerinin MIC ve MBC değerleri CHX grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 4). *Hypericum perforatum* L.'nin *P. gingivalis* ve *C. albicans*'a MIC ve MBC değerleri 1:1/1:2 ve 1:2/1:1 konsantrasyonlarda elde edildi. Hyperforin'in *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *L. acidophilus* ve *A. actinomycetemcomitans*'a karşı duyarlı olduğu, MIC ve MBC değerlerinin sırası ile 1:128/1:8, 1:32/1:16, 1:32/1:8, 1:128/1:16, 1:32/1:4, 1:128/1:8 ve 1:256/1:16 olduğu belirlendi.

Hyperoside'e karşı en duyarlı mikroorganizma *S. mutans* olarak tespit edildi (MIC/MBC=1:64/1:4 konsantrasyon). Ardından sırası ile *L. acidophilus* (MIC/MBC=1:16/1:4 konsantrasyon), *A. actinomycetemcomitans* (MIC/MBC=1:4/1:1 konsantrasyon), *S. sanguinis*'a (MIC/MBC=1:2/1:1 konsantrasyon) etkili olduğu görüldü. *S. mitis*, *S. sobrinus* ve *S. salivarius*'un MIC ve MBC değerleri 1:1 olarak tespit edildi. Quercetin'in *P. gingivalis*'e MIC ve MBC değerleri 1:1/1:1 olarak belirlenirken Quercitrin'in *P. gingivalis*, *C. albicans* ve *A. Actinomycetemcomitans* için MIC ve MBC değerleri sırasıyla 1:8/1:1, 1:8/1:1, 1:8/1:4 olarak belirlendi.

#### 3.2. Sitotoksosite Analizi Bulguları

MTT analizi sonucunda mikroplate okuyucuda ölçülen test materyallerinin hücre canlılığı yüzdelerinin ortalamaları Şekil 4'de görülmektedir. Kontrol grubu olarak kullanılan CHX'in, 1:1-1:32 konsantrasyonları arasında gingival fibroblast hücreleri üzerine şiddetli derecede sitotoksik olduğu, 1:64 ve 1:128 konsantrasyonlarda ise hafif derecede sitotoksik olduğu görüldü. *Hypericum perforatum* L.'nin 1:32 ve daha düşük konsantrasyonlarda gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik olmadığı görüldü. MIC değerinin elde edildiği 1:1 ve 1:2 konsantrasyonlarda hafif derecede sitotoksik etkiye sahip olduğu ve bu konsantrasyonlarda CHX ile

karşılaştırıldığında sitotoksitesinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). 1:1 ve 1:2 konsantrasyonlarda şiddetli sitotoksik etki gösteren hyperforin'in, bu konsantrasyonlarda kontrol grubu olan CHX ile aralarında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi

( $p>0,001$ ). MIC oluşturduğu konsantrasyonlarda (1:16-1:128) gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin olmadığı ve CHX ile karşılaştırıldığında sitotoksitesinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

**Tablo 3.** Test materyallerinin mikroorganizmalar üzerine oluşturduğu inhibisyon zonu (mm) değerleri

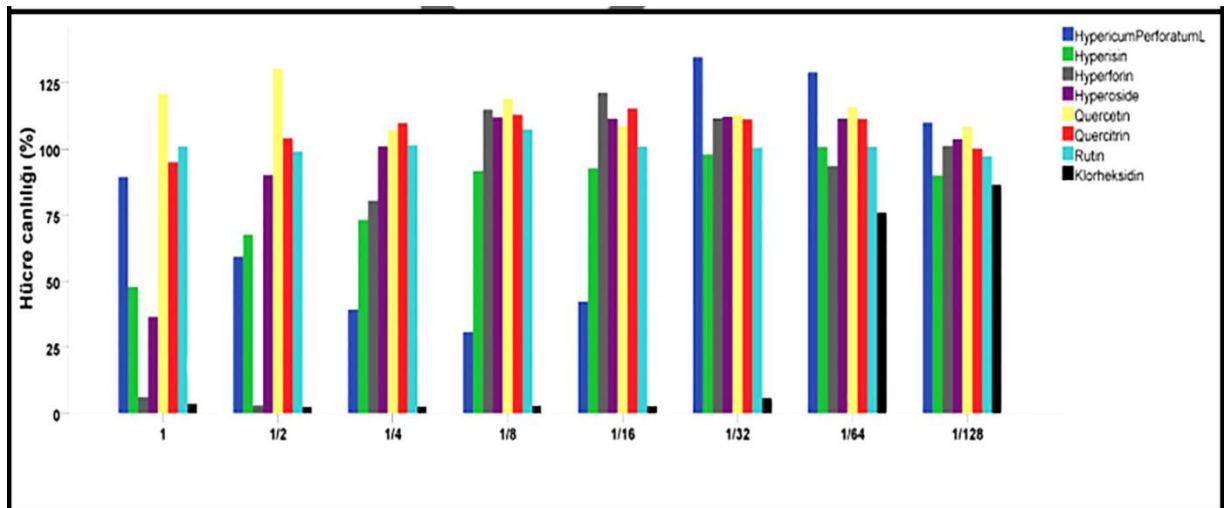
Mikroorganizma	Hypericum Perforatum L.	Hypericin	Hyperforin	Hyperoside	Klorheksidin	Quercetin	Quercitrin	Rutin
S. mutans	0,00±0,00b	0,00±0,0b	10,27±0,75b	8,21±0,55b	25,43±0,59a	0,00±0,00b	0,00±0,00b	0,00±0,0b
S. mitis	0,00±0,00b	0,00±0,0b	10,30±0,34b	9,02±0,26b	26,07±0,38a	0,00±0,00b	0,00±0,00b	0,00±0,0b
S.sanguinis	0,00±0,00b	0,00±0,0b	9,00±0,08b	9,05±0,24b	26,13±0,34a	0,00±0,00b	0,00±0,00b	0,00±0,0b
S. salivarius	0,00±0,00b	0,00±0,0b	9,29±0,35b	9,34±0,23b	24,20±0,38a	0,00±0,00b	0,00±0,00b	0,00±0,0b
S. sobrinus	0,00±0,00b	0,00±0,0b	10,20±0,36b	9,14±0,22b	25,13±0,38a	0,00±0,00b	0,00±0,00b	0,00±0,0b
L.acidophilus	0,00±0,00b	0,00±0,0b	10,39±0,31b	9,27±0,42b	25,40±0,10a	0,00±0,00b	0,00±0,00b	0,00±0,0b
P.gingivalis	15,13±0,20	0,00±0,0b	0,00±0,00b	0,00±0,00b	25,8±0,55a	17,14±0,22b	23,1±0,34b	0,00±0,0b
AAC	0,00±0,00b	0,00±0,0b	9,99±0,53b	9,14±0,28b	25,43±0,41a	0,00±0,00b	22,57±1,12b	0,00±0,0b
C. albicans	8,00±0,06b	0,00±0,0b	0,00±0,00b	0,00±0,00b	25,63±0,67a	0,00±0,00b	11,8±0,66b	0,00±0,0b
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

<sup>a,b</sup> Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen ortalamalar arasındaki fark istatistik olarak önemlidir.  
AAC= A.actinomycescomitans

**Tablo 4.** Test materyallerinin minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ve minimum bakterisid konsantrasyon (MBC) değerleri (mg/ml)

MA	Hypericum Perforatum L.	Hypericin	Hyperforin	Hyperoside	Klorheksidin	Quercetin	Quercitrin	Rutin
S. mutans	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	0.0097 <sup>b</sup> - 1.25 <sup>b</sup>	0.0078 <sup>b</sup> - 0.125 <sup>b</sup>	0.0781 <sup>b</sup> - 1.25 <sup>b</sup>	6x10 <sup>-7a</sup> - ≥0,0002 <sup>a</sup>	0.0976 <sup>b</sup> - 50 <sup>b</sup>	0.0976 <sup>b</sup> - 50 <sup>b</sup>	3.125 <sup>b</sup> - 50 <sup>b</sup>
S. mitis	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥1.25 <sup>b</sup> - ≥1.25 <sup>b</sup>	0.0312 <sup>b</sup> - 0.0625 <sup>b</sup>	≥5 <sup>b</sup> - ≥5 <sup>b</sup>	18x10 <sup>-8a</sup> - 38x10 <sup>-7a</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>
S.sanguinis	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥1.25 <sup>b</sup> - ≥1.25 <sup>b</sup>	0.0312 <sup>b</sup> - 0.125 <sup>b</sup>	2.5 <sup>b</sup> - ≥5 <sup>b</sup>	0.0078 <sup>a</sup> - 0.0625 <sup>a</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	25 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>
S. salivarius	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥1.25 <sup>b</sup> - ≥1.25 <sup>b</sup>	0.0078 <sup>b</sup> - 0.0625 <sup>b</sup>	≥5 <sup>b</sup> - ≥5 <sup>b</sup>	≥0.0002 <sup>a</sup> - ≥0.0002 <sup>a</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>
S. sobrinus	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥1.25 <sup>b</sup> - ≥1.25 <sup>b</sup>	0.0312 <sup>b</sup> - 0.25 <sup>b</sup>	≥5 <sup>b</sup> - ≥5 <sup>b</sup>	≥0.0002 <sup>a</sup> - ≥0.0002 <sup>a</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>
L.acidophilus	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥1.25 <sup>b</sup> - ≥1.25 <sup>b</sup>	0.0078 <sup>b</sup> - 0.125 <sup>b</sup>	0.3125 <sup>b</sup> - 1.25 <sup>b</sup>	0.0039 <sup>a</sup> - 0.0039 <sup>a</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	12.5 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>
P.gingivalis	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥1.25 <sup>b</sup> - ≥1.25 <sup>b</sup>	0.0039 <sup>b</sup> - 0.0625 <sup>b</sup>	1.25 <sup>b</sup> - ≥5 <sup>b</sup>	≥0.0002 <sup>a</sup> - ≥0.0002 <sup>a</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	6.25 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>
AAC	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥1.25 <sup>b</sup> - ≥1.25 <sup>b</sup>	0.0039 <sup>b</sup> - 0.0425 <sup>b</sup>	1.25 <sup>b</sup> - ≥5 <sup>b</sup>	≥0.0002 <sup>a</sup> - ≥0.0002 <sup>a</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	6.25 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>	≥50 <sup>b</sup> - ≥50 <sup>b</sup>
C. albicans	25 <sup>b</sup> - >50 <sup>b</sup>	0.156 <sup>b</sup> - 0.312 <sup>b</sup>	0.0625 <sup>b</sup> - 0.125 <sup>b</sup>	0.625 <sup>b</sup> - 1.25 <sup>b</sup>	0.0039 <sup>a</sup> - ≥0.0002 <sup>a</sup>	6.25 <sup>b</sup> - 6.25 <sup>b</sup>	6.25 <sup>b</sup> - 12.5 <sup>b</sup>	3.125 <sup>b</sup> - 6.25 <sup>b</sup>
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

<sup>a,b</sup> Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen ortalamalar arasındaki fark istatistik olarak önemlidir.  
MA= mikroorganizma, AAC= A.actinomycescomitans



**Şekil 4.** Dilüe edilen test materyallerinin gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksitesitesi.

Hypericin'in sitotoksik etkisinin doza bağlı olarak azaldığı görüldü: 1:1 konsantrasyonda orta derecede sitotoksik, 1:2 ve 1:4 konsantrasyonlarda hafif derecede sitotoksik olduğu, 1:8 ve daha düşük konsantrasyonlarda ise gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik

olmadığı tespit edildi. CHX ile karşılaştırıldığında tüm konsantrasyonlarda her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Hyperoside'in 1:2 ve daha düşük konsantrasyonlarda gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik olmadığı;

1:1 konsantrasyonda ise orta derecede sitotoksik olduğu tespit edildi. Hyperoside'in test edilen tüm konsantrasyonda, CHX ile karşılaştırıldığında sitotoksitesinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

Quercetin, quercitrin ve rutin'in test edilen tüm dilüsyonlarda gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik olmadığı tespit edildi. CHX ile karşılaştırıldığında her üç metabolitin test edilen tüm konsantrasyonlarda anlamlı derecede düşük sitotoksitesiteye sahip oldukları görüldü ( $p<0,001$ ).

#### 4. Tartışma

Diş çürüğü ve periodontal hastalıkların en sık gözlenen enfeksiyöz hastalıklar olduğu bildirilmektedir (Misra ve ark., 2007). Gelişmiş ülkelerde bu hastalıkların görülme sıklığında gün geçtikçe belirgin bir düşüş gözlenirken Türkiye gibi gelişmekte olan ve koruyucu diş hekimliği uygulamalarının yeterince yaygınlaşmadığı ülkelerde, ağız ve diş sağlığı problemleri ciddi ekonomik ve sosyal sorunlar oluşturmaktadır. Bu nedenle bu hastalıkları önlemeye yönelik çalışmalar önemli ölçüde hız kazanmıştır.

Mikrobiyal dental plak, içerdiği mikroorganizma çeşitliliği açısından diş çürüğü ve periodontal hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde primer etiyolojik ajan olarak kabul edilir. Bu nedenle bu hastalıklardan korunmada birinci adım mikrobiyal dental plağın mekanik olarak uzaklaştırılmasıdır (Maes ve ark., 2006). Mekanik plak kontrolü diş fırçası, diş ipi, ara yüz fırçası, kürdan gibi ara yüz temizleyicileri ile sağlanmaktadır. Ancak özellikle çocukların diş fırçalamayı yeterince etkin yapamamaları (Hashim ve ark., 2013) ve tek başına mekanik temizliğin mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılmasında yeterli olmaması, antimikrobiyal etkili kemaproflaktik ajanların kullanımını gündeme getirmiştir (Tedesco, 2000). Genellikle gargara solüsyonları ve diş macunları içerisinde kullanılan enzimler, kuarterner amonyum bileşikler, amin alkoller, fenoller, deterjanlar ve bisbiquanidler gibi antimikrobiyal özellikteki maddelerin etkinlikleri pek çok çalışma ile değerlendirilmiştir (Addy, 2003; Almas ve ark., 2005; Robertshaw ve Leppard, 2007; Çelik ve ark., 2008; Joiner ve ark., 2008; Malhotra ve ark., 2011; Todkar ve ark., 2012). Ancak antimikrobiyal etkili maddelere karşı direnç gösteren oral mikroorganizmaların artmış olması ve ticari ürünlerin çeşitli yan etkilere sahip olmaları (Davies ve ark., 2010), doğal ürünlere olan eğilimi arttırmıştır (Lee ve ark., 2004). Bitkilerden elde edilecek doğal antimikrobiyallerin günümüzde yaygın olarak kullanılan sentetik ajanlara iyi bir alternatif oluşturabileceği düşünülmekte ve bu konuda pek çok çalışma yapılmaktadır. Bilimsel literatür incelendiğinde ulaşılmasının kolay ve maliyetinin ucuz olması nedeniyle genellikle çalışmanın yapıldığı bölgeye ait bitkilerin çalışmalara dahil edildiği görülmektedir (Sereviratne ve ark., 2011).

Bu nedenle bu çalışmada tüm dünyada yaygın olarak yetişen ve ülkemizde de 43 endemik türü bulunan (Davis, 1988) Hypericaceae familyasına ait bir bitki olan *Hypericum perforatum* L bitkisi kullanılmıştır. Bu bitkinin halk arasında deri yaraları, yanıklar ve nevralji tedavisi için kullanıldığı bildirilmiştir (Beerhues, 2006). Bu etkilerin yanında herpes simpleks virüs tip 1 ve tip 2'ye karşı antiviral aktivitesi (Medina ve ark., 2006), antidepresan (Gaster ve Holroyd, 2000;) ve antitümöral etkinliği (Quiney ve ark., 2007) yapılan çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.

*Hypericum perforatum* L.'nin antimikrobiyal aktivitesinin, içerisinde bulunan sekonder metabolitler sayesinde gerçekleştiği bilinmektedir. İçerisinde bulunan sekonder metabolitlerden hyperforin (Reichling ve ark., 2001), hypericin (Avato ve ark., 2004;), rutin, hyperoside, quercitrin, quercetin gibi flavonoidlerin (Cowan, 1999) antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada *Hypericum perforatum* L. bitki ekstratının yanı sıra içerdiği bu sekonder metabolitlerin de antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Bir maddenin antimikrobiyal etkinliği agar difüzyon testleri (disk difüzyon, E-test), sıvı makro ve mikrodilüsyon testleri, agar dilüsyon testi, akım sitometri ve moleküler yöntemler ile incelenmektedir. Disk difüzyon yöntemi, hızlı üreyen aerop ve fakültatif anaerop bakteriler için önerilen ucuz, kolay uygulanabilen ve laboratuvarlarda rutin olarak tercih edilen bir testtir. Bir petri kutusunda 5-6 maddeye karşı duyarlılığın belirlenebilmesi ve en etkili olanın saptanması disk difüzyon testi ile mümkün olmaktadır. Sıvı dilüsyon testleri ise, antimikrobiyal ajanın bir mikroorganizmanın üremesini inhibe etmek (MIC) veya mikroorganizmaları öldürmek (MBC) için gerekli olan minimum konsantrasyonu belirlemenin mümkün olması nedeniyle en sık tercih edilen yöntemlerden biridir (Toroğlu ve Çenet, 2006). Bu nedenle çalışmamızda *Hypericum perforatum* L. ekstati ve sekonder metabolitlerin antimikrobiyal analizinde disk difüzyon analizi ve gerekli olan minimum konsantrasyonları belirleyebilmek için de sıvı dilüsyon testleri tercih edildi. Dental materyallerin antimikrobiyal etkinlik çalışmaları incelendiğinde, kontrol grubu olarak farklı antibakteriyel ajanların kullanıldığı görülmüştür. Test edilen mikroorganizma türüne göre ampisillin (Yu ve ark., 2003), vankomisin (Botelho ve ark., 2007), siprofloksasin (Abdollahzadeh ve ark., 2011) spiramisin (lauk ve ark., 2003), gatifloksaasin ve moksifloksasin (Eick ve ark., 2004), tetrasiklin, amoksisilin (Al-hebshi ve ark., 2005) ve gentamisin (Yu ve ark., 2003) gibi çeşitli antibiyotiklerin yanı sıra, oral floradaki mikroorganizmalar için kontrol ajanı olarak CHX'in pek çok çalışmada tercih edildiği görülmektedir (Fathilah ve ark., 2009; Rasooli ve ark., 2009; Sampaio ve ark., 2009; Thaweboon ve Thaweboon, 2009; Wong ve ark., 2010; Sereviratne ve ark., 2011). CHX, aerop ve anerop olmak üzere hem gram-pozitif hem de gram-negatif mikroorganizmalara, mayalara ve mantarlara karşı etkisi

kanıtlanmış antiplak aktiviteye sahip yaygın olarak kullanılan antibakteriyel bir ajandır. Düşük konsantrasyonlarda hücre membran enzimlerini inhibe ederek ve hücre zarının geçirgenliğini artırarak bakteriyostatik etki gösterirken yüksek konsantrasyonlarda sitoplazmik makromoleküllerin koagülasyonuna yol açtığı ve böylece bakterisidal etki göstermektedir (Malhotra ve ark., 2011). Bu nedenlerle çalışmamızda bitki ekstratının ve içerisindeki sekonder metabolitlerin antimikrobiyal analizinde kontrol ajanı olarak CHX kullanıldı.

Bu çalışmada CHX, *Hypericum perforatum* L. ekstratı ve sekonder metabolitlerine göre test edilen gram-pozitif, gram-negatif mikroorganizmalar ile *C. albicans*'a karşı tüm konsantrasyonlarda daha yüksek inhibitör etki göstermiştir. *Hypericum perforatum* L. ekstratının ise sadece gram-negatif bir mikroorganizma olan *P. gingivalis* ve oral bölgede sıklıkla mantar enfeksiyonuna neden olan *C. albicans*'a karşı inhibisyon zonu oluşturduğu görülmüştür. Süntar ve ark., (2016), *Hypericum perforatum* L.'nin çeşitli ekstratlarının *S. mutans*, *S. sobrinus*, *L. plantarum*, *E. faecalis*'e karşı antimikrobiyal aktivitesini kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirmişler ve ampisilin antimikrobiyal aktivitesi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, ampisilin *Hypericum perforatum* L.'nin tüm ekstratlarından daha etkili olduğunu bulmuşlar. Bununla birlikte bitkinin tüm ekstratlarının test edilen mikroorganizmalara karşı inhibisyon alanı oluşturmasına rağmen çözücü olarak su kullanıldığında etanole göre daha yüksek antimikrobiyal etki ortaya çıktığını bildirmişler. Oysaki Dadgar ve ark (2006), *Hypericum perforatum* L.'nin etanol ekstratının metisiline dirençli *S.aureusa* karşı antimikrobiyal etkinliğini de ortaya koymuştur. Her ne kadar *Hypericum perforatum* L.'nin değişik çözücüler ile ekstrakte edilmesinin antimikrobiyal etkinliğinin test edildiği çalışmalarda gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmaların türüne göre değişiklik gösterse de genellikle yapılan çalışmalarda *Hypericum perforatum* L.'nin gram-negatif yerine gram-pozitif bakterilere daha etkili olduğunu göstermektedir. Nitekim Mazandarani ve ark. (2007), *Hypericum perforatum* L.'nin etanol ekstratının gram-pozitif (*E. faecalis*, *S. aureus*) ve gram-negatif (*Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli*, *P.aeruginosa*) mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal aktivitesini inceledikleri çalışmalarında gram-pozitif bakterilerde karşı antimikrobiyal etki gösterirken gram-negatif bakterilere antimikrobiyal etki göstermediğini ortaya koymuşlardır. Oysaki mevcut bu çalışmada *Hypericum perforatum* L.'nin gram-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal etki göstermezken gram-negatif bir bakteri olan *S. gingivalise* karşı antimikrobiyal etkinlik göstermiştir. Daha farklı olarak Milosevic ve ark. (2007), *Hypericum perforatum* L. ekstratının meyve ve sebzelere izole edilebilen gram-negatif (*Pseudomonas fluorescens*, *P.phaseolicola*, *P. Glycinea*, *Erwinia carotovora*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*,

*Agrobacterium tumefaciens*, *Azobacter chroococum*) ve gram-pozitif (*B.mycoides*, *B. subtilis*) bakterilere karşı antimikrobiyal etkinliğini incelemişler. *Hypericum perforatum* L. 'nin etanol ekstratının test edilen tüm gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkinliği olduğunu göstermişler. Çalışmalar arasındaki bu sonuç farklılığının antimikrobiyal etkinliğin test edildiği mikroorganizma çeşitliliği, kullanılan çözücülerin farklılığı, duyarlılık test yöntemlerinin farklılığından kaynaklanabileceği gibi *Hypericum perforatum* L. bitkisinin içerisindeki bileşenlerinin bitkinin yetiştiği bölgenin özelliklerine göre değişiklik göstermesinden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Nitekim, Avato ve ark., (2004) aynı çözücü kullanılsa bile aynı bitkinin farklı örneklerinin, farklı sonuçlar doğurabileceğini, bunun nedeninin de bitki içerisindeki aktif komponent miktarının, bitkinin yetiştiği bölgeye, toplanma zamanına, ilk ekstraksiyon işlemi süresince maruz kaldığı ışığa bağlı olarak değişebilmesine bağlı olabileceğini söylemişlerdir (Vattikuti ve Ciddi, 2005).

Bu çalışmada *Hypericum Perforatum* L. içerisinde bulunan flavonoidlerden quercetin ve quercitrinin, dişeti hastalıklarından sorumlu gram-negatif bir bakteri olan *P.gingivalise* karşı antimikrobiyal etki gösterdiği görülmüştür. Geoghean ve ark.'nın 2008 yılında quercetin çeşitli ağız içi mikroorganizmalara etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında flavonoidin *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans*' a karşı antimikrobiyal etki gösterirken bu çalışmaya benzer şekilde *S.mutans* ve *C albicansa* karşı etkili olmadığını bulmuşlar. *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans*' a karşı antimikrobiyal etkisinin ise kontrol olarak kullanılan CHX ile benzer olduğunu göstermişler. Pek çok bitkide bulunan ve bitkiler tarafından mikrobiyal enfeksiyonlara cevap olarak sentezlenen flavonoid bileşiklerin antimikrobiyal etki mekanizmaları mikroorganizmanın nükleik asit sentezini durdurmak, sitoplazmik membranın inhibisyonu ve enerji metabolizmasının inhibisyonu şeklinde olduğu bildirilmiştir (Cushnie ve ark., 2005). Genellikle quercetin ve quercitrin dahil tüm flavonoidlerin antimikrobiyal etkinliğinin antibiyotiklerden düşük olduğu kabul edilir (Yamada, 1991). Ancak sitotoksik etkilerinin antimikrobiyal ajanlardan daha düşük olması onların yeni ve etkili antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi yönünde araştırılmalarının en büyük nedenidir.

Bu çalışmada hyperforine ve hyperosidin özellikle çürük oluşumundan ve ilerlemesinden sorumlu *S.mutans*, *S. mitis*, *S.sanguis*, *S.salivarius*, *S.sobrinus* ve *A. Actinomycetemcomitans*'a tek antimikrobiyal etkili sekonder metabolitler olduğu görülmüştür. Rusya'da geliştirilen ve *S. aureus* enfeksiyonlarına karşı Sulfanilamid'den daha etkili olduğu bildirilen Novoiamine ve İmanine isimli antibakteriyel ürünlerin içeriğinde bulunan hyperforin bulunmaktadır (Saddiqe ve ark., 2010). Schempp ve ark. (1999), hyperforin'in gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalar üzerine

(*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) antibakteriyel etkisini ve *C. albicans* üzerine antifungal etkisini inceledikleri çalışmalarında hyperforinin farklı konsantrasyonlarının (0.1, 1.0, 10, ve 100 µg/mL) tüm gram-pozitif mikroorganizmalar üzerine etkili olduğunu, gram-negatif mikroorganizmalara ve *C. albicans*'a inhibitör etki göstermediğini bildirmişler. Literatür incelendiğinde bu çalışma dışında hyperforinin oral mikroorganizmalara karşı etkinliğini inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada ağız içerisinde sıklıkla mantar enfeksiyonuna neden olan *C. albicans* tek etkili sekonder metabolitin quercitrin olduğu görülmüştür. Literatür incelendiğinde quercitrinin mantarlara karşı antimikotik aktivitesini inceleyen tek çalışma olan Gehrke ve ark. (2013)'ün çalışmasında quercitrinin *C. albicans*'a düşük antimikotik etki gösterdiği bulunmuştur.

*Hypericum perforatum* L.'nin sitotoksitesitesi ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde fototoksitesitesi üzerine odaklanıldığı görülmektedir. Hypericin fototoksitesiteden sorumlu bileşen olarak bildirilmiş ve aşırı miktarda bitki tüketen hayvanlarda güneş ışığına maruz kalınması sonucu ciltte kızarıklık ve ödem olduğu açıklanmıştır (Traynor ve ark., 2005). *Hypericum perforatum* L. ile ilgili bu tip yan etkiler bildirilse de yapılan klinik çalışmalar sonucunda, bitkinin fototoksik etkilerinin son derece seyrek olarak ortaya çıktığı ve yüksek dozlarda, aşırı kullanımı sonucu olduğu rapor edilmiştir (Schempp ve ark., 2003). Çalışmamızda *Hypericum perforatum* L. bitki ekstratı'nın gingival fibroblastlar üzerine sitotoksitesitesi incelendiğinde doza bağlı olarak değişen bir grafik gösterdiği ve 1,56 mg/ml ve daha düşük dozlardaki bitki ekstratının gingival fibroblastlar üzerine sitotoksik olmadığı görüldü. Aynı şekilde bu çalışmada *Hypericum perforatum* L.'nin ekstratının ve içeriğindeki sekonder metabolitlerinin sitotoksitesitesinin de CHX'den anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak *Hypericum perforatum* L. ekstratı ve sekonder metabolitlerinden quercetin ve quercitrinin dişeti hastalığından sorumlu *P. gingivalise*; hyperforin hyperosidin çürük oluşumundan sorumlu *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. sabrinus* ve *A. actinomycetemcomitans*'a ve quercitrinin ağız içi mantar enfeksiyonundan sorumlu *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir. *Hypericum perforatum* L. ekstratı ve sekonder metabolitlerinin bahsedilen bu antimikrobiyal etkisi tüm konsantrasyonlar için her ne kadar CHX'den düşük bulunmuş olsada gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri CHX'den anlamlı şekilde düşük bulunduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Bitki ekstratlarının saf bileşikler olmadığı için bu yönde yapılacak çalışmalar ile içerdikleri sekonder metabolitlerin de incelenmesi, yüksek antimikrobiyal etkinliğe sahip, düşük sitotoksik etkili yeni antimikrobiyal ve antifungal bitki ekstratları ve sekonder

metabolitler için kapı aralayacaktır.

### Çıkar İlişkisi

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

### Teşekkür ve Bilgilendirme

Bu çalışma PYO.DIS.1904.12.008 nolu araştırma projesi ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi tarafından desteklenmiştir.

