



**\*DİYABETİK SIÇANLARIN YAVRULARINDA AKCİĞER GELİŞİMİNİN TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOBUNDA İNCELENMESİ**  
**THE INVESTIGATION OF LUNG MATURATION IN OFFSPRINGS OF DIABETIC RATS ON SCANNING ELECTRON MICROSCOPE**

Esra BALCIOĞLU<sup>1</sup>, Saim ÖZDAMAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

**ÖZ**

Diabetes mellitus hiperglisemi ile karakterizedir ve pek çok organın gelişimi kadar, göz, kan damarları, sinirler ve böbrekleri etkileyen kronik komplikasyonlara neden olur. Bu çalışmanın amacı doğum sonrası akciğer gelişimi üzerine diyabetin etkilerini incelemektir. Gebeliğinin yedinci gününde STZ enjeksiyonu ile sıçanlarda diyabet oluşturuldu. Doğum günü, doğum sonrası beşinci gün ve 10. günlerde kontrol ve deney grubuna ait yeni doğanların akciğer dokuları alındı, ışık ve taramalı elektron mikroskopu (SEM) için rutin takipleri yapıldı. Akciğer histopatolojisi, alveol duvarının kalınlığı ve alveol genişliği ölçülerek değerlendirildi. Doğum gününde, doğum sonrası beşinci ve 10. günlerde alveol duvar kalınlığının deney gruplarında kontrol gruplarına göre daha kalın olduğu buna karşı alveol çaplarının daha dar olduğu gözlemlendi. Fakat doğum sonrası 10. günde, her iki grubun akciğerlerinin erişkindekine benzer süngerimsi görünüme ulaştığı gözlenmiştir.

Bu çalışma diyabetik annelerin yeni doğan yavrularının kontrollere göre olgunlaşmamış akciğerlere sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar insülinin akciğer gelişimi ve olgunlaşmasını düzenleyen önemli bir hormon olduğunu ve hiperinsülineminin STZ ile oluşturulmuş sıçan modelinde diyabetik annelerin yavrularında akciğer gelişiminin gecikmesinden sorumlu olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer, Deneysel diyabetes mellitus, Streptozotocin

**ABSTRACT**

Diabetes mellitus is characterized by hyperglycemia and causes chronic complications affecting the eyes, blood vessels, nerves and kidneys as well as the development of many organs. This study aims to investigate the effects of STZ-induced diabetes on postnatal lung development. On the seventh day of the pregnancy, diabetes was induced in rats with STZ injection. Newborn lung tissues from control and experiment group were taken at birth, on the fifth and 10th days, and processed routinely for light and scanning electron microscopy. The lung histopathology was assessed by measuring the alveolar wall thickness and alveolar width. It was observed that on the birthday and on postnatal days 5 and 10, thickness of alveolar septa was thicker in experimental groups than in control groups whereas alveolar diameters were more narrow than controls. However, on the postnatal day 10, it was observed that the lungs of both groups reached a spongiform appearance similar to those of their adult counterparts.

Present study indicates that newborns of diabetic mothers may have immature lungs compared to controls. These results suggest that insulin is an important hormone regulating lung development and maturation and hyperinsulinemia may be responsible for the delayed lung development in infants of diabetic mothers in STZ-induced rat model.

**Keywords:** Lung, Experimental Diabetes Mellitus, Streptozotocin

\* IX. Ulusal Anatomi Kongresi 7-9 Eylül 2005 Kuşadası'nda poster bildirisi olarak tebliğ edilmiştir.

Makale Geliş Tarihi : 26.10.2018

Makale Kabul Tarihi: 28.02.2020

**Corresponding Author:** Esra Balcioğlu, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD  
Alparslan Mah. Eşref Bitlis Bul. İmaj Apt. A Blok 12/24  
İş Tel: 23352  
esrabalcioğlu79@hotmail.com

## GİRİŞ

Diabetes mellitus yaşamı ileri derecede etkileyen önemli bir metabolik hastalıktır (1). Aynı zamanda gebelikte de karşılaşılabilen, anne ve fetusu etkileyen önemli bir metabolik rahatsızlıktır (2). Bu nedenle diabetes mellitus konusunda hem klinik (1) hem de deneysel (3) çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak fetal akciğer gelişimi üzerine anne diyabetinin etkileri uzun zamandan beri tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, fetal akciğerin biyokimyasal gelişiminin gebelik diyabetinde gerilemiş olduğunun gösterilmesine rağmen (4), çalışmaların sonuçları arasında çelişkilerin bulunduğu görülmektedir (5,6). Aynı zamanda annelik diyabetinin akciğer gelişimini geciktirmesiyle respiratuvar distress sendromu gibi komplikasyonlara yol açtığını belirtmiştir (7,8). Avrupa ülkelerinde, gebeliklerin yaklaşık %0,2-0,4'ünde diyabetin geliştiği belirtilmiştir (1). Gebelik sırasında glisemik kontrolün düzensizliği, preeklampsi, premature doğum, makrozomi ve ölü doğum gibi birçok olumsuz maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkilidir (9). Maternal diyabetin fetal akciğer gelişimi üzerine etkisi, klinik ve deneysel hayvan araştırmaları için bir çalışma alanı oluşturmuştur. Bu çalışmanın amacı, yapılan araştırma sonuçlarını da dikkate alarak, STZ ile diyabet oluşturulmuş ve metabolik olarak kontrol edilmeyen sıçanlardan doğan yavruların akciğer dokularını doğum gününde, doğum sonrası beşinci ve 10. günlerde inceleyerek annelik diyabetinin akciğerin gelişimine etki edip etmediğini tespit etmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Wistar albino cinsi 70 adet sıçan kontrol ve deney grubu olarak iki gruba ayrıldı. Erkek ve dişilerin bir gece kafeste tutulmasından sonraki günde vaginal smearde spermatozoon görülenler gebe kabul edildi. Kontrol ve deney gruplarının her biri için doğum günü, doğum sonrası beşinci gün ve doğum sonrası 10. gün olmak üzere üç alt grup oluşturuldu. Deney grubundaki hayvanlarda diyabet oluşturmak için, gebeliğin yedinci gününde 50 mg/Kg sitrat tamponu içinde çözülmüş (10) tek doz STZ ip enjeksiyonu yapıldı. Açlık kan şekeri seviyesi 250 mg/dL'nin üzerinde olanlar çalışmaya dâhil edildi. Yavruların ağırlıkları tartılarak akciğer dokuları çıkarıldı, %4'lük formaldehit solüsyonunda 24 saat tespit edildi ve rutin histolojik doku hazırlama metodu ile takip edildi. Daha sonra 5 µm'lik kesitler alınarak Masson Tricron's (MT) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Elektron mikroskopu için, %2,5'lik gluteraldehid ve %1'lik osmium tetroksit ile tespit edilen dokular aseton serilerinde dehidrate edildi. Sputter coater'da altın paladyum ile 18-20 nm kalınlığında kaplandı ve LEO 440 elektron mikroskopunda, sekonder elektron (SE) modunda, 15 kV'de incelendi.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. Grupların normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Ayrıca çarpıklık ve basıklık katsayıları incelendi ve sonuç olarak verilerin parametrik testlerle yapılmasına karar verildi. Deney ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında, bağımsız değişkenler için t Testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alınmıştır.

## BULGULAR

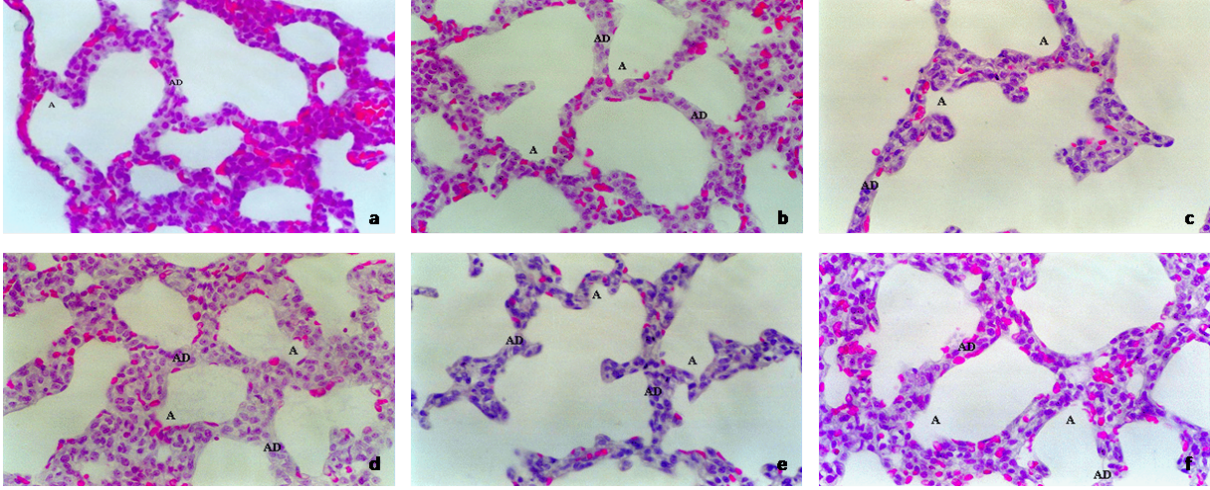
Çalışmamızda kullanılan sıçanların vital incelemeleri sonucu; diyabetik anne sıçanlarda kontrollere göre zayıflama, motor aktivitede azalma, fazla su tüketimi ve saldırgan davranışlar gözlemlendi. Gebelik süresinde gruplar arasında fark gözlenmedi (21-22 gün). Doğumda yavru sayısı kontrol grubunda 10,33±1,11 ve deney grubunda 9,26±1,62 olarak gözlemlendi. Yavruların hayatta kalmaları açısından da deney (%94) ve kontrol grupları (%97) arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Kontrol ve deney grubundaki sıçanlardan doğan yavruların ortalama vücut ağırlıkları Tablo I'de verilmiştir. Diyabetli sıçanlardan doğan yavruların ortalama vücut ağırlığı kontrol grubundaki sıçanlardan doğan yavruların ortalama vücut ağırlığına göre daha düşük olarak gözlemlendi. Doğumun 0.,5. ve 10. gününde kontrol ve deney grubundaki yavru sıçanların vücut ağırlıkları arasında anlamlı düzeyde (p<0,05) farkın ortaya çıktığı görülmüştür.

Doğum gününde kontrol grubuna ait yavru sıçanların akciğer dokusunun ışık mikroskopu kesitlerindeki genel histolojik görünümünde, solunum yollarının ve terminal keselerin normal yapıda olduğu gözlemlenmiştir. Yassı Tip I Alveoler hücreler ile yuvarlak çekirdekli Tip II Alveoler hücreler ayırt edilebilmektedir. Alveol duvarındaki kapillerler eritrositlerin varlığıyla seçilebilmektedir ve bunlar alveol lümenine yakın yerleşim göstermektedirler (Şekil 1a). Kontrol grubuna ait elektron mikrograflarda, alveolleri oluşturacak çöküntülerde, hücrelerin çekirdekleri alveol lümenine doğru küçük çıkıntılar oluşturmaktaydı. Alveolleri birbirine bağlayan alveoler porlar çok nadir bulunmaktaydı (Şekil 2a). Sıfırıncı gün deney grubuna ait preparatlarda, solunum yolları ve alveoler çöküntülerin kontrollere benzer özellik taşıdığı gözlemlenmekteydi. Bu dönemde, alveollerin çöküntülerin derinliklerinin daha az olduğu, septal duvarın kontrollere göre daha kalın ve daha düz yüzeyli olduğu seçilmekteydi. Kapillerler alveoler çöküntünün lümenine yakın yerleşimliydi ve Tip I Alveoler ile Tip II Alveoler hücreleri çekirdek yapıları ile ayırt edilmekteydi (Şekil 1b). Elektron mikroskopik incelemelerde, alveoler çöküntülerin daha dar çapa sahip oldukları, derinliklerinin ise daha az olduğu (Şekil 2b) gözlemlenmiştir. Deney grubuna ait septada alveoler porlara rastlanılmadı.

Kontrol grubu beşinci günde akciğer dokusunun genel görünümünde, alveol yapılarının erişkindekine doğru bir gelişim gösterdiği gözlemlenmekteydi. Akciğerin büyümesi yanında alveoler keseler daha geniş, derinliği doğum gününe göre artmış ve daha fazla sayıdaydı. Alveol duvarında Tip II alveoler hücreler ve Tip I alveoler hücreler belirginleşmişti. Alveoler kapillerler alveol boşluğuna daha yakın yerleşimli eritrositler ile seçilmekteydi (Şekil 1c). Kontrol grubuna ait akciğer dokusunun elektron mikrograflarında, alveoler keselerin dört-beş alveole açıldığı ve alveollerin daha belirgin hale geldiği gözlemlenmekteydi. Bu dönemde alveoler porlar daha fazla sayıda ve daha belirgindi. Alveol yüzeyi nispeten düz yüzeyli iken özellikle Tip II alveoler hücrelerin tipik çıkıntılı görünümü ayırt edilebilmekteydi (Şekil 2c). Beşinci gün deney grubunda ise akciğer dokusunun genel görünümü nispeten kontrollerle benzerlik göstermekteydi. Yüksek büyütmede, alveoller arasındaki septum daha kalın

iken, Tip I ve Tip II alveoler hücreler çekirdek yapıları ile seçilebilmekte, kapillerlerin kontrollere benzer özellik taşıdığı gözlenmekteydi (Şekil 1d). Deney grubuna ait doku örneklerinin elektron mikrograflarında, alveoler keselere açılan alveol sayısının daha az olduğu görülmektedir (Şekil 2d).



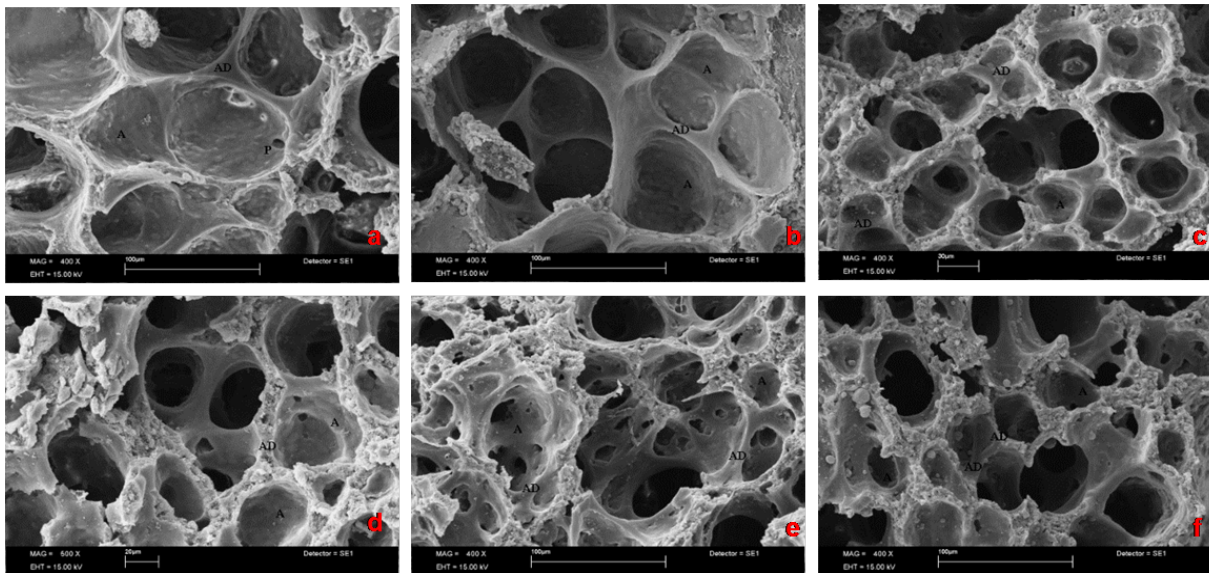
Şekil 1: Doğum günü kontrol (a) ve deney grubu (b), beşinci gün kontrol (c) ve deney grubu (d), onuncu gün kontrol (e) ve deney grubu (f) gruplarına ait ışık mikroskobu görüntüleri. Akciğer dokusunda alveoler çöküntüler (A) ve septal duvarın (AD) yapısı. Eritrositler kırmızı renkleri ile ayırt edilmekte. MT, X40.