### Kaynaklar

- Abdollahzadeh SH, Mashouf R, Mortazavi H, Moghaddam M, Roozbahani N, Vahedi M. 2011. Antibacterial and antifungal activities of punica granatum peel extracts against oral pathogens. *J Dent*, 8(1): 1-6.
- Adams D, Addy M. 1994. Mouthrinses. *Adv Dent Res*, 8(2): 291-301.
- Addy M. 2008. The use of antiseptics in periodontal therapy. In: Linde J, Korrring T, Lang NP (eds.). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th Ed., Munksgaard, Blackwell Publishing Ltd., 464-493.
- Addy M, Martin MV. 2003. Systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontal diseases: a dilemma. *Oral Dis*, 9(1):38-44.
- Al-hebshi N, Al-haroni M, Skaug N. 2006. In vitro antimicrobial and resistance-modifying activities of aqueous crude khat extracts against oral microorganisms. *Arch Oral Biol*, 51(3): 183-188.
- Almas K, Skaug N, Ahmad I. 2005. An in vitro antimicrobial comparison of miswak extract with commercially available non-alcohol mouthrinses. *Int J Dent Hyg*, 3(1): 18-24.
- Autio-Gold J. 2008. The role of chlorhexidine in caries prevention. *Oper Dent*, 33(6): 710-716.
- Avato P, Raffo F, Guglielmi G, Vitali C, Rosato A. 2004. Extracts from St John's Wort and their antimicrobial activity. *Phytother Res*, 18(3): 230-232.
- Baehni PC, Takeuchi Y. 2003. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm associated oral diseases. *Oral Dis*, 9(1): 23-29.
- Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. 2000. Dental caries is a preventable infectious disease. *Aust Dent J*, 45(4): 235-245.
- Beerhues L. 2006. Hyperforin. *Phytochemistry*, 67(20): 2201-2207.
- Baighton D, Brailsford S, Samaranyake LP, Brown JP, Ping FX, Grant-Mills D, Harris R, Lo EC, Naidoo S, Ramos-Gomez F, Soo TC, Burnside G, Pine CM. 2004. A multi-country comparison of caries-associated microflora in demographically diverse children. *Community Dent Health*, 21: 96-101.
- Borrajó JLL, Varela AG, Castro GL, Nunez IR, Figueroa MG, Torreira MG. 2002. Efficacy of clorhexidine mouthrinses with and without alcohol: a clinical study. *J Peridontol*, 73: 317-321.
- Botelho MA, Nogueira NA, Bastos GM, Fonseca SG, Lemos TL, Matos FJ, Montenegro D, Heukelbach J, Rao VS, Brito GA. 2007. Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. *Braz J Med Biol Res*, 40(3): 349-356.
- Brambilla E, Garcia-Godoy F, Strohmenger L. 2000. Principles of diagnosis and treatment of high-caries-risk subjects. *Dent Clin North Am*, 44(3): 507-540.
- Burt BA. 1998. Prevention policies in the light of the changed distribution of dental caries. *Acta Odontol Scand*, 56: 179-186.
- Colasanti A, Kisslinger A, Liuzzi R, Quarto M, Riccio P, Roberti G,

- Tramontano D, Villani F. 2000. Hypericin photosensitization of tumor and metastatic cell lines of human prostate. *J Photochem Photobiol B*, 54(2-3): 103-107.
- Cowan MM. 1999. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*, 12(4): 564-582.
- Cushnie TP, Lamb T, Andrew J. 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. *Inter J Antimicrob Agents*, 26(5) : 343-356
- Çakır FY, Gürkan S, Attar N. 2010. Çürük mikrobiyolojisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 34(3-4): 78-91.
- Çelik EU, Sirin TC, Ergucu Z, Turkun M, Ates M. 2008. Can different chlorhexidine agents be used as cavity disinfectants? *Gen Dent*, 56(6): 33-37.
- Dadgar T, Asmar M, Saifi A, Mazandarani M, Bayat H, Moradi A, Bazueri M, Ghaemi E. 2006. Antibacterial activity of certain Iranian medicinal plants against methicillin-resistant and sensitive *Staphylococcus aureus*. *Asian J Plant Sci*, 5(5): 861-866.
- Dahl JE, Frangou-Polyzois MJ, Polyzois GL. 2006. In vitro biocompatibility of denture relining materials. *Gerodontology*, 23(1): 17-22.
- Davies RM, Davies GM, Ellwood RP, Kay EJ. 2003. Prevention. Part 4: What advice should be given to patients? *Br Dent J*, 195: 135-141.
- Davis PH. 1988. *Flora of Turkey and East Aegean Island*. 1th Edition, England, University of Edinburg.
- De Soet JJ, Holbrook WP, Vanamerongen WE, Schipper E, Homburg CHE, Degraaff J. 1990. Prevalence of streptococcus-sobrinus in relation to dental-caries in children from Iceland and the Netherlands. *J Dent Child*, 57: 337-342.
- Eick S, Schmitt A, Sachse S, Schmidt KH, Pfister W. 2004. In vitro antibacterial activity of fluoroquinolones against *Porphyromonas gingivalis* strains. *J Antimicrob Chemother*, 54(2): 553-556.
- Eley BM. 1999. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque--a review. *Br Dent J*, 186(6): 286-296.
- Fathilah AR, Rahim ZH, Othman Y, Yusoff M. 2009. Bacteriostatic effect of Piper betle and Psidium guajava extracts on dental plaque bacteria. *Pak J Biol Sci*, 12(6): 518-521.
- Fitzgerald RJ, Fitzgerald DB, Adams BO, Duany LF. 1980. Cariogenicity of human oral lactobacilli in hamsters. *J Dent Res*, 59(5): 832-837.
- Gabris K, Nagy G, Madlena M, Denes Z, Marton S, Keszthelyi G, Banoczy J. 1999. Associations between microbiological and salivary caries activity tests and caries experience in Hungarian adolescents. *Caries Res*, 33: 191-195.
- Gaster B, Holroyd J. 2000. St John's wort for depression. *Arch Intern Med*; 160(2): 152-156.
- Geoghegan F, Tsui VW, Wong RW, Rabie AB. 2008. Inhibitory effect of quercetin on periodontal pathogens. *Ann R Australas Coll Dent Surg*, 19: 157-158
- Gehrke, ITS, et al. 2013. Antimicrobial activity of *Schinus molle* (Sapotaceae). *J Ethnopharmacol*, 148(2): 486-491
- Hashim R, Williams S, Thomson WM. 2013. Oral hygiene and dental caries in 5- to 6-year-old children in Ajman, United Arab Emirates. *J Dent Res*, 92(3): 208-215.
- Iauk L, Lo Bue AM, Milazzo I, Rapisarda A, Blandino G. 2003. Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytother Res*, 17(6): 599-604.
- Joiner A, Schwarz A, Philpotts CJ, Cox TF, Huber K, Hannig M. 2008. The protective nature of pellicle towards toothpaste abrasion on enamel and dentine. *J Dent*, 36: 360-368.
- Katsura H, Tsukiyama R, Suzuki A, Kobayashi M. 2001. In vitro antimicrobial activities of bakuchiol against oral microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother*, 45(11): 3009-3013.
- Klinke T, Guggenheim B, Klimm W, Thurnheer T. 2011. Dental Caries in Rats Associated with *Candida albicans*. *Caries Res*, 45(2): 100-106.
- Lee JW, Choi BK, Yoo YJ, et al. 2003. Distribution of periodontal pathogens in Korean aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 74: 1329-35.
- Lee SS, Zhang W, Li Y. 2004. The antimicrobial potential of 14 natural herbal dentifrices. *JADA*, 135: 1133-1141.
- Lemos-Junior CA, Villoria GEM. 2008. Reviewed evidence about the safety of the daily use of alcohol-based mouthrinses. *Braz Oral Res*, 22: 24-31.
- Loreven CV, Buijs JF, Cate JM. 2000. The effect of triclosan toothpaste on enamel demineralization in a bacterial demineralization model. *J Antimicrob Chemother*, 45(2): 153-158.
- Lüthi M, Gyenge EB, Engström M, Bredell M, Gratz K, Walt H, Gmür R, Maahe C. 2009. Hypericin and mTHPC-mediated photodynamic therapy for the treatment of cariogenic bacteria. *Med Laser Applic*, 24: 227-236.
- Maes L, Vereecken C, Vanobbergen J, Honkala S. 2006. Tooth brushing and social characteristics of families in 32 countries. *Int Dent J*, 56: 159-167.
- Malhotra N, Rao SP, Acharya S, Vasudev B. 2011. Comparative in vitro evaluation of efficacy of mouthrinses against *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli* and *Candida albicans*. *Oral Health Prev Dent*, 9(3): 261-268.
- Mazandarani M, Yassaghi S, Rezaei MB, Mansourian AR, Ghaemi EO. 2007. Ethnobotany and antibacterial activities of two endemic species of *Hypericum* in North-East of Iran. *Asian J Plant Sci*, 6: 354-358.
- Mc Donald RE, Avery DR, Dean JA. 2004. *Dentistry For The Child and Adolescent*. 8th Edition, Indiana, Mosby Year Book, 340-356.
- Medina MA, Martinez-Poveda B, Amores-Sanchez MI, Quesada AR. 2006. Hyperforin: more than an antidepressant bioactive compound? *Life Sci*, 79(2): 105-111.
- Milosevic T, Solujic S, Sukdolak S. 2007. In vitro study of ethanolic extract of *Hypericum perforatum* L. on growth and sporulation of some bacteria and fungi. *Turkish J Biol*, 31: 237-241.
- Misra S, Tahmassebi JF, Brosnan M. 2007. Early childhood caries--a review. *Dent update*, 34(9): 556-564.
- Moalic E, Gestalin A, Quinio D, Gest PE, Zerilli A, Le Flohic AM. 2001. The extent of oral fungal flora in 353 students and possible relationship with dental caries. *Caries Res*, 35: 149-155.
- Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. 2007. *Carranza's Clinical Periodontology Middle East and Africa Edition*. 10th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 99-208.
- Norman OH, Garcia- Godoy F. 2004. *Introduction to Primary Preventive Dentistry*. 6th edition, New Jersey, Pearson Prentice Hall, 23-45.
- Paterniti I, Briguglio E, Mazzon E, Galuppo M, Oteri G, Cordasco G, Cuzzecrea S. 2010. Effect of *Hypericum perforatum*, in rodent model of periodontitis. *BMC Complement Altern Med*, 10(73): 1-10.
- Poggi P, Baena RR, Rizzo S, Rota MT. 2003. Mouthrinses with alcohol: cytotoxic effect on human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol*, 74: 623-629.
- Quiney C, Billard C, Faussat AM, Salanoubat C, Kolb JP. 2007. Hyperforin inhibits P-gp and BCRP activities in chronic lymphocytic leukaemia cells and myeloid cells. *Leuk*



- Lymphoma, 48(8): 1587-1599.
- Rasooli I, Shayegh S, Astaneh S. 2009. The effect of *Mentha spicata* and *Eucalyptus camaldulensis* essential oils on dental biofilm. *Int J Dent Hyg*, 7(3): 196-203.
- Reichling J, Weseler A, Saller R. 2001. A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*, 34(1): 116-118.
- Roberson TM, Heyman HO, Swift EJ. 2011. *Introduction to Art and Science of Operative Dentistry*. 5th Edition, St. Louis, Mosby Co., 67-134.
- Robertshaw H, Leppard B. 2007. Contact dermatitis to triclosan in toothpaste. *Contact Dermatitis*, 57(6): 383-384.
- Saddiqe Z, Naem I, Maimoona A. 2010. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol*, 131(3): 511-521.
- Sampaio FC, Pereira Mdo S, Dias CS, Costa VC, Conde NC, Buzalaf MAJ. 2009. In vitro antimicrobial activity of *Caesalpinia ferrea* Martius fruits against oral pathogens. *Ethnopharmacol*, 124(2): 289-294.
- Santos A. 2003. Evidence-based control of plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol*, 30(5): 13-16.
- Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Tarozzi M, Canegallo L, Carrassi A. 2008. *Hypericum perforatum* extract in burning mouth syndrome: a randomized placebo-controlled study. *J Oral Pathol Med*, 37: 395-401.
- Schempp CM, Pelz K, Wittmer A, Schöpf E, Simon JC. 1999. Antibacterial activity of hyperforin from *St John's wort*, against multiresistant *Staphylococcus aureus* and gram-positive bacteria. *Lancet*, 353(19): 21-29.
- Schempp CM, Winghofer B, Müller K, Schulte-Monting J, Mannel M, Schopf E, Simon JC. 2003. Effect of oral administration of *Hypericum perforatum* extract (*St. John's wort*) on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA, visible light and solar stimulated radiation. *Phytother Res*, 17(2): 141-146.
- Sereviratne CJ, Wong RWK, Hagg U, Chen Y, Herath TDK, Samaranayake PL, Kao R. 2011. *Prunus mume* extract antimicrobial activity against pathogenic oral bacteria. *Int J Pediatr Dent*, 21(4): 299-305.
- Silverman S, Wilder R. 2006. Antimicrobial mouthrinse as part of a comprehensive oral care regimen safety and compliance factors. *JADA*, 137: 22-26.
- Süntar I, Oyardı O, Akkol EK, Özçelik B. 2016. Antimicrobial effect of the extracts from *Hypericum perforatum* against oral bacteria and biofilm formation. *Pharm Biol*, 54(6): 1065-1070.
- Tanzer JM, Livingston J, Thompson AM. 2001. The microbiology of primary dental caries in humans. *J Dent Educ*, 65: 1028-1037.
- Tedesco LA. 2000. Behavioral research related to oral hygiene practices: A new century model of oral health promotion. *Periodontol*, 1995, 8: 15-23.
- Thaweboon S, Thaweboon B. 2009. In vitro antimicrobial activity of *Ocimum americanum* L. essential oil against oral microorganisms. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 40(5): 1025-1033.
- Todkar R, Sheikh S, Byakod G, Muglikar S. 2012. Efficacy of chlorhexidine mouthrinses with and without alcohol - a clinical study. *Oral Health Prev Dent*, 10(3): 291-296.
- Toroğlu S, Çenet M. 2006. Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metodlar. *KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2): 12-20.
- Traynor NJ, Beattie PE, Ibbotson SH, Moseley H, Ferguson J, Woods JA. 2005. Photogenotoxicity of hypericin in HaCaT keratinocytes: implications for *St. John's Wort* supplements and high dose UVA-1 therapy. *Toxicol Lett*, 158(3): 220-224.
- Vattikuti UMR, Ciddi V. 2005. An overview on *Hypericum perforatum* Linn. *NPR*, 4(5): 1-6.
- Wilson RF, Ashley FP. 1990. The relationship between the biochemical composition of dental plaque from both approximal and free smooth surfaces of teeth and subsequent 3-year caries increment in adolescents. *Arch Oral Biol*, 35(12): 933-937.
- Wong RW, Hagg U, Samaranayake L, Yuen MK, Seneviratne CJ, Kao R. 2010. Antimicrobial activity of Chinese medicine herbs against common bacteria in oral biofilm. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39(6): 599-605.
- Yamada, H. 1991. Natural products of commercial potential as medicines. *Current opinion in biotechnology*, 2(2): 203-210.
- Yu HH, Kim YH, Kil BS, Kim KJ, Jeong SI, You YO. 2003. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Artemisia iwayomogi*. *Planta Med*, 69(12): 1159-1162.



Araştırma Makalesi (Research Article)

Cilt 3 - Sayı 3: 63-66 / Eylül 2020  
(Volume 3 - Issue 3: 63-66 / September 2020)

# MORGAGNİ HERNİSİ CERRAHİSİNDE NÜKSÜ ENGELLEMEDE YENİ BİR YÖNTEM

Hıdır ESME<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahi Kliniği, 42040, Konya, Türkiye

**Gönderi:** 11 Mayıs 2020; **Kabul:** 14 Temmuz 2020; **Yayınlanma:** 01 Eylül 2020  
(**Received:** May 11, 2020; **Accepted:** July 14, 2020; **Published:** September 01, 2020)

## Özet

Morgagni hernisi onarımı sonrası nüks gelişimi ciddi bir sorundur. Bu çalışmada morgagni hernisi onarımında kullandığımız yeni yöntemimizi literatür eşliğinde sunmayı amaçladık. Çalışmada 2010 Ocak ile 2019 Aralık tarihleri arasında morgagni hernisi nedeniyle opere edilen 14 olgu incelenmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, tanı yöntemleri, tedavi ve sonuçlar açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların 6'sı bayan ve 8'i erkek idi. Ortalama yaş 48 (17-64) idi. Hernilerin tümü sağ tarafta idi. Herniye olan organlar; 5 hastada omentum ve kolon, 9 hastada sadece omentum idi. Ortalama hastanede kalış süresi 5,7 gün idi. Mortalite gözlenmedi. Nüks, takip sırasında tüm hastalarımızın 2'sinde saptandı. Son 4 hastada ekstrakorporeal dikiş kullandığımız yeni yöntem kullanıldı. Bu hastaların hiç birinde nüks saptanmadı. Morgagni hernilerinin cerrahi tedavi sonrası nüks gelişimi ciddi bir sorundur. Sonuç olarak bu defektin primer onarımına ek olarak ekstrakorporeal dikişlerinin nüksü önlemede faydalı olacağı kanısındayız. Bu yöntem Down sendromlu çocuklarda ve erişkin obez hastalarda özellikle akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Morgagni hernisi, Cerrahi, Yeni yöntem

## A new method to prevent recurrence in Morgagni hernia surgery

**Abstract:** Recurrence after Morgagni hernia repair is a serious problem. In this study, we wanted to present our new method used for repair of morgagnia hernia in the light of the literature. Between January 2010 and December 2019, 14 patients with Morgagni hernia were operated in our department. Patients were evaluated retrospectively regarding age, sex, symptoms at admission, diagnostic methods, treatment and outcomes. 6 of the patients were female and 8 were male. Mean age was 48 years (17-64 years). Hernias were located on the right side in all patients. Herniated organs were: omentum and colon in 5 patients, only omentum in 9 patients. Mean hospital stay was 5.7 days. There were no mortalities observed. Recurrence was detected in 2 of all patients during follow-up. We used our new method of extracorporeal suturing in 4 patients. We did not detect recurrence in any of these patients. The development of recurrence of Morgagni hernias after surgical treatment is a serious problem. In conclusion, in addition to the primary repair of this defect, we believe that extracorporeal sutures will be beneficial in preventing relapse. This method should be kept in mind especially in children with Down syndrome and adult obese patients.

**Keywords:** Morgagni hernia, Surgery, New method

## 1. Giriş

Morgagni hernisi ilk olarak 1769 yılında Giovanni Morgagni tarafından tanımlanmıştır (Federico ve Ponn, 2000). Septum transversum ile sternum arasındaki para-retrosternal defekt Morgagni veya Larrey aralığı olarak isimlendirilir. İnsidansı 1/2000-5000 olup, konjenital diafragma hernilerinin %3-4'ünü oluşturur (Paris ve ark., 1973). Abdominal organlar olguların %90'ında sağ tarafta retrosternal diafragmatik defektten toraksa herniye olur. Sol morgagni herni insidansının çok düşük olmasının nedeni perikardiumun anatomik pozisyonudur. Nadiren bilateral yerleşimli olgular rapor edilmiştir (Comer ve Clagett, 1966).

Morgagni hernisinin tedavisi cerrahidir. Transtorasik, transabdominal, laparoskopik veya torakoskopik olarak yapılabilir. Cerrahi sonrası nüksün %25'lere kadar yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Paris ve ark., 1973). Özellikle torakoskopik veya laparoskopik yapılan cerrahilerin açık ameliyatlara göre ve down sendromlu olgularda daha yüksek nüks oranına sahip olduğu bildirilmiştir (Garriboli ve ark., 2013; Jetley ve ark., 2011). Son 4 olgumuzda, bu yüksek nüks oranlarını engellemek amacıyla göğüs duvarı dışına çıkarılan ve cilt altında bağlanan sütürler ile diyafragmatik defekt primer olarak göğüs duvarına tespit edildi. Bu yöntemle yaptığımız onarımlarda nüks saptanmadı. Bu çalışmada morgagni hernisinin cerrahi tedavisinde kullandığımız yeni yöntemimizi literatür eşliğinde sunmak istedik

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmada 2010 Ocak ile 2019 Aralık tarihleri arasında morgagni hernisi nedeniyle opere edilen 14 olgu incelenmiştir. Vakalar, örnekleme yapılmadan son 10 yılda opere edilen olguları kapsamaktadır. Olgular; yaş, cinsiyet, semptom, tanı yöntemleri, preoperatif radyolojik ön tanıları, cerrahi yöntem, göğüs tüpü takip süresi, hastanede kalış süresi, morbidite, mortalite ve takip açısından değerlendirildi. Tüm hastalarımızda çift lümenli endotrakeal tüp ile entübasyon yapıldı. Son 2 hastamızda morgagni herni onarımı videotorakoskopik yapılırken, 12 hastada sağ 7. interkostal aralıktan anterolateral torakotomi insizyonu ile yapıldı. Herni kesesi açıldıktan sonra toraksa herniye olan intraabdominal organlar, künt ve keskin diseksiyonla etraf yapışıklıklardan ve perikarttan ayrıldıktan sonra abdomene doğru itildi. Abdominal organlar abdomene tamamen itildikten sonra defektin göğüs duvarından uzak olan kısmı 0 numara prolen ile tek tek dikişlerle dikildi. Sonrasında defektin göğüs duvarına yakın olan kısmı interkostal aralıktaki kaslara tutturulacak şekilde dikildi. İlk 10 hastamızdan 2'sinde morgagni herni onarımı sonrası nüks gelişmesi nedeniyle, son 4 hastamızda defektin tam kapatılması ve

göğüs duvarı ile defekt arasında boşluk kalmaması için farklı bir yöntem uygulandı. Defekt tek tek sütürlerle onarıldıktan sonra diafragma kenarından başlayan ve göğüs duvarında bir kotun altından ve üstünden geçilen sütürler cilt altında bağlandı. Bu işlem diafragmayı göğüs duvarına ve sternuma tamamen yapışacak şekilde 2 veya 3 sütür ile yapıldı.

### 2.1. Etik Beyan

Mevcut çalışmada geriye dönük dosya taraması yapıldığından dolayı Etik Kurul onayı alınmamıştır.

## 3. Bulgular

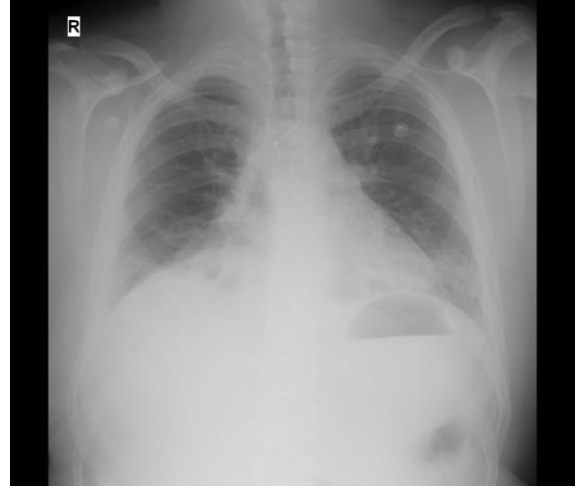
Hastaların 6'sı bayan, 8'i erkek idi. Yaşları 17 ile 64 (Ortalama 48) arasında idi. Hastaların tümünde Morgagni hernisi sağ tarafta idi. Hastaların 2'sinde Down sendromu, 2'sinde hipertansiyon, 4'ünde diabet hikayesi mevcut idi. Hastaların 6'sında vücut kitle indexi 25'in üzerinde idi. Hastaların 9'unda nefes darlığı, 7'sinde dispeptik şikayetler, 4'ünde retrosternal ağrı mevcuttu. Fizik muayenede hastaların 6'sında sağ alt zonlarda solunum seslerinde azalma saptandı. Tanıda tüm hastalarda direkt akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanıldı. Preoperatif radyolojik tanı 10 hastada morgagni hernisi, 3 hastada intratorasik lipoma ve 1 hastada intratorasik kitle idi.

Hastaların 9'unda sadece omentum herniye idi. 5 hastada omentum ile birlikte kolon segmenti torasik kavitesinde görüldü. Hastaların birinde herniye olan omentum miktarı çok fazla olduğundan redükte edilemedi. Bu nedenle omentum kısmen rezekt edildi. Omentumla birlikte kolon segmentinin toraksa herniye olduğu bir hastada, herniye kısım redükte edilemedi. Bu nedenle abdominal yapılar defekt genişletilerek redükte edilebildi. Sonrasında defekt primer olarak onarıldı. Hiçbir hastamızda inkanserasyon saptanmadı. Tüm hastalar elektif şartlarda ameliyata alındı. Down sendromlu obez hastamızda herni onarımından 3 ay sonra nüks gelişti. Bu hastada defekt, onarıldıktan sonra polipropilen mech ile desteklendi. Nüks gelişen diğer hastamızda reoperasyonda defekt tekrar onarıldı ve ekstrakorporeal dikişlerle diyafragma göğüs duvarına sıkıca tespit edildi. Takiplerde nüks görülmedi (Şekil 1, 2, 3, 4).

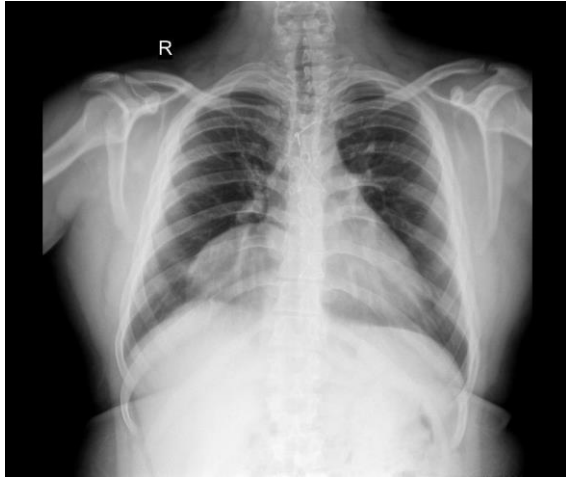
Postoperatif ortalama 3,1 günde (2-7) göğüs tüpleri çekildi. Ortalama hastanede kalış süresi 5,7 gündü (3-10 gün). Hiçbir hastada mortalite gelişmedi. Postoperatif komplikasyon 3 hastada görüldü. Hastaların 2'sinde yara yeri enfeksiyonu gelişirken bir hastada ise postoperatif pnömoni tespit edildi. Vakalarımız medikal tedavi ile sorunsuz taburcu edildi. Hastalar ortalama 4,2 yıl (4-67 ay) takip edildi.



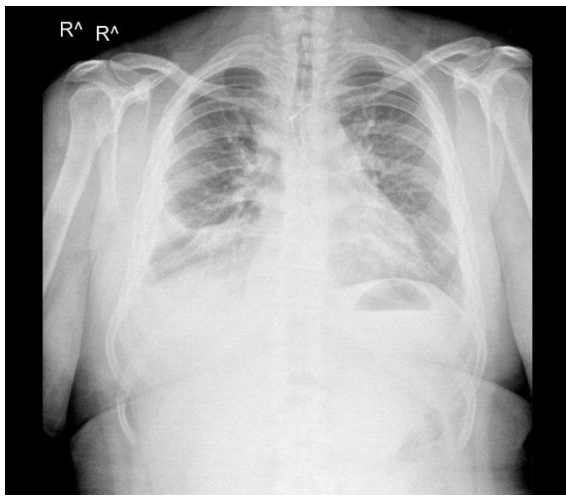
**Şekil 1.** Omentum ve kolonun toraks apeksine kadar herniye olduğu morgagni hernisinin bilgisayarlı tomografisi görüntüsü.



**Şekil 4.** Videotorakoskopik olarak herninin direk onarımı ve ekstrakorporeal dikişlerle tespiti sonrası PA akciğer grafisi görünümü.



**Şekil 2.** Herni onarımından sonra akciğer grafisi.



**Şekil 3.** Down sendromlu hastada sağ morgagni hernisinin PA akciğer grafisindeki görünümü.

#### 4. Tartışma

Morgagni hernisi nadir görülen bir diyafragma hernisidir. Genellikle asemptomatik olduğu için gerçek insidansını saptamak zordur. Ancak diyafragmatik herni nedeniyle opere edilen hastaların %1-3'ünü oluşturur (Ketonen, Mattila ve Jarvinen, 1975). Morgagni hernileri konjenital, kazanılmış yada miks tipte görülebilir. Abdominal travma, obezite ve gebelik, kronik konstipasyon, kronik ve persistan öksürük herniye neden olan en önemli sekonder sebeplerdir. Hastalık çocukluk çağında erkek cinsiyette sık görülürken, yetişkinlerde hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (Kiliç ve ark., 2016). Herniye olan organlar hastalarımızda olduğu gibi genellikle omentum ve transvers kolondur. Mide ve dalağın herniye olduğu nadir olgular da bildirilmiştir. Morgagni hernisi genellikle akciğer grafisinde anterior mediastinal kitle olarak bulgu verir. Toraks BT ile genellikle tanı konulabilir. Ayırıcı tanıda; artmış perikardial yağ dokusu, Tip 4 hiatal herni, travmatik diyafragma rüptürü, diyafragmatik kitle ve büyük anterior mediasten kitleleri yer alır (Anthes, Thoongsuwan ve Karmy-Jones, 2003).

Down sendromu ve Morgagni hernisi arasındaki ilişki ilk kez 1993 yılında Honore ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada Kaliforniya Doğumsal Defektler Tarama Programı aracılığıyla 713.476 sayıdaki canlı doğumdan 3'ünde Morgagni hernisi ve Down sendromu birlikte tespit edilmiştir (Honore, Torfs ve Curry, 1993). Daha sonraki çalışmalarda morgagni hernisi olan çocukların yaklaşık %20'sinde Down sendromu rapor edilmiştir (Al-Selam ve ark., 2002; Nawaz ve ark., 2000). Bizim 17 ve 23 yaşındaki 2 hastamızda Down sendromu mevcuttu. Her ikisinde de vücut kitle indeksi 25 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde idi. 17 yaşında olan ilk Down sendromlu hastamızın takiplerinde nüks saptandı ve ikinci operasyonumuzda defekt onarıldıktan sonra polipropilen mech ile desteklendi. 23 yaşındaki Down sendromlu hastada defekt onarımı yapıldı ve onarılan

diafragma göğüs duvarına cilt altında bağlanan sütürler ile tespit edildi. 12 aylık takipte nüks saptanmadı. Gördü ve ark. (2018) cerrahi uyguladıkları 38 hastanın 3'ünde (%7,8) nüks geliştiğini ve bu 3 olgudan 2'sinin Down sendromlu olduğunu bildirmişlerdir. Jetley ve ark. (2011) tüm Down sendromlu olguların yaklaşık %10'unda nüks görüldüğünü belirtmişlerdir. Down sendromlu bebeklerde yara iyileşmesindeki sorunlar ve yumuşak doku özellikleri bu hastalarda yüksek nüks oranlarının nedeni olabilir. Bu nedenle Down sendromlu olgularda, 2'inci olgumuzda olduğu gibi, nüksü önleme açısından ilave destekleyici işlemlerin ve operasyon sonrası yakın takiplerinin yapılması gereklidir.

Morgagni hernilerinin tedavisi cerrahidir. Herni kesesinin büyümesinin ve kese içindeki organların obstrüksiyonu veya strangülasyonunun engellenmesi cerrahi tedavinin asıl amacıdır. Asemptomatik hastalarda komplikasyon riskini önlemek için cerrahi tedavi önerilmektedir. Herni onarımı transtorasik, transabdominal, laparoskopik veya torakoskopik olarak yapılabilir. Yapılacak yöntem kliniklerin deneyimi ve hastanın özelliklerine göre değişebilir. Onarım sonrası nüks gelişimi ciddi bir sorundur. Gander ve ark. (2011) Morgagni hernilerinde torakoskopik ve açık cerrahi girişimlerin karşılaştırıldığı çalışmada torakoskopik olarak tedavi edilen hasta grubunda erken nüks oranlarının, açık cerrahi gruba göre belirgin olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Garriboli ve ark. (2018) laparoskopik olarak onardıkları Morgagni hernili 12 çocuğun 5'inde nüks geliştiğini rapor etmişlerdir. Çalışmalarında bu yüksek oranı engellemek için mech kullanılmasını önermişlerdir. Ancak yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilmesi, enfeksiyon oluşması durumunda tedavisinin zor olması ve enfeksiyon tedavisinin mümkün olmadığı durumda mech'in çıkarılmasının gerekebileceği göz önüne alınmalıdır. Biz hastalarda defektin primer onarımı ile birlikte ekstrakorporeal dikişlerle daha sağlam bir onarımı yapıldığında, mech kullanımına gerek olmayacağına ve nükslerin azalacağına inanıyoruz.

### 5. Sonuç

Morgagni hernilerinin cerrahi tedavi sonrası nüks gelişimi ciddi bir sorundur. Sonuç olarak bu defektin primer onarımına ek olarak nüksü önlemek için diyafragmadan ve göğüs duvarından geçen, cilt altında bağlanan ekstrakorporeal dikişlerinin faydalı olacağını

düşünüyoruz. Bu yöntem Down sendromlu çocuklarda ve erişkin obez hastalarda özellikle akılda tutulmalıdır.

### Çıkar İlişkisi

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

### Kaynaklar

- Al-Salem AH, Nawaz A, Matta H, Jacobsz A. 2002. Herniation through the foramen of Morgagni: early diagnosis and treatment, *Pediatr Surg Int*, 18: 93-97.
- Anthes TB, Thoongsuwan N, Karmy-Jones R. 2003. Morgagni hernia: CT findings. *Curr Probl Diagn Radiol*, 32: 135-136.
- Comer TP, Clagett OT. 1996. Surgical treatment of hernia of the foramen of Morgagni. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 52: 461-468.
- Federico JA, Ponn RB. 2000. Foramen of Morgagni hernia, In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB editors. *General Thoracic Surgery*, Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 647-650.
- Gander JW, Fisher JC, Gross ER, Reichstein AR, Cowles RA, Aspelund G, Stolar CJ, Kuenzler KA. 2011. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. *J Pediatr Surg*, 46(7): 1303-1308.
- Garriboli M, Bishay M, Kiely EM, Drake DP, Curry JI, Cross KM, Eaton S, De Coppi P, Pierro A. 2013. Recurrence rate of Morgagni diaphragmatic hernia following laparoscopic repair. *Pediatr Surg Int*, 29: 185-189.
- Gordu B, Soyer T, Ekinci S, Karnak İ, Ozden A, Tanyel FC. 2018. Morgagni hernili olguların klinik özellikleri cerrahi tedavi sonuçları. *Çoc Cer Derg*, 32(1): 19-22.
- Jetley N,K, Al-Assiri A,H, Al-Helal A,S, Al-Bin A,M. 2011. Down's syndrome as a factor in the diagnosis management and outcome in patients of Morgagni hernia. *J Pediatr Surg*, 46: 636-639.
- Honore L,H, Torfs C,P, Curry C,J,R, 1993. Possible association between the Hernia of Morgagni and Trisomy 21. *American J Med Genet*, 47: 255-256.
- Ketonen P, Mattila Sp, Mattila T, Jarvinen A. 1975. Surgical treatment of hernia through the foramen of Morgagni. *Acta Chir Scand*, 141: 633-636.
- Kiliç D, Nadir A, Döner E, Kavukçu S, Akal M, Ozdemir N, Akay H, Okten I. 2001. Transthoracic approach in surgical management of Morgagni hernia. *Eur J Cardiothorac Surg*, 20: 1016-1019.
- Nawaz A, Matta H, Jacobsz A, Al-Khouder G, Al-Salem AH. 2000. Congenital Morgagni's hernia in infants and children. *Int Surg*, 85: 158-162.
- Paris F, Tarazona V, Casillas M, Blasco E, Canto A, Pastor J, Acosta A. 1973. Hernia of Morgagni. *Thorax*, 28: 631-636.



Araştırma Makalesi (Research Article)

Cilt 3 - Sayı 3: 67-72 / Eylül 2020  
(Volume 3 - Issue 3: 67-72 / September 2020)

# SİSTEMİK LUPUS ERİTOMATOZUS HASTALARINDA TOLL LİKE RESEPTÖR 7 VE 9 GEN POLİMORFİZMLERİ

Özge TİMUR<sup>1\*</sup>, Ulus Salih AKARCA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Gönderi:** 08 Temmuz 2020; **Kabul:** 15 Ağustos 2020; **Yayınlanma:** 01 Eylül 2020

**(Received:** July 08, 2020; **Accepted:** August 15, 2020; **Published:** September 01, 2020)

## Özet

Sistemik Lupus Eritomatozus (SLE) hastanın bağışıklık sisteminin vücuttaki çeşitli hücre ve organlara karşı saldırıya geçtiği kronik otoimmün bir hastalık olup çeşitli organlarda inflamasyon, doku hasarı ve fonksiyon bozukluklarına yol açar. SLE’de tüm otoimmün hastalıkların patofizyolojisinde olduğu gibi genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu belirtilmektedir. Son birkaç yıl içerisinde yapılan çalışmalar adaptif immün yanıt regülasyonunda önemli rol oynayan endojen nükleik asitleri tanıyan Toll-like reseptörlerin (TLR) SLE patofizyolojisinden sorumlu olabileceğine işaret etmektedir. Bu çalışmada SLE hastalarında TLR 7 ve 9 genotipleri ile SLE ‘ye yatkınlık arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 53 SLE hastası ve 23 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların cinsiyetleri, doğum tarihleri, SLE tanısı aldıkları tarih ve kiloları belirlendi. Hastalık aktiviteleri ‘Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index’ (SLEDAI) kullanılarak hesaplandı. Hastaların hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit değerleri, kompleman düzeyleri (C3, C4), ANA, dsDNA, antikardiyolipin (AKA) IgM, AKA IgG, anti Beta 2 glikoprotein (anti B2) IgA, IgM, IgG düzeyleri poliklinik kayıtlarından belirlendi. Hastalık tutulumları böbrek, cilt ve santral sinir sistemi olarak sınıflandırıldı. TLR7 ve TLR9 polimorfizm analizleri floresan-işaretleli probalar içeren LightCycler cihazına uygun kit kullanılarak yapıldı. Genotipler “erime eğrisi analizi” (melting curve analysis) ile ayırt edildi. İstatistiksel analizde nümerik veriler için ANOVA, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare ve Fischer’s exact test kullanıldı. Hastaların %90,56’sı kadın (n=48), %9,44’ü (n= 5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 42,17 ± 13, hastalık süreleri ortalama 9,5 ± 8,1 yıldır. Kontrol grubunun %86,95’i kadın (n=20), %13,05’i erkekti (n=3). Kontrol grubunun yaş ortalaması 40,13±10,40 olarak hesaplandı. TLR9 için hasta grubunda 16 (%30,2) hastada polimorfizm saptandı. Kontrol grubunda TLR9 polimorfizmi 6 (%26,1) kişide saptandı. Hasta grubunda 14 (%26,9) hastada TLR7 polimorfizmi saptandı. Kontrol grubunda 9 (%40,9) kişide TLR7 polimorfizmi saptandı. TLR7 ve TLR9 polimorfizmleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. TLR7 ve TLR9’un SLE patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Ancak TLR7 ve TLR9 polimorfizmleri ve SLE arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sistemik lupus eritomatozus, Toll like reseptör, Polimorfizm


Toll-Like Receptor 7 and 9 Gene Polymorphism in Systemic Lupus Erythematosus Patients


**Abstract:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease in which immune system attacks against various cells and organs leading to inflammation, tissue damage and dysfunction. As with all autoimmune diseases in SLE pathophysiology genetic and environmental factors play important roles. In the last few years, studies indicates that Toll-like receptors (TLR) that play an important role in regulation of adaptive immune response to endogenous nucleic acids may be responsible for the pathophysiological mechanism of SLE. In this study, we aimed to investigate whether there is a significant association between TLR 7 and 9 genotypes and susceptibility to SLE. 53 SLE patients followed by Ege University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology and 23 healthy volunteers were included in the study. Patient's gender, date of birth, date of SLE diagnosis and weights were determined. Disease activity scored by 'Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index' (SLEDAI). Hemoglobin, hematocrit, WBC, platelet counts, complement levels (C3, C4), ANA, dsDNA, anticardiolipin (ACA), IgM, ACA IgG, anti-beta 2 glycoprotein (anti-B2), IgA, IgM and IgG levels were determined from outpatient records. Kidneys, skin and central nervous system involvement is evaluated. TLR7 and TLR9 polymorphism analysis was performed by using fluorescent-labeled probes including kits for LightCycler device. Genotypes were identified with melting curve analysis. Statistical analysis was performed by ANOVA, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test for numeric data and Chi square analysis, Fisher's exact test for categorical variables. 90.56% of the patients were women (n=48) and 9.44% (n=5) were male. The mean age of patients was 42.17 ± 13, mean disease duration was 9.5 ± 8.1 years. 86.95% of the controls were females (n=20), 13.05% were males. (n=3). The control group average age was calculated as 40.13 ± 10.40. In patient group 16 (30.2%) of patients showed TLR9 polymorphism. TLR9 polymorphism was found in 6 (26.1%) person in the control group. In the patient group, 14 (26.9%) patients showed TLR7 polymorphism. In the control group, 9 (40.9%) persons were polymorphic for TLR7. Control and patient group were compared for TLR7 and TLR9 polymorphisms. Results were not statistically significant. TLR7 and TLR9 play important roles in SLE pathogenesis. However there is not a significant association between TLR7 and TLR9 polymorphisms and SLE.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, Toll like receptors, Polymorphism

\*Corresponding author: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

**E mail:** ozgetimur@yahoo.com (Ö. TİMUR)

Özge TİMUR  <https://orcid.org/0000-0002-7296-5536>

Ulus Salih AKARCA  <https://orcid.org/0000-0002-7020-5816>

**Cite as:** Timur Ö, Akarca US. 2020. Toll-like receptor 7 and 9 gene polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. *BSJ Health Sci*, 3(3): 67-72.

## 1. Giriş

Sistemik Lupus Eritomatozus (SLE) hastanın bağışıklık sisteminin vücuttaki çeşitli hücre ve organlara karşı saldırıya geçtiği kronik otoimmün bir hastalık olup çeşitli organlarda inflamasyon, doku hasarı ve fonksiyon bozukluklarına yol açan multisistemik bir hastalıktır. Herhangi bir yaşta başlayabilir ve kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. SLE'de genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu belirtilmektedir. (Panush ve ark., 1993; Doğanavşargil, 2002; Edworthy, 2005; Hahn, 2005).

Son birkaç yıl içerisinde yapılan çalışmalar adaptif immün yanıt regülasyonunda önemli rol oynayan endojen nükleik asitleri tanıyan Toll-like reseptörlerin (TLR) SLE patofizyolojisinden sorumlu olabileceğine işaret etmektedir. TLR doğal bağışıklıkta patojenitenin hızlı eradikasyonunda etkili olan immün ve non-immün hücrelerde eksprese edilen korunmuş transmembran reseptörleridir. Bugüne kadar TLR ailesinde 13 üye saptanmış, memelilerde bilinen 11 üyesi vardır, her biri farklı mikrobik ajanları tanırlar. TLR'ler doğal immün sistemin anahtar bileşenleridir. (Takeuchi ve Akira, 2002; Takeda ve ark., 2003). Değişik hücrelerde TLR ekspresyonunun varlığı doğal immün yanıtın yanı sıra

adaptif immün yanıt, inflamasyon, inflamatuvar hastalıklar, kanser ve birçok hücre yanıtında TLR'lerin rolünü vurgulamaktadır (Chang, 2010).

TLR aktivasyonunun genetik perspektifte bozulması SLE benzeri otoimmün hastalıklara sebep olabilir. TLR3, TLR7 (ve insanlarda TLR8) ve TLR9 nükleik asid reseptörleridir. Sırasıyla dsRNA, ssRNA ve anetile CpG DNA'yı tanırlar. Memeli DNA'sı düşük oranlarda anetile CpG parçaları ve TLR9 için inhibitör DNA sekansları içermektedir. SLE hastalarında DNA fragmanları kromatinin apoptotik yıkımından oluşur ve CpG sıklığı genomdaki sıklıktan beş kat daha fazladır. SLE, lenfosit apoptozisinin hızlanması ve apoptotik hücrelerin klirensinin azalması ile karakterizedir. Bu defektler anormal CpG'den zengin DNA nükleosomlarının büyük miktarlarda salınmasına ve sistemik otoimmün hastalıklara tolerans yaratacak şekilde otolog uyarıların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Huck ve ark., 1999; Rahman ve Eisenberg, 2006).

Klinik çalışmalar SLE ve interferon-α (IFNα) anormal ekspresyonu arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Ronnblohm ve ark., 2001; Marshak-Rothstein, 2006). Plazmasitoid dendritik hücreler tarafından IFN üretiminin

en önemli indükleyicileri TLR7 için sentetik ligandlar ve TLR9 için DNA ve RNA virüsleridir (Takeda ve ark., 2003). Birçok virüsün genetik materyalinde bulunan çift sarmal ve tek sarmal RNA sırasıyla TLR3 ve TLR7 tarafından tanınır (Takeda ve Alm., 2003). SLE'de otoantijen hedefler olan küçük nükleer ribonükleoproteinler (snRNPs) U1 ve diğer küçük RNA'ları içerirler. Bu iyi yapılandırılmış RNA parçaları potansiyel TLR ligandları olabilir.

Bu bilgiler ışığında TLR7 ve TLR9'un SLE patogenezinde rol oynadığı açıktır. Bu çalışmada SLE hastalarında TLR 7 ve 9 genotipleri ile SLE 'ye yatkınlık arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 53 SLE hastası alındı. Hastaların hepsi ACR kriterlerini karşılamaktaydı ve en az bir yıldır SLE tanısı ile takip edilmekteydi. 23 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubuna alınanların bilinen sistemik hastalıkları bulunmamaktaydı.

Hastalardan polimorfizm çalışması için EDTA'lı tüplere kan örneği alındı. Hastalık aktiviteleri SLEDAI kullanılarak hesaplandı. SLEDAI: 0 olanlar hastalık açısından inaktif, SLEDAI > 0 olanlar hastalık açısından aktif kabul edildi.

Hastaların hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit değerleri, kompleman düzeyleri (C3, C4), ANA, dsDNA, antikardiyolipin (AKA) IgM, AKA IgG, anti Beta 2 glikoprotein (anti B2) IgA, IgM, IgG düzeyleri poliklinik kayıtlarından belirlendi. Hastalık tutulumları böbrek, cilt ve santral sinir sistemi olarak sınıflandırıldı. Böbrek ve cilt tutulumu biyopsi raporları ile değerlendirildi. TLR polimorfizmi ile hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit değerleri, C3, C4, ANA, dsDNA, AKA IgM, AKA IgG, anti B2 IgA- IgM- IgG düzeyleri, hastalık aktivitesi ve tutulumları arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Değerlendirme dışı bırakılan hasta olmadı.

### 2.1. Polimorfizmlerin Belirlenmesi

LightCycler floresan PCR yöntemi (Roche, Mannheim, Almanya) ile genotiplerin ayırt edilmesi "erime eğrisi analizi" (melting curve analysis) ile gerçekleştirilmiştir. Bunun için, PCR'da DNA amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklık çok yavaş bir şekilde yükseltilerek her bir örnek için erime eğrisi oluşturulmuştur. Polimorfizm analizi için periferik lenfositlerden Roche Genomik DNA purifikasyon kiti ile DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNA'lar TLR7 ve TLR9 spesifik primerler eşliğinde çoğaltıldı. Problardan biri 3' ucunda florescein (Flu) ile işaretli iken diğeri 5' ucunda LC-640 ile işaretlenmiştir Hibridizasyon karışımı (Taq polimeraz, reaksiyon tamponu, nükleotid karışımı), MgCl<sub>2</sub>, primerler, problemler ve genomik DNA toplam 20µl hacimde karıştırılarak kapillerlere aktarıldı. Amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklığın saniyede 0,2°C artırılarak 40°C'den 85°C'ye yükseltilmesiyle erime eğrileri oluşturuldu. Floresan/sıcaklık negatif türevinin sıcaklığa göre

çizilmesiyle de, erime eğrileri, erime tepelerine dönüştürüldü. Erime eğrilerinin değerlendirilmesi sonucunda genotipler heterozigot, homozigot ve mutant olmak üzere üç farklı şekilde değerlendirildi.

### 2.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Science) programı kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel analizde nümerik veriler için ANOVA, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı; Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare ve Fischer's exact test kullanıldı. p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

### 2.3. Etik Beyan

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığından 15.05.2009 tarihinde 09-4/5 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca hasta ve kontrol grubundan imzalı onam formu alınmıştır.

## 3. Bulgular

Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

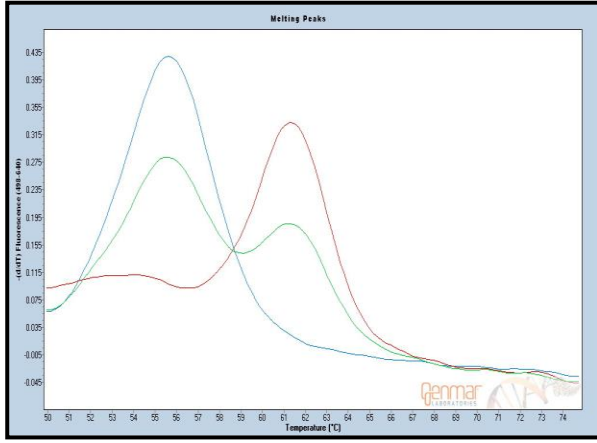
	Hasta Grubu (n=53)	Kontrol Grubu (n=23)
Yaş (yıl)*	42 ± 13	40±10
Cinsiyet (K / E)	48/5 (%91/9)	20/3 (%87/13)
Hastalık süresi (yıl)*	9,5 ± 8,1	

\*ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

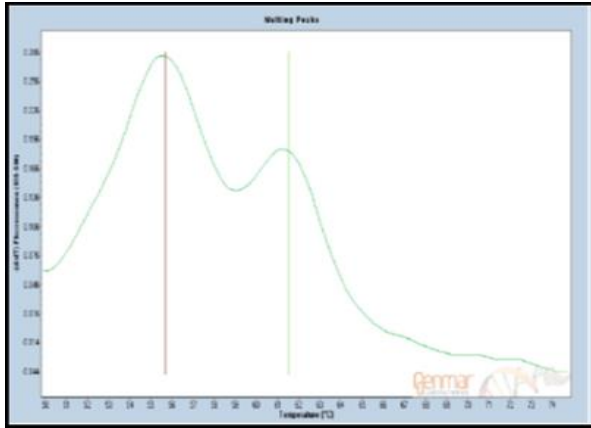
TLR9 polimorfizm genotipleri "erime eğrisi analizi" (melting curve analysis) ile ayırt edilmiştir. (Şekil 1, 2). TLR9 için hasta grubunda 16 (%30,2) hastada polimorfizm saptanmıştır. Bu polimorfizmlerin 11 (%20,75) tanesi heterozigot, 5 (%9,45) tanesi homozigot tiptedir. Kontrol grubunda TLR9 polimorfizmi 6 (%26,1) kişide saptanmıştır ve hepsi heterozigot tiptedir. Hasta grubunda polimorfizm kontrol grubuna göre daha sık olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmadı (p=0,369).

TLR7 genotipler "erime eğrisi analizi" (melting curve analysis) ile ayırt edilmiştir. (Şekil 3, 4). Hasta grubunda 14 (%26,9) hastada TLR7 polimorfizmi saptandı. Bunlarda 11 (%21,1) tanesi heterozigot, 3 (%5,8) tanesi homozigot tipteydi. Kontrol grubunda 9 (%40,9) kişide TLR7 polimorfizmi saptandı. Bunlardan 6 (%27,3) tanesi heterozigot, 3 (%13,6) tanesi homozigot tipteydi. Çalışmanın amacında belirtildiğinden farklı olarak TLR7 polimorfizmi kontrol grubunda daha sık izlendi. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı (p=0,381).

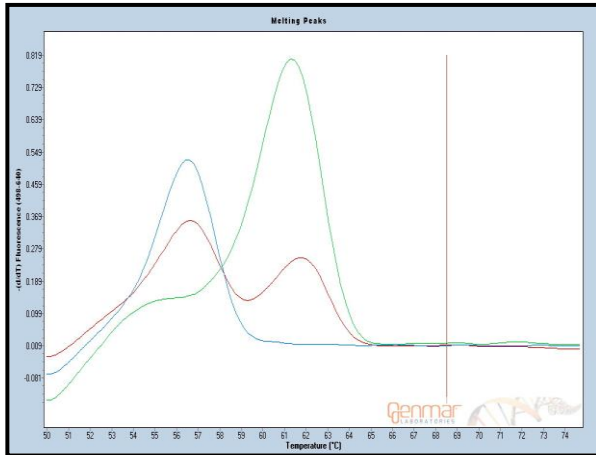




Şekil 1. TLR9 polimorfizmi için erime eğrileri.

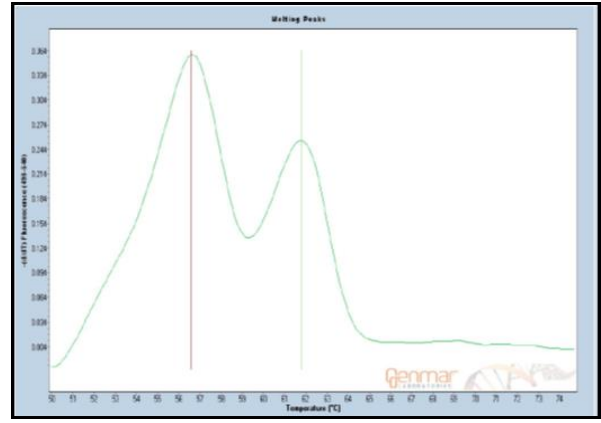


Şekil 2. TLR9 heterozigot genotip erime eğrisi.



Şekil 3. TLR7 polimorfizmi için erime eğrileri.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süreleri arasında polimorfizm açısından fark saptanmadı. Hastalık tutulumları ile polimorfizm arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TLR7 polimorfizmi olan hastalarda SSS tutulumunun daha fazla olduğu gözlemlendi ancak bu durum istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.



Şekil 4. TLR7 heterozigot genotip erime eğrisi.

Hastaların ANA titreleri 1/80 sınır alınarak değerlendirildi. Hastalık aktivitesi SLEDAI ile değerlendirildi ve SLEDAI>0 olanlar hastalık açısından aktif kabul edildi. ANA titreleri ve SLEDAI skorları ile TLR polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirildi. ANA titreleri ve TLR7 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,04).

AKA, anti B2 ve anti dsDNA düzeyleri ve polimorfizmler arasındaki ilişki değerlendirildi. TLR9 polimorfizmi ve anti B2 IgA (p=0,02) ve anti B2 IgG (p=0,04) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bu ilişki TLR7 polimorfizminde izlenmedi.

CRP, C3, C4, lökosit, Hb, Htc, MCV ve trombosit değerleri ile TLR7 ve TLR 9 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Sedimentasyon ve TLR7 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,04). Bu durum TLR9 ile izlenmedi.

#### 4. Tartışma

SLE T hücre yanıtında bozulma, B hücre hiperreaktivitesi ve otoantikor oluşumu ile karakterizedir (Rahman ve Eisenberg, 2006). Otoantikorlar, kromatin ve snRNP gibi nükleik asit-protein komplekslerine karşı oluşur (Hahn ve ark, 2005; Rahman ve Eisenberg, 2006) Şimdiye kadar yapılmış pek çok çalışma ile TLR7 ve TLR9'un SLE patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu reseptörlerde meydana gelen genetik değişiklikler SLE'ye yatkınlığa neden olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda SLE patogenezinde rol oynadığı kanıtlanmış TLR7 ve TLR9'un polimorfizmleri ve SLE arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bizim çalışmamızda TLR9 için-1237 T/C (rs5743836) polimorfizmi incelenmiştir. Hasta grubunda polimorfizm daha sık olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. TLR9 geni kromozom 3p21.3 üzerinde yer almaktadır. Bu bölge SLE açısından şüpheli bölgelerden biridir (Kelly ve ark., 2002; Ng ve ark., 2005). Lazarus ve ark., (2003)'nın çalışmasında 71 kişide TLR9 polimorfizmleri incelenmiş, toplam 20 polimorfizm tanımlanmışlardır. Diğer çalışmaların sonuçları da incelendiğinde TLR9 için birçok etnik grupta ve sıklıkla görülen 4 polimorfizm tanımlanmıştır (Lazarus ve ark., 2003; Ng ve ark., 2005). Hur ve ark., (2005).350 SLE

hastası ve 330 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada TLR9 için dört polimorfizmi de incelemişler ancak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.

Ng ve ark., (2005) da yaptıkları Çin populasyon çalışmasında 467 SLE hastasını alt gruplara ayırmışlar ve TLR9 polimorfizm ilişkisini incelemişlerdir. Hastalar cilt tutulumu, oral hastalık, otoantikor profili (ANA, anti dsDNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti nRNP), artrit, serozit ve iç organ tutulumu açısından alt gruplara ayrılmışlar ve seroziti olanlarda -1486 TT genotipi istatistiksel olarak anlamlı saptamış diğer alt gruplar arasında benzer bir ilişki. Bizim çalışmamızda da hastalık tutulumu ve otoantikor profili ile TLR 9 arasında anlamlı saptanmamıştır.

Lupus prone farelerde yapılan çalışmalarda lupus nefriti ve TLR7 ve TLR9 stimülasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. TLR7 ve TLR9 stimülasyonu daha çok sayıda otoantikor oluşumuna neden olmakta ve lupus nefritinin daha ağır seyretmesine yol açmaktadır (Robson, 2009). Bizim çalışmamızda da TLR7 polimorfizmi ve ANA titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olması TLR7'nin otoantikor yapımını arttırdığı yönündeki bu literatür bilgisini destekler niteliktedir. Bu bilgiler ışığında böbrek tutulumu ve TLR polimorfizmi arasında anlamlı ilişki olabileceği ön görülmüştür. Ancak çalışmamızda TLR7 ve TLR9 polimorfizminin böbrek tutulumuna predispozisyon olduğuna dair bir bulgu elde edilememiştir. Literatürdeki bu çalışmaların aksine Lu ve ark., (2007) Çin populasyonunda yaptığı çalışmada SLE ve TLR9 polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada incelenen polimorfizm (rs352140) ekson 2 üzerinde yer almaktadır ve bizim çalışmamızda incelenen polimorfizmden farklıdır.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki benzer bazı çalışmalarla uyumlu olarak SLE ve TLR9 polimorfizmi arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri hasta ve kontrol sayısının az olması ve TLR9 için sadece tek bir polimorfizmin incelenmiş olması olabilir.

Çalışmamızda TLR7 Gln11Leu (rs179008) polimorfizmi incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubu TLR7 polimorfizmi açısından değerlendirilmiş ve çalışmanın amacında belirtildiğinden farklı olarak TLR7 polimorfizmi kontrol grubunda daha sık izlenmiştir. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır.

TLR7 Xp22.2 kromozomu üzerinde lokalizedir. (Du ve ark., 2000). TLR7 X kromozomu üzerinde yer aldığı için polimorfizmlerinde cinsiyet farklılığı olabileceği düşünülmektedir. SLE kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu kadın cinsiyet baskınlığının daha çok seks hormonlarına bağlı olduğu düşünülse de XXY genotipine sahip erkeklerde XY genotipine sahip olanlara göre SLE'nin daha sık görülmesi X'e bağımlı genlerin de risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (Du ve ark., 2000).

TLR7 için birçok polimorfizm tanımlanmıştır. (Cheng ve ark., 2007; Schott ve ark., 2008). Bu polimorfizmlerin

değişik etnik gruplarda sıklığı farklıdır. Schott ve ark., (2008) Alman ve Türk HCV hastalarında yaptıkları çalışmada TLR7 polimorfizminin kadınlarda daha sık olduğunu ve interferon tedavisine yanıtızlıkla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Sanchez ve ark., (2009) TLR5 ve TLR7 polimorfizmleri ile SLE ilişkisini araştırmışlardır. İspanyol populasyonunda 752 SLE hastası ve 107 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada TLR7 için Gln11Leu (rs179008) polimorfizmini ve TLR5 için rs5744168 polimorfizmini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda böbrek tutulumu olan hastalarda TLR5 polimorfizmine daha sık rastlanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TLR7 polimorfizmi ve SLE arasında ilişki kurulamamıştır.

TLR7 polimorfizmi ile hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süreleri arasında fark saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak X kromozomu üzerinde taşınan TLR7 için bizim çalışma grubumuzda cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır.

ANA titresi değerlendirildiğinde 1/80 ve üzerindeki titrelerde ANA değerleri olan hastalarda TLR7 polimorfizmi daha sık saptanmıştır. Bu durum TLR7'nin otoantikor yapımını arttırdığı düşündürmektedir. Ancak ANA pozitifliği tanı kriterleri içinde yer almasına rağmen aktivasyon kriteri değildir. Otoantikorlardan aktivasyon kriteri olan dsDNA ile polimorfizmler arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu TLR7 polimorfizmi ve SLE arasında ilişki olmadığını destekler niteliktedir.