Onuncu gün kontrol grubuna ait akciğer dokuları genel görünümü ile erişkin yapıyı kazandıkları gözlenmektedir. Alveoler keseler oldukça belirgindi ve alveoler septumlar ayırt edici özelliklerini kazanmışlardı. Alveoler septumlar oldukça ince yapıda iken Tip I alveoler hücreler belirgin şekilde ayırt edilebilir duruma gelmişlerdi. Alveoler kapillerlerin lümenine yakın yerleşimi dikkati çekmektedir (Şekil 1e).

Doğumdan sonraki 10. günde, kontrol grubuna ait akciğer dokularının elektron mikrograflarında beşinci gündekilere göre, alveollerin iyice belirginleştiği ve alveoler

septumların incelendiği gözlenmekteydi. Yüksek büyütmelerde, alveol keselerinin iç bölümlerinde, çok sayıda alveolun olduğu ve bunların alveoler porlarla birbirlerine açıldığı görülmekteydi (Şekil 2e). Diyabetli annelerden doğan yavru sıçanların doğumdan sonraki 10. günündeki akciğer dokularının kontrollereinki ile karşılaştırılması yapıldığında, genel görünüm açısından benzer özelliklere sahip olmasına rağmen alveol duvarlarının daha kalın olduğu dikkati çekmekteydi. Alveollerde Tip I ve Tip II hücreler çekirdek yapıları ile ayırt edilebilirken, alveoler septumlar kontrollere göre daha kalın olan yapısal özelliklerini hala sürdürmekteydiler (Şekil 1f ve 2f).

Elektron mikrograflar üzerinde yapılan ölçümlerden elde edilen ortalama alveol duvar kalınlığı ve alveol çap ölçümleri Tablo I ve Şekil 3'te gösterilmiştir. Doğumun 0. ve 5. günündeki alveol duvar kalınlığı açısından deney



Şekil 2: Doğum günü kontrol (a) ve deney grubu (b), beşinci gün kontrol (c) ve deney grubu (d), onuncu gün kontrol (e) ve deney grubu (f) gruplarına ait SEM görüntüleri. Akciğer dokusunda septal duvarlarla (AD) bölünmüş alveoller (A), alveoler hücre çekirdekleri ve alveoler por (P) seçilmekte.

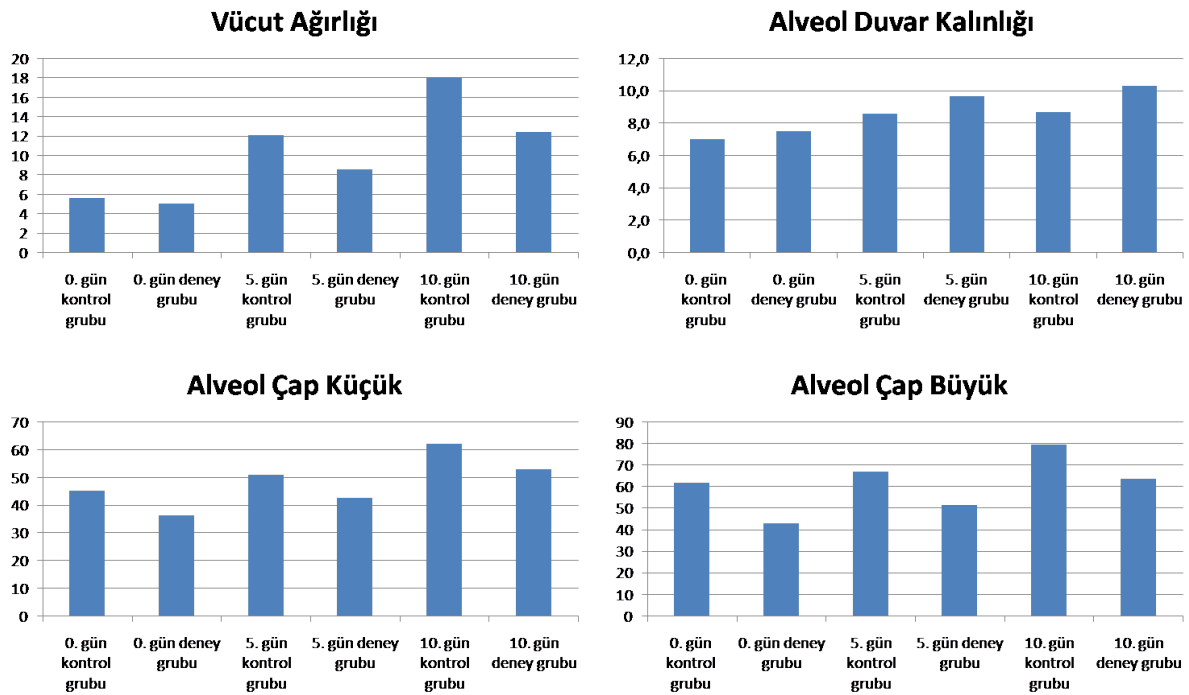


ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p>0,05$ ) bulunmamıştır. Fakat 10. gündeki alveol duvar kalınlığından elde edilen ölçümler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, deney ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Doğumun 0., 5. ve 10. günündeki alveol çapının en dar ve en geniş bölgesinden (11) elde edilen ölçümler değerlendirildiğinde; deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ).

gunlaşması üzerine çok az etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (5). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda fetal akciğerde maternal diyabetin etkisi, yapısal değişiklikler (13) ve gecikmiş pulmoner olgunlaşmanın belirlenmesi ile de kanıtlanmıştır (14). Yapılan klinik, biyokimyasal ve morfolojik çalışmaların sonuçlarına göre maternal diyabetin fetal ve doğum sonrası akciğer gelişimi üzerine etkilerinin bulunduğu ortaya konmuştur. Fakat hala, diyabetin solunum sisteminin yapısı ve gelişimi üzerine olan etkileri hakkında yeterli bilgi mevcut

Tablo I: Kontrol ve deney grubuna ait yavru sıçanlardan elde edilen ağırlık, alveol duvar kalınlığı ve alveol çapları.

Gruplar n=10	Ağırlık		Alveol duvar kalınlığı		Alveol Çapı (m)			
	gr	p	m	p	En küçük	p	En Büyük	p
0. Gün kontrol	5,65±0,11	,001	7,00±1,74	,473	45,37±7,87	,006	62,08±13,82	,001
0. Gün deney	5,02±0,13		7,48±1,04		36,54±4,32		43,31±6,46	
5. Gün kontrol	12,36±0,40	,001	8,64±1,53	,139	51,15±9,23	,032	67,01±16,38	,022
5. Gün deney	8,63±0,39		9,70±1,53		42,69±6,87		51,75±10,22	
10. Gün kontrol	18,24±0,33	,001	8,69±2,11	,037	62,19±9,56	,008	79,56±11,81	,030
10. Gün deney	12,61±0,35		10,25±0,54		52,95±11,62		63,85±8,75	



Şekil 3: Kontrol ve deney grupları arasında zamana bağlı ortalama vücut ağırlığı, alveol duvar kalınlığı ve alveol çaplarının grafiği.

## TARTIŞMA

Diabetes mellitus yaşamı ileri derecede etkileyen önemli bir metabolik hastalıktır ve bu konu üzerine gerek klinik (1) gerek deneysel (3,10,12) çok sayıda çalışma yapılmıştır. Deneysel diyabetin farklı organlar üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların yanı sıra, akciğer gelişiminin diyabetle ilişkisini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır ve bunlardan bir bölümü doğum öncesi (1,5), bir bölümü doğum sonrası (3,12) dönemde diyabetin etkilerini incelemektedir.

İnsülin yokluğuna bağlı diyabetli hastalarda respiratuvar distress sendromu (RDS) insidansında artma olduğu rapor edilmiş olmasına rağmen (7,8), sonraki çalışmalarda da hamilelikteki DM fetal akciğer ol-

değildir.

Sıçanlar üzerine yapılan çalışmalarda (12,15) doğumu takiben akciğerin basit bir genişleme gösterdiği, gaz değişim bölgelerinin düz çeperli kanallar ve keselerden oluştuğu, birinci aydan sonra alveolizasyon ve akciğer olgunlaşmasının hemen hemen tamamlandığı tespit edilmiştir (12). Doğum sonrası akciğerde görülen değişimlerin solunumun başlamasından kaynaklandığı, alveoler keselerin arasındaki bölmelerde incelmeye ve hava boşluklarında genişlemeler meydana geldiği görülmüştür (15). Yapılan bu çalışmada da literatürde anılan araştırmalardan elde edilen sonuçlara paralel olarak kontrol grubunda, sıfırıncı gün terminal ve respiratuvar bronşiyollerin tipik özelliklerini kazanmaya başladığı



tespit edilmiştir. Işık ve elektron mikroskop bulgularında akciğerlerin terminal kese evresinde oldukları, derin olmayan alveol yapıları üzerinde nispeten ayırt edilen Tip I/Tip II hücreleri belirlenmiştir. Doğumdan sonra 5. gününde, terminal keselerin daha belirginleştiği ve keselere açılan alveollerin daha fazla derinleştiği görülmüştür. Alveoler septumlar doğumun sıfırncı günündekine göre bir miktar kalınlaşmış ve alveoler porların sayısı da artmıştır. Onuncu günde alveol yapıları daha belirgindi ve artık erişkindekine benzer bir morfolojik özellik kazanmıştır. Alveoler keseler daha derin ve bunlara çok daha fazla sayıda alveol açılmaktaydı. En fazla alveoler por 10. günde gözlenmiş ve porların çapı önceki gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.

Ofulue ve Kida (16) diyabetik sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda, akciğer fonksiyonlarını etkilemeyecek düzeyde kollagen ve elastin düzeylerinde artış, hava boşluklarında genişleme, alveol yüzey alanı ve alveol sayısında azalma olduğunu gösterirken, klinik çalışmalarda büyüme geriliğinin nadiren geliştiği (17), ancak bu gerilemenin diyabetik hayvan modellerinde daha sık görüldüğü (16) belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada da (3), diyabetli farelerin yavrusunun akciğerindeki alveol sayısında artma ve alveollerin ortalama boyutunda azalma olduğu bulunmuştur. Araştırmacının yaptığı bu çalışmada da diyabetli grupların hepsinde, bronşiyol duvarında ve komşuluklarındaki kan damarlarında gelişme geriliğinin bulunduğu belirlenmiş; hem bronşiyol duvarındaki düz kas tabakasının hem de arterin t. mediasındaki düz kasların kontrollerdekine göre daha az hücre içerdiği ve daha ince bir alanı kapladığı gözlenmiştir. Ayrıca deney grubundakilerin t. adventisyasında kollagen lif miktarı fazla, hücresel yapıların ise kontrol grubundakilere göre daha az olduğu bulunmuştur. Ayrıca doğumdan sonra sıfırncı, beşinci ve onuncu günde alveoler septum kalınlıkları istatistiksel olarak incelendiğinde; deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, alveol çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ) fark ortaya çıkmıştır.

Yapılan çalışmalarda obez kadınlarda artmış insülin direncinin gestasyonel diyabet riskini arttırdığı ve gebeliğin geç döneminde glukokortikoid aracılı fetal akciğer gelişimini etkilediği ve sürfaktan matürasyonunu geciktirdiği belirtilmiştir (18,19). Gebelik diyabeti olumsuz maternal ve neonatal sonuçlar ile ilişkilendirilmiş ve fetüs programlanmasında önemli bir tetikleyici olduğu gözlenmiştir. Kemirgen modellerinde diyabete maruz bırakılan yavrular arasında gen ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler klinik olarak da yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır (20).

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen bulgular, STZ ile diyabet oluşturulmuş annelerden doğan bebeklerde aşırı solunum güçlüğü yaratacak kadar olmasada, en azından ışık ve elektron mikroskopik düzeyde belirlenebilen bir gelişim geriliğine neden olabileceğini göstermektedir. Akciğer gelişimindeki değişikliklerin kesin nedeni ve hangi metabolik aksamaların akciğer matürasyonunda bozulmalara yol açtığı belirlenmesi için yapılan morfometrik çalışmalara ek olarak, fetal ve doğum sonrası akciğerde oluşan pek çok karmaşık işlemin daha iyi anlaşılabilmesi için, gelişiminde etkili büyüme faktörlerinin belirlenmesi ve immunohistokimyasal çalışmalarla desteklenmesinin bilime katkı sağla-  
yacağı kanısındayız.

## TEŞEKKÜR

Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından SBY-03-12 nolu proje ile desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Piazzze JJ, Anceschi MM, Maranghi L, et al. Fetal lung maturity in pregnancies complicated by insulin-dependent and gestational diabetes: a matched cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83:145-150.
2. Linn T, Bretzel R. Diabetes in pregnancy. *J Reprod Med* 1997; 75:37-41.
3. Thulesen J, Poulsen SS, Nexo E, Raaberg L. Epidermal growth and lung development in the offspring of the diabetic rat. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:103-112.
4. Kulovich MV, Gluck L. The lung profile II. complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:64-70.
5. Fadel HE, Saad SA, Nelson GH, Davis HC. Effect of maternal-fetal disorders lung maturation. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:553-555.
6. Ojomo EO, Coustan DR. Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mother. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:954-957.
7. Abu-Heija AT, Al-Bash M, Mathew M. Gestational and pregestational diabetes mellitus in Omani women: comparison of obstetric and perinatal outcomes. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2015;15 (4):496-500.
8. Becquet O, El Khabbaz F, Alberti C, et al. Insulin treatment of maternal diabetes mellitus and respiratory outcome in late-preterm and term singletons. *BMJ* 2015;5(6): e008192.
9. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, et al. Gestational diabetes mellitus in early pregnancy: evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabetes Care* 2016; 39:75-81.
10. Malcangio M, Tomlinson DR. A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats. *Pain* 1998; 76:151-157.
11. Escolar JDD, Gallego B, Tejero C, Escolar MA. Changes occurring with increasing age in the rat lung: Morphometrical study. *Anat Rec* 1994; 239:287-296
12. Burr PH, Moschopoulos M. Structural analysis of fetal rat lung development. *Anat Rec* 1992; 234:399-418.
13. Koskinen A, Lukkarinen H, Moritz N, et al. Fetal hyperglycemia alters lung structural development in neonatal rat. *Pediatr Pulmonol* 2012;47: 275-282.
14. Piper JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Semin Perinatol* 2002; 26:206-209.
15. Caduff JH, Fischer LC, Burri PH. Scanning electron microscope study of the developing microvasculature in the postnatal rat lung: *Anat Rec* 1986; 216:154-164.

16. Ofulue F, Kida K, Thurlbeck WM. Experimental diabetes and the lung. *Am. Rev Respir Dis* 1988; 137:162-166.
17. Oats JN. Obstetrical management of patients with diabetes in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991; 5:395-411.
18. McGillick EV, Morrison JL, McMillen IC, Orgeig S. Intrafetal glucose infusion alters glucocorticoid signaling and reduces surfactant protein mRNA expression in the lung of the late-gestation sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 307:538-545.
19. Lock M, McGillick EV, Orgeig S, et al. Regulation of fetal lung development in response to maternal overnutrition. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40:803-816.
20. Pereira TJ, Moyce BL, Kereliuk SM, Dolinsky VW. Influence of maternal over-nutrition and gestational diabetes on the programming of metabolic health outcomes in the offspring: experimental evidence. *Biochem Cell Biol* 2015; 93:438-451.





**TİP 1 DİYABETLİ ADÖLESAN BİREYLERDE UYKU KALİTESİ VE BESLENME DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**  
**DETERMINATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP QUALITY AND NUTRITIONAL STATUS IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES**

Büşra ASLAN<sup>1</sup>, Mendane SAKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışma Tip 1 diyabetli adölesanlarda uyku kalitesi ve beslenme durumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, Kasım 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi pediatri endokrin bölümüne başvuran 76 Tip 1 diyabetli adölesan dahil edilmiştir. Araştırmanın verileri; anket formu, 3 günlük besin tüketim kaydı, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve Epworth Uykululuk Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Katılımcıların beden kütle indeksi (BKİ), boy ve ağırlık ölçümü kullanılarak hesaplanmıştır. Hemogloblin A1c (HbA1c), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG) ve kan glukoz düzeyleri değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan Tip 1 diyabetli adölesanların % 43,4'ü kız ve % 56,6'sı erkektir. Katılımcıların yaş ortalaması 14,88±2,16 yıldır. Adölesanların %67,1'i normal BKİ'yesahiptir. Pittsburgh uyku kalitesi indeksine göre Tip 1 diyabetli adölesanların %40,8'i kötü ve %59,2'si iyi uyku kalitesine sahiptir. Kötü uyku kalitesine sahip adölesanların iyi uyku kalitesine sahip olanlara göre yağ tüketimlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.117). İyi uyku kalitesine sahip olan Tip 1 diyabetli adölesanların kötü uyku kalitesine sahip olanlara göre, daha uzun süre uyuduğu (p=0.001) ve daha kısa sürede uykuya daldığı (p=0.000) belirlenmiştir. İyi uyku kalitesine sahip adölesanların HbA1c (p=0.238), total kolesterol (p=0.620), LDL kolesterol (p=0.565), trigliserid (p=0.230) ve kan glukoz düzeyleri (p=0.238) kötü uyku kalitesine sahip adölesanlardan daha düşüktür. Uyku süresi ile HbA1c düzeyi (r=-0.254, p=0.027), bazal metabolizma hızı (r=-0.234, p=0.042), fiziksel aktivite faktörü (r=-0.241, p=0.036) ve günlük enerji harcaması (r=-0.261, p=0.023) arasında negatif yönlü anlamlı zayıf bir korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:** Tip 1 diyabetli adölesanlarda uyku süresinin kısalması HbA1c'yi etkileyerek glisemik kontrolün bozulmasına yol açabilir. Tip 1 diyabetli adölesanlarda beslenme ve insülin tedavisinin yanı sıra uyku süresi ve kalitesi de metabolik kontrol üzerine olumlu etkiler yapabilir.

**Anahtar kelimeler:** Adölesan, beslenme, tip 1 diyabet, uyku kalitesi

**ABSTRACT**

**Aim:** This study was carried out to investigate the relationship between sleep quality and nutritional status in adolescents with Type 1 diabetes.

**Subjects and Methods:** 76 adolescent with type 1 diabetes who consulted Erciyes University department of pediatric endocrine between November 2018 and February in 2019 were included in the study. The data were collected by using question naire, three-day nutrient consumption record, Pittsburgh Sleep Quality Scale (PSQI) and Epworth Sleepiness Scale. Body mass index (BMI) of the participants was calculated using height and weight measurement. Hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride (TG) and blood glucose levels were evaluated.

**Results:** 33 of the patient with type 1 diabetes are girls (43.4%) and 43 are males (56.6%). The mean age of the participants is 14.88 ± 2.16 years. 67.1% of adolescent have normal BMI. According to the Pittsburgh sleep quality index, 40.8% of adolescent with Type 1 diabetes have had poor sleep and 59.2% have good sleep quality. It was determined that adolescents with poor sleep quality had higher fat consumption than those with good sleep quality (p=0.117). It was found that adolescent with Type 1 diabetes who had good sleep quality were sleeping longer (p=0.001) and fell asleep in less time (p=0.000) than those with poor sleep quality. HbA1c (p=0.238), total cholesterol (p=0.620), LDL cholesterol (p=0.565), triglyceride (p=0.230) and blood glucose levels (p=0.238) of adolescents with good sleep quality were lower than adolescents with poor sleep quality. There is a weak, negative correlation between sleep duration and HbA1c level (r=-0.254, p=0.027), basal metabolic rate (r=-0.234, p=0.042), physical activity factor (r=-0.241, p=0.036) and daily energy expenditure (r=-0.261, p=0.023).

**Conclusions:** Shortening of sleep time in adolescents with type 1 diabetes may affect HbA1c, leading to impaired glycemic control. In adolescents with type 1 diabetes, besides nutrition and insulin therapy, sleep time and quality can also have positive effects on metabolic control.

**Keywords:** Adolescent, nutrition, sleep quality, type 1 diabetes

**Corresponding Author:** Büşra ASLAN, Diyetisyen, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,  
busraaslan42@hotmail.com,  
Orcid.org/0000-0002-2365-3069  
Orcid.org/0000-0002-5516-426X



## GİRİŞ

Tip 1 diyabet genellikle çocuk ve adölesanlarda görülen, otoimmün bir reaksiyondan kaynaklı bir hastalıktır. Vücudun göreceli veya mutlak bir insülin eksikliği ile insülin üretmemesi sebebiyle hastalar günlük insülin enjeksiyonuna ihtiyaç duyarlar. Bu sürecin nedeni tam olarak belirlenemese de; genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar ve çevresel tetikleyiciler ile ilişkilendirilmiştir (1). Genel popülasyon için yapılan sağlıklı beslenme önerileri Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlar için de uygundur. (2). Tip 1 diyabetli adölesanlar büyüme ve gelişme döneminde olduklarından bu dönemde enerji ihtiyaçları bir miktar artmaktadır. Alınması gereken toplam enerjinin %45-55'i karbonhidrat (en fazla %10 sükröz), %15-20'si protein ve %30-35'i yağ (<%10 doymuş yağ + trans yağ asidi) olmalıdır. Karbonhidrat sayımı yapan bireylerde bu oranlar daha esnek olabilir. Tip 1 diyabetli adölesanlar büyüme ve gelişme döneminde olduklarından bu dönemde enerji ihtiyaçları bir miktar artmaktadır. (3). Cinsiyet, yaş, yağsız doku kütlesi, hormonlar, vücut ısısı ve uyku da bireyin enerji ihtiyacını etkileyen önemli faktörler arasındadır (4).

Uyku insan yaşamının önemli bir parçasıdır. Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) okul çağı çocuklarının 9-12 saat, adölesanların 8-10 saat ve yetişkinlerin 7 saat veya daha fazla süre uyuması gerektiğini bildirmiştir (5). Özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde uyku alışkanlığının kazanılması önemlidir. Çünkü bu dönemde kazanılan alışkanlıklar yaşam boyu devam eder (6). Çocuklarda, kaliteli ve yeterli uyku daha fazla dikkat, öğrenme yeteneği, hafıza, yaşam kalitesi, zihinsel ve fiziksel sağlık gibi olumlu sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (7). Uyku kalitesi ve süresinin azalması, çocuklarda hem besin alımının hem de yağ ve/veya rafine karbonhidrat içeren yiyecekleri tüketme eğiliminin artmasına neden olmaktadır. Sağlıksız beslenme davranışlarının oluşması da obezite riskinin artışı ile sonuçlanmaktadır (6). Uyku süresinin azalması ile değişen metabolik hormonlar, kişiye subjektif açlık ve iştah artışı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle uyku süresinin yeterli düzeyde olmaması, vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi (BKİ) artışı ile sonuçlanabilir (8).

Yetersiz uykunun ve uyku bozukluklarının glukoz metabolizması ve insülin direncini etkilediğine ilişkin kanıtlar artmaktadır (9-11). Kötü gece uykusu, hem gündüz uykululuğuna hem de insülin direncine neden olabilecek proinflatuvarsitokinlerin artmasına neden olurken, değişen glukoz metabolizması da uyku kalitesini etkileyebilir. Diyabet ve uyku arasındaki bu kısır döngü; uykululuk, fiziksel inaktivite ve iştah bozukluğuna yol açarak metabolik kontrolü zorlaştırmaktadır (9). Tip 1 diyabetli çocuk ve yetişkinlerin, sağlıklı kontrollere göre daha düşük uyku kalitesine sahip oldukları belirlenmiş ve hızlı glukoz dalgalanmaları ile gece uyanma durumları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Rafalson ve ark. (10) tarafından sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmada, 6 saatten az uyumak üç kat artmış bozulmuş açlık glukozu riski ile ilişkilendirilmiştir. Uyku ve glukoz kontrolü arasında çift yönlü ve zamanla değişen fizyolojik ilişki Tip 1 diyabet hastaları için klinik öneme sahiptir (11).

Bu çalışma Tip 1 diyabetli adölesanların uyku kalitesi ve beslenme durumları arasındaki ilişkiyi değerlendire-

rek literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Pediatri Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 10-19 yaş arası 76 Tip 1 diyabetli adölesan birey üzerinde yapılmıştır. Her katılımcıdan araştırma başlangıcında gönüllü olduklarına dair bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (KA18/327) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Araştırma verileri, adölesanların demografik, beslenme ve uyku özellikleri ile ilgili 38 soruluk anket formu, üç günlük besin tüketim kaydı, Epworth Uykululuk Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi kullanılarak yüz yüze görüşme yöntemi ile doldurulmuştur. Bireylerin enerji ve besin ögesi tüketimlerinin saptanması için, 2 gün hafta içi 1 gün hafta sonu olmak üzere toplamda 3 gün 24 saatlik besin tüketim kaydı istenmiştir. Besin tüketim kaydından elde edilen sonuçlar "Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı (BEBİS)" 8.1. versiyonu kullanılarak analiz edilmiştir. Bireylerin vücut ağırlığı ve boy uzunluğu uygun yöntemlerle ölçülmüştür. Beden kütle indeksi (BKİ), vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesiyle hesaplanmıştır. BKİ değerleri "yaşa göre beden kütle indeksi Z-skoru" kullanılarak değerlendirilmiştir; <-1 SD zayıf, -1 SD - +1 SD normal, +1 SD - +2 SD kilolu, >+2 SD obez olarak sınıflandırılmıştır (12). Katılımcıların; Hemogloblin A1c (HbA1c), total kolesterol, LDL, HDL, TG ve açlık kan glukoz düzeylerine bakılmıştır. Analizler Erciyes Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi biyokimya laboratuvarı tarafından yapılmıştır.

### Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ilk olarak 1989 yılında Buysse ve ark. (13) tarafından oluşturulmuş, Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği Ağargün ve ark. (14) tarafından yapılmıştır. PUKİ bir aylık zaman aralığındaki uyku kalitesini ve bozukluklarını puanlayarak değerlendiren bir ankettir. Toplamda 24 soru vardır ancak bu sorulardan 19 tanesi puanlamaya dahildir. PUKİ'nin yedi alt bileşeni vardır. Her bir bileşen 0-3 arasında puan ile değerlendirilir. Yedi bileşenin puanlarının toplanması ile PUKİ skoru elde edilir. PUKİ skorunun artması uyku kalitesinin kötüleştiği anlamına gelir. Toplam PUKİ skorunun 5 ve üzerinde olması kötü uyku kalitesi olarak kabul edilmektedir (13).

### Epworth uykululuk ölçeği

Epworth uykululuk ölçeği gündüz uykululuğunun düzeyini ölçen uygulaması basit bir ankettir. Bu ölçek ilk olarak 1991 yılında Dr. Murray Johns tarafından oluşturulmuş (15), Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Ağargün ve ark. (16) tarafından yapılmıştır. Ölçekte günlük yaşamdaki uykululuğun düzeyini belirlemeye yönelik 8 adet soru bulunmaktadır. Her soru 0-3 arasında puanlanmakta, toplam puanın 10 ve üzerinde olması artmış gündüz uykululuğunu göstermektedir.

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Nicel ve normal dağılım gösteren de-

ğişkenler ortalama ( $\bar{x}$ ) standart sapma (SS) ile gösterilmiştir. Nicel ve normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca ve çeyreklikler ile gösterilmiştir. Nitel değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov testi ile belirlenmiştir. Normal dağılıma uyan nicel değişkenlerin analizi Student T testi ile normal dağılıma uymayan nicel değişkenlerin analizi Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. İki nicel değişken karşılaştırılırken, her ikisinin de normal dağılıma uyduğu durumlarda Pearson korelasyon katsayısı, en az birinin normal dağılıma uymadığı durumlarda Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerin değerlendirilmesinde  $p < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Bu çalışma yaş ortalaması  $14,8 \pm 2,18$  yıl olan 76 Tip 1 diyabetli adölesan ile yürütülmüştür. Tip 1 diyabetli adölesanların bazı özelliklere göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Katılımcıların %43,4'ü kız ve %56,6'sı erkektir. Adölesanların %67,1'inin normal, %19,8'inin zayıf, %11,8'inin kilolu ve %1,3'ünün obez olduğu belirlenmiştir. Tip 1 diyabetli adölesanların %43,4'ünün ailesinde diyabet öyküsü olduğu belirlenmiştir.

Tablo I: Tip 1 diyabetli adölesanların bazı özelliklere göre dağılımı

Özellikler	$\bar{x}$	SS
Yaş (yıl)	14.88	2.16
PUKİ skoru	4.64	2.40
Epworth uykululuk ölçeği skoru	5.62	3.67
	S	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kız	33	43,4
Erkek	43	56,6
<b>BKİ</b>		
Zayıf	15	19,8
Normal	51	67,1
Kilolu	9	11,8
Obez	1	1,3
<b>Ailede diyabet öyküsü</b>		
Evet	33	43,4
Hayır	43	56,6
<b>PUKİ</b>		
İyi uyku kalitesi (<5 puan)	45	59,2
Kötü uyku kalitesi ( $\geq 5$ puan)	31	40,8
<b>Epworth uykululuk ölçeği</b>		
Normal (0-9 puan)	66	86,8
Gün içi uykululuk (10-24 puan)	10	13,2
<b>Toplam</b>	<b>76</b>	<b>100,0</b>

Pittsburgh uyku kalitesi indeksine göre katılımcıların % 59,2'si iyi uyku kalitesine sahip iken, %40,8'i kötü uyku kalitesine sahiptir. Epworth uykululuk ölçeğine göre Tip 1 diyabetli adölesanların büyük çoğunluğunda (% 86,8) gündüz uykululuğu normal düzeyde iken % 13,2'sinde gün içi artmış uykululuk görülmektedir. Katılımcıların PUKİ skor ortalaması  $4,64 \pm 2,16$  ve Epworth uykululuk ölçeği skor ortalaması  $5,62 \pm 3,67$  bulunmuştur.

Tip 1 diyabetli adölesanların uyku kalitesine göre enerji ve makro besin ögesi alımlarının dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir. Kötü uyku kalitesine sahip adölesanların enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alım miktarları iyi uyku kalitesine sahip olanlara göre daha yüksek olduğu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ). Kötü uyku kalitesine sahip adölesanlar da, enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesi düşük iken yağdan ve doymuş yağdan gelen yüzdesi yüksektir. Ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ). İyi ve kötü uyku kalitesine sahip bireylerde protein alım miktarlarının benzer olduğu belirlenmiştir. Uyku kalitesine göre enerji ve makro besin öğelerinin alım düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Tablo II: Tip 1 diyabetli adölesanların uyku kalitesine göre enerji ve makro besin ögesi alımlarının dağılımı

Değişkenler	İyi uyku kalitesi(n=45)	Kötü uyku kalitesi(n=31)	p
Enerji (kcal)	1431,72±381,40	1519,20±426,37	0.352 <sup>1</sup>
Karbonhidrat (g)	172,12±46,93	179,01±50,48	0.544 <sup>1</sup>
Karbonhidrat (%)	49,33±6,28	48,38±5,91	0.511 <sup>1</sup>
Protein (g)	65,87±21,35	66,66±22,56	0.877 <sup>1</sup>
Protein (%)	18,00 (17,00-20,00)	18,00 (16,00-20,00)	0.343 <sup>2</sup>
Yağ (g)	49,29 (42,12-56,72)	59,98 (42,11-69,08)	0.117 <sup>2</sup>
Yağ (%)	32,00 (29,00-36,00)	34,00 (32,00-36,00)	0.190 <sup>2</sup>
Doymuş yağ asidi (%)	21,96 (18,02-27,30)	24,86 (17,54-31,62)	0.377 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student T testi, veriler ortalama  $\bar{x} \pm SS$  olarak verilmiştir.

<sup>2</sup>Mann-Whitney U testi, veriler ortanca (25-75 p) olarak verilmiştir.