Sedimentasyon değerleri ile TLR7 polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Sedimentasyon düzeyleri SLE'de aktif enfeksiyonu olmayan hastalarda hastalık aktivite göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hasta grubumuzda fizik muayenede aktif enfeksiyon bulgusu saptanmamıştır. Bu durum TLR7 polimorfizmi olanlarda hastalığın daha aktif seyrettiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda TLR7 ve TLR9 polimorfizmleri ile SLE arasında ilişki kurulamamıştır. Ancak hasta ve sağlıklı kontrol sayısının az olması bu çalışmanın kısıtlayıcı yönlerindedir. Ayrıca çalışmada TLR9 ve TLR7 için sadece bir polimorfizm çalışılmıştır. Oysa tanımlanmış birçok TLR7 ve TLR9 polimorfizmi bulunmaktadır. Çalışmamızda TLR7 ve TLR9 için birçok etnik grupta varlığı gösterilmiş, sık rastlanan polimorfizmlerden biri çalışılmıştır. Ancak diğer polimorfizmlerin Türk toplumunda ne sıklıkta görüldüğü bilinmemektedir. Bu yüzden TLR 7,TLR9 ve SLE arasında ilişki yok diyebilmek için diğer polimorfizmlerin de Türk toplumundaki sıklığının belirlenmesi ve SLE hastalarında gösterilmesi gerekmektedir. TLR7 ve TLR9'un SLE patogenezinde rol oynamalarına rağmen polimorfizmlerinin SLE'ye yakınlık oluşturmaması bu polimorfizmlerin fonksiyonel olmadığını düşündürülebilir. Günümüzde dahi etkin bir tedavisi bulunmayan, patogenezi hala net olarak anlaşılamamış olan SLE için patogenezi rol oynadığı düşünülen her molekül aynı zamanda tedavi için de hedef oluşturmaktadır. Bu açıdan TLR7 ve TLR9 molekülleri oldukça önemlidir, yeni tedavi hedefleridir. Bu konuda daha fazla bilgi sahibi olabilmek

için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Çıkar İlişkisi

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

### Kaynaklar

- Chang ZL. 2010. Important aspects of Toll-like Receptors, ligands and their signaling pathways. *Inflamm Res*, 59(10): 791-808.
- Cheng PL, Eng HL, Chou MH, You HL, Lin TM. 2007. Genetic polymorphisms of viral infection-associated Toll-like receptors in Chinese population. *Translational Res*, 150(5): 311-318.
- Doğanavşargil E. 2002. Sistemik lupus eritematoz tanım, tarihçe, sınıflandırma, sıklık ve prognoz. Ed: Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. *Sistemik Lupus Eritematoz*. 1-17.
- Du X, Paltorak A, Wei Y, Beutler B. 2000. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur Cytokine Netw*, 11(3): 362-371.
- Edworthy SM. 2005. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds: *Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed*, USA: Elsevier Saunders, 1201-1223.
- Hahn BH. 2005. Systemic lupus erythematosus. Ed. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo D, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> edition, 1960-1968.
- Hahn BH, Ebling F, Singh RR, Singh RP, Karpouzias G, La Cava A. 2005. Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. *Ann NY Acad Sci*, 1051: 433-441.
- Huck S, Deveaud E, Namane A, Zouali M. 1999. Abnormal DNA methylation and deoxycytosine-deoxyguanine content in nucleosomes from lymphocytes undergoing apoptosis. *Faseb J*, 13: 1415-1422.
- Hur JW, Shin HD, Park BL, Kim LH, Kim SY, Bae SC. 2005. Association study of Toll like receptor 9 gene polymorphism in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*, 65: 266-270.
- Kelly JA, Moser KL, Harley JB. 2002. The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together. *Genes Immun*, 3(Suppl. 1): 71-85.
- Lazarus R, Klimecki WT, Raby BA, Vercelli D, Palmer LJ, Kwiatkowski DJ, et al. 2003. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pair wise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. *Genomics*, 81: 85-91.
- Lu ZY, Jin LW, Niu ZM, Shen X, Xue F, Zheng J. 2007. Preliminary study on polymorphism of toll-like receptor 9 gene in patients with systemic lupus erythematosus. *J Shanghai Jiaotong Univ Medical Sci*, 27: 1448-1450.
- Marshak-Rothstein A. 2006. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*, 6(11): 823-835.
- Ng MW, Lau CS, Chan TM, Wong WHS, Lau YL. 2005. Polymorphisms of the toll-like receptor 9 (TLR9) gene with systemic lupus erythematosus in Chinese. *Rheumatology*, 44(11): 1456-1457.
- Panush RS, Greer JM, Morshedien KK. 1993. What is Lupus? What is not Lupus? *Rheum Dis Clin North Am*, 19(1): 223-234.
- Rahman AH, Eisenberg RA. 2006. The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Semin Immun*, 28: 131-143.
- Robson MG. 2009. Toll-Like Receptors and Renal Disease. *Nephron Exp Nephrol*, 113: 1-7.
- Ronnblom L, Alm GV. 2001. An etiopathogenic role for the type I IFN system in SLE. *Trends Immunol*, 22: 427-443.
- Sánchez E, Callejas-Rubio JL, Sabio JM, González-Gay MA, Jimenez-Alonso J, Micó L et al. 2009. Investigation of TLR5 and TLR7 as candidate genes for susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 27(2): 267-271.
- Schott E, Witt H, Neumann K, Bergk A, Halangk J, Weich V, et al. 2008. Association of TLR7 single nucleotide polymorphisms with chronic HCV-infection and response to interferon-a-based therapy. *J Viral Hepat*, 15: 71-78.
- Takeda K, Kaisho T, Akira S. 2003. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*, 21: 335.
- Takeuchi O, Akira S. 2002. Genetic approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microb Infect*, 4: 887-895.



Araştırma Makalesi (Research Article)

Cilt 3 - Sayı 3: 73-81 / Eylül 2020  
(Volume 3 - Issue 3: 73-81 / September 2020)

# TÜRKİYE'DE EBELİK ALANINDA YAPILAN LİSANSÜSTÜ TEZLERİN ÖZELLİKLERİ: TANIMLAYICI BİR ÇALIŞMA

Deniz AKYILDIZ<sup>1\*</sup>, Zekiye KARAÇAM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, 46100, Kahramanmaraş

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, 09100, Aydın

**Gönderi:** 03 Temmuz 2020; **Kabul:** 18 Ağustos 2020; **Yayınlanma:** 01 Eylül 2020

**(Received:** July 03, 2020; **Accepted:** August 18, 2020; **Published:** September 01, 2020)

## Özet

Bu çalışma, Türkiye'de ebelik alanında yapılan lisansüstü tezlerin çeşitli yönlerini incelemek amacıyla yürütülmüştür. Araştırma, 30.12.2018-26.06.2019 tarihleri arasında, literatüre dayalı tanımlayıcı nitelikte yapılmış ve verilerin toplanmasında doküman incelemesi tekniği kullanılmıştır. Çalışmada Yüksek Öğretim Kurulu ulusal tez merkezi üzerinden erişilen ebelik alanında yürütülmüş 200 tez incelenmiştir. Veriler araştırmacılar tarafından literatürden faydalanılarak geliştirilen tez inceleme formu ile toplanmış ve tanımlayıcı istatistikler yoluyla çözümlenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen tezlerin %96'sının yüksek lisans ve %4'ünün doktora tezi olduğu ve 2004-2019 yılları arasında 18 farklı üniversitede yürütüldüğü belirlenmiştir. En çok antenatal dönemde izlem/bakım (%30), postpartum dönem izlem/bakım (%23,5) ve cinsel sağlık/üreme sağlığı uygulamaları (%13,5) konularının araştırıldığı ve büyük çoğunluğunda (%96) nicel araştırma yöntemlerinin kullandığı belirlenmiştir. Çalışma grubunun çoğunlukla gebeler (%40), lohusalar (%19,5) ve kadınlar (%14,5) olduğu, veri toplamada en sık araştırmacılar tarafından geliştirilen anketler (%98) ve ölçeklerin (%74,5) kullanıldığı görülmüştür. Tezlerin büyük bir bölümünün (%84) herhangi bir destek alınmadan yapıldığı saptanmıştır. Bu çalışma, ebelik alanında yürütülen tezlerin daha çok antenatal ve postpartum bakım ve cinsel sağlık/üreme sağlığı konularına odaklandığı, gebeler üzerinde çalışıldığı, nicel araştırma yöntemlerinin kullandığı ve araştırmacılar tarafından finanse edildiğini ortaya koymuştur. Bu alanda yürütülen tez çalışmalarının finansal destek kaynaklarından yararlanılarak başta deneysel çalışmalar olmak üzere farklı araştırma yöntemleri kullanılarak ebeliğin tüm çalışma alanlarına yaygınlaştırılması ile ebelik biliminin gelişimine katkı sağlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Bilim, Ebelik, Lisansüstü tez, Türkiye


## Features of Graduate Thesis Conducted in Midwifery Area in Turkey: A Descriptive Study


**Abstract:** The aim of this study is to examine various aspects of the graduate thesis in midwifery in Turkey. The study was conducted on 30.12.2018-26.06.2019, with a descriptive nature based on the literature, and document analysis technique was used to collect the data. In the study, 200 theses conducted in the field of midwifery, accessed through

the Higher Education Council national thesis center, were examined. The data were collected through a thesis review form developed by the researchers and analyzed through descriptive statistics. 96% of thesis were master's theses and 4% were doctoral theses and were carried out in 18 different universities between 2004 and 2019. Mainly antenatal care (30%), postpartum care (23.5%) and sexual/reproductive health practices (13.5%) were researched, and 96% used quantitative research methods. The sample consisted of mostly pregnant women (40%), puerperant women (19.5%) and women (14.5%), and the most common questionnaires (98%) and scales (74.5%) were used for data collection. 84% of thesis were made without any support. In the study, it was determined that theses in midwifery mostly focus on antenatal and postpartum care and sexual health/reproductive health issues, working with pregnant women, using quantitative research methods and financed by researchers. By making use of financial support sources of theses in this field, it can be contributed to the development of midwifery science by extending midwifery to all fields of study by using different research methods, especially experimental studies.

**Keywords:** Science, Midwifery, Graduate thesis, Turkey

**\*Corresponding author:** Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, 46100, Kahramanmaraş  
**E mail:** denizbtm@gmail.com (D. AKYILDIZ)

Deniz AKYILDIZ  <https://orcid.org/0000-0001-8548-0485>

Zekiye KARAÇAM  <https://orcid.org/0000-0002-0419-8961>

**Cite as:** Akyıldız D, Karaçam Z. 2020. Features of graduate thesis conducted in midwifery area in Turkey: A descriptive study. *BSJ Health Sci*, 3(3): 73-81.

### 1. Giriş

Ebelik, kuramsal ve uygulamalı eğitimle bilgi ve ahlaki değerler üzerine temellendirilmiş, bilimsel, etik değerler ve sanatı birleştiren profesyonel bir meslektir (Apay, 2014; Karaçam, 2016). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen görev tanımında ebeler, cinsel ve üreme sağlığı hizmetlerinde, gebe izleminde, doğum sürecini yönetiminde, hekimin olmadığı hallerde acil makat doğumların yaptırılmasında, doğum sonrası dönemde yenidoğanın ve annenin bakımında, acil obstetrik durumların yönetiminde, aile planlaması hizmetleri ve 0-6 yaş çocukların bakım ve izleminde görev almaktadırlar (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019).

Türkiye'de ebeler, öğretmenlik ve hemşirelik ile birlikte, eğitim yolu ile edinilen ilk kadın mesleklerinden birisi olmuştur (Karaçam ve ark., 2018). Bir mesleğin profesyonel durumunu belirlemede mesleğin eğitim ve bilimsel bilgi birikimi belirleyici role sahiptir Karaçam, 2016). Ülkemizde ebeler eğitimi 1998 yılından itibaren dört yıllık lisans düzeyine ulaşmıştır (Soğukpınar ve ark., 2007). Bunu takiben 2000 yılında yüksek lisans eğitimi ve 2013 yılında da doktora eğitimi başlamıştır (Koçak ve ark., 2017). Ebelerde lisansüstü eğitim başlamadan önce, ebelerin Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Halk Sağlığı Hemşireliği ve Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dallarında (ABD) lisansüstü eğitim aldıkları bilinmektedir.

Ülkemizde 50 üniversitede (30 devlet, 18 vakıf, 2 KKTC) ebeler bölümü lisans programında eğitim yürütülmektedir (ÖSYM, 2019; YÖK, 2019). Ebeler alanında lisansüstü eğitim veren üniversiteler incelendiğinde, 21 üniversitede yüksek lisans ve yedi üniversitede de doktora programlarının bulunduğu görülmektedir.

Ebeler lisansüstü program "Ebeler ABD" adı altında tek ABD olarak, tezli ve tezsiz yüksek lisans ve doktora programlarıyla yürütülmektedir. Tezsiz yüksek lisans programında öğrencilere mesleki konularda bilgi

kazandırarak mevcut bilginin uygulamada nasıl kullanılacağını göstermek amaçlanırken, tezli yüksek lisans programında, öğrencinin bilimsel araştırma yaparak bilgilere erişme, bilgiyi değerlendirme ve yorumlama yeteneğinin de kazandırılması amaçlanmaktadır. Doktora programının amacı ise, öğrenciye bağımsız araştırma yapma, bilimsel olayları geniş ve derin bir bakış açısı ile irdeleyerek yorum yapma ve yeni senteze ulaşmak için gerekli adımları belirleme yeteneği kazandırmaktır (YÖK, 2019).

Ebeler alanındaki bilimsel bilgi birikimi, bu mesleğin profesyonel boyutunu ortaya koymada önemli bir kriterdir ve mevcut durum bu alandaki bilimsel çalışmaların durumu incelenerek değerlendirilebilir. Öztürk ve ark., (2018), Türkiye'de ebeler alanında yapılan 543 bilimsel araştırmayı inceledikleri çalışmalarında, araştırmaların %25,8'inde ebelerde mesleki gelişim, bilgi, rol, etik ve malpraktis konularının incelendiğini, %24,2'sinin ebeler bölümünde çalışan akademisyenler tarafından yürütüldüğünü, bu akademisyenlerin %31,6'sının üniversite lisans eğitimini ebe olarak tamamladığını, araştırmalardaki örneklem grubunun %26,7'sini ebe ve ebeler öğrencilerinin oluşturduğunu ve araştırmaların %19'unun tez çalışması olduğunu bildirmişlerdir. Lisansüstü tez çalışmaları, ilgili alandaki bilimsel bilgi üretimi açısından büyük önem taşımakta ve profesyonel alanın gelişimine önemli katkılar sağlamaktadırlar (Karkın, 2011).

Literatür incelendiğinde, ülkemizde ebeler mesleğinin bilimsel boyutu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Karaçam ve ark., 2016; Öztürk ve ark., 2018). Ebeler alanında yapılmış bilimsel tezlerin incelenmesi ile ebeler alanında yapılan bilimsel çalışmaların mevcut durumuna ilişkin kapsamlı bilgiler sağlanabilir. Bu bağlamda ebeler alanındaki lisansüstü öğrenciler tarafından yürütülen tez çalışmalarının incelenmesi, mevcut durumun ortaya koyulması bakımından oldukça önemlidir. Ayrıca ebelerin uygulama

ve eğitim faaliyetlerinin tek ABD dalı altında yürütüldüğü göz önüne alındığında, bu alanda çalışılan konuların belirlenmesinin, araştırmacılar tarafından yeterli sayıda çalışılmayan konuların da dikkate alınmasına katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma, Türkiye’de ebelik alanında yapılan lisansüstü tezleri çeşitli yönleriyle incelemek amacıyla yapılmıştır. Bu amaç doğrultusunda aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır;

- Ebelik alanında yapılan lisansüstü tezlerin genel özellikleri nelerdir?
- Ebelik alanında yapılan lisansüstü tezlerin konu dağılımları nasıldır?
- Ebelik alanında yapılan lisansüstü tezlerin metodolojik özellikleri nelerdir?

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Araştırma Tipi

Bu çalışma, literatüre dayalı olarak tanımlayıcı desende yapılmıştır. Bu çalışmada verilerin toplamasında doküman incelemesi tekniği kullanılmıştır. Doküman analizi, araştırılması hedeflenen olgu ya da olgular hakkında bilgi içeren yazılı materyallerin özelliklerinin sayısallaştırılarak belirlenmesini kapsayan, bir araştırma yöntemidir (Yıldırım ve Şimşek, 2016).

### 2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma 30.12.2018-26.06.2019 tarihleri arasında, Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) ulusal tez merkezi üzerinden ebelik alanında yapılmış lisansüstü tezlere ulaşılarak yapılmıştır.

### 2.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

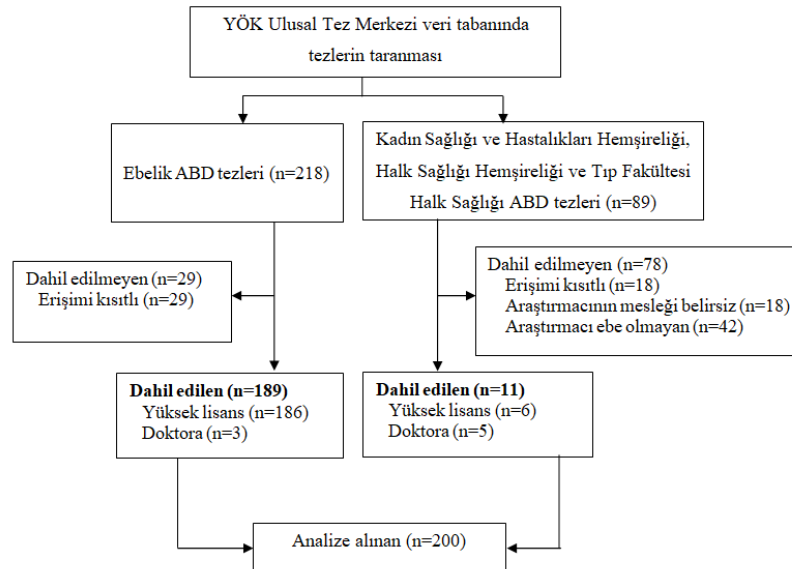
Araştırmanın evrenini Türkiye’de Ebelik ABD’nda yapılmış olan tüm tezler ile Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Halk Sağlığı Hemşireliği ve Tıp Fakültesi Halk Sağlığı anabilim dallarında yürütülen tüm lisansüstü tezler oluşturmuştur. Araştırmanın örnekleme lisans eğitimi ebelik ve hemşirelik olan araştırmacılar tarafından Ebelik ABD’nda yapılan tezlerin tamamı

alınmıştır.

### 2.4. Tarama ve Tezlerin Elde Edilmesi

Veriler iki farklı tarama yapılarak elde edilmiştir. Birincisinde, YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanında yer alan, “detaylı tarama” menüsünde “Ebelik Anabilim Dalı” seçilerek yapılmış ve toplam 218 lisansüstü teze ulaşılmıştır. Bu tezlerden 177’sinin erişimi izinli iken, 41’inin erişiminin kısıtlı olduğu görülmüştür. Erişimi kısıtlı olan tezlerin tamamının tez danışmanlarına çalıştıkları üniversite sayfasından erişilen e-posta adresleri yolu ile mail gönderilmiş ve çalışmamız hakkında bilgi verilerek tezlerin tam metni istenmiştir. Mail tarihinden sonraki 30 günlük süreçte 12 danışman geri dönüş yapmış ve tezleri mail yolu göndermiştir. Sonuç olarak Ebelik ABD’ndan yapılan 189 tez incelemeye alınmıştır.

İkinci tarama ise YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanında yer alan, “detaylı tarama” menüsünde sırasıyla ‘Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Halk Sağlığı Hemşireliği ve Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı’ ifadeleri ve tarama menüsünde “konu alanı” her bir ABD için “Kadın Hastalıkları ve Doğum” olarak seçilerek yapılmıştır. Bu yol ile ulaşılan tezlerde araştırmacının özgeçmişini incelenmiş ve mezun olduğu lisans programı ebelik olan araştırmacıların tezleri çalışmaya dâhil edilmiştir. Tarama sonucunda Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD’nda 59, Halk Sağlığı Hemşireliği ABD’nda beş ve Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD’nda 25 olmak üzere toplam 89 teze ulaşılmıştır. Bu tezlerden 11’i çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılamış, 18’inde araştırmacı özgeçmişine yer verilmediği, 42’sinde araştırmacının lisans eğitiminin ebelik olmadığı ve 18’inin tam metnine ulaşılamadığı için çalışmaya dâhil edilmemiştir. Sonuç olarak her iki tarama sonucunda toplam 307 teze ulaşılmış ve bu tezlerden çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uygun olan 200 tez incelenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Araştırmanın yürütülme sürecine ait diyagram.

## 2.5. Veri Toplama Aracının Hazırlanması ve Verilerin Elde Edilmesi

Ulaşılan tezleri incelemek üzere araştırmacılar tarafından literatürden faydalanılarak çalışmanın amacına yönelik 21 sorudan oluşan "Tez İnceleme Formu" geliştirilmiştir (Özkan ve ark., 2016; Öztürk ve ark., 2018; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). Geliştirilen bu formda yer alan sorular ile tezlerin yılı, ABD, türü, araştırmacının ve danışmanın unvanı, yürütüldüğü üniversite, tezin ana konusu ve alt konuları, araştırma deseni ve yöntemi, tezin örneklem grubu özellikleri, tezde kullanılan veri toplama aracının türü ve özellikleri, veri analizinde kullanılan istatistikler ve tezin proje desteği alma durumu ile ilgili bilgiler sorgulanmıştır.

Çalışmada tezlerin incelenmesi ve verilerin Tez İnceleme Formuna kayıt edilmesi birinci yazar tarafından yapılmış ve ikinci yazar tarafından kontrol edilmiştir. Bu işlem yapılırken, her bir tez ayrıntılı bir biçimde incelenmiş, anlaşılmayan ya da karar verilemeyen durumlarda ikinci araştırmadan danışmanlık alınmıştır.

Tez ana konularının dağılımı yapılırken, T.C. Sağlık Bakanlığı'nın (2019) ebinin görevleri olarak tanımladığı alanlar ve Ebelik Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (EUÇEP, 2016) kapsamında yer verilen ek konular dikkate alınmıştır. 3,13 Buna dayalı olarak ana konu alanları; (1) cinsel ve üreme sağlığı hizmeti uygulamaları, (2) gebe izlemi, (3) doğum sürecini yönetimi, (4) doğum sonrası dönemde bakım, (5) yenidoğanın bakımı, (6) acil obstetrik durumların yönetimi, (7) aile planlaması hizmetleri, (8) 0-6 yaş çocuk bakım ve izlemi, (9) doğum öncesi izlem ve (10) kadın sağlığını hizmetlerinde ebelik uygulamaları olarak belirlenmiştir. Bu kapsama girmeyen konular ise "diğer" başlığı altında toplanmıştır. Ana konusu belirlenen tezin alt konusunun belirlenmesinde yukarıda belirtilen 10 ana konuyu kapsayan literatürden yararlanılmıştır (Özkan ve ark., 2016; Taşkın, 2018). Tez inceleme formunda ana konu ve altlarında ilgili alt konulara ilişkin başlıklara yer verilerek gruplama yapılmıştır. Çalışma kapsamında incelenen tez çalışmalarının isimleri ana ve alt konuda gruplandıktan sonra, alt konuyu ilgilendiren farklı bir alt başlık yer alıyorsa, bu durum tez inceleme formunda açık uçlu bırakılan alana yazılmıştır.

## 2.6. Verilerin Analizi

Elde edilen verilerinin çözümlenmesinde niceliksel analiz yöntemi kullanılmıştır. Araştırmada yer alan tezlere ilişkin verilerin çözümlenmesinde sayı ve yüzde hesaplanmalarından yararlanılmış, veriler tablo ve grafikler biçiminde sunulmuştur.

## 3. Bulgular

Bu bölümde çalışma kapsamında elde edilen bulgular, çalışmanın amacına uygun biçimde yedi başlık altında toplanmıştır. Bu başlıklar, tezlerin genel özellikleri, konu dağılımları, araştırma deseni, örneklem yöntemi ve grubu, kullanılan veri toplama aracı ve veri toplama yöntemleri, veri analiz teknikleri ve proje desteği alma

durumları idi. Aşağıda yer alan araştırma bulguları bu başlıklara göre sunulmuştur.

### 3.1. Tezlerin Genel Özellikleri

Araştırma kapsamında incelenen 200 tezin tamamının Türkçe dilinde yazıldığı ve yazarların tamamının kadın cinsiyetinde olduğu belirlenmiştir. Ebelik alanında yürütülen tezlerin %96'sının yüksek lisans ve %4'ünün de doktora tezi olduğu görülmektedir. Bu tezlerin %94,5'i Ebelik ABD'nda, diğerleri de Halk Sağlığı Hemşireliği (n=1), Kadın Sağlığı Hemşireliği (n=9) ve Tıp Fakültesi Halk Sağlığı (n=1) ABD'nda yürütülmüştür (Tablo 1).

**Tablo 1.** Ebelik alanında yapılan tezlerin genel özellikleri (n=200)

Bildirimler	Sayı (%)
Tez Türü	
Yüksek lisans	192 (96,0)
Doktora	8 (4,0)
Anabilim Dalı	
Ebelik	189 (94,5)
Halk Sağlığı Hemşireliği	1 (0,5)
Kadın Sağlığı Hemşireliği	9 (4,5)
Tıp Fakültesi Halk Sağlığı	1(0,5)
Üniversite Adı	
Ege Üniversitesi	35 (17,5)
İstanbul Üniversitesi	26 (13,0)
Cumhuriyet Üniversitesi	22 (11,0)
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	19 (9,5)
Atatürk Üniversitesi	18 (9,0)
Mersin Üniversitesi	12 (6,0)
İnönü Üniversitesi	12 (6,0)
Karabük Üniversitesi	11 (5,5)
Celal Bayar Üniversitesi	9 (4,5)
Çukurova Üniversitesi	9 (4,5)
Diğer*	27 (13,5)

\*Osmangazi Üniversitesi (n=8), Kafkas Üniversitesi (n=5), Medipol Üniversitesi (n=5), İstanbul Bilim Üniversitesi (n=4), Marmara Üniversitesi (n=2), Gaziantep Üniversitesi (n=1), Trakya Üniversitesi (n=1), Kocaeli Üniversitesi (n=1).

Tez yazarı olan araştırmacıların tamamı ebelik lisans eğitimine sahipti. Bu ebelerin büyük çoğunluğunun (%69) alanda ebe olarak, bir bölümünün de araştırma görevlisi (%15) ve öğretim görevlisi (%2) olarak çalıştıkları belirlenmiştir. Yine tezli yüksek lisans programını tamamlayan 21 araştırmacının tezinde lisans eğitimi ve çalışma durumuna ilişkin bilgiye yer vermediği belirlenmiştir. Ayrıca Ebelik ABD'nda tamamlanan yedi yüksek lisans tezinin hemşirelik lisans eğitimine sahip araştırmacılar tarafından yürütüldüğü görülmüştür. Tez danışmanlarının unvanları incelendiğinde, danışmanların yarısından daha fazlasının Yrd. Doç. Dr./Dr. Öğr. Üyesi (%59,5) olduğu görülmüştür.

Çalışma kapsamında incelenen tezlerin tamamının 2004-2019 yılları arasında yapıldığı ve sayıca en fazla tezin 2014 yılında, en az tezin ise ikişer tez ile 2004 ve 2008 yıllarında tamamlandığı görülmüştür. Ayrıca tezlerin

büyük çoğunluğunun (%76,5) araştırma verilerinin toplanmasından sonraki bir yıl içinde tamamlandığı ve en uzun sürenin de üç yıl olduğu belirlenmiştir. Tezlerin dokuzunda veri toplama tarihine ilişkin bilgiye yer verilmemiştir.

Ebelik alanı kapsamında yapılan tezler 18 farklı üniversitenin bünyesinde yürütülmüştür. Bu alanda yapılan tezlerin sayıca en fazla olduğu ilk beş üniversite sırasıyla Ege Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi, Cumhuriyet Üniversitesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi ve Atatürk Üniversitesi'dir (Tablo 1). Ayrıca tezlerin büyük çoğunluğunun (%95,5) kamu üniversitelerinde yürütüldüğü belirlenmiştir.

Ebelik alanında lisansüstü tezlerin yürütüldüğü iller ve sayılarına dair bulgular incelendiğinde tezlerin Türkiye'de sınırlı sayıda ilde yürütüldüğü belirlenmiştir. En çok tezin yürütüldüğü ilk beş şehrin sırasıyla İstanbul (%18), İzmir (%17,5), Aydın (%20,1), Adana (%10,1) ve Erzurum (%9) olduğu saptanmıştır.

### 3.2. Tez Konuları

Tezlerde en çok araştırılan ilk üç konunun sırasıyla antenatal dönemde izlem/bakım (%29,5), postpartum dönem izlem/bakım (%23,5) ve cinsel sağlık/üreme sağlığı uygulamaları (%13,5) olduğu tespit edilmiştir. En az çalışılan son üç konunun ise sırasıyla kadın sağlığı hizmetleri (n=3), acil obstetrik bakım (n=2) ve prekonsepsiyonel dönem izlem/bakım (n=1) olduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Ayrıca 2 tez klimakteryum/menopoz dönem izlem/bakım, 3 tez ebelik eğitimi, 13 tez sağlık sistemi/çalışma koşulları, 1 tez spritüel bakım ve 1 tez çocuk istismarı konularında yürütülmüştür.