Tip 1 diyabetli adölesanların uyku kalitesine göre uyku süresi, BKİ ve biyokimyasal bulguların dağılımı Tablo III'de gösterilmiştir. İyi uyku kalitesine sahip adölesanlar 8,00 (7,50-8,80) saat uyurken kötü uyku kalitesine sahip adölesanlar 7,25 (6,33-8,00) saat uymaktadır(p<0.01). İyi uyku kalitesine sahip adölesanların 10,00 (5,00-15,00) dakikada ve kötü uyku kalitesine sahip adölesanların 30,00 (15,00-30,00) dakikada uykuya dalabildiği belirlenmiştir(p<0.001). Kötü uyku kalitesine sahip adölesanların iyi uyku kalitesine sahip olanlara göre daha uzun sürede uykuya daldıkları ve daha kısa süre uyudukları belirlenmiştir (p<0.01). İyi ve kötü uyku kalitesine sahip bireylerin BKİ'leri normal aralıktadır ve aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla 20,16±3,09 ve 21,04±3,64) . İyi uyku kalitesine sahip bireylerin daha düşük HbA1c, total kolesterol, LDL, trigliserid ve kan glukoz düzeyine sahip

oldukları gösterilmiştir, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). İyi ve kötü uyku kalitesine sahip bireylerin HDL düzeylerinin benzer olduğu belirlenmiştir.

Tip 1 diyabetli adölesanlarda uyku süresi ile biyokimyasal bulgular, bazal metabolizma hızı, aktivite faktörü, günlük enerji harcaması ve BKİ arasındaki ilişki Tablo IV'te gösterilmiştir. Tip 1 diyabetli adölesanların HbA1c düzeyleri ve uyku süresi arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır (r=-0.254, p=0.027). Uyku süresi ile total kolesterol (r=-0.137), HDL kolesterol (r=0.097), LDL kolesterol (r=-0.116), trigliserid (r=-0.163) ve kan glukozu (r=-0.133) arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (p>0.05). Adölesanların uyku süresi ile BMH (r= -0.234,p=0.042), PAL değeri(r=-0.241,p=0.036), GEH (r=-0.261, p=0.023) arasında negatif anlamlı ilişki belirlenmiştir. Uyku süresi ile BKİ (r=0.017) arasında

Tablo III: Tip 1 diyabetli adölesanların uyku kalitesine göre BKİ, uyku süresi ve biyokimyasal bulgularının dağılımı

Değişkenler	İyi uyku kalitesi (n=45)	Kötü uyku kalitesi (n=31)	p
Uyku süresi(saat)	8,00 (7,50-8,80)	7,25 (6,33-8,00)	0.001 <sup>2*</sup>
Uykuya dalma süresi (dk)	10,00 (5,00-15,00)	30,00 (15,00-30,00)	0.000 <sup>2*</sup>
BKİ	20,16±3,09	21,04±3,64	0.259 <sup>1</sup>
HbA1C (%)	9,10 (8,20-10,30)	10,00 (8,80-10,00)	0.238 <sup>2</sup>
Total Kolesterol (mg/dL)	157,46±31,24	161,38±37,28	0.620 <sup>1</sup>
HDL (mg/dL)	51,00 (44,00-57,50)	52,00 (44,00-58,00)	0.747 <sup>2</sup>
LDL (mg/dL)	83,64±22,26	90,25±31,70	0.565 <sup>1</sup>
Trigliserid (mg/dL)	91,00 (62,00-125,00)	105,00 (79,00-133,00)	0.230 <sup>2</sup>
Kan glukozu (mg/dL)	153,66	183,66	0.208 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student T testi, p<0.05, veriler ortalama  $\bar{x} \pm SS$  olarak verilmiştir.

<sup>2</sup>Mann-Whitney U testi, p<0.05, veriler ortanca (25-75 p) olarak verilmiştir.

\*p<0.05



anlamli bir korelasyon bulunamamıştır. Uyku süresi arttıkça HbA1c düzeyi, bazal metabolizma hızı, fiziksel aktivite faktörü ve günlük enerji harcaması azalmaktadır.

ğunca az tüketilmesi önerilmektedir (20). Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre Tip 1 diyabetli bireylerde enerjinin doymuş yağdan gelen oranı %7'yi geçmemelidir (19). Katılımcıların enerjinin yağdan gelen yüzdesi

Tablo IV: Tip 1 diyabetli adölesanlarda uyku süresi ile bazı değişkenlerin korelasyonu

Değişkenler	Uyku Süresi	
	r	p
HbA1C (%)	<b>-0.254<sup>1</sup></b>	<b>0.027*</b>
Total Kolesterol (mg/dL)	-0.137 <sup>2</sup>	0.239
HDL (mg/dL)	0.097 <sup>1</sup>	0.404
LDL (mg/dL)	-0.116 <sup>2</sup>	0.319
Trigliserid (mg/dL)	-0.163 <sup>1</sup>	0.159
Kan glukozu (mg/dL)	-0.133 <sup>1</sup>	0.251
Bazal metabolizma hızı (kkal/gün)	<b>-0.234<sup>2</sup></b>	<b>0.042*</b>
Aktivite faktörü	<b>-0.241<sup>1</sup></b>	<b>0.036*</b>
Günlük enerji harcaması (kkal/gün)	<b>-0.261<sup>1</sup></b>	<b>0.023*</b>
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.017 <sup>2</sup>	0.887

<sup>1</sup>Spearman korelasyon katsayısı <sup>2</sup>Pearson korelasyon katsayısı \*p<0.05

#### TARTIŞMA

Tip 1 diyabet her 400 çocuk ve adölesandan birini etkileyen otoimmün bir hastalıktır (17). Yeni Tip 1 diyabet vakalarının %90'ı genel popülasyonda görülür iken sadece %10'u aile öyküsü olan bireylerde görülmektedir (18). Bu çalışmada katılımcıların %43,4'ünün ailesinde diyabet öyküsü olduğu gösterilmiştir.

Tip 1 diyabetlilerin tıbbi beslenme tedavisinde önerilen düzeyde karbonhidrat alımı daha iyi glisemik kontrol ile ilişkilidir (19). Bu çalışmada adölesanlarda enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesinin %48,9±6,11 olduğu belirlenmiştir (Tablo II). TÜBER'e göre 10-19 yaş arası adölesanlarda enerjinin karbonhidrattan gelen oranı %45-60 olmalıdır (20). Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde enerjinin karbonhidrattan gelen oranının %50'nin altında olmaması gerektiği konusunda uluslararası bir uzlaşma vardır (3). Bu çalışmadaki bireylerin enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesi normal aralıkta olsa da %50'nin altında olması riskli bir durumun göstergesidir. Yüksek miktarda protein tüketimi, özellikle diyabetli çocuklarda böbrek ile ilişkili sorunlara neden olabilir. Diyabetli çocukların böbrek fonksiyonları normal ise, sağlıklı yaşlıları ile gereksinimleri aynıdır (21). Bu çalışmada, Tip 1 diyabetli adölesanlar da enerjinin proteinden gelen yüzdesi %18,0 (16,0-20,0) olarak bulunmuştur. TÜBER'e göre 10-19 yaş arası adölesanlar da enerjinin proteinden gelen oranı %20'nin altında olmalıdır (20). Katılımcıların protein tüketimlerinin normal aralıkta olduğu görülmektedir.

Tip 1 diyabetli adölesanlar da enerjinin yağdan gelen yüzdesi %33,0 (30,0-36,0) doymuş yağdan gelen yüzdesi ise %22,9 (17,6-30,8) olduğu belirlenmiştir. TÜBER'e göre 10-19 yaş arası adölesanlar da enerjinin yağdan gelen oranı %20-35 olmalıdır. Doymuş yağ tüketimine dair kesin bir öneri olmamakla birlikte mümkün oldu-

TÜBER ile kıyaslandığında normal aralıkta olsa da, doymuş yağ yüzdesinin yüksek olması Tip 1 diyabetli bireyler için istenmeyen bir durumdur.

Yapılan çalışmalarda öneriler ile karşılaştırıldığında Tip 1 diyabetli ergen ve çocuklarda düşük karbonhidrat tüketimi, yüksek protein ve yağ tüketimi olduğu saptanmıştır (21-26).

Makro besin öğelerinin uyku/uyanıklık durumunu etkileyebileceği uyku parametreleri kullanılarak yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (27). Yapılan bir çalışmada, dengeli ve düşük karbonhidratlı yüksek yağlı bir diyet ile karşılaştırıldığında, yüksek karbonhidratlı az yağlı diyetle daha düşük uyku kalitesi saptanmıştır (28). Genellikle kötü uyku kalitesi ile yüksek yağlı diyet ilişkilendirilmiştir (29). Bu çalışmada, anlamlı olmasa da kötü uyku kalitesine sahip bireylerin daha yüksek miktarda yağ tükettikleri belirlenmiştir.

Objektif uyku araştırmalarında polisomnografi altın standarttır ancak bu çalışmada polisomnografi kullanımı mümkün olmadığından kişilerin kendi beyanları dikkate alınmıştır (30). Bu çalışmada Tip 1 diyabetli adölesanların toplam uyku süresi 7,8 (7,0-8,5) saat olarak bulunurken başka çalışmalarda da benzer şekilde 7-8 saat arası bulunmuştur (17,31). AASM ergenler için 8-10 saat uyku önerisinde bulunmuş olsa da ergenlerin önerilen sürenin altında uyudukları gösterilmiştir (5). Perfect ve ark. (32) tarafından yapılan çalışmada, Tip 1 diyabetli çocukların sağlıklı kontrollerine kıyasla derin uykuda daha az zaman geçirdikleri belirlenmiştir.

Bu çalışmada, HbA1c ve uyku kalitesi puanları arasında herhangi bir ilişki bulunamaz iken, Almanya'da Tip 1 diyabetli ergenler ile yapılan bir çalışmada uyku kalitesindeki 1 puanlık artışın, HbA1c düzeyinde 1.1mmol/mol azalma sağladığı gösterilmiştir (31). Tip 1 diyabetli genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada diyabetik hasta-

lar ve kontrol grubu arasında PUKİ puanları açısından anlamlı bir fark bulunamasa da diyabetik hastaların PUKİ skorunun kontrol grubuna daha yüksek olduğu belirlenmiştir (33). Tip 1 diyabetli ergenler ile yapılan bir çalışmada PUKİ skoru ortalaması 5,4±2,5 olarak bulunmuştur (34). Her iki çalışmanın yaş grupları farklılık gösterse de, sonuçlar Tip 1 diyabetli bireylerdeki kötü uyku kalitesini ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmada ise PUKİ skoru ortalaması, kötü uyku kalitesinin alt sınırına yakın olarak 4,64±2,40 bulunmuştur.

Yetişkin Tip 1 diyabet hastalarında deneysel uyku kısıtlamasının insülin direncinin artışına yol açtığı gösterilmiştir (31). Tip 1 diyabetli yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada 6,5 saatten az uyuyan bireylerin daha uzun süre uyuyanlara göre HbA1c değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (35). Aktigrafi kullanılarak yapılan bir çalışmada uyku süresi ve HbA1c düzeyleri arasında negatif yönlü %20,3 düzeyinde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (17). Bu çalışmada da benzer şekilde uyku süresi ve HbA1c düzeyleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Diyabeti olmayan obez ergenler üzerinde yapılan bir çalışmada toplam uyku süresinin; açlık plazma glukozu, 2. saatteki açlık plazma glukozu ve HbA1c değerleri ile negatif yönlü anlamlı bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (36). Uyku ve HbA1c arasında olduğu düşünülen ilişki bu çalışmada da desteklenmiştir. Bu sonuçlar, Tip 1 diyabetli adölesanlarda uykunun önemini anlamak için bir gösterge olabilir.

Yapılan bir çalışmada uykunun diyabeti etkilediği, uyku kısıtlamasının Tip 2 diyabet riskini artırdığı gösterilmiştir (31). Çalışmadan elde edilen sonuca göre; Tip 1 diyabetli adölesanlar da uyku süresi HbA1c'yi etkileyerek glisemik kontrolün bozulmasına yol açabilir.

Sonuç olarak, yeterli ve dengeli beslenme Tip 1 diyabetli adölesanlar için oldukça önemlidir. Düşük karbonhidratlı diyet tüketme eğiliminde olan Tip 1 diyabetli adölesanlar diyetisyenler tarafından beslenme eğitimine alınabilir ve bu eğilimin önüne geçilebilir. Aynı zamanda, iyi yönetilemeyen diyabet uyku bozukluklarına veya uyku bozuklukları kötü glisemik kontrole neden olabilir. Çalışmamızın sonuçları uyku süresi ve kalitesinin Tip 1 diyabetli adölesanlar için önemini vurgulamaktadır. Tip 1 diyabetli adölesanlara, beslenme ve insülin tedavisinin yanı sıra mutlaka 8-10 saat gece uykusu önerilmelidir.

#### TEŞEKKÜR

Verilerin toplanmasında destek olan başta Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ olmak üzere tüm Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı ekibine teşekkürlerimizi sunarız.

#### KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas (8th ed); 2017.
2. Tascini G, Berioli MG, Cerquiglini L, et al. Carbohydrate Counting in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients* 2018; 10:1-11.
3. Smart CE, Annan F, Higgins LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutrition management in children and adolescents with

diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; Supply27:115-135.

4. Pekcan, G. Beslenme Durumunun Saptanması, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı Beslenme Bilgi Serisi 1.Klasmat Matbaacılık, Yayın No: 726. Ankara, 2008; ss 23.
5. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J ClinSleepMed* 2016; 12:785-786.
6. Saleh-Ghadimi S, Dehghan P, Abbasalizad Farhangi M, et al. Could emotion aleatingact as a mediator between sleep quality and food in take in female students? *Biopsychosoc Med* 2019; 13:15.
7. Brooks DM, Brooks LJ. Interactions between sleep, sleep difficulties, and quality of life. *J Clin Sleep Med* 2019; 15:541-542.
8. Arora T, Hussain S, Hubert Lam KB, et al. Exploring the complex path way samong specific types of technology, self-reported sleep duration and body massindex in UK adolescent. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:1254-1260.
9. Barone MT, Menna-Barreto L. Diabetes and sleep: a complex cause-and-effect relation ship. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 91:129-137.
10. Rafalson L, Donahue RP, Stranges S, et al. Short sleep duration is associated with the development of impaired fasting glucose: the Western New York Health Study. *Ann Epidemiol* 2010; 20(12):883-889.
11. Farabi SS, Carley DW, Quinn L. EEG power and glucose fluctuations are coupled during sleep in young adults with type 1 diabetes. *Clin Neurophysiol* 2016; 127:2739-2746.
12. WHO. Grow thre ferenca data for 5-19 years; 2007. Erişim Tarihi: 05.04.2019, <https://www.who.int/childgrowth/en/>.
13. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: A new in strument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28:193-213.
14. Ağargün YM, Kara H, Anlar Ö. Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7:107-111.
15. Johns MW. A New Methodfor Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.
16. Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, ve ark. Epworth Uykululuk Ölçeğinin Geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1999; 10:261-267.
17. Frye SS, Perfect MM, Silva GE. Diabetes management mediates the association between sleep duration and glycemic control in youth with type 1 diabetes mellitus. *SleepMed* 2019; 60:132-138.
18. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of Type 1 Diabetes. *Clin Chem* 2011; 57:176-185.
19. Patton SR. Adherence to Diet in Youth with Type 1 Diabetes. *J Am Diet Assoc* 2011; 111:550-555.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER). Ankara, 2016.

21. Helgeson VS, Viccaro L, Becker D, et al. Diet of adolescents with and without diabetes: Trading candy for potatochips?. *Diabetes Care* 2006; 29:982-987.
22. Lodefalk M, Aman J. Food habits, energy and nutrient intake in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006; 23:1225-1232.
23. Faulkner MS, Chao WH, Kamath SK, et al. Total homocysteine, diet, and lipid profiles in type 1 and type 2 diabetic and nondiabetic adolescents. *J Cardiovasc Nurs* 2006; 21:47-55.
24. Wilson MA, Smith CB. Nutrient intake, glycemic control, and body mass index in adolescents using continuous subcutaneous insulin infusion and those using traditional insulin therapy. *Diabetes Educ* 2003; 29:230-238.
25. Mackey ER, O'Brecht L, Holmes CS, et al. Teens with Type 1 Diabetes: How Does Their Nutrition Measure Up?. *J Diabetes Res* 2018; 1-9.
26. Wiltshire EJ, Hirte C, Couper JJ. Dietary Fats Do Not Contribute to Hyperlipidemia in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1356-1361.
27. Gezmen Karadağ M, Aksoy M. Uyku regülasyonu ve beslenme. *Göztepe Tıp Dergisi* 2009; 24:9-15.
28. Frank S, Gonzalez K, Lee-Ang L, et al. Diet and Sleep Physiology: Public Health and Clinical Implications. *Front Neurol* 2017; 8:1-9.
29. St-Onge MP, Mikic A, Pietrolungo CE. Effects of Diet on Sleep Quality. *Adv Nutr* 2016; 7:938-949.
30. Monzon A, Mc Donough R, Meltzer LJ, et al. Sleep and type 1 diabetes in children and adolescents: Proposed theoretical model and clinical implications. *Pediatr Diabetes* 2019; 20:78-85.
31. Von Schnurbein J, Boettcher C, Brandt S, et al. Sleep and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19:143-149.
32. Perfect MM, Patel PG, Scott RE, et al. Sleep, Glucose, and Daytime Functioning in Youth with Type 1 Diabetes. *Sleep* 2012; 35:81-88.
33. Adler A, Gavan MY, Tauman R, et al. Do children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes have an increased prevalence of sleep disorders?. *Pediatr Diabetes* 2017; 18:450-458.
34. Borel AL, Pepin JL, Nasse L, et al. Short sleep duration measured by wristactimetry is associated with deteriorated glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:2902-2908.
35. Patel NJ, Salvin KL, Kahanda SN, et al. Sleep habits in adolescents with type 1 diabetes: Variability in sleep duration linked with glycemic control. *Pediatric Diabetes* 2018; 19:1100-1106.
36. Koren D, LevittKatz LE, Brar PC, et al. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes Care* 2011; 34: 2442-2447.





**BİYOELEKTRİK İMPEDANS YÖNTEMİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER İLE VÜCUT KOMPOZİSYON ANALİZİNİN SEDANTER GENÇ ERKEK VE KADINLARDA KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**  
**COMPARATIVE EVALUATION OF BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS AND ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS OF BODY COMPOSITION IN SEDENTARY YOUNG MALE AND FEMALE SUBJECTS**

Seda UĞRAŞ<sup>1</sup>, Çağrı ÖZDENK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., Yozgat

<sup>2</sup>Artvin Çoruh Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, Artvin

**ÖZ**

**Amaç:** Optimal vücut kompozisyonu, sağlıklı vücudu yansıtmaktadır. Uygun olmayan vücut kompozisyonları, diyabet ve obezite gibi sağlık problemleri ortaya çıkarabilir. Klinik ve spor bilimlerinde, farklı amaçlar için vücut kompozisyon analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, biyoelektrik impedans analizini (BIA) kullanarak vücut kompozisyonunun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi ve korelasyon elde etmek için vücut kompozisyonu ve vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve bel-kalça oranı ile arasındaki ilişkileri incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya yaşları 18 ile 25 arasında değişen toplam 280 sedanter genç erkek (175) ve kadın (105) (erkek yaş:  $21.4 \pm 1.6$  yıl, kadın  $21.3 \pm 1.8$  yıl) katılmıştır. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde lineer regresyon analiz yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** Yağ miktarı ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (erkeklerde  $r = 0.906$   $p < 0.0001$ , kadınlarda  $r = 0.879$   $p < 0.0001$ ). Bununla birlikte, bel kalça oranı ile yağ oranı ( $r = 0.696$ , erkeklerde  $p < 0.0001$  ve  $r = 0.235$ ,  $p = 0.01$  kadınlarda) ve ayrıca bel / kalça oranı ve yağ miktarı arasında düşük ancak anlamlı bir ilişki vardır ( $r = 0.753$  erkeklerde  $p < 0.0001$  ve  $r = 0.318$ ,  $p < 0.0001$  kadınlarda).

**Sonuç:** VKİ ve BIA yöntemi sağlıklı vücut kompozisyonu üzerinde güçlü korelasyon sağlar. BIA, klinik denemelerde sağlıklı ve hastalıklı denekler arasında vücut kompozisyonunu tahmin etmek için kullanılan faydalı bir yöntemdir.

**ABSTRACT**

**Purpose:** Healthy body should be accompanied by optimal body composition. Impaired body compositions can result many health risks including obesity and diabetes. In medicine and sports science, various methods have been used to estimate optimal body composition that may not contain any potential health problems. The aim of this study was to comparatively evaluate body composition using, bioelectric impedance analysis (BIA) and examine it with body mass index (BMI), waist and waist-to-hip ratio to obtain any possible correlation between these methods.

**Materials and method:** A total of 280 sedentary young subjects (male:  $21.4 \pm 1.6$ , female  $21.3 \pm 1.8$  years) aged 18 through 25 years participated in this study. Linear regression analysis was used for the evaluation of the results. ( $p < 0.05$ ).

**Results:** We have found a significant high positive correlation between fat mass and BMI ( $R = 0.90697$   $p < 0.0001$  in males and  $R = 0.87907$   $p < 0.0001$  in females). However, there is low but significant correlation found between waist to hip ratio and fat ratio was low ( $R = 0.69696$ ,  $p < 0.0001$  in male and  $R = 0.23528$ ,  $p = 0.01$  in female) and waist to hip ratio and fat mass ( $R = 0.75316$ ,  $p < 0.0001$  in male and  $R = 0.31884$ ,  $p < 0.0001$  in female).

**Conclusion:** BMI and BIA method provide strong correlation in healthy body composition. BIA is a useful method used for estimating body composition among healthy and diseased subjects in clinical trials.

**Anahtar kelimeler:** Vücut Kitle İndeksi, Biyoelektrik İmpedans Analizi, Vücut Kompozisyonu

**Keywords:** Body Mass Index, Bioelectrical Impedance Analyses, Body Composition

Makale Geliş Tarihi : 14.06.2019

Makale Kabul Tarihi: 13.03.2020

**Corresponding Author:** Dr. Öğr. Üyesi Seda UGRAS  
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Turkey,  
email: sedaugras@hotmail.com (seda.ugras@bozok.edu.tr)  
ORCID: 0000-0002-5768-7611  
ORCID: 0000-0001-7895-2667

## GİRİŞ

Epidemiyolojik çalışmalarda, vücut kompozisyon analizi ölçümleri özellikle yağ dokusunun miktarı ve dağılımı, spor ve klinik bilimlerinde bireylerin sağlık durumlarının değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olarak kullanılmaktadır (1-4). Vücut kompozisyonunda meydana gelen değişimler organ ve sistemlerde problemlerin olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (3). Özellikle enerji metabolizma düzenleyici sistemlerin bozulması diyabet ve obezite gibi çağımızın tehlikeli hastalıklarına neden olmaktadır (5,6). Klinik ve spor bilimlerinde, optimal vücut kompozisyonunu belirlemek için veya bozulan vücut kompozisyonu ve vücut yağ oranında artışların yol açtığı obezite hastalığının belirlenip sınıflandırılması için çok farklı vücut kompozisyon analiz yöntemleri geliştirilmiştir (7-9).

Antropometrik ölçümler basit pahalı olmayan kolay ve güvenilir yöntemler olarak kullanılmaktadır. Bunlar vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ölçümleri, bel kalça oranı ölçümleri olup başta obezite, kardiyoloji ve nefroloji olmak üzere birçok klinik bilimlerinde, spor bilimlerinde ve halk sağlığı ile ilgili alanlarda sık olarak bireylerin sağlık durumu hakkında bilgi sahibi olunması amacı ile yapılmaktadır (10,11). Bununla birlikte 1970'li yıllarda vücut kompozisyonunun dokuların elektrik akımına karşı gösterdiği direnç farkına bağlı olarak kolay ve güvenilir biçimde ölçülüp değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür (12). Biyoelektrik impedans analiz (BIA) yönteminin vücut kompozisyon analizindeki güvenilir ölçümleri birçok çalışmada gösterilmiştir (13). BIA ölçümleri klinik uygulamalarda pahalı olmayan ve kolay kullanım sonucunda etkin ölçümler yapabilen önemli bir yöntemdir. Bel çevresi ölçümleri ve bel/kalça oranı ölçümleri özellikle abdominal obezite değerlendirilmesinde kalp krizi risklerinde kullanılan önemli yöntemlerdir (14). VKİ ise kardiyopulmoner fitness değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir yöntem olup artan VKİ ile bireylerin fitness kapasitesi arasında negatif lineer korelasyon gösterilmiştir (15).

Bu çalışmanın amacı, BIA kullanarak vücut kompozisyonunun karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi ve korelasyon elde etmek için vücut kompozisyonu ve VKİ, bel çevresi ve bel-kalça oranı ile karşılaştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde oku-

Tablo I. Çalışmaya katılan erkek ve kadın deneklerin vücut kompozisyon analiz değerlerinin ortalanma ( $\pm$ SD) ve minimum maksimum değerleri

	Erkek (n=175)		Kadın (n=105)	
	Ortalama( $\pm$ SD)	min-mak	Ortalama( $\pm$ SD)	min-mak
Bel (cm)	82.16 $\pm$ 7.9	68-107	71.03 $\pm$ 7.0	56-94
Bel/kalça Oranı	0.835 $\pm$ 0.05	0.686-1.022	0.757 $\pm$ 0.05	0.644-0.959
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22.54 $\pm$ 2.9	16.72-34.02	20.50 $\pm$ 2.86	14.98-33.70
Yağ Oranı (%)	13.52 $\pm$ 5.16	3.1-41	21.32 $\pm$ 7.21	3-45.7
Yağ Miktarı (kg)	9.89 $\pm$ 5.29	1.9-42.2	12.64 $\pm$ 6.58	1.2-47.7
Yağsız Kitle (kg)	60.59 $\pm$ 6.39	42.9-77.8	44.20 $\pm$ 3.9	37.4-58.9
Toplam Vücut Su Miktarı (kg)	42.91 $\pm$ 4.12	29.7-57	31.47 $\pm$ 3.27	25.6-41.8

yan;18-25 yaş arasında 175 sağlıklı, erkek (yaş: 21.4 $\pm$ 1.6 yıl, boy: 176 $\pm$ 6 cm, kilo: 70.5 $\pm$ 10.4 kg) ve 105 kadın(yaş:21.3 $\pm$ 1.8 yıl, boy: 166.3 $\pm$ 6 cm, kilo: 56.8 $\pm$ 9.4 kg) olmak üzere toplam 280 denek katılmıştır.

Denekler çalışmaya üniversite etik kurulundan alınan etik onay formunu okuyup imzaladıktan sonra gönüllülük esasına göre katılmışlardır.Bu çalışmaya katılma kriterleri olarak: yaş aralığı 18-25 yıl arasında olması, ruhsal veya herhangi fiziksel bozukluğu olmayanlar, herhangi bir metabolik, akciğer veya kardiyak, hastalığı olmayanlar, düzenli ve aktif olarak amatör veya profesyonel sportif faaliyetlerde bulunmayanlar alınmıştır. Vücut su durumundaki değişimlerin BIA ölçümlerini etkilememesi için su alınmamasına ve özellikle kadın katılımcıların ölçümler sırasında menstrualsiklus dönemlerine dikkat edilmiştir (16).

VKİ kilo değerine boyun karesinin oranı olarak hesaplanmıştır (kg/m<sup>2</sup>). Vücut kompozisyonu ayaktan ayağa BIA Tanita (TBF 300A JAPAN)kullanılarak belirlendi. Kalça kemiğinin üst kısmı, göğüs kafesinin alt kısmı ve göbek deliğinin tam üstü olacak şekilde bel çevresi ölçümü yapıldı. Kalça kemiği hizasında ise kalça çevresi ölçümü yapıldı. Belçevresi ve bel/kalça oranı olması gerektiği gibi bir uzman tarafından dikkatlice ölçüldü. Ölçümler gece açlığını takiben, sabah 08:00-09:00 arasında katılımcıların mide bağırsak ve mesanelerinin ölçümler öncesi boş olmasına dikkat edildi. Ölçüm yapılan parametreler (VKİ ile bel çevresi, VKİ ile yağ oranı ve VKİ ile yağ miktarı, bel çevresi-kalça oranı, toplam vücut su miktarı) arasındaki ilişkiyi saptamadan önce Kolmogorov Smirnov normallik testi yapıldı. Normal dağılım gösterdiği saptandı (p>0.05). Bu nedenle değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücü pearson korelasyon analizi ile değişkenler arası ilişkinin miktarı ise basit doğrusal regresyon yöntemi ile yapıldı. p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan erkek ve kadın deneklerin bel çevresi, bel kalça oranları, VKİ değerleri, vücut yağ oranı, vücut yağ miktarı ve vücut toplam su miktarı değerlerinin ortalama ( $\pm$ SD), minimum ve maksimum değerleri Tablo I de gösterilmiştir.

Yağ oranı ve yağ miktarı açısından erkek denekler kadın deneklere göre daha düşük seviyede saptanmıştır. Yağ-

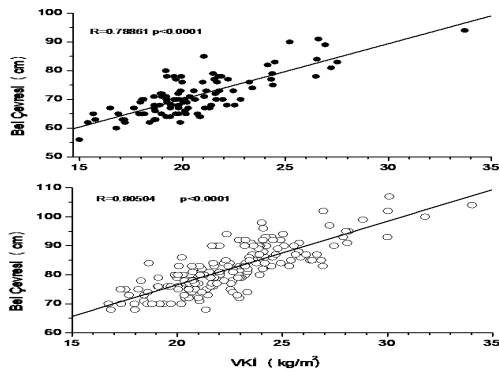
sız kitle ve su miktarları ise erkek deneklerde kadın deneklere göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo I).

Erkek ve kadın katılımcılarda VKİ ile yağ oranı arasında anlamlı yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur (Şekil

Tablo II. Erkek (E) ve kadın (K) deneklerin vücut kompozisyon analizleri için kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ), yağ oranı (YO), yağ miktarı (YM) parametreleri arasındaki korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlılık değerleri.

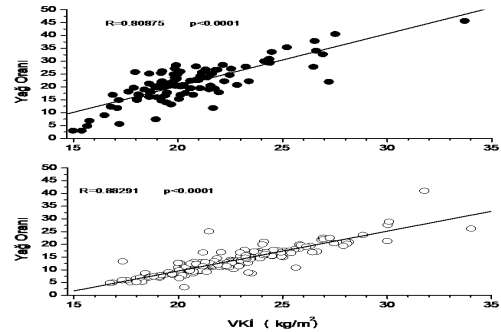
	Yağ Oranı	Yağ miktarı (kg)	Bel Çevresi (cm)	Bel/Kalça Oranı
$E_{VKİ}$ ( $kg/m^2$ )	$R = 0.882$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.906$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.805$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.481$ ( $p < 0.001$ )
$E_{Yağ}$ Oranı	-	-	$R = 0.748$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.488$ ( $p < 0.001$ )
$E_{Yağ}$ Miktarı (kg)	-	-	$R = 0.748$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.467$ ( $p < 0.001$ )
$K_{VKİ}$ ( $kg/m^2$ )	$R = 0.808$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.879$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.788$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.363$ ( $p < 0.001$ )
$K_{Yağ}$ Oranı	-	-	$R = 0.696$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.235$ $p = 0.01$
$K_{Yağ}$ Miktarı (kg)	-	-	$R = 0.753$ ( $p < 0.001$ )	$R = 0.318$ ( $p < 0.001$ )

Erkek ve kadın deneklerin bel çevresi, bel kalça oranı, VKİ değerleri BIA ile ölçülen yağ oranı ve yağ miktarı arasındaki korelasyon analiz değerleri Tablo II de verilmiştir. En yüksek korelasyon erkek deneklerde VKİ ile yağ oranı ve yağ miktarı arasında gözlenmiştir (Tablo II). En düşük korelasyon değerleri ise yağ miktarı ve bel/kalça oranı arasında gözlenmiştir (Tablo II). Kadın deneklerde de en yüksek korelasyon değerleri VKİ ile yağ oranı ve yağ miktarı arasında gözlenmiştir (Tablo II). En düşük korelasyon değerleri ise yağ miktarı ve bel/kalça oranı arasında gözlenmiştir (Tablo II). Erkek ve kadın katılımcılarda VKİ ile bel çevresi arasında anlamlı oranda yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. Erkek (beyaz daire, n=175) ve kadın (siyah daire, n=105) deneklerin vücut kitle indeksi ve bel çevresi arasındaki ilişkinin lineer regresyon analizi.