Antenatal dönem izlem/bakım konusunda yapılan

tezlerin en çok riskli gebe izlemi (n=15), gebelikte günlük yaşam davranışları (n=10), doğum öncesi eğitim (n=5), gebelikte psikososyal sağlık (n=5) ve gebelikte yaşanan şikâyetler (n=4) ile ilgili olduğu belirlenmiştir. İntrapartum dönem izlem/bakım konusunda yapılan tezlerde de en fazla doğumda alternatif yöntemler (n=8), nonfarmakolojik ağrı yöntemleri (n=7) ve doğum müdahalesi (n=6) ile ilgili çalışıldığı saptanmıştır. Yine yenidoğan izlem/bakım ile ilgili yapılan tezlerin en fazla riskli yenidoğan bakım/izlemi (n=7) ve kadın sağlığı hizmetlerin de yürütülen tezlerin de (n=3) toplumsal cinsiyet ile ilgili yapıldığı görülmüştür (Tablo 2).

Postpartum dönem izlem/bakım konusunda yapılan tezlerin en sık emzirme / anne sütü (n=11), postpartum ruh sağlığı (n=9) ve postpartum destek/bakım (n=8) ile ilgili olduğu belirlenmiştir. Cinsel sağlık/üreme sağlığı uygulamaları konusunda yapılan tezlerde daha çok üreme sistemi kanserlerinin (n=12) çalışıldığı saptanmıştır. Acil obstetrik bakım konusunda çalışılan iki tezden birinin kanamalı gebe ve diğlerinin de triyaj sınıflandırması ile ilgiliydi (Tablo 2).

Sağlık sistemi/çalışma koşulları (n=13) alanında yapılan tezlerde profesyonellik (n=3), tükenmişlik (n=2), iş doyumu (n=2), mobing (n=2), kriz yönetimi (n=2), mesleki sorunlar (n=1) ve malpraktis (n=1) konularının çalışıldığı saptanmıştır. Ayrıca ebelik eğitimi alanındaki tezlerin eğitimde etik (n=1), stajlarda ev ziyareti (n=1) ve ebelerde hizmet içi eğitim (n=1) alt konularında, "klimakteryum/menopoz dönem izlem/bakım" konusunda olan tezlerde ise menopozal yakınmalar (n=1) ve üreme organı yapısal değişiklikleri (n=1) alt konularında çalışıldığı belirlenmiştir.

**Tablo 2.** Lisansüstü ebelik tezlerinin konu ve alt konulara göre dağılımları

Tez Konuları- Sayı (%)	Alt konular ve sayıları (n)
Prekonsepsiyonel dönem n=1 (0,5)	Aile planlaması (1)
Antenatal dönem n=59 (29,5)	Riskli gebe izlemi (15), doğum öncesi eğitim (5), fetal sağlık taramaları (3), gebelikte egzersiz (4), gebelikte günlük yaşam davranışları (10), gebelikte ruh sağlığı (3), doğum korku/anksiyetesi (2), gebelikte psikososyal sağlık (5), bağlanma (2), emzirme (2).
İntrapartum dönem n=26 (13,0)	Nonfarmakolojik ağrı yöntemleri (7), doğum korkusu/anksiyetesi (2), doğumda alternatif yöntemler (8), doğum müdahale (6), maternal memnuniyet (3).
Yenidoğan dönemi n=10 (5,0)	Bağlanma (1), riskli yenidoğan bakım/izlemi (7), doğum müdahalesinin etkileri (2).
Postpartum dönem n=47 (23,5)	Riskli postpartum süreç (2), postpartum destek/bakım (8), emzirme/anne sütü (11), postpartum enfeksiyon (1), bağlanma (3), postpartum ruh sağlığı (9), anne memnuniyeti (2), maternal konfor (1), epizyotomi bakımı (3), doğum tercihi (5), postpartum ağrı (2).
Kadın sağlığı hizmetleri n=3	Toplumsal cinsiyet (3).
Cinsel/üreme sağlığı n=27 (13,5)	Üreme sistemi kanserleri (12), menstruel siklus (3), üreme sistemi enfeksiyonları (1), infertilite (3), kadın üreme sistemi bozuklukları (5), jinekolojik muayene (2), cinsel disfonksiyon (1).
Acil obstetrik bakım n=2 (1,0)	Kanaması olan gebe (1), triyaj sınıflandırması (1).

Çalışma kapsamında incelenen tez çalışmalarının alt konuya bağlı çalışma konuları incelendiğinde fetal sağlık

taramaları (n=3) alt konusunda çalışılan tezlerde 2'li tarama (n=1), 3'lü tarama (n=1) ve fetal hareket sayımı



testlerinin (n=1) incelendiği; gebelikte günlük yaşam (n=10) alt konusunda da en çok geleneksel uygulama/batıl inanç (n=4) ve gebelikte sigara (n=3) beslenme, cinsellik ve uyku konularının incelendiği belirlenmiştir.

Gebelikte Yaşanan Şikâyetler alt konusunda iki tezde hiperemezis gravidarum, birer tezde de idrar yolu

enfeksiyonu ve diş eti hastalıkları ve bel ağrısı şikâyetlerinin incelendiği belirlenmiştir. Yine üreme sistemi kanserleri (n=12) konularında yapılan tezlerde kanser tarama (n=4), meme (n=5) ve serviks (n=3) kanserlerinin ve postpartum ruh sağlığı konusundaki tezlerde de postpartum depresyon (n=8) ve annelik hüznünün (n=1) çalışıldığı görülmüştür (Tablo 3).

**Tablo 3.** Lisansüstü ebelik tezlerinin alt konulara göre çalışma konusu dağılımları

Tez alt konusu	Alt konuya bağlı çalışma konusu (n)
Riskli gebe izlemi (n=15)	Adolesan gebe (3), preeklampsi (1), gestasyonel diabetes mellitus (4), maternal obezite (4), preterm eylem riski (2), istenmeyen gebelik (1)
Fetal sağlık taramaları (n=3)	2'li tarama testi (1), 3lü tarama testi (1), fetal hareket sayımı (1)
Gebelikte egzersiz (n=3)	Yoga (2), pelvik taban egzersizi (1), gevşeme egzersizi (1)
Gebelikte günlük yaşam davranışları (n=10)	Beslenme (1), cinsellik (1), sigara (1), uyku (3), geleneksel uygulama/batıl inanç (4)
Gebelikte şikâyetleri (n=5)	İdrar yolu enfeksiyonu (1), hiperemezis gravidarum (2), diş eti hastalıkları (1), bel ağrısı (1)
Nonfarmakolojik ağrı yöntemleri (n=7)	Akupresur (1), aromaterapi (1), buz basısı (1), müzikterapi (1), masaj (1), gevşeme (1), sıcak uygulama (1)
Doğumda alternatif yöntemler (n=6)	Hipnobirthing (1), doğum pozisyonu (1), doğumda destekleyici bakım (2), mobilizasyon (1), ten tene temas (1), suda doğum (1), doğum ortamı (1)
Doğum müdahale (n=6)	Analjezi (1), fundal bası (1), kabul zamanı (1), genel ve epidural anestezi (1), oral alımın kısıtlanması (1), plasenta ayrılmasında fundal bası (1)
Riskli yenidoğan (n=7)	Kanguru bakımı (3), prematüre ebeveyn eğitimi (2), refleksoloji (1), prematüre beslenmesi (1)
Postpartum ruh sağlığı (n=9)	Annelik hüznü (1), postpartum depresyon (8)
Üreme sistemi kanserleri (n=12)	Kanser tarama (4), meme kanseri (5), serviks kanseri (3)

### 3.3. Tezlerin Metodolojik Özellikleri

Bu çalışmada incelenen tezlerde daha çok (%97,5) nicel araştırma yöntemlerinin kullanıldığı görülmüştür. Nicel araştırmaların 117 tanesi analitik-kesitsel araştırmalardır. Nitel araştırma yöntemi kullanılan iki tezden biri örnek olay, diğeri odak grup çalışmasıdır (Tablo 4). Ayrıca yarı deneysel modelde yürütülen tez çalışmalarının 28 tanesinde bir eğitim verilmiş ve etkinliği değerlendirilmiştir. Bu tezlerde eğitim materyali olarak broşür (n=8), kitapçık (n=13), rehber (n=5), CD (n=1) ve web sayfasının (n=1) kullanıldığı belirlenmiştir.

Bu lisansüstü çalışmaların hepsi tek merkezli idi. Tezler en çok hastane (%71) ve Aile Sağlığı Merkezlerinde (%16,5) yürütülmüştü. Tezlerin önemli bir bölümünde örneklem hacminin belirlenmesinde güç analizi (%29,5) ve evreni bilinen örneklem hesabı (%17,5) yöntemlerinin kullanıldığı, 28 tez de ise hangi bir örneklem büyüklüğü hesaplama tekniğinin belirtilmediği saptanmıştır. Yine bu alanda yapılan tez çalışmalarında daha çok (%40) gebeler ile çalışıldığı görülmüştür.

Ebelik alanında yapılan bu tezlerde en sık araştırmacılar tarafından geliştirilen anket (%98) ve ölçeklerin (%74,5) kullanıldığı belirlenmiştir. Yine tezlerin veri toplama yöntemleri incelendiğinde, çoğunlukla yüz-yüze görüşme tekniğinin (%76,5) kullanıldığı saptanmıştır.

**Tablo 4.** Tezlerde kullanılan araştırma metodolojilerine ilişkin özellikler

Özellikler	Sayı (%)
Nicel araştırma desenleri	
Tanımlayıcı	2 (1,0)
Analitik-kesitsel (kesitsel, tanımlayıcı-kesitsel)	117 (84,0)
Vaka-kontrol	17 (8,5)
Kohort	1 (0,5)
Yarı deneysel (Non-Randomize kontrollü çalışma)	34 (17,0)
Deneysel (Randomize kontrollü çalışma)	15 (7,5)
Metadolojik	9 (4,5)
Nitel araştırma desenleri	
Örnek olay	1 (0,5)
Odak grup çalışması	1 (0,5)
Karma desen	
Analitik-kesitsel+ Örnek olay	2 (1,0)
Tanımlayıcı+ Örnek olay	1 (0,5)

Kullanılan ölçeklerin yedi tanesinin Türkçe'ye uyarlanmış ve iki tanesinin de araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olduğu görülmüştür. Ayrıca araştırmacılar tarafından geliştirilen anketlerin %26,5'inin literatüre dayalı olarak hazırladığı, %27'inde uygulamaya başlamadan önce ön uygulama yapıldığı ve %7,5'inde de hazırlama aşamasında uzaman görüşüne sunulduğu rapor edilmiştir. Doküman incelemesi olarak belirtilen

yöntemde de hasta dosyalarının incelendiği anlaşılmıştır. Bu çalışmada incelenen tezlerin %99,5'inde sayı ve yüzde hesaplamalarının kullanıldığı görülmüştür. Yine bu tezlerde yaygın olarak Mann Whitney-U (%44,5), Ki Kare (%49,5) ve Kruskall Wallis (%27,5) gibi nonparametrik testlerin kullanıldığı belirlenmiştir.

Ebelik alanında yapılan bu tezlerin sadece %16 (n=32)'sinde proje desteği aldığı görülmüştür. Bu tezlerin 30'unun Üniversitenin Bilimsel Araştırma Projeleri ve ikisinin de Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı tarafından desteklendiği belirlenmiştir.

#### 4. Tartışma

Türkiye'de ebelik alanında yapılan lisansüstü tezlerin çeşitli yönleriyle incelendiği bu çalışmada ebelik alanında yayınlanan tezlerin daha çok yüksek lisans tezi olduğu, antenatal dönem izlem/bakım, postpartum dönem izlem/bakım ve cinsel sağlık/üreme sağlığı uygulamaları konularının araştırıldığı, büyük çoğunluğunda nicel araştırma yöntemlerinin kullandığı, çalışma grubunu çoğunlukla gebelerin oluşturduğu, örneklem hacminin güç analizi ve evreni bilinen örneklem hesabı yöntemleriyle belirlendiği ve veri toplamada en sık anket ve ölçeklerin kullanıldığı sonuçlarına varılmıştır. Bu sonuçlar Türkiye'de ebelik alanında yürütülen lisansüstü tezlerin durumunu ortaya koyan ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

Araştırma kapsamında incelenen tezlerin büyük çoğunluğunun yüksek lisans ve oldukça sınırlı sayıda doktora tezi olduğu görülmektedir. Güncel olarak ülkemizde Ebelik ABD'da yüksek lisans eğitimi 21 üniversite yürütülmektedir (ÖSYM, 2019; YÖK 2019). Bu sayının 2016 yılında 14 olduğu ve yıllar içerisinde artış gösterdiği görülmektedir (Yılmaz ve Karanisoğlu, 2016). Diğer yandan yedi üniversitede Ebelik doktora programında eğitim verilmektedir (ÖSYM, 2019; YÖK 2019). Ülkemizde ebelik yüksek lisans programı 2000 yılından, doktora programı ise 2013 yılından itibaren yürütülmektedir. İncelenen tezlerde büyük çoğunluğun yüksek lisans tezi olması, yüksek lisans ve doktora programlarının başlama yılları arasındaki süre ve mevcut sayıları arasındaki farktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ebelik alanındaki tezlerin büyük çoğunluğu Ebelik ABD'nda, diğerleri ise Halk Sağlığı Hemşireliği, Kadın Sağlığı Hemşireliği ve Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD'nda yürütülmüştür. Benzer şekilde Yücel ve ark (2013), ebelerin lisansüstü eğitim yaptıkları ABD'larını araştırmak üzere yürüttükleri çalışmalarında da ebelerin lisansüstü eğitimlerini Ebelik, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ve Halk Sağlığı Hemşireliği ABD'nda yaptıkları görülmektedir. Buna karşın çalışma bulgularımızın aksine Yücel ve ark (2013) çalışmalarında ebelerin yüksek lisans ve doktora yaptıkları ABD arasında en fazla Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ve Halk Sağlığı Hemşireliğini tercih ettikleri belirlenmiştir. Bu durum, çalışmamızda Ebelik ABD dışında yürütülen diğer

tezlerde araştırmacıların çoğunun özgeçmişlerine veya özgeçmişlerinde mezun oldukları lisans bölümlerine yer vermemeleri ile açıklanabilir. Ayrıca bu durumun ülkemizde Ebelik doktora programının 2013 yılında başlamasının da yüksek lisans eğitiminde Ebelik ABD tercih etme durumunu artırmış olabileceği düşünülmektedir.

Ebelik alanında lisansüstü tezlerin en fazla Ege Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi, Cumhuriyet Üniversitesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi ve Atatürk Üniversitesi'nde yürütüldüğü belirlenmiştir. Koçak ve ark (2017), Türkiye'de ebelik eğitimi veren üniversitelerin akademik ve fiziki profilini inceledikleri araştırmalarında, akademik personeli en fazla olan ebelik bölümlerinin Ege Üniversitesi, Cumhuriyet Üniversitesi, Atatürk Üniversitesi, Celal Bayar Üniversitesi ve Çukurova Üniversitesi olduğu saptanmıştır. Bu duruma bağlı olarak üniversitelerin Ebelik alanında lisansüstü öğrenci mezun etme sayıları arasındaki farklılığın, akademik personel sayısından kaynaklanmış olduğu söylenebilir.

Tez yazarı olan araştırmacıların büyük bir bölümünün ebe, diğerlerinin ise hemşire, araştırma görevlisi ve öğretim görevlisi olarak çalıştıkları belirlenmiştir. Benzer şekilde ülkemizde yürütülen bir başka çalışmada da lisansüstü eğitim alan öğrencilerin araştırma sırasındaki görev pozisyonlarına bakıldığında büyük kısmının ebe olduğu, diğerlerinin ise öğretim elemanı, sağlık eğitimcisi, hemşire ve sorumlu ebe-hemşire olarak çalıştıkları belirlenmiştir (Yücel ve ark., 2013). Bu sonuçlar klinisyen ebelerin lisansüstü eğitim alma oranlarının yüksek olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Lisansüstü eğitim alan ebelerle yürütülen çalışma bulgularında, lisansüstü eğitimlerinin çalışma yaşamlarına olumlu etkisi olduğunu ifade edenlerin oranı oldukça yüksektir (Yücel ve ark., 2013). Ayrıca klinisyen ebelerin lisansüstü eğitim oranlarını ebelere uzmanlık yetkisinin tanınmasının da etkileyebileceği söylenebilir.

İncelenen tezlerde en çok araştırılan ilk üç konunun antenatal dönemde izlem/bakım, postpartum dönem izlem/bakım ve cinsel sağlık/üreme sağlığı uygulamaları olduğu tespit edilmiştir. Okuyan, Oran ve Can (2019), ebelik uygulama alanlarında yapılan teori ve modele dayalı tezleri inceledikleri araştırmalarında, tezlerin postpartum dönem, gebelik, doğum ve yenidoğan dönemlerinde yürütüldüğünü bildirmişlerdir. Yine Öztürk ve ark (2018), Türkiye'de yayınlanan ebelik araştırmalarının durumunun inceledikleri çalışmalarında, araştırmaların daha çok mesleki gelişim, bilgi, görüş, rol, etik, malpraktis, üreme sağlığı/cinsel sağlık ve kişisel gelişim ve ruh sağlığı alanlarında yapıldığı görülmektedir. Bu bulgular incelendiğinde ülkemizde ebelik alanında tez ve araştırmalarının daha çok antenatal ve postpartum dönem izlem/bakım ve cinsel sağlık/üreme sağlığı konularında olduğu söylenebilir.

Ülkemizde ebelerin görev ve sorumlulukları olarak tanımlanan alanlar; cinsel ve üreme sağlığı hizmeti uygulamaları, antenatal izlem, intrapartum sürecin yönetimi, postpartum dönemde bakım, yenidoğanın

bakımı, acil obstetrik durumların yönetimi, aile planlaması hizmetleri, 0-6 yaş çocuk bakım ve izlemi, doğum öncesi izlem ve kadın sağlığını hizmetlerinde ebelik uygulamaları olarak belirlenmiştir (EUÇEP, 2016; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). Lisansüstü tezler incelendiğinde antenatal dönemde izlem/bakım, postpartum dönem izlem/bakım ve cinsel sağlık/üreme sağlığı uygulamaları dışında kalan diğer görev alanlarında yeterli çalışma yapılmadığı görülmektedir. Ebelik alanındaki tezlerde en az çalışılan üç konunun ise kadın sağlığı hizmetleri, acil obstetrik bakım ve prekonsepsiyonel dönem izlem/bakım olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 0-6 yaş çocuk bakım ve izlemi konusunda tez çalışmasına rastlanmamıştır. Sadece sağlık çalışanlarının çocuk ihmal ve istismarı konusunda bilgi düzeylerinin belirlenmesine yönelik bir tez çalışması tespit edilmiştir. Ancak, bu çalışma sağlık çalışanları ile yürütülmüş olup, ayrıca çocuk yaş grup aralığı belirtilmediği için bu kategoride değerlendirilmemiştir. Ebelik konu alanları arasında yer almayan ve diğer kategorisinde değerlendirilen, başta sağlık sitesi/çalışma koşulları olmak üzere, klimakteryum/menopoz dönem izlem/bakım, ebelik eğitimi ve spritüel bakım konularında da tezlerin yürütüldüğü görülmektedir. Buna bağlı olarak ebelerin görev ve sorumlulukları ve ebelik alanında yürütülen lisansüstü tez konuları göz önüne alındığında, araştırmacılar tarafından yeterli sayıda çalışılmayan konularda da çalışmaların yürütülmesi gerektiği söylenebilir.

Bu çalışmada incelenen tezler daha çok analitik-kesitsel araştırmalardır. Öztürk ve ark (2018), çalışmalarında da ebelik araştırmalarında daha çok gözlemsel araştırma yönteminin kullanıldığı belirlenmiştir. Bu bulgulara dayalı olarak ebelik alanında yürütülen tez ve araştırmalarda daha çok nicel araştırma yöntemlerinden kullanıldığı söylenebilir. Nicel araştırma yöntemlerinden olan randomize kontrollü deneysel çalışmaların yaygınlaştırılmasıyla ebelik bakım uygulamalarının gelişmesine katkı sağlanabilecektir. Diğer yandan ebelik alanı sadece uygulamalı değil sosyal olayları da içermesi bakımından araştırmalarda nitel araştırma yöntemlerinin de kullanılması ve yaygınlaştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Tezlerde eğitim materyali olarak daha çok kitapçık, broşür ve rehber kullanılırken sadece bir tezde web sayfasının kullanıldığı belirlenmiştir. Yaşadığımız yüzyılın teknolojinin etkisi altında olduğu göz önüne alındığında, eğitim yöntemlerinde interaktif eğitim sağlayabilecek yeni yöntem ve materyallerin kullanılması ve sonuçlarının değerlendirilmesi önemli bir konudur.

İncelenen tezlerin örneklem grubunu daha çok gebelerin oluşturduğu görülmektedir. Ülkemizde yürütülen bir başka çalışmada ise ebelik çalışmalarının örneklem grubunu daha çok öğrencilerin oluşturduğu bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 2018). Bu farklılığın çalışılan konular arasındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer yandan ebelerin hizmet verdiği diğer gruplarla yapılan çalışmaların sınırlı olması hizmet kalitesinin

geliştirilmesini olumsuz etkileyebilecektir. Bu açıdan araştırmacılar tarafından konu ve örneklem belirlenmesinde bu bulgunun dikkate alınması gerektiği söylenebilir.

### 5. Sonuç ve Öneriler

Türkiye’de ebelik alanında yapılan lisansüstü tezlerin çeşitli yönleriyle incelendiği bu çalışmada ebelik alanında yayınlanan tezlerin daha çok yüksek lisans tezi olduğu, antenatal dönem izlem/bakım, postpartum dönem izlem/bakım ve cinsel sağlık/üreme sağlığı uygulamaları konularının araştırıldığı, büyük çoğunluğunda nicel araştırma yöntemlerinin kullanıldığı, çalışma grubunu çoğunlukla gebelerin oluşturduğu, örneklem hacminin güç analizi ve evreni bilinen örneklem hesabı yöntemleriyle belirlendiği ve veri toplamada en sık anket ve ölçeklerin kullanıldığı sonuçlarına varılmıştır. Bu sonuçlara dayalı olarak;

- Ebelik alanındaki yöneticilerin ebelik bilim ve sanatını geliştirme ile ilgili sorumluluklarını yerine getirmede bu araştırma sonuçlarından yararlanmaları,
- Gelecekte yapılması planlanan tez çalışmalarında konu ve araştırma deseni seçiminde, tezlerin planlanması ve yürütülmesinde bu araştırma sonuçlarından yararlanılması, ebelik bilim ve sanatına daha fazla katkı sağlayabilecek, kanıt düzeyi yüksek bilgilerin üretildiği çalışmalara yer verilmesi,
- Tez konularının belirlenmesinde daha az çalışılan intrapartum sürecin yönetimi, yenidoğanın bakımı, acil obstetrik durumların yönetimi, aile planlaması hizmetleri, 0-6 yaş çocuk bakım ve izlemi, doğum öncesi izlem ve kadın sağlığını hizmetleri konularının tercih edilmesi,
- Ebelik bakım ve uygulamalarının geliştirilebilmesini sağlayabilecek ve ebelik bilimini zenginleştirebilecek farklı araştırma desenlerinin, özellikle randomize kontrollü deneysel ve nitel araştırma yöntemlerinin kullanıldığı çalışmaların artırılması,
- Çalışmaların ebelik izlem ve bakım hizmetlerini geliştirebilecek biçimde daha fazla toplum hizmet grup örneklemeleri (kadın, gebe, yenidoğan, vb.) ile yürütülmesi,
- Ebelik alanında yürütülen lisansüstü tezlerin özellikleriyle ilgili kesintisiz veri sağlamak için gelecekte benzer çalışmaların yapılması önerilebilir.

### Çıkar İlişkisi

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

### Teşekkür ve Bilgilendirme

Çalışma yürütülürken erişime kısıtlı olan tezlerin tamamını mail yolu ile bizimle paylaşan çok kıymetli

öğretim üyelerine teşekkürlerimizi sunarız. Bu çalışma 6-9 Kasım 2019 tarihinde Ankara'da düzenlenen 4. Uluslararası 5. Ulusal Ebelik Kongresi'nde Sözlü Sunum olarak sunulmuştur.

### Kaynaklar

- Apay SE. 2010. Geçmişten günümüze ebelik: tarihi bir inceleme. Lokman Hekim Derg, 4(2): 13-20.
- Karaçam Z, Çoban A, Taşpınar A. 2018. Temel ebelik uygulamaları rehberler ve değerlendirme. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; p. 10-20.
- Karaçam Z. 2016. Türkiye'de profesyonel bir disiplin olarak ebelik mesleğinin durumu: Yasal düzenlemeler, eğitim ve araştırma. Mersin Üniv Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Derg, 6(3): 128-136.
- Karkın AM. 2010. Müzik bilimleri alanında lisansüstü tezlerin incelenmesi. İnönü Üniv Sanat ve Tasarım Derg, 1(2): 143-149.
- Koçak YÇ, Can HÖ, Yücel U, Akyüz MD, Turfan EÇ. 2017. Türkiye'de ebelik bölümlerinin akademik ve fiziki profili. Sağlık Bil ve Meslek Derg, 4(2): 88-97.
- EUÇEP. 2016. Mezuniyet öncesi ebelik ulusal çekirdek eğitim programı, URL: [https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim\\_ogretim\\_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/ebelik.pdf](https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/ebelik.pdf) (erişim tarihi: 1 Temmuz 2020).
- Okuyan YÇ, Nazan TU, Can HÖ. 2019. Ebelik uygulama alanlarında yapılan teori ve modele dayalı tezler. Life Sciences, 14(1): 20-29.
- ÖSYM-Ölçme Seçme ve Yerleştirme Merkezi Başkanlığı. 2019. yükseköğretim kurumları sınavı 2019-yükseköğretim programları ve kontenjanları kılavuzu, URL: <https://www.osym.gov.tr/TR,16858/2019-yuksekogretim-programlari-ve-kontenjanlari-kilavuzu.html> (erişim tarihi: 1 Temmuz 2020).
- Özkan B, Çeber Tufan E, Yaşaroğlu Toksoy S. 2016. Ebelik uygulama standartları. Ankara: Vize Yayıncılık; p; 15-25.
- Öztürk GG, Batman D, Karaçam Z. 2018. Present status of studies in the field of midwifery in turkey. IJCB, 8(1): 35-40.
- Sogukpınar N, Saydam BK, Bozkurt ÖD, Ozturk H, Pelik A. 2007. Past and present midwifery education in Turkey. Midwifery, 23(4): 433-442.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. 2014. Sağlık meslek mensupları ile sağlık hizmetlerinde çalışan diğer meslek mensuplarının iş ve görev tanımlarına dair yönetmelik, URL: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/05/20140522-14.htm> (erişim tarihi: 1 Temmuz 2020).
- Taşkın L. 2018. Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği. Ankara: Akademisyen Kitapevi; p. 25-37.
- Yıldırım A, Şimşek H. 2018. Sosyal Bilimlerde nitel araştırma yöntemleri. Ankara: Seçkin Yayıncılık; p. 35-50.
- Yılmaz T, Karanisoğlu H. 2016. Türkiye'de ebelik eğitiminin güncel durumu. Sağlık Bil Mesleki Derg, 3(1): 73-77.
- Yücel U, Ekşioğlu A, Demirelöz M, Baykal Akmeşe Z, Çakır Koçak Y, Soğukpınar N. 2013. Türkiye'de ebelik lisansüstü eğitim profilinin incelenmesi. JHS, 10(1): 1342-354.
- YÖK-Yükseköğretim Kurulu. 2019. Ebelik programı bulunan tüm üniversiteler, URL: <https://yokatlas.yok.gov.tr/lisans-bolum.php?b=10247> (erişim tarihi: 1 Temmuz 2020).



Research Article

Volume 3 - Issue 3: 82-87 / September 2020

# EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC LOCKDOWN ON MENTAL HEALTH AND ITS CORRELATION WITH PHYSICAL HEALTH AMONG HEALTHY WORKING ADULTS: A QUANTITATIVE STUDY

Janula RAJU<sup>1\*</sup>, Raju ASIRVATHAM<sup>2</sup>, Chithra RA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Nursing, Department of Maternity Nursing, College of Applied Medical Science, King Khalid University, Saudi Arabia

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, St. Joseph's College of Pharmacy, Cherthala, Kerala, India

<sup>3</sup>Faculty of Nursing, Department of Medical Surgical Nursing, College of Applied Medical Science, King Khalid University, Saudi Arabia

**Received:** August 07, 2020; **Accepted:** August 14, 2020; **Published:** September 01, 2020


## Abstract


COVID-19 pandemic lockdown caused sudden and drastic alteration in the daily routine, which resulted in a psychological burden for the general population. So the study aimed to study the effect of lockdown on mental health and its correlation with physical health among healthy working adults. This quantitative, cross-sectional study was conducted in Kanyakumari District, Tamil Nadu, the southernmost state of India. A convenient sample of 590 healthy working adults was participated and completed a self-administered questionnaire. A paired t-test was used to compare the mean score of physical and mental health. Pearson correlation test was used to determine the correlation between physical symptoms and mental health. Descriptive statistics were used to describe the frequencies of variables. A significant P value was set at 0.05 at 95% confidence interval. The results showed that more than half (56.6%) of participants were reported that they had good physical health, on the other side more than half (55.1%) of participants reported that they had an average level of mental health during the lockdown due to COVID-19 pandemic. The physical symptoms like headache, sleeping pattern, gas trouble, indigestion, and palpitation were had a correlation with mental health. In conclusion, the Covid-19 pandemic had a significant effect on the physical and mental health of the working adult population. Particularly, it affected the mental health of people which eventually had various noticeable effects on physical health also.


**Keywords:** COVID-19, Pandemic, Lockdown, Physical health, Mental health, Correlation

**\*Corresponding author:** Faculty of Nursing, Department of Maternity Nursing, College of Applied Medical Science, King Khalid University, Saudi Arabia

**E mail:** janular@gmail.com (J. RAJU)

Janula RAJU  <https://orcid.org/0000-0002-2903-1818>

Raju ASIRVATHAM  <https://orcid.org/0000-0002-7939-4975>

Chithra RA  <https://orcid.org/0000-0001-8230-0194>

**Cite as:** Raju J, Asirvatham R, Chithra RA. 2020. Effect of Covid-19 pandemic lockdown on mental health and its correlation with physical health among healthy working adults: a quantitative study. BSJ Health Sci, 3(3): 82-87.