2).



Şekil 2. Erkek (beyaz daire, n=175) ve kadın (siyah daire, n=105) deneklerin vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranları arasındaki ilişkinin lineer regresyon analizi.

## TARTIŞMA

Bireylerin sağlık durumunun belirlenmesi, hastaların kilolu veya obezite gibi risk durumlarının derecelendirilmesi için VKİ, abdominal obezite ve kardiyovasküler risk durumlarına eşlik eden durumların belirlenmesinde bel veya bel/kalça oranları sıklıkla kullanılmaktadır. Bel çevresi ölçümü erkeklerde <94 cm kadınlarda <80 cm altı risk içermez iken erkeklerde >102 cm kadınlarda >88 cm üstü yüksek risk içeren grupları göstermektedir (2). Bel kalça oranı erkeklerde >1.0 ve kadınlarda >0.8 üstü kardiyovasküler risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Vücut kompozisyonunu değerlendirmek için güvenilir, düşük maliyetli, etkili ve invaziv olmayan sistemlere

yönelik artan talepler nedeniyle, vücudunun sağlık durumunu değerlendirmek için çeşitli yeni yöntemler ve teknolojiler kullanılmıştır (8,17,18). BIA, sağlıklı ve hastalıklı popülasyonlar arasında beslenme spor hekimliği çalışmalarında ve hidrasyon oranının, yağ miktarının ve yağsız kütlenin değerlendirilmesinde gelişen bir yöntemdir (19-21).

BIA güvenli olması, indirekt bir yöntem olması, kısmen düşük maliyeti içermesi, etkili bir değerlendirme yöntemi olması gibi nedenler sonucunda kliniklerde, hastaların vücut kompozisyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan bir yöntemdir (22). BIA 50kHz'de tek frekanstaki akımlar ile vücut kompozisyonunu kolaylıkla ölçüp değerlendirebilmektedir (23). Bu çalışmada BKİ ve BIA yöntemi sağlıklı vücut kompozisyonu üzerinde güçlü bir korelasyon sağladığı (Tablo II, Şekil 1 ve Şekil 2), BIA ile yapılan yağ ölçümleri ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. BIA yönteminin çocuklarda, gençlerde yetişkinlerde ve yaşlılarda etkili bir yöntem olarak vücut kompozisyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (20,24). Bel-kalça oranı klinik bilimlerinde özellikle kardiyovasküler ve metabolik risk faktörü içeren hasta çalışmalarında önemli bir yöntem olarak kullanılmaktadır (25,26). Artan bel kalça oranına sahip bireylerin risk oranının yüksekliği ve bununla BIA yöntemi ölçümünde net bir şekilde gözlemlendiği yapılan çalışmada gösterilmiştir (27). Bununla birlikte, bel-kalça oranı BIA ve VKİ değerleri ile karşılaştırıldığında (Tablo II) güçlü bir korelasyon sağlamamaktadır. Ayrıca vücut kompozisyonu, yaşlı kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda daha önce genç kadın ve erkeklerde yapılan ölçümlerle benzerlik göstermektedir (27,28). Bu çalışmada vücut dokularının elektrik akımına karşı gösterdiği direncin değişimi ile hesaplanan BIA yöntemi ile VKİ bel çevresi ölçümü ve bel/kalça oranı değerleri arasında anlamlı korelasyonlar gözlemlendi. Fakat enyüksek oranda anlamlılık VKİ ile BIA arasında gözlenmiş olup en düşük oran ise bel ve bel/kalça oranı ile BIA arasında gözlenmiştir.

Sonuç olarak düşük maliyetli kolay kullanımı olan tekniklerden BIA ve VKİ güvenle vücut kompozisyon analizi için kullanılabilecek yöntemlerdir. Fakat diğer 2 yöntem ise istatistiksel olarak kullanılabılır olmasına rağmen korelasyon düşük oranlardadır. Bu çalışmada kullanılan katılımcılar sağlıklı bireyler olduğundan bu tekniklerin hasta bireylerde uygulanması durumunda olabilecek değişimlerin ileri çalışmalar ile gösterilmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Colak R, Ozcelik O. Effects of short-period exercise training and orlistat therapy on body composition and maximal power production capacity in obese patients. *Physiol Res* 2004; 53:53-60.
- Han TS, Sattar N, Lean M. ABC of obesity: Assessment of obesity and its clinical implications. *BMJ* 2006;333:695-698.
- Vazquez G, Duval S, Jacobs JR, et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115-128.
- Sanlier N, Yabancı N, Alyakut O. An evaluation of eating disorders among a group of Turkish university students. *Appetite* 2008;51:641-645.
- Ozcelik O, Ozkan Y, Algul S, et al. Beneficial effects of training at the anaerobic threshold in addition to pharmacotherapy on weight loss, body composition, and exercise performance in women with obesity. *Patient Preference and Adherence* 2015; 9:999-1004.
- Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, et al. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2018; 33:1033-1047.
- Thomson R, Brinkworth GD, Buckley JD, et al. Good agreement between bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating changes in body composition during weight loss in overweight young women. *Clinical Nutrition* 2007; 26:771-777.
- Kaya H, Ozcelik O. Comparison of effectiveness of body mass index and bioelectric impedance analysis methods on body composition in subjects with different ages and sex. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2009; 23:1-5.
- Bosch TA, Carbuhn AF, Stanforth PR, et al. Body composition and bone mineral density of division 1 collegiate football players: A consortium of college athlete research study. *J Strength Con Res* 2019; 33:1339-1346.
- Kafri MW, Potter JF, Myint PK. Multi-frequency bioelectrical impedance analysis for assessing fat mass and fat-free mass in stroke or transient ischaemic attack patients. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:677-682.
- Kreissl A, Jorda A, Truschner K, et al. Clinically relevant body composition methods for obese pediatric patients. *Bio Med Central Pediatr* 2019; 21:19-84.
- Nyboer J. Electroreometric properties of tissues and uids. *Ann NY Acad Sci* 1970; 170:410-420.
- Jebb SA, Elia M. Techniques for the measurement of body composition: A practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 611-621.
- Chaves LO, Carraro JCC, Vidigal FC, et al. Higher waist circumference is related to lower plasma polyunsaturated fatty acids in healthy participants: Metabolic Implications. *JACN* 2019;38:342-350.
- Ozcelik O, Aslan M, Ayar A, et al. Effects of body mass index on maximal work production capacity and aerobic fitness during incremental exercise. *Physiol Res* 2004; 53:165-170.
- Ozcelik O, Dogukan A, Kaya H. Determination of the validity of bioelectric impedance analysis in body composition in haemodialysis patients. *Firat Medical Journal* 2005; 10:50-53.
- Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinology Diabetes Obes* 2017;24:310-314.
- Buksh MJ, Hegarty JE, Griffith R, et al. Relationship between BMI and adiposity among different ethnic groups in 2-year-old New Zealand children. *HPOD Study Team. Br J Nutr* 2019; 121:670-677.



19. Guida B1, Trio R, Nastasi A, et al. Body composition and cardiovascular risk factors in pretransplant hemodialysis patients. *Clinical Nutrition* 2004; 23:363-372.
20. Kaya H, Özçelik O. Tıp öğrencilerinde bir yılda vücut kompozisyonlarında meydana gelen değişimlerin belirlenmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10:164-168.
21. Lloret Linares C, Ciangura C, Bouillot JL, et al. Validity of leg-to-leg bioelectrical impedance analysis to estimate body fat in obesity. *Obesity Surgery* 2011;21:917-923.
22. Boneva-Asiova Z1, Boyanov MA. Body composition analysis by leg-to-leg bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry in non-obese and obese individuals. *Diabetes Obesity Metabolism* 2008; 10:1012-1018.
23. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, et al. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition* 2001; 17:248-253.
24. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, et al. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *AmJ Clin Nutr* 1996; 436-448.
25. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1257-1261.
26. Kocovski L, Lee JD, Parpia S, et al. Association of waist-hip ratio to sudden cardiac death and severe coronary atherosclerosis in medicolegal autopsies. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 2017;38:226-228.
27. Price GM, Uauy R, Breeze E, et al. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *AJCN* 2006; 84:449-460.
28. Mikkola TM, Salonen MK, Kajantie E, et al. Associations of fat and lean body mass with circulating amino acids in older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2019; 16: 126.



**\*OVER KANSERİ HÜCRELERİNDE PRİMA-1<sup>Met</sup> TEDAVİSİNE YANIT OLARAK DEĞİŞEN miRNA EKSPRESYON ANALİZİ**  
**ANALYSIS OF DIFFERENTIAL miRNA EXPRESSION IN RESPONSE TO PRİMA-1<sup>Met</sup> THERAPY IN OVARIAN CANCER CELLS**

**Nilüfer Gülmen İMİR<sup>1,2,\*</sup>, Esra AYDEMİR<sup>3</sup>, Ece ŞİMŞEK<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Biyoloji AD, Antalya,

<sup>2</sup> Akdeniz Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji AD, Antalya,

<sup>3</sup> Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Antalya,

<sup>4</sup> Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya,

**ÖZ**

Tümör hücrelerinde p53 fonksiyonunun restorasyonu, over kanseri tedavisinde çekici bir strateji olacağı düşünülmektedir, çünkü p53 mutasyonlarının over kanserlerinde görülme sıklığı %50-60 arasındadır. Küçük molekül Prima-1<sup>Met</sup>'in, p53'ün tümör baskılama fonksiyonunu geri kazandırdığı ve insan tümör hücrelerinde hücre büyümesini inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir. MikroRNA'lar hem transkripsiyonel hem de translasyonel seviyelerde gen ekspresyonunu düzenler ve hücre proliferasyonu, farklılaşma ve hematopoez gibi çok çeşitli fizyolojik ve biyolojik süreçlerde etki yapar. Epitelyalover kanserinde yapılan çok sayıda miRNA profillemesi çalışmalarında, kemoterapi direnci ve hastalık progresyonu ile ilişkili miRNA'lar tanımlanmıştır, fakat, Prima-1<sup>Met</sup>'e yanıt olarak miRNA'ların tutulumu hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmada, apoptotik etkisi olduğu bilinen Prima-1<sup>Met</sup> ile muamele edilmiş over kanseri hücre hatlarında, bu ilaca yanıt olarak ekspresyonu değişen miRNA'ların belirlenmesini hedeflendi ve bunun için ilaç verilen hücre hatlarında hem kanser hem de apoptosis yollarını hedefleyen miRNA'ların ekspresyonları miScript PCR array ile belirlenip analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, her iki hücre hattında da hem over kanseri hem de apoptosisle ilişkili olarak Prima-1<sup>Met</sup> uygulamasıyla ekspresyonu artan miRNA'lar; miRNA-1, miRNA-134, miRNA-141, miRNA-143, miRNA-145, miRNA-204, miRNA-205, miRNA-214, miRNA-29a ve miRNA-29c olarak belirlenmiştir. Ekspresyonu azalan miRNA'lar ise miRNA-21, miRNA-221 ve miRNA-222 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma Prima-1<sup>Met</sup> indüklü apoptosisin moleküler mekanizmasının aydınlatılması için bir temel oluşturmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Prima-1<sup>Met</sup>, miRNA, PCR-array, over kanseri, ekspresyon.

\*Çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından FBA-2017-2656 nolu proje ile desteklenmiştir.

Makale Geliş Tarihi : 22.03.2019

Makale Kabul Tarihi: 13.03.2020

**ABSTRACT**

Restoration of p53 function in tumor cells will be an attractive strategy for ovarian cancer therapy since p53 mutations are found in more than 50 % of ovarian cancers. The small molecule Prima-1<sup>Met</sup> has been shown to restore tumor suppression function of p53, inhibit cell growth and induce apoptosis in human tumor cells. MicroRNAs (miRNAs) regulate gene expression at both transcriptional and translational levels as well as acting in a wide variety of physiological and biological processes. Numerous miRNAs associated with chemotherapy resistance and disease progression have been described in a large number of miRNA profiling studies in epithelial ovarian cancer, but little is known about the involvement of miRNAs in response to Prima-1<sup>Met</sup>. We aimed to determine the expression of miRNAs in response to Prima-1<sup>Met</sup> treatment, which is known to have apoptotic effects in ovarian cancer cell lines. The expressions of miRNAs targeting both cancer and apoptosis pathways in drug-delivered cell lines were determined and analyzed by miScript PCR array. As a result of the assay, the expression of miRNA-1, miRNA-134, miRNA-141, miRNA-143, miRNA-145, miRNA-204, miRNA-205, miRNA-214, miRNA-29a and miRNA-29c increased in response to Prima-1<sup>Met</sup> in both cell lines, while the expression of miRNA-21, miRNA-221 and miRNA-222 was reduced. In conclusion, this study provides a basis for elucidating the molecular mechanism of Prima-1<sup>Met</sup>-induced apoptosis.

**Keywords:** Prima-1<sup>Met</sup>, miRNA, PCR-array, ovarian cancer, expression.

**Corresponding Author:** Dr. Öğr. Üyesi Nilüfer Gülmen İMİR, Akdeniz Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Biyoloji AD, Antalya  
Telefon : 0 242 310 6935  
Fax : 0 242 226 1953  
ORCID ID: 0000-0002-5508-8666, ngimir@akdeniz.edu.tr  
ORCID ID: 0000-0002-5206-7333esra@akdeniz.edu.tr  
ORCID ID: 0000-0002-7642-6601 ecesimsek@akdeniz.edu.tr

## GİRİŞ

Her yıl, dünya üzerinde 100.000'den fazla kadın over kanseri nedeniyle ölmektedir (1). Epitelyalover kanseri (EOC) tüm over malignitelerinin büyük bir çoğunluğunu oluşturur ve kadınlardaki jinekolojik maligniteler arasında en ölümcül olanıdır. Tümör baskılayıcı p53, özellikle hücre döngüsü düzenlemesi, apoptoz ve genomikstabilite ile ilgili çoklu genlerin transkripsiyonunu aktive ederek hücre büyümesine aracılık eder (2-4). P53 ayrıca antikanser tedavileri dahil olmak üzere çeşitli stres sinyallerine karşı cevaptan sorumludur (3). P53 tümör baskılayıcı genin mutasyonu, insan kanserlerinde en sık bildirilen genetik kusurdur ve over tümörlerinin yaklaşık %50'sinden fazlasında gözlenir (5-8). Sonuç olarak, mutant p53 proteinleri, tümörün baskılanmasına aracılık eden hedef genlere bağlanamaz ve bunları harekete geçiremez. Son yıllarda, p53'ün kanseri tedavi etmek için bir hedef olarak kullanılması için çeşitli girişimler yapılmıştır ve mutant p53'ün onkojenik özelliklerini tersine çevirebildikleri iddiasıyla çeşitli moleküller tanımlanmıştır (9). Bunlardan en yaygın olarak araştırılan Prima-1 (2,2-bis (hidroksimetil) -1-azabisisiklo (2,2,2) oktan-3-on) ve metillenmiş türevi olan Prima-1<sup>Met</sup>'dir (10). Prima-1<sup>Met</sup>'in farklı p53 mutasyonlarını içeren malignan hücre kültürlerinde ve bazı ksenograft hayvan tümörlerinde hücreyi büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (11-18).