## 1. Introduction

In recent years, the world has witnessed a number of epidemic outbreaks with devastating effects. While outbreaks are inevitable, their impact can be mitigated (Southall et al., 2017). The COVID-19 pandemic is a worldwide pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and it was first detected in Wuhan City, Hubei Province of China (WHO, 2020).

The first confirmed case of corona virus in India was reported on 30th January, 2020 in the southern state of Kerala. The patient, a female student at Wuhan University in China, tested positive for the novel corona virus after returning to Kerala (Sanaya, 2020). On 24 March 2020, the Government of India under Prime Minister Narendra Modi ordered a nationwide lockdown for 21 days, limiting movement of the entire 1.3 billion population of India as a preventive measure against the COVID-19 pandemic in India (Gettleman, et al., 2020). The prolonged lockdown caused sudden and drastic alteration in the daily routine, with many millions stranded in boarding houses and rental apartments, without work and far from home. The impact of the lockdown is likely to be heaviest on those who are alone, poor, already psychologically burdened, or out of the mainstream at baseline (Liji, 2020).

Study reports were affirmed that mental health and physical health are fundamentally connected (Julius, 2017, Morgan V A, 2014, Lawrence D and Coghlan R, 2002). People living with a serious mental illness are at higher risk of experiencing a wide range of chronic physical conditions (Lawrence and Coghlan, 2002). The perceived disconnect between “mind” and “body” creates the misconception that mental illness is not a physical disease. In reality, mental health has a direct impact on physical health (CMAH, 2008).

If the current situation continues, there is no doubt that in the next few years, people will suffer from stress, depression due to unemployment and poverty. It might lead to other stress-induced physical symptoms. Everyone around the world is hoping that this will not last long, and in a few years economic crisis will be solved around the world. So to identify the impact of COVID-19, the researchers took interest to study the effect of lockdown on mental health and its correlation with physical health among healthy working adults.

## 2. Material and Method

This was a quantitative, cross sectional study to assess the mental health and its correlation with physical health among healthy adults from Kanyakumari District, Tamil Nadu, the southernmost state of India. There are 590 healthy working adults were participated in the survey. The data were collected by using convenient sampling technique. The inclusion criteria were the participants who are healthy and interested to participate in the survey, aged between 21-60years without any medical or psychological illness. The participants were instructed

that their involvement in the study wasn't mandatory. They were additionally told that they can clarify their doubts while filling the questionnaire. The researcher also reassured the subjects that their privacy will be protected, and any obtained information will be kept strictly confidential. They had filled the survey in about 15 to 20 minutes. Data collection was done for a period of about 1 ½ months. (May 2020- June 2020).

### 2.1. Tool for Data Collection

A self-administered questionnaire was designed by the researcher based on review of pertinent literatures. The tool contains 3 sections including baseline information, assessment of physical health and assessment of mental health. Baseline information: it includes five items, which provides basic information about the participants along with 2 more questions about quarantined for Corona virus and tested positive for COVID-19.

The tool for assessing physical health contains 10 statements and each statement with four options like Never, Rarely sometimes and always. The total score ranges from 0-30. Total scores were classified as follows: 0-25% poor, Average 26%-50%, Good 51%-75%, Excellent -76%-100%. The higher score indicates good physical health. Reliability of self-structured questionnaire was verified using Reliability statistics cronbach's Alpha. The reliability was 0.86 and the questionnaire was found to be reliable.

The tool for assessing mental health also contains 10 statements and each statement with four options like Never, Rarely sometimes and always. The total score ranges from 0-30. Total scores were classified from poor to excellent. The higher score indicates good mental health. Reliability of self-structured questionnaire was verified using Reliability statistics cronbach's Alpha. The reliability was 0.89 and the questionnaire was found to be reliable.

### 2.2. Statistical Analysis

For data analysis, the statistical software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 16.0 was used, facilitating the process of organizing data into tables for the sake of better visualization of the results and their interpretation. Paired t test was used to compare the mean score of physical and mental health. Pearson correlation test was used to determine the correlation between physical symptoms and mental health. Descriptive statistics were used to describe frequencies of variables. A significant P value was set at 0.05 at 95% confidence interval.

### 2.3. Ethical Consideration

Participants were informed about the purpose of the study, and written informed consent was obtained. Participants were assured that they can withdraw themselves from the study at any time, findings would not be linked to individuals, and that all study events and materials would maintain confidentiality. Participants were not considered to be at risk of harm. They were informed that the duration would be approximately 15-20 minutes.

3. Results

590 working healthy adults were participated in the study (Table1). Majority of study participants (32.9%) were belongs to 41-50 years of age. More than half (56.6%) of participants were females. Most of the participants (52.2%) were undergraduates. The majority (52.9%) of participants were the private employees.

Table 1. Demographic variables

Sl. No	Variables	Frequency N=590	%
1	Age		
	21-30 years	62	10.5
	31-40 years	189	32.0
	41-50 years	194	32.9
2	Gender		
	Male	256	43.4
	Female	334	56.6
	3	Education	
School education		80	13.6
Undergraduate		308	52.2
4	Occupation		
	Government employee	29	4.9
	Private	312	52.9
	Own business	183	31
	Abroad	43	7.3
5	Monthly Income		
	< Rs.10,000/-	82	13.9
	Rs. 10,001- 20,000/-	164	27.8
	Rs. 20,001- 30,000/-	149	25.3
	Rs. 30,001- 40,000/-	105	17.8
4	Religion		
	Hindu	203	34.4
	Christian	332	56.3
	Muslim	55	9.3
5	Marital status		
	Married	502	85.1
	Unmarried	88	14.9

The comparison of overall physical and mental health was illustrated in Figure 1. It showed that more than half (56.6%) of participants were reported that they had good physical health, on the other side more than half (55.1%) of participants reported that they had average level of mental health during the lockdown due to COVID-19 pandemic. But the less reported aspect was only 2.5% had poor physical health and 8.10 % had excellent mental health.

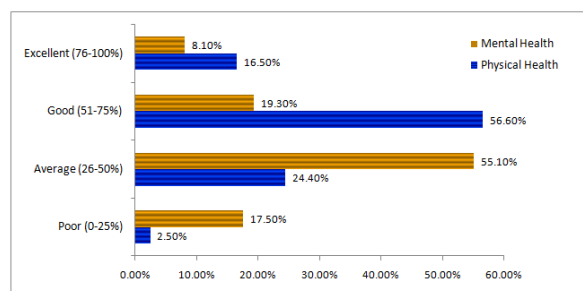


Figure 1. Comparison of overall Physical and Mental health among working adults during COCD-19 pandemic Lockdown.

Comparison of Mean differences between physical and mental health among working adults was depicted in Table 2. It represented the mean score of Physical health was 18.35, which was higher than the mean score of mental health (13.81). Significant difference was calculated by using paired t test and it proved that, there was a statistically significant difference (t=22.221) between physical and mental health at p<0.01 level. It indicated that the participant’s physical health was better than the mental health during the lockdown due to corona pandemic.

Pearson correlation test confirmed that there was a positive correlation between the physical and mental health of working adults during Corona pandemic Lockdown. It was presented in Table 3. Thus the study result confirmed that, when the mental health improves, precisely it will increase the physical health also.

Correlation of mental health score with physical symptoms was presented in Table 4. The maximum score for each variable was set to be 3. The pearson correlation test showed that head ache had positive correlation (r=0.916, p<0.000) with mental health, as it indicates that, as the mental health becomes good the participant may feels relieves in head ache. During lockdown the participants were reported that they had sleeping disturbance or inability to fall asleep at night. This aspect also had positive correlation with mental health (r=0.892, p=0.000<0.05), which means when the mental health improves obviously it will improve the sleep pattern. Gas trouble or acidity (r=0.738, p=0.002<0.05), indigestion or heartburn (r=0.740, p=0.012<0.05) and palpitation (r=0.609, p=0.000<0.05) also had positive correlation with mental health. But the other symptoms Constipation or Diarrhea (r=0.0007, p=0.065>0.05), Dizziness or fainting (r=0.025, p=0.056>0.05), over eating or obesity (r=0.0056, p=0.178>0.05), Body pain (r=0.0042, p=0.409>0.05) and tiredness or fatigue (r=0.0035, p=0.392>0.05) were had no correlation with the mental health of participants.

The comparison of mean, standard deviation according to age was given in Table 5. The overall mean score of physical health (18.35) was more than mental health (13.81). The physical health was good (19.34) for the age group of 20-30 years than other age groups. But mental

health mean score (15.61) was good at 41-50 years. Whereas mean score of physical health was less at 51-60 years and mental health was less (11.0) at 51-60 years. The comparison of mean, standard deviation according to gender was given in Table 6. It showed that physical health of male participants (18.51) was more than the

female (18.23) participants. The same were reported in mental health also. But the findings were not had much variations between male and female participants. It ought to be noted that both the gender had good score in physical health only.

**Table 2.** Comparison of Mean differences between physical and mental health among working adults during Corona pandemic Lockdown

Variables	Maximum score	Mean	SD± SEM	t value	P value
Physical health	30	18.35	4.997±0.206	22.221	0.000*
Mental health	30	13.81	5.493± 0.226		

**Table 3.** Correlation between physical and mental health among working adults during Corona pandemic Lockdown

Variables	Maximum score	Mean	SD± SEM	r value	P value
Physical health	30	18.35	4.997±0.206	0.554	0.000*
Mental health	30	13.81	5.493± 0.226		

**Table 4.** Correlation of mental health score with physical symptoms among working adults during Corona pandemic Lockdown

Physical symptoms	Mean value	SD±SEM	Correlation value	P value
Head ache	1.53	0.933±0.038	0.916	0.000*
Sleeping disturbance	1.52	1.066±0.442	0.892	0.000*
Constipation or Diarrhea	1.65	0.673±0.28	0.007	0.065
Gas trouble or acidity	1.52	1.066±0.44	0.738	0.002*
Dizziness or fainting	2.04	0.962± 0.31	0.025	0.056
Over eating/obesity	2.07	0.845±0.089	0.056	0.178
Body pain/ back ache	2.08	0.796±0.561	0.042	0.409
Tiredness or Fatigue	2.2	1.23±0.765	0.035	0.392
Indigestion or Heartburn	2.12	1.105±0.543	0.740	0.012*
Palpitations	1.62	1.032±0.021	0.609	0.000*

Maximum score for each variable= 3 , \*statistically significant at 0.05 level

**Table 5.** Mean Standard Deviation (SD) and Standard Error Mean (SEM) of physical and mental health according to age

Age in years	Physical Health		Mental health	
	Mean	SD ±SEM	Mean	SD ± SEM
20-30 years	19.34	4.292 ± 0.545	13.82	4.233±0.538
31-40 years	18.10	4.157±0.302	14.10	4.656±0.339
41-50 years	18.25	6.158±0.442	15.61	5.493±0.394
51-60 years	18.33	4.524±0.376	11.0	5.883±0.489
Total	18.35	4.997±0.206	13.81	5.492±0.226

**Table 6.** Mean Standard Deviation (SD) and Standard Error Mean (SEM) score of physical and mental health according to gender

Gender	Physical Health		Mental health	
	Mean	SD ±SEM	Mean	SD ± SEM
Male	18.51	4.124 ± 0.258	14.13	5.338±0.334
Female	18.23	5.578±0.305	13.56	5.604±0.307
Total	18.35	4.997±0.206	13.81	5.492±0.226

The comparison of mean, standard deviation according to monthly income was given in Table 7. It showed that participants had >Rs.40,000/- of monthly income had good (20.17) physical health and good mental health(17.63), whereas who had less than Rs.10,000 were

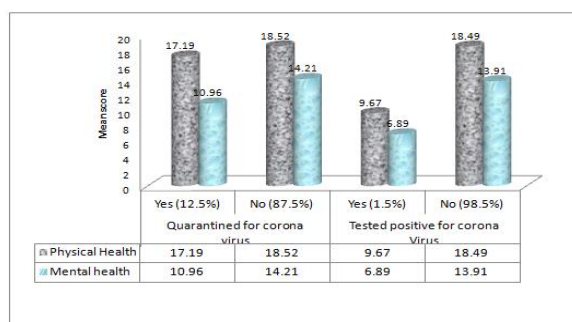
reported less physical health(17.77) and their mental health score was also less (11.71). When comparing both aspects the mean score of physical health was reported well than the mental health in all income groups of participants.



**Table 7.** Mean, Standard Deviation (SD) and Standard Error Mean (SEM) score of physical and mental health according to monthly income

Monthly income	Physical Health		Mental health	
	Mean	SD ±SEM	Mean	SD ± SEM
<Rs.10,000	17.77	3.917±0.433	11.71	3.936±0.435
Rs.10,001-Rs.20,000	18.34	4.485±0.350	11.65	5.795±0.452
Rs.20,001-Rs.30,000	17.90	3.943±0.323	14.44	3.975±0.326
Rs.30,001-Rs.40,000	17.91	4.301±0.420	13.85	4.307±0.420
>Rs.40,000	20.17	7.923±0.835	17.63	7.133±0.752
Total	18.35	4.997±0.206	13.81	5.492±0.226

Mean score of physical and mental health of participants quarantined for the symptoms of corona virus and tested Positive for COVID-19 was illustrated in Figure 2. It stated that the mean score of mental health and physical health was less for the participants whoever was quarantined and tested positive for corona virus.



**Figure 2.** Comparison between Mean score of physical and mental health of participants quarantined for the symptoms of corona virus and tested Positive for COVID-19.

**4. Discussion**

The present study was aimed to assess the effect of lockdown during COVID-19 pandemic on mental health and its effect of physical health among healthy working adults. This study proved that, the mental health was highly affected by the COVID-19 pandemic lockdown than physical health. People with poor mental health had reported majority of physical symptoms also (Anne, 2019). A study conducted in China during the initial state of COVID-19 outbreak stated that more than half of the respondents rated their psychological impact as moderate-to-severe, and about one-third reported moderate-to-severe anxiety (Cuiyan et al., 2020). Various studies have shown that psychological troubles can cause functional and structural changes in the hippocampus section of the brain and changes in hormone levels in human body (McEwen, 1999; McEwen, 1995; Mendl, 1999). Similar other studies demonstrated that psychological stress is associated with increases in blood pressure and the development of hypertension (Guimont et al., 2006; Tobe et al., 2007). This study has confirmed that stress has a negative influence on headache. We found that almost majority of participants reported that they had head ache during

lockdown period. De Benedictis and Lorenzetti (1992) studied patients with recurrent headache for 16 days per month and found that those with chronic tension were more exposed to stressful events. Another study also suggested that patients with transformed headache are characterized by a different way of psychological disturbances (Domenico et al., 2000).

The present study also had a strong correlation of mental health and sleeping pattern. A survey from London reported that, the lockdown is having a considerable effect on workers’ sleeping habits. Almost two-thirds (63%) of people reported that the quality of sleep has deteriorated since March 2020 (Ashleigh, 2020). Dr. MS Kanwar, who is the Director of Advanced Sleep Disorder Institute, New Delhi said that “Ever since the lockdown, getting a lot of phone calls about irregular sleep. This is not only from the people who already have sleep disorders, but also from those who have other health related issues” (Sweta, 2020).

The study results confirmed that the participants had gas troubles and indigestion during the period of COVID-19 pandemic lockdown. A study report proved that negative emotion may cause gastro intestinal tract disturbances including gastric secretion, gut motility, mucosal permeability, mucosal barrier function, visceral sensitivity and mucosal blood flow (Huerta et al., 2012; Konturek et al., 2011; Bhatia, 2005). Another study reported that depression and anxiety are related to different digestive tract related diseases (Sang P et al., 2015). Our study also showed that palpitation had correlation with mental health. It was supported by a study proved that negative emotion has an asymmetric effect on cortical activity resulting in increase in heart beat (Burg et al., 1993).

**5. Limitations**

Certain limitations of the study should not be left unmentioned. It was not a randomized sample. Since participation was voluntary, the data was completed by self-reporting. This means that the accuracy of the responses could be compromised and the researchers are unable to verify the validity. There was a lack of time to extend the study as it is needed to be. The study was restricted to the location only in a southern most district of India. Finally, this study utilized a convenience sample. Additional research is thus needed to examine the

generalizability of the findings.

## 6. Recommendations

A similar study can be replicated on a larger sample to help validate and generalize the findings to the entire population of the country. Another study can be done in the study settings after a couple of months or years so as to analyze changes after the normalcy of life. A comparative study can be conducted with other states or with other country populations.

## 7. Conclusion

In conclusion Covid-19 pandemic had significant effect on physical and mental health of people. In particular it affected the mental health of people which eventually had various noticeable effects on physical health also. So the present data proved that physical and mental health are unique and independent effects on each other.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Acknowledgements

We would like to thank the participants for their active participation and our friends helped for data collection.

## References

- Anne MO. 2019. How your mental health affects your physical health. *Healthy Lifestyle*. May 3, Available from <https://blog.bcbsnc.com/2019/05/mental-health-affects-physical-health>
- Ashleigh W. 2020. Two-thirds experiencing disturbed nights and sleep problems during lockdown. *Occupational health and wellbeing*. Available at: <https://www.personneltoday.com/hr/two-thirds-experiencing-sleep-problems-in-lockdown/>
- Bhatia V, Tandon RK. 2005. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol*, 20: 332-339
- Burg MM, Jain D, Soufer R, Kerns RD, Zaret BL. 1993. Role of behavioral and psychological factors in mental stress-induced silent left ventricular dysfunction in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 22: 440-448.
- Canadian Mental Health Association (CMAH). 2008. The Relationship between Mental Health, Mental Illness and Chronic Physical Conditions. Available at <https://ontario.cmha.ca/documents/the-relationship-between-mental-health-mental-illness-and-chronic-physical-conditions/>
- Cuiyan W, Riyu P, Xiaoyang W, Yilin T, Linkang X, Cyrus SH. 2020. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Inter J Envir Res Pub Health*, 17(1729): 2-25.
- De Benedictis G, Lorenzetti A. 1992. The role of stressful life events in the persistence of primary headache: major events vs. daily hassles. *Pain*, 51: 35-42.
- Domenico DA, Giuseppe L, Maria PP, Cesare P, Mario G, Giuliano R, Francomichele P, Sergio G, Ferdinando M, Giuseppe N, Anna PV, Rosanno C, Gennaro B. 2000. Stress and chronic headache. *J Headache Pain*, 1(1): 49-52.
- Gettleman J, Schultz K. 2020. Modi Orders 3-Week Total Lockdown for All 1.3 Billion Indians. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/2020/03/24/world/asia/india-coronavirus-lockdown.html>
- Guimont C, Brisson C, Dagenais GR, Milot A, Vézina M, Masse B, et al. 2006. Effects of job strain on blood pressure: a prospective study of male and female white-collar workers. *Am J Public Health* 96: 1436-1443.
- Huerta-Franco MR, Vargas-Luna M, Tienda P, DelgadilloHoltfort I, Balleza-Ordaz M, Flores-Hernandez C. 2013. Effects of occupational stress on the gastrointestinal tract. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 4(4): 108-118.
- Julius O, Eleonora F, Matt S. 2017. The relationship between physical and mental health: A mediation analysis. *Soc Sci Med*, 195: 42-49.
- Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. 2011. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*, 62: 591-599.
- Lawrence D, Coghlan R. 2002. Health inequalities and the health needs of people with mental illness. *New South Wales Pub Health Bulletin*, 13(7): 155-158.
- Liji T. 2020. How India's lockdown has affected mental health. *News edical life science*. May 27 2020 <https://www.news-medical.net/news/20200527/How-Indias-lockdown-has-affected-mental-health.aspx>
- McEwen BS, Sapolsky RM. 1995. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol*, 5: 205-216.
- McEwen BS. 1999. Stress and hippocampal plasticity. *Ann Rev Neurosci*, 22: 105-122.
- Mendl M. 1999. Performing under pressure: stress and cognitive function. *Appl Animal Behav Sci*, 65: 221-244.
- Morgan VA, McGrath JJ, Jablensky A, Badcock JC, Waterreus A, Bush R, Carr V, Castle D, Cohen M, Galletly C, Harvey C, Hocking B, McGorry P, Neil AL, Saw S, Shah S, Stain HJ, Mackinnon A. 2014. Psychosis prevalence and physical, metabolic and cognitive co-morbidity: data from the second Australian national survey of psychosis. *Psychological Med*, 44(10): 2163-2176.
- Sanaya C. 2020. India's first confirmed case of coronavirus reported in Kerala. *Quartz India*. Available from <https://qz.com/india/1793841/indias-first-confirmed-case-of-coronavirus-reported-in-kerala/>
- Sang Pyo Lee, In-Kyung Sung, Jeong Hwan Kim, Sun-Young Lee, Hyung Seok Park and Chan Sup Shim. 2015. The Effect of Emotional Stress and Depression on the Prevalence of Digestive Diseases *J Neurogastroenterol Motil*. 21 (2): 273-282.
- Southall HG, DeYoung SE, Harris CA. 2017. Lack of cultural competency in international aid responses: the Ebola outbreak in Liberia. *Front Public Health*, 5: 5.
- Sweta Akundi. 2020. Losing sleep over the coronavirus pandemic? *The Hindu*. Available at: <https://www.thehindu.com/sci-tech/health/how-the-covid-19-lockdown-is-changing-our-sleep-cycle/article31432402.ece>
- Tobe SW, Kiss A, Sainsbury S, Jesin M, Geerts R, Baker B. 2007. The impact of job strain and marital cohesion on ambulatory blood pressure during 1 year: the double exposure study. *Am J Hypertens*, 20: 148-153.
- WHO. 2020. Pneumonia of unknown cause - China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>



Review

Volume 3 - Issue 3: 88-93 / September 2020

# PUBLIC HEALTH ISSUES OF GLOBAL POPULATION AGEING

Dejan ŽIVANOVIĆ<sup>1\*</sup>, Jovan JAVORAC<sup>1,2</sup>, Svetlana STOJKOV<sup>1,3</sup>, Nataša ČAMPRAG SZABO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>College of Vocational Studies for the Education of Preschool Teachers and Sport Trainers, Department of Biomedical Sciences, 24000 Subotica, Serbia

<sup>2</sup>Institute of Pulmonary Diseases, Clinic for Granulomatous and Interstitial Diseases, 21204 Sremska Kamenica, Serbia

<sup>3</sup>University Privredna akademija, Faculty of Pharmacy, 21000 Novi Sad, Serbia

**Received:** April 04, 2020; **Accepted:** August 10, 2020; **Published:** September 01, 2020


## Abstract


Population ageing is a global phenomenon of modern society, especially pronounced in Europe, where those aged 65 or over made up almost a fifth of the total population. Multiple geriatric morbidities eventually lead to the functional disability of the older people and that represent not only clinical but also very important public health problem. The existence of cognitive and other mental disorders, which happens usually in the elderly population, can also significantly affect the potential for self-care activities and may be an indication for the institutional care of the elderly. Contrary to the image of ageing marked by illness and disability, modern society is developing a concept of active ageing. The goals of that concept are reducing the risk of disease and disability, preserving functional and cognitive potentials, as well as actively involving the elderly in everyday social activities. To assist this concept, forming an adequate state policy that can meet the demands of a demographically altered social structure and supports active, healthy ageing, is one of the biggest public health challenges in the 21st century.


**Keywords:** Ageing, Elderly population, Health, Active ageing


**\*Corresponding author:** College of Vocational Studies for the Education of Preschool Teachers and Sport Trainers, Department of Biomedical Sciences, 24000 Subotica, Serbia

**E mail:** zivanovic\_dejan@yahoo.com (D. ŽIVANOVIĆ)

Dejan ŽIVANOVIĆ  <https://orcid.org/0000-0001-8232-9368>

Jovan JAVORAC  <https://orcid.org/0000-0002-8567-8974>

Svetlana STOJKOV  <https://orcid.org/0000-0002-4351-332X>

Nataša ČAMPRAG SZABO  <https://orcid.org/0000-0002-0821-8691>

**Cite as:** Živanović D, Javorac J, Stojkov S, Čamprag Szabo N. 2020. Public health issues of global population ageing. BSJ Health Sci, 3(3): 88-93.

## 1. Introduction

Population ageing is a global demographic transformation of modern society that can be seen in almost every

country around the world. The main reason for this phenomenon is a decrease in the mortality rate due to chronic non-communicable diseases, but also a decrease

in the fertility rate globally. According to a World Health Organization (WHO, 2017), the representation of the elderly in the general population increased from 9.2% in 1990 to 11.7% in 2013, with an expected growth of 21.1% by 2050. Population ageing is especially pronounced in the Old continent, where people aged 65 or over made up almost a fifth of the total population of European Union (EU). Based on current demographic trends, some experts estimate that the population of older people will increase more than double by 2080 globally (WHO, 2017; Eurostat, 2020). Change of the population' age structure and a higher percentage of the elderly can be seen in countries characterized by a long-term decline in birth rates and the final phase of their demographic transition (Raduški, 2015).

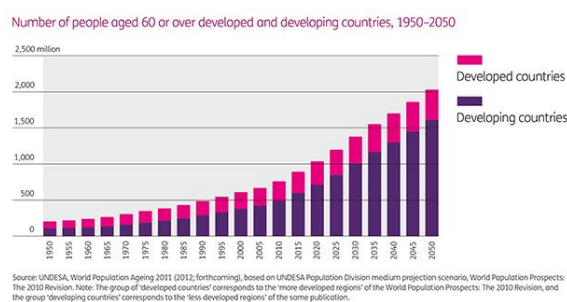
The 2030 Sustainable Development Agenda clearly states that the right for health and healthy life, and the availability of health care does not begin, nor it ends at a certain age. One of the biggest public health challenges in 21st century is forming an adequate state policy that can meet the expectations of a demographically altered social structure and support active, healthy ageing (WHO, 2017; Raduški, 2015). There is no doubt that extended life expectancy is one of the greatest achievements of modern society, bringing many new opportunities and challenges in the life for each individual. However, given that the rate of disability and dependence on another person' help for everyday activities increases significantly beyond the age of 75, the process of older population' health care planning must be based on the fact that an extended life without improvement of its quality is not a sufficient benefit for either the individual or society (Puljiz, 2000; Ač Nikolić and Šušnjević, 2009). In an era of unpredictable health challenges, global climate change, the emergence of new infectious diseases and the problem of microbial resistance to antibiotics, the ageing of the global population is commonly unrecognized, or completely neglected public health problem, having the great potential for making health, economic, and politic consequences.

## 2. Demographic Ageing as a Global Social Phenomenon

Although the phenomenon of ageing and various aspects of senility have intrigued many researchers in the fields of medical, socio-humanistic, and many other theoretical and applied sciences for hundreds of years, the definition of the age and ageing concept has often been the subject of numerous discussions and changes in official scientific views. The reason for this is probably the fact that extending the human lifespan has always led to more or less visible changes in different spheres of human and community life, as well as in the entire society. According to the actual United Nations (UN) criterion, the elderly are considered to be persons after the age of 60 (WHO, 2020). Since various studies have shown that the biological, chronological and social concept of ageing does not

always have to be the same, even in the same society and especially in differently developed regions of the world, Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) has more tolerably determined the old age limit at 65 or more, which is widely accepted today in most societies (Kowal and Dowd, 2001). Because of its applying simplicity, especially in the administrative sense, bureaucratic-chronological determination of old age at early (so-called "young elderly", aged from 65 to 75 years), middle ("old elderly", aged from 76 to 85 years) and late ("very old", more than 85 years of age) is probably the most widely used today, but it should be noted that chronological age is not always the best indicator of the changes that accompany the ageing process, regardless of considered old age limit (Čanković, 2017; WHO, 2002).

Ageing of population has been reported as a sporadic phenomenon in the mid-20th century in economically developed countries of the world, later in some developing countries, and shortly afterwards it has developed into a global social phenomenon. Adverse trends in the age structure of the population simultaneously affect the biological and overall development of a society. The high percentage of the elderly in the population has a number of negative effects in different social spheres: demographic, economic, social and political trends, as well as for the level of development of a particular region or country as a whole. Population ageing has significant economic consequences as well, primarily due to the reduction of the working and productive part of population. However, one should be very careful in making scientific judgments about this aspect of ageing, because older people can often have very active working functions in society, despite their chronological age (Raduški, 2015; Čanković, 2017) (Figure 1).



**Figure 1.** Neural Representation of older people in developed and developing countries, 1950-2050 (WHO, 2002).

According to most researchers of ageing process, there are three key reasons of the global ageing trend:

1. Increasing longevity – in almost every country in the world, people have been living much longer nowadays than in the past few decades; globally, life expectancy has increased by two decades from 1950 to 2010 (from 48, to 68 years), noting that the UN Population Division predicts a further increase in life expectancy

- at the age of 76 by the end of the first half of this century;
2. Global reduction in fertility – the number of children born per woman has fallen from the five in 1950 to the present two on average, with an expected further decline by 2050; considering that families have an decreasing number of children, it is inevitable that the proportion of the elderly in the general population is continuously increasing;
  3. Ageing of so-called “baby-boom” generations, the large number of people born after World War II in almost all parts of the world, has naturally led to a significant representation of the elderly in the general population of the modern world (Bloom et al., 2011).

Overall, in Serbia, one fifth of females in the general population make those over 65 years of age, as well as a total of 15% of the male population. With an average age of the population of 41.8 years (2011), Serbia is one of the demographically oldest countries in Europe and the whole world, and according to experts, the percentage of older people in our country will be as high as 32.2% by 2050. Demographically, the oldest region is south-eastern Serbia, with 25% of the population over 60 years of age. Between 2002 and 2011, the average life expectancy in Serbia has been extended by 1.8 years (from 69.7 to 71.6 years in men, and from 75 to 76.8 years in women). In the same period, the birth rate decreased from 10.4 to 9‰, and the representation of women in the fertile period of life declined from 24.1 to 22.9% in the general population. Between the last two censuses (2002 and 2011), the Belgrade region is the only region in the country that has registered an increase of its total population, primarily due to constant immigration; at the same time, the Belgrade region has a slightly lower average age than the rest of Serbia (41.6 years). In Vojvodina, the representation of people over 65 was 17.9% in 2015, which makes this Serbian province a very old region in demographic terms. This claim is supported by the fact that the average age of the inhabitants of Vojvodina at the same time was 42.4 years, which is significantly higher than the set limit value of 30 years (Raduški, 2015; Čanković, 2017).

### 2.1. Biomedical Aspects of Ageing and the Prevention of Health Disorders in Old Age Population

Ageing is an irreversible process that begins with fertilization of the ovum and ends with the death of the individual. In the literature, the biologists suggest two types of ageing: primarily or physiologically ageing is biologically determined, as the result of the maturation of the organism over time, while secondary ageing involves the occurrence of pathological changes in the human body, originating from the various internal and external factors that affect our organism over time, such as: environmental and workplace conditions, various diseases, individual habits and behaviors that are negatively correlated with health status (Booth et al.,

2011). Multimorbidity is a common problem in the elderly population that is directly associated with a high risk of injury, disability and death, with a prevalence of more than 60% in the global elderly population (Nunes et al., 2016). In addition, chronicity, unusual clinical manifestations of some diseases, altered responses of the body to therapy in terms of absorption, effects and elimination of the drug, as well as frequent association of multiple disorders in two or all three dimensions of health, represent all extremely important factors affecting the quality of life of the elderly. The existence of cognitive and other mental disorders, which are not uncommon in the elderly population, can also significantly affect the potential for self-care activities, discrimination and social marginalization (so-called “ageism”), as well as the emergence of an objective indication for institutional care of the elderly (Čanković, 2017; Drag and Bieliauskas, 2010).

Multiple geriatric morbidity eventually leads to the functional disability of the older persons; there are 4 frequent problems that have been identified in the health care of people over the age of 65 which represent not only clinical, but also very important public health problem: immobility, instability, independence and incontinence, creating clinical form of Multifactorial geriatric, or 4I syndrome. However, although this syndrome has been identified as one of the leading causes of mortality in the elderly population, a lot of clinical researches show that it can be effectively disabled through focused programs of primary, secondary and tertiary prevention, whose effectiveness is confirmed by study conducted in Croatia (Tomek et al., 2005). Use of The Basic preventive program for the elderly persons (blood pressure measurement, palpation of the peripheral circulation, determination of Body Mass Index (BMI), measurement of waist circumference, identification of risky behaviors and habits, assessment of functional ability, glycaemia measurement, vitamin-mineral status assessment, the fecal occult bleeding testing, determination of total serum cholesterol values, assessment of the eyesight and hearing capacities, digitorectal examination of the prostate and determination of the Prostate Specific Antigen (PSA values), assessment of urinary function, taking care of dental problems, preventive chest radiography, mammography and breast ultrasound, osteodensitometry, seasonal influenza and anti-pneumococcal vaccination), effectively facilitates the implementation of primary and secondary prevention of pathological ageing, and thus preserves the functional capacity that underlies the quality of life of older people. By public health analysis of this common health problem in old age, it is possible to properly assess the needs and opportunities for its effective prevention by multidisciplinary approach, as well as to make a reliable evaluation of the health care effectiveness of the elderly at any given country (Puljiz, 2000; Perko et al., 2005).

**2.2. The Right to Effective Health Care and Quality of Life of the Elderly**

Considering multidimensional sensitivity of this population group, older people are marked as an extremely vulnerable in the domain of health and social care, whose human rights are regulated by the UN Principles for Older Persons, formed and approved at the UN General Assembly in 1991 (UN, 1991). In addition to legally regulating the social status of the elderly, this document also defines the essential elements of a quality life in old age: independence and active participation of older people in society, community care for the elderly and self-actualization as an important prerequisite for a dignified life. At the Second World Assembly on Ageing, held in Madrid in 2002, The Madrid International Plan of Action on Ageing (MIPAA) was adopted, focusing on three priority and public health aspects of elderly health and social care: the elderly and development, advancing health and well-being into old age, and the provision of a supportive and enabling environment for the older persons (Čanković, 2017). Good health is a basic precondition for a quality life in old age, so it is clear that both of these documents offer a solid basis for providing comprehensive and integrated health care for the elderly, starting with health promotion and disease prevention through primary health care services, up to the treatment of acute and chronic diseases, rehabilitation and palliative health care. Besides that, one of the most important goals of the Madrid declaration is the elimination of discrimination against the elderly people in relation to social or economic status, gender, sexual orientation, national and religious affiliation, or anything else, clearly stating that this part of the population must be actively involved in the social life and development of their community (UN, 2002). Serbian Health and Social Care Law (Zakon o zdravstvenoj i socijalnoj zaštiti Republike Srbije) also recognize persons older than 65 years as a vulnerable, so health and social care of this population group is planned and realized from the state budget funds (Službeni glasnik RS, 2014).

Without adequate quality of life, life extension by itself is objectively of little importance. Quality of life is a reliable indicator of the healthcare system effectiveness, which is the main reason for the significant increase in interest for researching and assessing the quality of life of older people worldwide. While some authors point out that no rule can be established between the quality of life level and age, others state that there is a negative relationship between these two variables, meaning that younger people are always more satisfied with their life than older people (Brajković, 2010). Although closely related to physical health and functional capacity, the quality of life of the elderly is not determined only by health factors, but also by socioeconomic status, financial independence level, position in society, and availability of social and relatives' support and assistance. Recognizing the need for creating strategies for safer and supportive social environment that could enhance the quality of life of the

elderly population, WHO Regional Committee for Europe formulated a fifth goal under The 21 Goal for 21st Century Strategy - Healthy ageing, suggesting that "all persons 65 years of age and older should be given the opportunity to achieve their full health and social potential by playing an active role in society" until 2020, focusing primarily on qualitative, and then quantitative extension of the lifespan (WHO, 1999).

Following the recommendations of the UN and WHO, as well as positive examples from countries in the region and the world, the Government of the Republic of Serbia adopted in 2006 a National Ageing Strategy, with the aim of aligning education, labor markets, health and social care system with the emerging demographic changes, but also to create a social environment without discrimination based on age, which rationally use potentials of the elderly in order to create a better and healthier society. This document sets as a priority activities aimed for preserving and improving the health and quality of life of the elderly, as well as providing factors that will contribute to a quality and independent life of this population category (Vlada RS, 2006). In addition to regulating social care for the elderly, the Government of Serbia in 2017 also adopted a Decree on a National Program for Preserving and Improving the Health of the Elderly, pointing out the need for individual health responsibility development, social support for the elderly, the promotion of health and healthy lifestyles in relation to health, as well as the preservation of functional ability in old age. In this document, targeting health care towards the primary sector and ensuring the availability of health services in an integrated health care system that is tailored to the needs of the elderly population, is defined as short-term and long-term expected results by 2020 (Čanković, 2017).

**2.3. Active Ageing Concept**

The concept of active aging is interpreted as "the process of optimizing the living conditions of the older persons, which contributes to achieving a better quality of life for individuals in old age" (Domazet et al., 2017). At the end of the last century, this concept was created in developed countries as a response to the global social marginalization of the elderly and the prejudice that old age should be viewed only in the context of illness and functional disability. The term "active" in this sense means the comprehensive participation of the elderly in social, economic and the cultural life of the community. The concept of active ageing itself has three components: reducing the risk of disease and disability, preserving functional and cognitive potentials and actively involving the elderly in productive social activities. Essentially, the concept of active aging is only achievable if the elderly person is actively socially engaged, with the prerequisite of preserved health and functional independence (Domazet et al., 2017; Službeni glasnik RS, 2017). The Concept of healthy ageing, an important public health goal of contemporary society, is defined by the US Center for Disease Control and Prevention (CDCP), as "developing

and maintaining an optimal level of physical, mental, social well-being and functionality in the elderly population” (Satariano et al., 2012). Based on this definition, recommendations for active and healthy aging have been formulated, including:

- Regular practice of moderate physical activity;
- Practicing continuous mental activity, lifelong learning and acquiring new skills and knowledge;
- Balanced and healthy nutrition;
- Prevention of diabetes and nutrition-related diseases;
- Non-smoking, prevention of drug, psychoactive substances and alcohol abuse;
- Continuous work (professional) activity in compliance with the objective health limitations;
- Communication with people in the social environment, transferring acquired knowledge and skills to younger people;
- Enjoying love and sexual activities;
- Active participation in all aspects of community life;
- Regular maintenance of personal and residential hygiene;
- Accidental falling and injury prevention;
- Rejection of social and personal prejudices about ageing;
- Consistent adhering to given health advice;
- Consistent adhering to recommended advices regarding to weather and natural disasters (URL1).

### 3. Conclusion

One of the biggest public health challenges of today is to create reliable and effective strategies for promoting, preserving and promoting health in the growing and, by many characteristics, highly diverse population of the elderly in the world. Effective health care, prevention of discrimination and marginalization of the elderly is an important aspect of modern society that recognizes importance and the potentials of active social contribution in the elderly population. Achieving these goals requires forming and adoption of national active-ageing strategies that define and guide the implementation of activities to improve all dimensions of health and well-being, social position, and quality of life of an ageing population in a demographically changed society.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### References

Ač Nikolić E, Šušnjević S. 2009. Zdravo starenje – cilj zdravstvene politike (in Serbian). Monografije naučnih skupova AMN SLD, Serija B, 3(4): 15-34.

Bloom DE, Boersch-Supan A, McGee P, Seike A. 2011. Population aging: facts, challenges, and responses (PGDA Working Paper No.71). Harvard Initiative for Global Health: Program on the Global Demography of aging. URL: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.69.7.7186&rep=rep1&type=pdf> (access date: 01.04.2020).

Booth FW, Laye MJ, Roberts MD. 2011. Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J Appl Physiol*, 111(5): 1497-1504.

Brajković L. 2010. Pokazatelji zadovoljstva u trećoj životnoj dobi [dissertation, in Croatian]. Sveučilište u Zagrebu: Medicinski fakultet.

Čanković S. 2017. Determinante zdravlja i korišćenja zdravstvene zaštite starih osoba na teritoriji Vojvodine [dissertation, in Serbian]. Univerzitet u Novom Sadu: Medicinski fakultet.

Drag LL, Bieliauskas LA. 2010. Contemporary review 2009: Cognitive aging. *J Geriatr Psych Neur*, 23(2): 75-93.

Eurostat statistics explained. Strasbourg: Eurostat. Population structure and ageing. URL: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population\\_structure\\_and\\_ageing](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing) (access date: 03.04.2020)

Domazet I, Lazić M, Filimonović D. 2017. Koncept aktivnog starenja i smanjenje marginalizacije starije populacije (in Serbian). *FBIM Transact*, 5(1): 45-58.

Kowal P, Dowd JE. 2001. Definition of an older person – proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. Geneva (Switzerland): WHO.

Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. 2016. Multimorbidity and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*, 67: 130-138.

Puljiz V. 2000. Starenje stanovništva Europe. *Rev Soc Polit*, 7(1): 109-112.

Perko G, Tomek Roksandić S, Mihok D, Puljak A, Radašević H, Tomić B, Culig J. 2005. Četiri javnozdravstvena problema u zaštiti zdravlja starijih osoba u Hrvatskoj (in Croatian). *Medicus*, 14(2): 205-217.

Political Declaration and Madrid International Plan of Action on Ageing [database on the Internet]. NY (USA): UN; 2002. URL: [https://www.un.org/en/events/pastevents/pdfs/Madrid\\_plan.pdf](https://www.un.org/en/events/pastevents/pdfs/Madrid_plan.pdf) (access date: 02.04.2020).

Raduški N. 2016. Srbija u 21. veku i problem demografskog starenja stanovništva (in Serbian). *Kultura polisa*, 12(27): 381-392.

Satariano WA, Guralnik JM, Jackson RJ, Marottoli RA, Phelan EA, Prohaska TR. 2012. Mobility and aging: new directions for public health action. *Am J Public Health*, 102(8): 1508-1515.

Službeni glasnik RS. 2014. Vlada Republike Srbije. Zakon o zdravstvenoj zaštiti. Beograd (Serbia), URL: [https://npm.rs/attachments/012\\_ZAKON%20o%20zdravstvenoj%20zastiti.pdf](https://npm.rs/attachments/012_ZAKON%20o%20zdravstvenoj%20zastiti.pdf) (access date: 02.04.2020).

Službeni glasnik RS. 2017. Vlada Republike Srbije. Uredba o nacionalnom programu za očuvanje i unapređenje zdravlja starih. Beograd (Serbia), 2017. URL: <http://www.pravno-informacioni-sistem.rs/SlGlasnikPortal/eli/rep/sgrs/vlada/uredba/2017/8/7/reg> (access date: 02.04.2020).

Tomek Roksandić S, Perko G, Mihok D, Puljak A, Radašević H, Ljubičić M. 2005. Nepokretnost, nesamostalnost, nestabilnost i nekontrolirano mokrenje – “4N” u gerijatriji (in Croatian). *Medix*, 11(58): 108-113.

United Nations Principles for Older Persons. NY (USA): UN; 1991. URL: <https://www.ohchr.org/Documents/ProfessionalInterest/olderpersons.pdf> (access date: 02.04.2020).

URL1. [http://www.stampar.hr/sites/default/files/Aktualno/vodic\\_15\\_uputa\\_gerontologija\\_za\\_medix\\_v2\\_kor4\\_-za\\_tisak.pdf](http://www.stampar.hr/sites/default/files/Aktualno/vodic_15_uputa_gerontologija_za_medix_v2_kor4_-za_tisak.pdf) (access date: 02.04.2020).

Vlada Republike Srbije. Nacionalna strategija o starenju 2006-2015. Beograd: Vlada RS; 2006. URL: [https://www.minrzs.gov.rs/sites/default/files/2018-11/Nacionalna%20strategija%20o%20starenju\\_1.pdf](https://www.minrzs.gov.rs/sites/default/files/2018-11/Nacionalna%20strategija%20o%20starenju_1.pdf) (access date: 03.04.2020).

- WHO. 1999. World Health Organization. Health21: the health for all policy framework for the WHO European Region. Copenhagen.
- WHO. 2017. World Health Organization. Global strategy and action plan of ageing and health [database on the Internet]. Geneva (Switzerland). URL: <https://www.who.int/ageing/WHO-GSAP-2017.pdf> (access date: 03.04.2020).
- WHO. 2020. Regional Office for South-East Asia [homepage on the Internet]. Geneva: WHO. Elderly population URL: [http://www.searo.who.int/entity/health\\_situation\\_trends/data/chi/elderly-population/en/](http://www.searo.who.int/entity/health_situation_trends/data/chi/elderly-population/en/) (access date: 03.04.2020).





## Derleme (Review)

Cilt 3 - Sayı 3: 94-101 / Eylül 2020  
(Volume 3 - Issue 3: 94-101 / September 2020)

# SARS-COV-2'NİN GELİŞİMİ

Laleh BAHRIKAREHMI<sup>1\*</sup>, Amirreza FALLAH<sup>2</sup>, Serbülent YİĞİT<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 55139, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 55139, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Genetiği Anabilim Dalı, 55139, Samsun, Türkiye

**Gönderi:** 11 Mayıs 2020; **Kabul:** 15 Ağustos 2020; **Yayınlanma:** 01 Eylül 2020

**(Received:** May 11, 2020; **Accepted:** August 15, 2020; **Published:** September 01, 2020)

## Özet

COVID-19, SARS-CoV-2 adı verilen yeni bir koronavirüsün neden olduğu viral bir solunum yolu hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü, Çin'de ortaya çıkan ve pek çok ülkeye yayılan koronavirüsü pandemi olarak ilan etti. Virüs, geçen yılın sonunda deniz ürünleri toptancı pazarında ortaya çıktığı için enfekte vakaların sayısı çarpıcı biçimde artmaktadır. Virüs bronkoalveoler lavaj, balgam, tükürük, boğazda ve nazofaringeal sürüntülerde bulunur. SARS-CoV-2 'nin insandan insana bulaştığı doğrulanmıştır. Bu derlemede koronavirüs hastalığının semptomları, genetiği, COVID-19'un patogenezi, Koronavirüs girişi ve replikasyonu, Koronavirüs enfeksiyonunda antijen sunumu, Humoral ve hücrel bağışıklık, COVID-19'da sitokin fırtınası, Koronavirüs bağışıklık evasion, endokrin hastalıklar ile ilişkisini (obezite, yetersiz beslenme, adrenal yetmezlik, diyabet), tanısını, mevcut tedavi stratejileri ve epidemisinde hastaların yönetimini inceledik.

**Anahtar kelimeler:** Koronavirüs, SARS CoV2, COVID-19, Patogenez, Genetik, Endokrin

## Development of SARS-CoV-2

**Abstract:** COVID-19 is a viral respiratory disease caused by a new coronavirus called SARS-CoV-2. The World Health Organization has declared the coronavirus emerging in China and spreading to many countries as a pandemic. Appeared in the seafood wholesale market at the end of last year and the number of infected cases is increasing significantly. The virus is found in bronchoalveolar lavage, sputum, saliva, throat and nasopharyngeal glands. SARS-CoV-2 has been confirmed to be transmitted from person to person. In this review, coronavirus disease, genetics (COVID-19 pathogenesis, coronavirus entry and replication, antigen presentation in coronavirus infection, humoral and cellular immunity, cytokine storm in COVID-19, coronavirus immune incontinence), relationship with endocrine diseases (obesity, malnutrition, adrenal insufficiency, diabetes), diagnosis, current treatment strategies and treatment in outbreak patients.

**Keywords:** Coronavirus, SARS CoV2, COVID-19, Pathogenesis, Genetics, Endocrine

## 1. Giriş

COVID-19, SARS-CoV-2 adı verilen yeni bir koronavirüsün neden olduğu viral bir solunum sistemi hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü, Çin'de ortaya çıkan ve pek çok ülkeye yayılan koronavirüsü pandemi olarak ilan etti. Biz bu makalede koronavirüs hastalığı, genetiği, endokrin hastalıklar ile ilişkisini, tanısını, mevcut tedavi stratejileri ve epidemisinde hastaların yönetimini inceledik.

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), 2019'un sonuna doğru, Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromuna sebep olan viral bir hastalıktır. Başlangıcından itibaren COVID-19, 15 Nisan 2020 itibarıyla yaklaşık 3985323 kişiyi hastalandırarak ve yaklaşık 274682 kişiyi öldürerek 100'den fazla ülkeye yayılmıştır (Daniel ve Peter, 2020).

### 1.1. COVID-19'un Semptomları

COVID-19 enfeksiyon belirtileri bir inkübasyondan sonra ortaya çıkar ve bu yaklaşık 2-5 günlük bir süredir (Hussin ve Siddappa, 2020). Semptomlarının başlangıcından ölüme kadar olan süre 6 ila 41 gün arasında değişmekte ve ortalama 14 gündür. Bu süre hastanın yaşına ve hastanın bağışıklık sisteminin durumuna bağlıdır. COVID-19 hastalığının en sık görülen semptomları ateş, öksürük, yorgunluk ve diğer belirtileri balgam, baş ağrısı, hemoptizi, ishal, dispne ve lenfopenidir. Pnömoni olarak sunulan ve göğüs BT taraması ile ortaya çıkan klinik özellikleri, ancak akut solunum sıkıntısı sendromu, akut kardiyak yaralanma ve ölüme yol açan buzlu cam opasiteleri insidansı gibi anormal özellikler vardı. Ne yazık ki interferon inhalasyonu olan bazı vakaların tedavisi hiçbir klinik etki göstermez iken akciğer opasitelerini ilerleterek durumun daha da kötüleşmesine sebep olur (Hussin ve Siddappa, 2020). COVID-19 ve diğer erken betakoronavirüs hastalıkları arasındaki ateş, kuru öksürük, nefes darlığı ve bilateral buzlu cam opasiteleri gibi semptomlarında benzerlikler olduğunu belirtmek önemlidir. Ayrıca göğüs BT taramalarında, COVID-19, rinore, hapşırma ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu semptomları ile ortaya çıktığı gibi alt hava yolunun hedeflenmesini içeren bazı benzersiz klinik özellikler göstermektedir (Hussin ve Siddappa, 2020). COVID-19'un klinik özelliklerine bağlı olarak, hastalar genellikle hafif, orta, şiddetli ve kritik gruplarına ayrılır (Singh ve ark., 2020);

1. Hafif COVID-19: düşük dereceli ateş, öksürük, halsizlik, rinore, boğaz hemoptizi (kan tükürme) olan veya olmayan, bulantı, kusma, ishal, ancak pnömoninin radyolojik özellikleri ve zihinsel değişikliklerin olmaması.
2. Orta COVID-19: ateş, kuru öksürük dahil solunum semptomları ve radyolojik özelliklerle birlikte ortaya

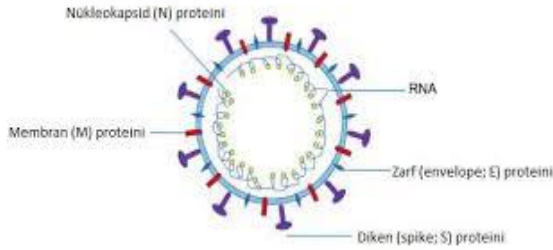
çıkabilecek nefes darlığı.

3. Şiddetli COVID-19: dispne, solunum frekansı 30 / dakika, kan oksijen doygunluğu% 93, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> oranı <300 ve / veya akciğer 24 ila 48 saat içinde akciğer alanının >%50'sine sızar.
4. Kritik COVID-19: hafif / orta / şiddetli COVID-19 olan hastalarda genellikle 7 gün sonra, multiorgan disfonksiyonu, metabolik asidoz ve pıhtılaşma disfonksiyonunun yanı sıra mekanik ventilasyon gerektiren Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) özellikleri ile gelişir.

## 2. Koronavirüs Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü

Koronavirüsler, yaklaşık 120nm büyüklüğünde, tek iplikli, pozitif polariteli RNA (mRNA) içeren, zarflı, heliksel nükleokapsid içeren virüslerdir. Zarf üzerinde boyları 20 nm uzunluğuna ulaşan peplomerler bulunur. Bu peplomerler virüsün taç görünümünü kazanmasını sağlar. Zarf üzerindeki yüzey proteinlerinden biri, yüksek glikozilleşme gösteren, yaklaşık 20nm uzunluğundaki Spike (S) proteindir. Uzunluklarından dolayı bu S Glikoproteini virionun en dıştaki parçasıdır. S Glikoproteini, virüsün özgül olduğu hücreye tutunmasını ve hücre membranının virüs zarfıyla füzyona uğramasını sağlar. Ayrıca konakçının immun sisteminin virüsü tanımasında birincil unsurdur. Koronavirüsleri bazı alt kümelerinde fazladan, Spike Protein gibi fakat ondan çok daha kısa, bir tür glikoprotein olan, Hemagglutinin Esterasedan (HE) oluşmuş bir protein daha vardır. HE proteinleri de S Proteinleri gibi zarf üzerine çakılı durumdadır. Ancak HE Proteinleri virüsün enfeksiyonu ile ilgili değildir. Sentezini nükleotid üzerindeki HE geni kontrol eder. Fakat bugün bu genin işleyişi ve niçin kullanıldığı hala bir sırdır. Sadece viral replikasyonla ilgisi olmadığı bilinmektedir. HE Proteinin S Proteinine oldukça benzer olması, onun virüsün aktif bölgesinde tutunmayla ilgili olabileceği üzerine hipotezler kurulmasını sağlamıştır. Zarf yapısında ayrıca 3. bir tip olarak İntegral Membran Glikoproteinleri (M) bulunur. Bu glikoproteinler zarf üzerindeki yapı proteinlerinden biridir. M Glikoproteinleri koronavirüslerin kendine özgü şeklinin oluşmasını sağlar. M Glikoproteinleri birçok özelliklerinden dolayı, biosentez sonrasında virüs partiküllerinin birleştirilmesinde (assembly) rol aldığı düşünülmektedir. Çünkü M Glikoproteinleri vitro içersinde nükleokapsidle bağlantılıdır. Eğer M Glikoproteinleri hücre içine tek başına gönderilirse, virüs partiküllerinin lokalize olduğu bölgelerdeki golgi kompleksinde görülür. Son çalışmaların gösterdiği gibi, M Glikoproteinlerinin yeri, golgiden biraz daha uzak

bölgelerdir. Ayrıca bu bölgelerin viral partiküllerin oluşturulduğu bölgelerde yer alması, M Glikoproteinlerinin virüsün assembly olayına katılan bir faktör olduğu varsayımını güçlendiriyor. Transmissible Gastroenteritis Virus (TGEV) türlerindeki M Glikoproteinlerinin ayrıca farklı bir biyolojik rolü vardır: M Glikoproteinleri hücre içindeki alfa-interferonların (bugün kanser hücrelerinin büyümesine karşı ilaç olarak kullanılmaktadır) indüklenmesini sağlar. Bu yüzden M Glikoproteinleri aynı zamanda virüsün patojen olmasında rol oynar. M Glikoproteinlerine karşı kullanılan monoklonal antikor yöntemi virüsün enfeksiyonunu yok edemez. Bu da bu virüsün neden bu bölümünün korumasız olduğunu açıklıyor. Yapısal proteinlerinden ikincisi de Küçük Membran Proteinleridir (E). Toroviruslar hariç, grupta ki (Halovirüsler) diğer virüslerde bulunur. Son çalışmalar E Proteinlerinin de M Proteinleri gibi assembly olayında gerekli olduklarını göstermektedir Şekil 1-2 (Leila ve Sorayya, 2020; Yücel ve Görmez, 2019).



Şekil 1. Koronavirüs.

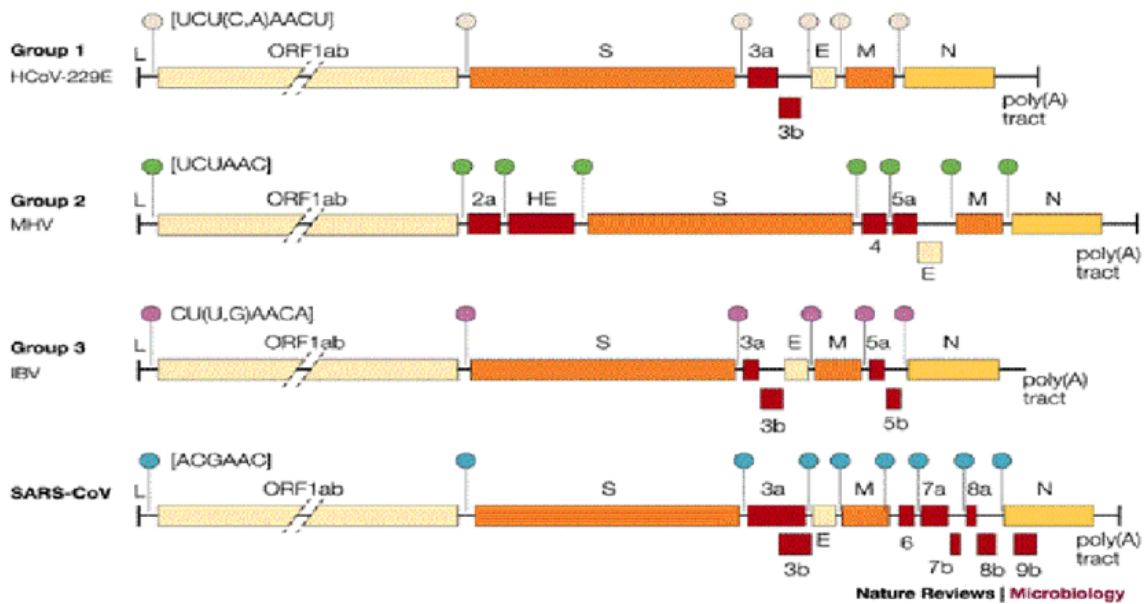
### 2.1. COVID-19'un Patogenezi

COVID-19'lu hastalar arasında ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji, yorgunluk, normal veya azalmış lökosit sayısı ve pnömoninin SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının

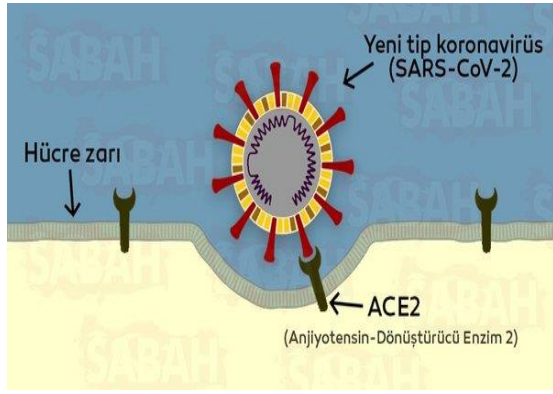
semptomlarına benzer radyografik kanıtlar vardır. Bu nedenle, COVID-19'un patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen, SARS-CoV ve MERS-CoV'nin benzer mekanizmaları hala COVID-19'un tanınmasını kolaylaştırmak için SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezi hakkında çok fazla bilgi verebilir (Li ve ark., 2020).

#### 2.1.1. Koronavirüs girişi ve replikasyonu

Koronavirüs S proteininin, konakçı hücrelere virüs girişinin önemli bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (de Wit ve ark., 2016). Zarf başlıklı glikoprotein hücre reseptörüne, SARS-CoV için ACE2, SARS-CoV-2, CD209L (L-SIGN olarak da adlandırılan bir C-tipi lektin), MERS-CoV için DPP4'e bağlanır. SARS-CoV'nin hücrelere girişinin başlangıçta virüs ve plazma membranı arasında doğrudan membran füzyonu ile gerçekleştirildiği belirlenmiştir (Wu ve ark., 2020). Belouzard ve arkadaşları Spike 2 (S2) konumundaki SARS-CoV S proteininde kritik bir proteolitik bölünme olayının membran füzyonuna ve viral enfektiviteye aracılık ettiğini bulmuşlardır (Belouzard, 2009). MERS-CoV ayrıca membran füzyonu için anormal iki aşamalı furin aktivasyonu geliştirmiştir. Membran füzyonunun yanı sıra klatrin bağımlı ve bağımsız endositoz da SARS-CoV girişine aracılık etti. Virüs hücrelere girdikten sonra viral RNA genomu sitoplazmaya salınır ve iki polipeptide ve yapısal proteine çevrilir, bundan sonra viral genom çoğalmaya başlar. Yeni oluşan zarf glikoproteinleri endoplazmik retikulum veya Golgi zarına sokulur, oluşan nükleokapsid, genomik RNA ve nükleokapsid proteininin kombinasyonunu içerir. Sonra, viral partiküller endoplazmik retikulum-Golgi içine çimlenir (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment (ERGIC)). Sonunda virüs parçacıkları virüsü serbest bırakmak için plazma membranı içeren veziküller ile kaynaşır Şekil 3 (Li ve ark., 2020).