Mikro RNA'lar (miRNA'lar), yaklaşık 22 bp boyutunda, kısa kodlamayan ve yüksek oranda korunmuş RNA'ların bir sınıfıdır (19). MiRNA'lar hem transkripsiyonel hem de translasyonel seviyelerde gen ekspresyonunu düzenler ve hücre proliferasyonu, farklılaşma ve hematopoiez gibi çok çeşitli fizyolojik ve biyolojik süreçlerde etki yapar (20). Son zamanlardaki çalışmalardan elde edilen kanıtlar, miRNA'ların, onkogenler veya tümör süpresör genler olarak işlev görerek tümör patogenezinde kritik bir rol oynadığına (21), ayrıca miRNA'ların, tümör gelişiminde yer alan sinyal yollarını ve kritik genlerin ekspresyonunu modüle edebilmesiyle tümör fenotipinin regülatörleri olduğuna işaret etmektedir (22,23). Epitelyalover kanserinde yapılan çok sayıda miRNA profillemesi çalışmalarında, kemoterapi direnci ve hastalık progresyonu ile ilişkili miRNA'lar tanımlanmıştır (24-29). Yapılan başka bir çalışmada ise miR-138'in, over kanseri hücrelerinde SOX4 ve HIF-1a genlerini hedefleyerek invazyon ve metastazı baskıladıgı gösterilmiştir (30). Bununla birlikte, refraktör hematolojik malignansiler de ve prostat kanserinde ilk insan klinik çalışmasında test edilen küçük molekül ağırlıklı antitümör ajan olan Prima-1<sup>Met</sup>'e yanıt olarak miRNA'ların tutulumu hakkında çok az şey bilinmektedir (31). Bu çalışmada, Prima-1<sup>Met</sup> ile muamele edilmiş p53 yabanıl tip ve mutant formlarını içeren over kanseri hücre hatlarında, bu ilaca yanıt olarak ekspresyonu değişen miRNA'ların belirlenmesini hedefledik. Prima-1<sup>Met</sup>'in antikanser etkisini apoptotik yollar üzerinden göstermesi nedeniyle, özellikle over kanseri ve apoptosis yollarını hedefleyen miScriptmiRNA PCR array panelleri seçilerek Prima-1<sup>Met</sup> uygulamasının bu yollarda hangi miRNA'ların ekspresyonlarını değiştirdiği analiz edildi. Her iki yolak için seçilen miScriptmiRNA PCR array panellerinde toplam 168 (Tablo I) adet miRNA'nın ekspresyonları değerlendirildi.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hücre Kültürü Koşulları ve İlaç uygulama

Bu çalışmada, amacımıza yönelik olarak, p53 mutant Caov-3 ve (ATCC, HTB-75) ve p53 yabanıl tip A2780 (Sigma, 93112519) olmak üzere iki farklı over kanseri hücre hattı seçilmiştir. Hücreler %10 fetalbovin serum (FBS), 100 µg/ml streptomisin ve 100 U/ml penisilin içeren DMEM(Gibco) besiyeri içinde 37°C ve %5 CO<sub>2</sub>'li inkübatör de kültüre edilmiştir. Hücreler belirli zaman aralıklarında tripsinize edilerek stokları oluşturulmuş ve deneylerde kullanılmak üzere -80°C'de saklanmıştır. Prima-1<sup>Met</sup> (SantaCruz), UltraPure su (Sigma) içinde sulandırılarak 50µM konsantrasyonluk stok solüsyonu hazırlanıp -20°C'de saklanmıştır.

Hücreler 60mm'lik petrilere 1x10<sup>6</sup> hücre/petri olacak şekilde ekildikten 24 saat sonra Prima-1<sup>Met</sup>p53 yabanıl tip A2780 hücrelerine 20 µM ve p53 mutant Caov-3 hücrelerine ise 40 µM dozlarında uygulanmış ve 8 saat 37°C ve %5 CO<sub>2</sub>'li inkübatör de inkübe edilmiştir (32).

### miRNA PCR Array Analizi

Prima-1<sup>Met</sup> uygulanmış ve uygulanmamış A2780 ve Caov-3 hücrelerinden miRNA Easy kiti (Qiagen, 217004) kullanılarak RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen RNA'ların miktar tayini Nanodrop özelliği olan ELISA okuyucuda (Thermo Fisher Scientific) spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Ardından, miScript II RT kit (Qiagen, 218160) protokolüne göre revers transkriptaz yöntemiyle cDNA elde edilmiştir. Örnekler PCR reaksiyonunda kullanılmak üzere -20°C dondurucuda saklanmıştır. Array PCR için -20°C dondurucuda saklanan cDNA örnekleri ve reaksiyonda kullanılacak tüm bileşenler oda ısısına getirildikten sonra PCR reaksiyonu hazırlanmıştır. Hazırlanan bu karışım 96 kuyucuklu PCR array plaklarına her bir kuyucukta 25 µl olacak şekilde dağıtılmıştır. Ardından Applied Step-One Realtime PCR cihazında, başlangıçta 1 döngü (95°C'de 15 dk) ve sonrasında 40 döngüden (denatürasyon için 94°C'de 15 sn, annealing için 55°C'de 30 sn ve zincir uzama için 70°C'de 30 sn) oluşan programda yürütülmüştür (33). Her bir reaksiyon üç kez tekrarlanmıştır.

### Verilerin Analizi

Döngü eşiği (Ct), floresan sinyalin gerçek zamanlı PCR'de eşiği geçmesi için gereken devir sayısı olarak tanımlandı. Ct değerleri 35'den büyük olanlar, testin tespit seviyesinin altında kabul edildi. PCR sonucunda elde edilen Ct değerleri, Qiagen SA Biosciences tarafından sağlanan miScript miRNA PCR Array web tabanlı yazılım aracı kullanılarak analiz edildi. Çalışma grupları arasında her miRNA için nispi ekspresyon seviyelerinin kat değişiklikleri, 2<sup>(-ΔΔ Ct)</sup> metodu (34) ile analiz edildi ve referans grubuna göre kat değişikliği olarak sunuldu. Elde edilen tüm veriler ortalama ± SD değerleri halinde kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Graph Pad Instat 3 istatistik programında Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildikten sonra kontrol grubu ile deney grubu arasındaki farklılık, Student's t-testi ile belirlendi. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

A2780 ve Caov-3 hücrelerinin Prima-1<sup>Met</sup> ile 8 saat muamelesi sonucunda Over Kanseri ile ilişkili miRNA PCR

Tablo I. Çalışmada analizi yapılan miRNA'lar ve ilişkili olduğu paneller

miRNA	İlgili Panel	miRNA	İlgili Panel	miRNA	İlgili Panel	miRNA	İlgili Panel
let-7a	Ortak	miR-154	Over kanseri	miR-214	Ortak	miR-373	Over kanseri
let-7b	Over kanseri	miR-155	Over kanseri	miR-218	Apoptosis	miR-375	Over kanseri
let-7c	Ortak	miR-15a	Ortak	miR-22	Over kanseri	miR-376a	Over kanseri
let-7d	Over kanseri	miR-15b	Apoptosis	miR-221	Ortak	miR-377	Over kanseri
let-7e	Apoptosis	miR-16	Over kanseri	miR-222	Ortak	miR-378a	Apoptosis
let-7g	Apoptosis	miR-17	Apoptosis	miR-223	Over kanseri	miR-379	Over kanseri
let-7i	Over kanseri	miR-181a	Apoptosis	miR-224	Over kanseri	miR-409	Apoptosis
miR-1	Ortak	miR-181b	Apoptosis	miR-22	Over kanseri	miR-410	Over kanseri
miR-10b	Over kanseri	miR-181c	Apoptosis	miR-23a	Apoptosis	miR-424	Over kanseri
miR-100	Over kanseri	miR-181d	Apoptosis	miR-24	Apoptosis	miR-429	Over kanseri
miR-101	Ortak	miR-182	Over kanseri	miR-25	Apoptosis	miR-432	Over kanseri
miR-103a	Over kanseri	miR-183	Apoptosis	miR-26a	Ortak	miR-449a	Apoptosis
miR-105	Over kanseri	miR-185	Apoptosis	miR-26b	Apoptosis	miR-451a	Apoptosis
miR-106b	Ortak	miR-186	Apoptosis	miR-27a	Ortak	miR-487b	Over kanseri
miR-122	Apoptosis	miR-192	Apoptosis	miR-29a	Ortak	miR-491	Apoptosis
miR-125a	Apoptosis	miR-193a	Apoptosis	miR-29b	Apoptosis	miR-492	Over kanseri
miR-125b	Ortak	miR-193b	Apoptosis	miR-29c	Ortak	miR-493	Over kanseri
miR-126	Over kanseri	miR-194	Apoptosis	miR-302b	Over kanseri	miR-497	Apoptosis
miR-128	Apoptosis	miR-195	Ortak	miR-30a	Ortak	miR-507	Over kanseri
miR-1285	Apoptosis	miR-199a	Over kanseri	miR-30b	Apoptosis	miR-512	Apoptosis
miR-133a	Ortak	miR-200a	Over kanseri	miR-30c	Apoptosis	miR-514a	Over kanseri
miR-133b	Apoptosis	miR-200b	Over kanseri	miR-30d	Apoptosis	miR-519d	Over kanseri
miR-134	Ortak	miR-200c	Ortak	miR-30e	Ortak	miR-519e	Over kanseri
miR-137	Over kanseri	miR-203a	Ortak	miR-31	Apoptosis	miR-520e	Over kanseri
miR-140	Over kanseri	miR-204	Ortak	miR-32	Apoptosis	miR-542	Apoptosis
miR-141	Ortak	miR-205	Ortak	miR-325	Over kanseri	miR-637	Over kanseri
miR-143	Ortak	miR-206	Ortak	miR-335	Over kanseri	miR-7	Apoptosis
miR-144	Apoptosis	miR-20a	Apoptosis	miR-338	Apoptosis	miR-708	Apoptosis
miR-145	Ortak	miR-200a	Over kanseri	miR-346	Over kanseri	miR-9	Ortak
miR-146a	Apoptosis	miR-21	Ortak	miR-34a	Apoptosis	miR-92a	Apoptosis
miR-147a	Over kanseri	miR-210	Apoptosis	miR-34b	Over kanseri	miR-93	Over kanseri
miR-149	Apoptosis	miR-211	Over kanseri	miR-34c	Apoptosis	miR-98	Apoptosis
miR-152	Over kanseri	miR-212	Apoptosis	miR-365a	Ortak	miR-99a	Over kanseri
miR-153	Apoptosis	miR-154	Over kanseri	miR-370	Over kanseri		



array analizine göre ekspresyonu değişen 15 adet miRNA tespit edildi. Bu 15 miRNA'nın Prima-1<sup>Met</sup> uygulanmış hücrelerdeki, kontrole göre (Prima-1<sup>Met</sup> uygulanmamış) değişen ekspresyonlarındaki kat değişiklikleri Tablo II ve Tablo IV'de verildi.

hücre hattı ve her iki PCR array sonuçları birlikte ele alındığında bu miRNA'lardan sadece miR-141'in artışı istatistiksel olarak önemli değildir ( $p>0.05$ ). Söz konusu diğer miRNA'lar hem her iki hücrede, hem de her iki PCR array sonucunda Prima-1<sup>Met</sup> uygulamasıyla istatis-

**Tablo II.**A2780 ve Caov-3 hücrelerinde Prima-1-met tedavisine yanıt olarak ekspresyonları artan over kanseri ile ilişkili miRNA'lar

miRNA	A2780 (Ort±SD)	P değeri	Caov-3 (Ort±SD)	P değeri
miRNA-1	4,37±0,73	<0,0001	4,28±0,83	<0,0001
miRNA-134	4,39±0,77	<0,0001	4,32±1,12	0,0001
miRNA-141	3,72±0,90	<0,0001	3,82±0,88	<0,0001
miRNA-143	3,81±0,73	<0,0001	3,75±0,66	<0,0001
miRNA-145	3,60±0,89	<0,0001	3,61±0,71	<0,0001
miRNA-204	6,37±1,50	<0,0001	6,23±0,83	<0,0001
miRNA-205	5,99±0,75	<0,0001	6,06±0,72	<0,0001
miRNA-214	7,50±0,83	<0,0001	7,46±1,85	<0,0001
miRNA-29a	15,42±3,46	<0,0001	14,86±3,94	<0,0001
miRNA-29c	8,21±1,65	<0,0001	8,31±2,05	0,0001

**Tablo IV:**A2780 ve Caov-3 hücrelerinde Prima-1-met tedavisine yanıt olarak ekspresyonları azalan over kanseri ile ilişkili miRNA'lar

miRNA	A2780 (Ort±SD)	P değeri	Caov-3 (Ort±SD)	P değeri
miRNA-21	1,78±0,67	0,0015	1,84±0,90	<0,0001
miRNA-221	0,38±0,09	<0,0001	0,28±0,13	0,0003
miRNA-222	0,96±0,13	<0,0001	0,85±0,28	<0,0001
miRNA-93	1,67±0,19	<0,0001	1,61±0,27	<0,0001
miRNA-99	1,93±0,15	<0,0001	1,87±0,77	<0,0001

A2780 ve Caov-3 hücrelerinin Prima-1<sup>Met</sup> ile sekiz saat muamelesi sonucunda Apoptosis ile ilişkili miRNA PCR array analizine göre ekspresyonu değişen 19 adet miRNA tespit edildi. Bu 19miRNA'nınPrima-1<sup>Met</sup> uygulanmış A2780 hücrelerindeki kontrole göre (Prima-1<sup>Met</sup> uygulanmamış) değişen ekspresyonlarındaki kat değişiklikleri Tablo III ve Tablo V'de verildi.

## TARTIŞMA

Mutant p53'ün kanser hücrelerinde işlevini eski haline getirmek için çeşitli stratejiler tasarlanmıştır (35). Bunlar arasında, mutant p53'ün onkogenik özelliklerini tersine çevirebildikleri iddiasıyla çeşitli küçük moleküllerin tanımlanması önemli yer teşkil etmektedir (36-38). Prima-1<sup>Met</sup>, yabanıl tip fonksiyonunu mutantp53'e geri kazandırdığı bildirilen düşük moleküler ağırlıklı bir bileşiktir (38). Bu çalışmada, ilk kez, Prima-1<sup>Met</sup> ile muamele edilmiş p53 yabanıl tip ve mutant formlarını içeren over kanseri hücre hatlarında, bu moleküle yanıt olarak ekspresyonu değişen over kanseri ve apoptosisle ilişkili miRNA'ları belirledik.

Yapılan PCR array deneyleri sonucunda, her iki hücre hattında da hem over kanseri hem de apoptosisle ilişkili olarak Prima-1<sup>Met</sup> uygulamasıyla ekspresyonu artan miRNA'lar; miRNA-1, miRNA-134, miRNA-141, miRNA-143, miRNA-145, miRNA-204, miRNA-205, miRNA-214, miRNA-29a ve miRNA-29c olarak belirlenmiştir. Her iki

tiksel olarak önemli derecede artmıştır ( $p<0.05$ ). Yine array analizleri sonucunda, her iki hücre hattında da hem over kanseri hem de apoptosisle ilişkili olarak Prima-1<sup>Met</sup> uygulamasıyla ekspresyonu azalan miRNA'lar ise miRNA-21, miRNA-221 ve miRNA-222 olarak tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

MikroRNA'lar, mRNA translasyonunu baskılayarak ve mRNA stabilitesini azaltarak gen ekspresyonunu düzenleyen 18-25 nükleotit uzunlukta, kodlayıcı olmayan RNA molekülleridir (39-41). İnsan kanserlerinde yapılan sayısız araştırma, miRNA'ların ekspresyonunun düzensiz olduğunu göstermiştir ve bu miRNA'lar, düzenleyici moleküller olarak, tümör hücrelerinin farklılaşma, proliferasyon ve apoptoz da dahil olmak üzere doğal biyolojik süreçlerde önemli rol oynamaktadır (42,43). Birçok miRNA, birçok tümörde azaltılmış durumdadır ve tümör baskılayıcı genler olarak işlev görmektedir (44) ve bu tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunun artırılması kanser tedavileri arasında önemli bir yer teşkil etmeye başlamıştır. Bu çalışmada, over kanseri hücrelerinin Prima-1<sup>Met</sup>ile muamele edilmesi sonucunda ekspresyonu artan miRNA'lar tümör baskılayıcı miRNA'lar arasında yer almaktadır. Örneğin miRNA-1, insan kanserlerinde en tutarlı olarak aşağı regüle edilmiş miRNA'lardan biridir. Ayrıca, miRNA-1 ekspresyonunun metastatik hastalıkta azaldığı gösterilmiştir ve tümör nüksünün aday bir göstergesidir.