Şekil 2. Koronavirüs geni.



Şekil 3. Koronavirüsün konak hücreye girişi.

### 2.1.2. Koronavirüs enfeksiyonunda antijen sunumu

Virüs hücrelere girerken, antijeni vücudun antiviral bağışıklığının merkezi bir parçası olan antijen sunum hücrelerine (APC) sunulacaktır. Antijenik peptitler, majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC; veya insanlarda insan lökosit antijeni (HLA)) tarafından sunulur ve daha sonra virüse spesifik sitotoksik T lenfositleri (CTL'ler) tarafından tanınır. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin antijen sunumunun anlaşılması, COVID-19 patogenezi anlamamıza yardımcı olacaktır. Ne yazık ki, hala bu konuda herhangi bir rapor bulunmuyor ve SARS-CoV ve MERS-CoV ile ilgili önceki araştırmalardan sadece bazı bilgiler alabiliriz. SARS-CoV'nin antijen sunumu esas olarak MHC I moleküllerine bağlıdır, ancak MHC II de sunumuna katkıda bulunur. Önceki araştırmalar, HLA-B \* 4601, HLA-B \* 0703, HLA-DR B1 \* 1202 ve HLA-Cw \* 0801 gibi SARS-CoV'nin duyarlılığı ile ilişkili çok sayıda HLA polimorfizmini gösterirken, HLA-DR0301, HLA-Cw1502 ve HLA-A \* 0201 alelleri SARS enfeksiyonundan korunma ile ilgilidir. MERS-CoV enfeksiyonunda, HLA-DRB1 \* 11: 01 ve HLA-DQB1 \* 02: 0 gibi MHC II molekülleri, MERS-CoV enfeksiyonuna yakınlıkla ilişkilidir (Li ve ark., 2003). Ayrıca antijen sunumuyla ilişkili MBL'nin (mannoz bağlayıcı lektin) gen polimorfizmleri SARS-CoV enfeksiyonu riski ile ilişkilidir. Bu araştırmalar COVID-19'un önlenmesi, tedavisi ve mekanizması için değerli ipuçları sağlayacaktır (Li ve ark., 2020).

### 2.1.3. Humoral ve hücrel bağışıklık

Antijen sunumu daha sonra virüsün spesifik B ve T hücrelerinin aracılık talimatı humoral ve hücrel bağışıklığını uyarır. Yaygın akut viral enfeksiyonlara benzer şekilde SARS-CoV virüsüne karşı antikor profili, tipik bir IgM ve IgG üretimi paternine sahiptir. SARS'a özgü IgM antikorları 12. haftanın sonunda kaybolur, IgG antikoru uzun süre dayanabilir, bu da IgG antikorunun esas olarak koruyucu bir rol oynayabileceğini gösterir (Xu ve ark., 2020) ve SARS'a özgü IgG antikorları öncelikle S-spesifik ve N-spesifik antikorlardır. Humoral yanıtlarla karşılaştırıldığında, koronavirüsün hücrel bağışıklığı hakkında daha fazla araştırma vardır. Son rapor, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların periferik kanındaki CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin sayısının önemli ölçüde azaldığını gösterirken, yüksek oranlarda HLA-DR (CD4 %3,47) ile

kanıtlandığı gibi durumu aşırı aktivasyon ve CD38 (CD8 %39,4) çift pozitif fraksiyonlar. Benzer şekilde SARS-CoV hastalarında akut faz yanıtı CD4 + T ve CD8 + T hücrelerinin ciddi azalması ile ilişkilidir. Antijen olmasa bile, CD4 + ve CD8 + bellek T hücreleri SARS-CoV geri kazanılmış bireylerin bir kısmında dört yıl sürebilir ve T hücresi proliferasyonu, duyarlılaşmış geç tip hipersensitivite (DTH) yanıtı ve IFN-y üretimi yapabilir. SARS-CoV enfeksiyonundan altı yıl sonra, kurtarılan 23 SARS hastasının 14'ünde SARS-CoV S peptit kütüphanesine spesifik T hücre bellek yanıtları hala gözlemlenebilir. Spesifik CD8 + T hücreleri, farelerde MERS-CoV klerensi üzerinde de benzer bir etki gösterir. Bu bulgular SARS-CoV-2'ye karşı aşılarda rasyonel tasarımı için değerli bilgiler sağlayabilir.

### 2.1.4. COVID-19'da sitokin fırtınası

Lancet'teki rapor ARDS'nin COVID-19'un ana ölüm nedeni olduğunu gösteriyor. Salgının erken evrelerinde kabul edilen 41 SARS-CoV-2 enfekte hastadan altısı ARDS'den öldü. ARDS, SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları için yaygın immüнопatolojik olaydır. ARDS için ana mekanizmalardan biri sitokin fırtınası, ölümcül kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıtıdır. ARDS için ana mekanizmalardan biri sitokin fırtınasıdır, büyük miktarlarda pro-enflamatuvar sitokinlerin (IFN-a, IFN-y, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-a, TGFβ, vb.) ve SARS-CoV enfeksiyonunda immün efektör hücreler tarafından kemokinler (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 vb.) (Li ve ark., 2020). SARS-CoV olanlara benzer şekilde, şiddetli MERS-CoV enfeksiyonu olan bireyler, hafif-orta şiddette hastalığa kıyasla serumda yüksek IL-6, IFN-α ve CCL5, CXCL8, CXCL-10 seviyeleri gösterir (Li ve ark., 2003). Sitokin fırtınası, bağışıklık sistemi tarafından vücuda şiddetli bir saldırıyı tetikleyerek, ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olarak ve de son olarak SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında olduğu gibi ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakalarında ölüme yol açabilir (Xu ve ark., 2020).

### 2.1.5. Koronavirüs bağışıklık evasion

Konakçı hücrelerde daha iyi hayatta kalmak için SARS-CoV ve MERS-CoV, bağışıklık tepkilerini önlemek için çoklu stratejiler kullanır. Patojene bağlı moleküler paternler (PAMP) olarak adlandırılan evrimsel olarak korunmuş mikrobiyal yapılar patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından tanınabilir. Bununla birlikte, SARS-CoV ve MERS-CoV, PRR'lere sahip olmayan ve daha sonra bu veziküllerde replike olan çift membranlı veziküllerin üretimini indükleyebilir, böylece dsRNA'larının konakçı tespitini önleyebilir (Snijder ve ark., 2006). IFN-I (IFN-a ve IFN-y) SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonu üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir, ancak enfekte edilmiş farelerde IFN-I yolu inhibe edilir (Channappanavar ve ark., 2016; Channappanavar ve ark., 2019). Ayrıca MERS-CoV'nin ORF4a, ORF4b, ORF5 ve membran proteinleri, IFN düzenleyici faktör 3'ün (IRF3) nükleer taşınmasını ve IFN-y promotörünün aktivasyonunu inhibe eder. Antijen sunumu koronavirüsten de etkilenir. Örneğin, antijen sunumuna bağlı gen ekspresyonu, MERS-CoV

enfeksiyonundan sonra aşağı regüle edilir. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin bağışıklık kaçakçılığının yok edilmesi, tedavisinde ve spesifik ilaç gelişiminde zorunludur (Li ve ark., 2020).

### 3. COVID-19 İle Endokrin Hastalıkların İlişkisi

#### 3.1. Obezite

Obezite hastalarında COVID-19'un etkisi ile ilgili genel bir veri eksikliği vardır. Bununla birlikte, şu anda İspanya'daki bazı hastanelerde yaşanan deneyime gelince, şiddetli obezitenin bulunduğu gençlerin vakaları solunum yetmezliği ve ölümlerle yolaçan yıkıcı alveolitlere evrilebilir. Şiddetli obezitenin uyku-apne sendromunun yanı sıra COVID-19 enfeksiyonu durumunda daha kötü bir senaryoya katkıda bulunabilecek sürfaktan disfonksiyonu ile ilişkili olduğu iyi bilinmesine rağmen, bu klinik sunum için mevcut bir açıklama yoktur. Ayrıca, glisemik kontrol ventilasyon fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir ve bu nedenle bu hastalarda daha kötü prognoza katkıda bulunabilir. Ek olarak, tipik bir şekilde sıklıkla > 65 yaşına eşlik eden belirli bir hastada tip 2 diyabet ve obezite ortaya çıkabilir. Özetle, bu hastalar COVID-19 enfeksiyonu durumunda bozulmuş sonuçlar açısından daha yüksek risk altında olabilir (Puig ve ark., 2020).

#### 3.2. Yetersiz Beslenme

Yetersiz beslenen deneklerle ilgili olarak, COVID-19 enfeksiyonu, çoğunlukla artan gereksinimler ve ciddi akut enflamatuvar durumun varlığı ile ilişkili yüksek bir yetersiz beslenme riski ile ilişkilidir. Bu hastalar ayrıca hipoprotein bir durum gösterir, böylece negatif bir beslenme dengesine katkıda bulunur. Tahmini beslenme gereksinimleri 25-30 kcal / kg ağırlık ve 1,5 g protein / kg / gündür (Puig ve ark., 2020; Barazzoni ve ark., 2020). Hastaneye yatırılmış vakalarda, alım başına en az 18 g protein içeren yüksek protein takviyeleri (günde 2-3 alım) içeren bir yoğun diyet önerilir. Yeterli D vitamini takviyesi özellikle hipovitamin D prevalansı yüksek olan bölgelerde ve azalan güneşe maruz kalma nedeniyle önerilmektedir (Puig ve ark., 2020; Barazzoni ve ark., 2020; Giustina ve ark., 2019). Beslenme gereksinimleri karşılanmazsa, tamamlayıcı veya tam enteral beslenme gerekebilir ve yetersiz gastrointestinal tolerans nedeniyle enteral beslenmenin mümkün olmaması durumunda, hasta parenteral (ağız yolu ile değil damar yolu ile verilmesi) olarak kullanılmalıdır. COVID-19 hastalarının sonuçlarının beslenme desteği ile iyileşmesi beklenmektedir.

#### 3.3. Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezlik, kortizol üretiminin eksikliğinin kronik bir durumudur. Fizyolojik plazma kortizol konsantrasyonlarını taklit etmeyi amaçlayan canlı-uzun replasman tedavisi bu hastalar için kolay değildir. Mevcut verilere dayanarak, hastaların adrenal yetmezliği olan COVID-19 ile daha fazla karşılaşma riski vardır. Bununla birlikte, Addison hastalığı (primer adrenal yetmezlik) ve konjenital adrenal hiperplazi olan hastaların genel olarak

enfeksiyon yakalama riskinin biraz arttığı bilinmektedir. Ayrıca, primer adrenal yetmezlik nötrofillerin ve doğal öldürücü hücrelerin kusurlu etkisi ile bozulmuş doğal bağışıklık fonksiyonu ile ilişkilidir ve adrenal yetmezliği olan hastalarda biraz artan bulaşıcı hastalık oranını ve genel olarak artan mortaliteyi açıklayabilir (Puig ve ark., 2020; Bouillon ve ark., 2019; Bancos ve ark., 2017). Bu ikincisi, bir enfeksiyon döneminin başlangıcında hidrokortizon dozajının yetersiz bir telafi edici artışı ile de açıklanabilir. Tüm bu nedenlerden ötürü, adrenal yetmezliği olan hastalar daha yüksek tıbbi komplikasyon riski altında olabilir ve sonunda COVID-19 enfeksiyonu durumunda mortalite riskinde artış olabilir. Şimdiye kadar, adrenal yetersiz kişilerde COVID-19 enfeksiyonunun sonuçları hakkında rapor edilmiş veri yoktur. Ayrıca, hastaların çoğunda COVID-19 salgın yayılımını engellemek için gerekli olan sosyal hapsi korumak için evde steroid hapları ve enjeksiyonları yeterli miktarda bulundurmaları önerilir (Puig ve ark., 2020).

#### 3.4. Diyabet

Epidemiyolojik kanıtlar, diyabetin yüksek bulaşıcı hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Diyabetli kişiler, pnömokok enfeksiyonu bakteremik formu için yüksek risk altındadır ve mortalite oranı% 50'ye kadar yüksek olan nozokomiyal bakteriyemi riski yüksek olduğu bildirilmiştir. 6 Ülke çapında Çin Kardiyometabolik ve Kanseri Kohortu (4C) normal glikoz toleransı olanlara kıyasla, glikoz toleransı veya diyabet bozukluğu olan bireylerin pulmoner enfeksiyon riski% 50-60 daha yüksektir. COVID-19 salgınında, etkilenen nüfus, özellikle kritik hastalarda daha yüksek diyabet prevalansına sahiptir. İlk çalışma 41 COVID-19 ile enfekte insan vakası üzerine yayınlandı. Wuhan, vakaların %32'sinde COVID-19'un diyabet (%20), hipertansiyon (%15) ve kardiyovasküler hastalık (CVD; %15) gibi diğer hastalıklarla birleştirildiğini bildirdi. enfekte kişilerin %52'sinde glikoz seviyelerinin arttığını göstermiştir. 7 Şubat 2020'de yayınlanan 138 COVID-19 hastasının retrospektif çalışmasında, 64'ünde (%46,4) bir veya daha fazla alta yatan hastalığa sahip olduğunu gösterdi. Metabolik bozukluklar COVID-19'un şiddetini daha fazla etkiler. Komorbiditesi olmayan deneklere kıyasla şiddetli pandemik influenza vakalarının obezite ile önemli ölçüde arttığı belirtilmektedir (OR mortalite için 2,74, % 95 CI, 1,56-4,80). Mevcut klinik raporlara göre, COVID-19'dan etkilenen diyabetli hastalar kritik derecede hasta olma ve ölüm riski altındadır. Wuhan Jin Yin Tan Hastanesi'nden elde edilen bulgulara göre yoğun bakımda diyabet (%17), serebrovasküler hastalıklar (%13,5), kronik kardiyak hastalıklar (%10) vb. gibi kronik tıbbi hastalıkları olduğu bildirildi. Tedavinin% 35'inde komorbidite olarak hiperglisemi olduğu bildirilmiştir. Bu kronik durumların prevalansını değerlendirmek COVID-19 komplikasyonlarını hafifletmek için esastır. Kritik hasta olma riski olan ve yoğun bakım ünitesinden yararlanma olasılığı yüksek olan bireylerin erken tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Diyabet, hipertansiyon,

kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi metabolik sendromla ilişkili durumlar ve bunların predispozan durumları etyolojik olarak COVID-19 patogenezinin bağlanabilir. Enfeksiyon sırasında, koronavirüs, adacıklardaki fonksiyonel reseptör anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) yoluyla adacıkları yok edebilir ve diyabetin ilerlemesini sağlayabilir. SARS-CoV-2 virüsü, insanları enfekte etmek için hücrelere girmek için ACE2'yi de etkili bir şekilde kullanabilir. Diyabetli hastalarda hiperglisemi ve insülinopeni, konağın doğuştan ve hümoral bağışıklık sistemlerini işlevsel olarak bozmak için pro-enflamatuar sitokinlerin ve alt akış akut faz reaktanlarının sentezini hafifletir. Ayrıca metabolik bozukluklar, makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarını bozarak bağışıklık tepkisini azaltır; bu da daha sonra bireyleri bulaşıcı hastalık komplikasyonlarına karşı daha duyarlı hale getirebilir (Wei Qing ve ark., 2020).

#### 4. COVID-19 Tanısı

SARS-CoV-2 RNA tespit sonuçları, biyokimyasal indeksler, kan rutin sonuçları dahil olmak üzere klinik laboratuvar test sonuçları rutin klinik uygulamalardan toplanmıştır. Klinik laboratuvar test sonuçları arasında albümin (ALB), aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT), kan üre azotu (BUN), kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-MB (CK-MB), kreatinin (Crea), C-reaktif protein (CRP), toplam bilirubin (TBIL), doğrudan bilirubin (DBIL), globulin (GLB), laktat dehidrojenaz (LDH), prokalsitonin (PCT), toplam safra asidi (TBA), hemoglobin (HB), lenfosit sayısı, monosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit dağılım genişliği (RDW), trombosit (PLT), kırmızı kan hücresi (RBC), RDW (kırmızı kan hücresi dağılım genişliği-katsayı değişimi) bulunuyor. SARS-CoV-2 RNA, üst solunum yolu swap örneklerinden ekstrakte edilen nükleik asit üzerinde gerçek zamanlı niceliksel PCR (RT-qPCR) kullanılarak saptanır. Başvuru sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonundan şüphelenilen tüm vakalarda üst solunum yolu swap örnekleri toplanıp ve hemen viral taşıma ortamı ile steril tüplere yerleştirilir. Tüm biyokimyasal ve hematoloji parametreleri standart yoluyla elde edilebilir. Otomatik laboratuvar yöntemleri ve imalatçıların protokolüne göre piyasada bulunan kitlerin kullanılması ayrıca ileri yaş, daha yüksek LDH ve CRP, DBIL, RDW, BUN ve düşük ALB dahil olmak üzere hastalık belirtilir. Bunların arasında yaş, NLR ve LDH'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ciddi hastalar için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Jiao ve ark., 2020; Liu ve ark., 2020). Sistem inflamasyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir belirteç olan NLR, LASSO tarafından sistemik ile ilişkili olan LDH ve CRP yerine önemli bir özellik olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, LDH yardımcı bir belirteç olarak hastalıkların erken evresinde doku hasarının şiddetini tahmin edebilir. Diğer raporlarla tutarlı olarak, sonuçlarımız başvuruda daha yüksek inflamasyon seviyesine sahip hastaların ciddi Covid-19 için de daha

yüksek risk altında olabileceğini göstermektedir (Jiao ve ark., 2020).

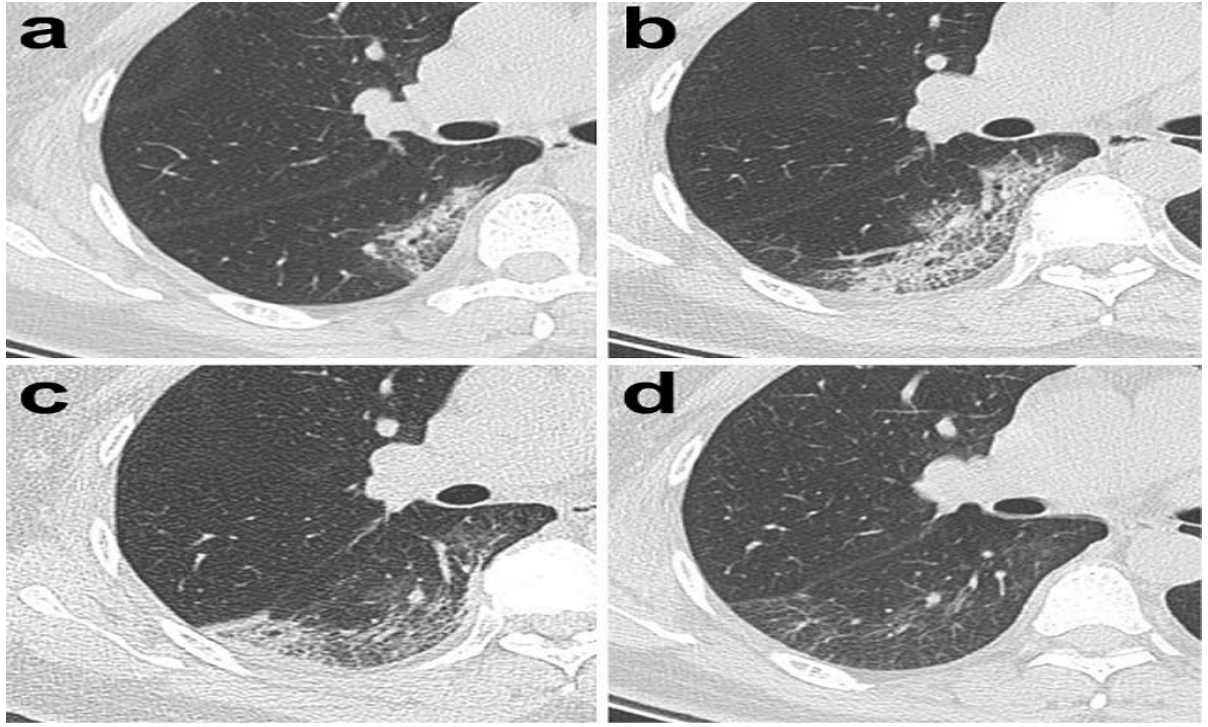
COVID-19 hastalarında artmış RDW, eritrositlerin artan devir hızına bağlı olabilir. Bunlar:

1. Pro-enflamatuar durumlar, RBC'nin daha hızlı temizlenmesine yol açan deforme olabilirliği azaltan RBC'nin yapısal ve fonksiyonel değişimi ile yetersiz eritropoetinden sorumlu olabilir.
2. İnterlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi plazma sitokinleri sadece böbrek eritropoietin (EPO) üretimini zayıflatmakla kalmaz, aynı zamanda EPO'ya eritroidprogenitör yanıtını da köreltebilir. Ek olarak, INF-eritroid progenitörlerin apoptozuna katkıda bulunur ve EPO reseptör ekspresyonunu azaltır (Mo ve ark., 2020).
3. RBC, sitokinlerin dinamik rezervuarlarıdır. Şiddetli hastalıklarda RBC'nin azalmış deforme olabilirliği, bazı inflammatuar sitokinler dahil olmak üzere RBC lizisine ve hücre içi içeriğin dolaşıma salınmasına neden olur (Sarkar ve ark., 2015).

Bu olumlu geri bildirim, görünürdeki kısaltılmış RBC hayatta kalmasını ve sonuçta daha fazla hücre boyutlarındaki morfolojik varyasyonlar yani yüksek RDW, artmış inflammatuar yanıt ve ciddi hastalığa yol açar. RDW, gelişmiş hasta kırılabilirliği ve olumsuz sonuçlara karşı daha yüksek savunmasızlık indeksi olarak kabul edilebilir (Jiao ve ark., 2019). Yüksek RDW, şiddetli COVID-19 hastalarının yaşadığı yorgunluğu açıklayabilir.

#### 4.1. BT Taraması

Olası koronavirüs hastalığı ile artan sayıda hastaların triyaj için etkili bir yaklaşımdır. BT'nin, COVID-19 pnömonisinin taranması veya teşhisinde ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonuna (RT-qPCR) ilave veya bunun yerini alması olarak çok fazla tartışma konusu olmuştur. BT'nin potansiyel değeri, yaygın olarak mevcut ve hızlı olmasıdır. Diğer yandan RT-qPCR, test kitleri ve reaktiflerin eksikliği nedeniyle hala mevcut değildir ve geri dönüş süreleri saatlerden günlere kadar değişkendir. Radyoloji literatürü, çoğunlukla alt loblarda bulunan ve konsolidasyonun eşlik edebileceği bilateral, periferik, sıklıkla yuvarlak zemin cam opasitelerini içeren COVID-19 pnömonisinin karakteristik BT bulgularını bildirmiştir. Bildirilen bu COVID-19 pnömonisi bulguları benzersiz veya şaşırtıcı değildir; bunun yerine, daha sonraki organizasyonda akut akciğer hasarının yaygın fakat spesifik olmayan görüntüleme belirtilerini temsil ederler ve çok sayıda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan inflammatuar durumla ilişkilidirler (Fava ve ark., 2019; Constantine ve ark., 2020). Küresel bir pandemide bu BT bulgularının tanınması, özellikle bulgular tesadüfi olduğunda ve diğer endikasyonlar için BT taramalarında tanımlandığında daha fazla klinik değerlendirme gerektiren olası COVID-19 pnömonisi olan hastaların belirlenmesinde önemlidir (Şekil 4).



**Şekil 4.** 47 yaşındaki covid-19 lu hastanın sırasıyla 3üncü, 7 inci,11 inci ve 20 inci günde BT taraması.

### 5. COVID-19 İçin Mevcut Tedavi Stratejileri

SARS-CoV ve MERS-CoV gibi, şu anda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için klinik olarak kanıtlanmış spesifik bir antiviral ajan mevcut değildir. Oksijen terapisi, koruyucu sıvı yönetimi ve ikincil bakteriyel enfeksiyonu kapsamak için geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı dahil destekleyici tedavi en önemli yönetim stratejisi olmaya devam etmektedir. Koronavirüs enfeksiyonunun moleküler mekanizmaları ve SARS-CoV-2'nin genomik organizasyonu üzerine yapılan araştırmaya göre, mevcut antiviral ajanları yeniden kullanmak veya bu yeni koronavirüse karşı etkili madeler geliştirmek için birkaç potansiyel terapötik hedef vardır (Xu ve ark., 2020).

- Antikor ve plazma tedavisi
- Viral hedefli inhibitörler
- Aşılar

#### 5.1. Yetişkinlerde Koronavirüs Hastalığının Solunum Rehabilitasyonu İçin Öneriler

COVID-19, hastaların solunumsal, fiziksel ve psikolojik işlev bozukluğuna yol açan oldukça bulaşıcı bir solunum yolu enfeksiyonu hastalığıdır. pulmoner rehabilitasyon, klinik hastalar ve tedavi hastaları için önemli bir müdahaledir. COVID-19'un daha derin bilişi ve klinik deneyim birikimi ile bu salgının yönetiminde yer alan ön hat klinik uzmanlarının görüşlerine ve ilgili bir incelemeye dayanarak yetişkinlerde COVID-19'un pulmoner rehabilitasyonu için öneriler sunduk. Literatür ve kanıtlar: (a) COVID-19 olan hastalar için, pulmoner rehabilitasyon dispne, anksiyete ve depresyon semptomlarını hafifletir; sonunda fiziksel işlevi ve yaşam kalitesini iyileştirir; (b) kritik hastalar için, pulmoner rehabilitasyonun erken performansı önerilmemektedir. (c) Hastaları izole etmek için, pulmoner rehabilitasyon

rehberliği eğitim videosu, kullanım kılavuzu veya uzaktan konsültasyon yoluyla yapılmalıdır. (d) Değerlendirme ve izleme tüm pulmoner rehabilitasyon süreci boyunca yapılmalıdır. (e) Kılavuzdan sonra uygun derecelendirme koruması alınmalıdır. Bu öneriler COVID-19'un pulmoner rehabilitasyonu için klinik uygulama kılavuzu ve temeli olarak kullanılabilir.

#### Çıkar İlişkisi

Yazar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

#### Kaynaklar

- Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor A, Lord JW, Arlt JE. 2017. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur J Endocrinol*, 176(4): 471-480. DOI: 10.1530/EJE-16-0969.
- Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. 2020. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV- 2 infection. *Clin Nutr*, 39(6): 1631-1638.
- Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. 2009. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106: 5871-5876. DOI: 10.1073/pnas.0809524106.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. 2019. Skeletal and extraskelatal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*, 40(4): 1109-1151.
- Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. 2016. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*, 19(2): 181-193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
- Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. 2019. IFN-I response

- timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest*, 130: 3625-3639. DOI: 10.1172/JCI126363.
- Constantine A, Hammer RM, Short RG, Shah A, Bhalla S, Bierhals AJ, Filev PD, Hope MD, Jeudy J, Kligerman SJ, Henry TS. 2020. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): Clinical Perspective. *AJR*, 215: 1-4.
- Daniel Sh, Peter A. 2020. The opportunities and challenges of COVID-19. Columbia University, Department of Psychiatry, New York, NY 10032, USA.
- de Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. 2016 . SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 14: 523-534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.
- Fava C, Cattazzo F, Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. 2019. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype? *Annals of Translational Med*, 7(20): 581.
- Giustina A, Adler R, Binkley N, et al. 2019. Controversies in vitamin D: summary statement from an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(2): 234-240.
- Hussin AR, Siddappa N. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Department of Pharmacology and Experimental Neuroscience Durham Research Center, 8047 985880 Nebraska Medical Center Omaha, NE, 68198-5880, USA.
- Jiao G, Jingyi O, Xueping Q, Yusheng J, Yaqiong Ch, Lianxiong Y, Jing C, Mingkai T, Wenxiong X, Fang Zh, Yaling Sh, Bo Hu. 2020. A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184338/pdf/main.pdf> (erişim tarihi: 09.05.2020).
- Leila M, Sorayya G. 2020. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Department of Virus-host Interaction, Heinrich-Pette-Institut (HPI), Martinistrasse 52, 20251 Hamburg, Germany. Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.
- Li G, Chen X, Xu A. 2003. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*, 349: 508-509.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. 2020. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharmaceut Analysis*, 10(2): 102-108.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. 2020. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel Coronavirus in the early stage. medRxiv, DOI: 10.1101/2020.02.10.20021584.
- Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. 2020. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
- Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. 2020. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*, 68: 2-5. DOI: 10.1007/s12020-020-02294-5.
- Sarkar M, Rajta PN, Khatana J. 2015. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India*, 32(2): 142-151.
- Singh A, Shaikh A, Singh R, Singh AK. 2020 . COVID-19: From bench to bed side, College of Medicine & JNM Hospital, Kalyani, Nadia, West Bengal, India b Saifee Hospital, Mumbai, India c G. D Hospital & Diabetes Institute, Kolkata, India.
- Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, et al. 2006. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol*, 80: 5927-5940. DOI: 10.1128/JVI.02501-05.
- Weiqing W, Jieli Lu, Weiqiong Gu, Yifei Zhang, Jianmin Liu, Guang Ning. 2020. Care for diabetes with COVID-19. Key Laboratory for Endocrine and Metabolic Diseases of Ministry of Health, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Rui-Jin Hospital, Shanghai Jiao-Tong University School of Medicine, Shanghai, China. DOI: 10.1111/1753-0407.13036.
- Wu F, Zhao Sh, Yu B, et al. 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579: 265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med*, 8(4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Yücel B, Görmez A. 2019. SARS-Corona virüsüne genel bakış. *Türk J App Sci Tech*, 2(1): 32-39.