Tablo III:A2780 ve Caov-3 hücrelerinde Prima-1-met tedavisine yanıt olarak ekspresyonları artan apoptos ile ilişkili miRNA'lar

miRNA	A2780 (Ort±SD)	P değeri	Caov-3 (Ort±SD)	P değeri
miRNA-1	3,91±1,32	0,0006	3,53±1,03	0,0004
miRNA-134	4,21±1,10	0,0001	3,95±0,43	<0,0001
miRNA-141	3,51±1,31	0,0009	3,72±0,88	<0,0001
miRNA-143	3,68±1,13	0,0002	3,59±1,00	0,0002
miRNA-145	3,72±0,96	<0,0001	3,62±0,78	<0,0001
miRNA-204	5,54±1,46	0,0162	6,18±0,90	<0,0001
miRNA-205	5,52±1,74	0,0002	5,14±1,10	<0,0001
miRNA-214	6,85±2,08	0,0001	6,50±0,86	<0,0001
miRNA-29a	12,48±2,32	<0,0001	11,52±1,93	<0,0001
miRNA-29b	5,42±1,17	<0,0001	4,46±1,51	0,0002
miRNA-29c	7,03±1,89	0,0002	6,18±1,06	<0,0001
miRNA-34a	2,17±0,76	0,0125	1,96±0,62	0,0001
miRNA-34c	2,25±0,95	0,0401	2,16±0,44	0,0008

Tablo V:A2780 ve Caov-3 hücrelerinde Prima-1-met tedavisine yanıt olarak ekspresyonları azalan apoptos ile ilişkili miRNA'lar

miRNA	A2780 (Ort±SD)	P değeri	Caov-3 (Ort±SD)	P değeri
miRNA-17			0,66±0,34	<0,0001
miRNA-21	1,47±0,63	<0,0001	1,22±0,77	0,0012
miRNA-221	0,41±0,35	<0,0001	0,52±0,27	0,0002
miRNA-222	0,90±0,57	0,0021	0,69±0,32	0,0002
miRNA-23a	0,38±0,28	0,0004	0,27±0,18	<0,0001
miRNA-92	1,69±0,54	0,0003	1,09±0,37	<0,0001

MiRNA-1'in, Met, HDAC4, PIM1 ve Slugdahlil olmak üzere onkogenlerin ve / veya transkripsiyonel faktörlerin aşağı regülasyonu yoluyla kanser hücresi büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (45,46). Dolayısıyla Prima-1<sup>Met</sup> muamelesi ile miRNA-1'in ekspresyonunun artmış olması, over kanseri hücrelerinde Prima-1<sup>Met</sup> tedavisinin miRNA-1 aracılı büyüme inhibisyonuna sebep olabileceğine ışık tutan bir sonuçtur.

Prima-1<sup>Met</sup> muamelesi ile ekspresyonu anlamlı bir şekilde artan bir diğer miRNA, miRNA-134'tür. Over kanseri hücreleriyle yapılan bir miRNA-profilleme çalışmasında, miRNA-134'ün ekspresyonu oldukça düşük seviyelerde bulunmuştur, fakat bu miRNA'nın nekropik olarak aşırı ekspresyonu sağlandığında over kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve invazyonunu azalttığı görülmüştür (47). Bu çalışma sonucu da, Prima-1<sup>Met</sup> in over kanseri hücrelerinde miRNA-134'ün ekspresyonunu artırarak benzer etkilere sahip olabileceğine dair ön bilgi sunmaktadır.

MiRNA-29a, yaptığımız miRNA-PCR-array analizleri sonucunda, Prima-1<sup>Met</sup> uygulamasıyla ekspresyonu en çok artan miRNA olarak bulunmuştur. Literatürde de çeşitli kanserlerde miRNA-29'un tümör baskılayıcı rolü olduğu gösterilmiştir (48,49). Ayrıca, Saha vd. (2016), miRNA-29a'nın myelomahücrelerinde Prima-1<sup>Met</sup> ile indüklenerek tümör baskılayıcı aktivite gösterdiğini

rapor etmişlerdir (33).

Tümörlerde ekspresyonu artmış olan miRNA'laronkogen olarak kabul edilebilir. "Oncomirs" olarak adlandırılan bu onkogen miRNA'lar genellikle hücre farklılaşmasını veya apoptozu kontrol eden tümör baskılayıcı gen ve/veya genleri inhibe ederek tümör gelişimini teşvik eder. Farklı kanserlerde belirgin olarak aşırı eksprese edilen birçok miRNA geninin olduğu bulunmuştur. Bunların hepsi onkogenler olarak işlev görür, ancak, sadece birkaçı iyi karakterize edilmiştir (21). Oncomir'ler arasında yer alan miRNA-221 ve miRNA-222, kontrol hücrelerinde ekspresyonu fazla iken Prima-1<sup>Met</sup> ile muamele edilmiş hücrelerde ekspresyonu anlamlı bir şekilde azalmıştır (p<0.05). Bu sonuçlarımız literatürü desteklemektedir.

Sonuç olarak, gerçek zamanlı PCR kullanılarak Prima-1<sup>Met</sup> uygulanmış p53 mutant ve yabancıl tip over kanseri hücrelerinde kontrollere kıyasla ekspresyonları artan ve azalan miRNA'ları gösterdik. Bu miRNA'ların bir veya birkaçının Prima-1<sup>Met</sup> aracılı apoptosiste yer alıp almadığının daha ileri moleküler çalışmalarla belirlenmesi hedeflerimiz arasındadır.

#### KAYNAKLAR

1. Sankaranarayanan R and Ferlay J. World wideburden of gynaecological cancer: The size of

- the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 207-225.
2. Levine AJ. p53, the cellular gate keeper for growth and division. *Cell* 1997, 88:323-331.
  3. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000; 408: 307-310.
  4. El-Hizawi S, Lagowski JP, Kulesz-Martin M, et al. Induction of gene amplification as a gain-of-function phenotype of mutant p53 proteins. *Cancer Res* 2002, 62: 3264-3270.
  5. Teneriello MG, Ebina M, Linnoila RL, et al. p53 and Ki-ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res* 1993; 53:3103-3108.
  6. Mazurek R, Pujol P, Maudelonde T, et al. p53 mutations in ovarian cancer: a late event? *Oncogene* 1991; 6:1685-1690.
  7. Eccles DM, Brett L, Lessells A, et al. Over expression of the p53 protein and allelic loss at 17p13 in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 65:40-44.
  8. Kohler MF, Kerns BJ, Humphrey PA, et al. Mutation and over expression of p53 in early stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 81:643-650.
  9. Hoe KK, Verma CS, Lane DP. Drugging the p53 pathway: under standing their out etoclinical efficacy. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 217-236.
  10. Bykov VJ, Issaeva N, Shilov A, et al. Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low molecular-weight compound. *Nat Med* 2002; 8:282-288.
  11. Bykov VJ, Zache N, Stridh H, et al. PRIMA-1 MET synergizes with cisplatin to induce tumor cell apoptosis. *Oncogene* 2005; 24: 3484-3491.
  12. Bykov VJ, Issaeva N, Selivanova G, et al. Mutant p53-dependent growth suppression distinguishes PRIMA-1 from known anti cancer drugs: a statistical analysis of information in the National Cancer Institute database. *Carcinogenesis* 2002; 23: 2011-2018.
  13. Shi H, Lambert JM, Hautefeuille A, et al. In vitro and in vivo cytotoxic effects of PRIMA-1 on hepatocellular carcinoma cells expressing mutant p53 ser249. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1428-1434.
  14. Liang Y, Besch-Williford C, Hyder SM. PRIMA-1 inhibits growth of breast cancer cells by reactivating mutant p53 protein. *Int J Oncol* 2009; 35: 1015-1023.
  15. Zandi R, Selivanova G, Christensen CL, et al. Prima-1 met/APR-246 induces apoptosis and tumor growth delay in small cell lung cancer expressing mutant p53. *Clin Cancer Res* 2011, 17: 2830-2841.
  16. Zache N, Lambert JM, Wiman KG, et al. PRIMA-1 MET inhibits growth of mouse tumors carrying mutant p53. *Cell Oncol* 2008; 30: 411-418.
  17. Liang Y, Besch-Williford C, Benakanakere I, et al. Re-activation of the p53 pathway inhibits in vivo and in vitro growth of hormone-dependent human breast cancer cells. *Int J Oncol* 2007; 31: 777-784.
  18. Synnott N, Pierce A, Mullooly M, et al. Mutant p53: a therapeutic target for the treatment of triple-negative breast cancer? *J Clin Oncol* 2014; 32(5s) [suppl]; abstr 1118].
  19. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, function. *Cell* 2004; 116:281-297.
  20. Ambros V. The functions of animal micro RNAs. *Nature* 2004; 431:350-355.
  21. Zhang B, Pan X, Cobb GP, et al. Micro RNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007; 302:1-12.
  22. Yang D, Sun Y, Hu L, et al. Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer. *Cancer Cell* 2013; 23: 186-199.
  23. Kumar MS, Lu J, Mercer KL, et al. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 673-677.
  24. Mateescu B, Batista L, Cardon M, et al. miR-141 and miR-200a act on ovarian tumorigenesis by controlling oxidative stress response. *Nat Med* 2011; 17: 1627-1635.
  25. Iorio MV, Visone R, Di Leva G, et al. Micro RNA signatures in human ovarian cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 8699-8707.
  26. Nam EJ, Yoon H, Kim SW, et al. MicroRNA expression profiles in serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2690-2695.
  27. Yang N, Kaur S, Volinia S, et al. MicroRNA microarray identifies Let-7i as a novel biomarker anti-therapeutic target in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 10307-10314.
  28. Dahiya N, Morin PJ. MicroRNAs in ovarian carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 77-89.
  29. Dahiya N, Sherman-Baust CA, Wang TL, et al. MicroRNA expression and identification of putative miRNA targets in ovarian cancer. *PLoS One* 2008; 18: e2436.
  30. Yeh YM, Chuang CM, Chao KC, et al. MicroRNA-138 suppresses ovarian cancer cell invasion and metastasis by targeting SOX4 and HIF-1a. *Int J Cancer* 2013; 133: 867-878.
  31. Lehmann S, Bykov VJ, Ali D, et al. Targeting p53 in vivo: a first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3633-3639.
  32. Yoshikawa N, Kajiyama H, Nakamura K, Utsumi F, Niimi K, Mitsui H, Sekiya R, Suzuki S, Shibata K, Callen D, Kikkawa F. PRIMA-1/MET induces apoptosis through accumulation of intracellular reactive oxygen species irrespective of p53 status and chemo-sensitivity in epithelial ovarian cancer cells. *Oncol Rep* 2016; 35: 2543-2552.
  33. Saha MN, Abdi J, Yang Y, et al. MiRNA-29a as a tumor suppressor mediates Prima-1 met-induced anti-metastatic activity by targeting c-Myc. *Oncotarget* 2016; 7(6): 7149-7160.
  34. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-ΔΔCT</sup> method. *Methods* 2001; 25: 402-408.
  35. Selivanova G, Wiman KG. Reactivation of mutant p53: molecular mechanisms and the therapeutic potential. *Oncogene* 2007; 26:2243-2254.
  36. Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, et al. Restoration of p53 function leads to tumor regression in vivo. *Nature* 2007; 445:661-665.

37. Foster BA, Coffey HA, Morin MJ, et al. Pharmacological rescue of mutant p53 conformation and function. *Science* 1999; 286:2507-2510.
38. Bykov VJ, Issaeva N, Shilov A, et al. Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low-molecular-weight compound. *NatMed* 2002; 8:282-288.
39. Izaurralde E. Gene regulation. Breakers and blockers-miRNAs at work, *Science* 2015; 349: 380-382.
40. Thomson DW, Dinger ME. Endogenous micro RNA sponges: evidence and controversy. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 272-283.
41. Medina PP, Nolde M, Slack FJ. Oncomi Raddiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. *Nature* 2010; 467:86-90.
42. Nip H, Dar AA, Saini S, et al. Oncogenic microRNA-4534 regulates PTEN pathway in prostate cancer. *Oncotarget* 2016; 187(42):68371-68384.
43. Yin K, Liu M, Zhang M, et al. miR-208a-3p suppresses cell apoptosis by targeting PDCD4 in gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7(41):67321-67332.
44. Yamamoto H, Mori M. MicroRNAs as the therapeutic targets and colorectal cancer the therapeutics. *Adv Exp Med Biol* 2016; 937: 239-247.
45. Han C, Zhou Y, An Q, et al. MicroRNA-1 (miR-1) inhibits gastric cancer cell proliferation and migration by targeting MET. *Tumour Biol* 2015; 36: 6715-6723.
46. King IN, Yartseva V, Salas D, et al. The RNA-binding protein TDP-43 selectively disrupts micro RNA-1/206 incorporation in to the RNA-induced silencing complex. *J Biol Chem* 2014; 289: 14263-14271.
47. Chang C, Yongyi Huang TL, Qin W, et al. MicroRNA-134-3p is a novel potential inhibitor of human ovarian cancer stemcells by targeting RAB27A, *Gene* 2017; 605: 99-107.
48. Zhang YK, Wang H, Leng Y, et al. Over expression of microRNA-29b induces apoptosis of multiple myeloma cells through down regulating Mcl-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 414:233-239.
49. Xu L, Xu Y, Jing Z, et al. Altered expression pattern of miR29a, miR-29b and the target genes in myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2014; 3:17.





**\*HİSTOMORFOMETRİ VE MİKRO-BT ANALİZLERİNİN FARKLI YOĞUNLUKLARDAKİ KEMİKLERE YERLEŞTİRİLEN DENTAL İMPLANTLARIN KEMİK İMPLANT KONTAĞI YÜZDESİNİ BELİRLEMEDEKİ ETKİNLİĞİ  
THE EFFECT OF HISTOMORPHOMETRY AND MICRO-CT ANALYSIS ON DETERMINING THE PERCENTAGE OF BONE IMPLANT CONTACT IN DENTAL IMPLANTS PLACED ON BONES AT DIFFERENT DENSITY**

Mustafa KARAKAYA<sup>1\*</sup>, Ahmet Emin DEMİRBAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Sancaktepe Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri

**ÖZ**

**Genel Bilgi:** Kemik içi dental implant tedavisinde implantın stabilitesi ve osseointegrasyonun değerlendirilmesi, tedavisinin başarısı seviyesinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Bu parametrelerin değerlendirilmesinde ise, histomorfometrik analiz ve son dönemlerde popüler olan Mikro-BT analizi ön plana çıkan analizlerdendir.

**Amaç:**Bu çalışmada, implantların osseointegrasyonlarını değerlendirmek için kullanılan kemik-implant kontağı analizinde histomorfometrinin ve mikro-BT'nin avantajlarını, dezavantajlarını ve etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 20 adet dişi tavşan, rastgele yalancı overektomi uygulanan (Grup 1 [yalancıOVX], n:10) ve bilateral overektomi uygulanan (Grup 2 [OVX], n:10) gruplar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tavşanların sağ tibial kemiklerine birer adet implant yerleştirildi. Sakrifikasyon sonrası elde edilen verilerle, mikrotomografik inceleme ve histomorfometrik analiz ile kemik-implant kontağı değerlendirildi.

**Bulgular:** Araştırma bulgularına göre, kemik implant kontağı incelemesinde mikro-BT ve histomorfometrik analizden elde edilen veriler arasında güçlü, pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi (r=0,6; p=0,005).

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda, kemik-implant kontağı yüzdesini değerlendirmede mikro-BT ve histomorfometrik analizlerinin birlikte kullanımlarının daha etkili olacağını belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Osseointegrasyon, Osteoporoz, Micro-BT, Histomorfometri

**ABSTRACT**

**Background:** Osseointegration is important in the success of dental implants. Measurement of implant stability and osseointegration is important to evaluate the success of treatment. Here, histomorphometric and Micro-CT analysis are prominent.

**Objectives:** The aim of this study was to compare the advantages, disadvantages and efficacy of histomorphometry and micro-CT in bone-implant contact analysis used to evaluate the osseointegration of implants.

**Methods:** 20 female rabbits were randomly divided in to two groups: group 1 (shamOVX, n:10) and group 2 bilateral-ovariectomized (OVX, n:10). One implant was placed on the right tibial bones of the rabbits. Microtomographic analysis and histomorphometric analysis were performed with the data obtained after sacrifice.

**Results:**As a result of the study, a strong, positive and statistically significant correlation was found between the data obtained from micro-CT and histomorphometric analysis in bone-implant contact (r=0.6, p=0.005).

**Conclusion:**The results of this study showed that the use of micro-CT and histomorphometry together in evaluating the percentage of bone-implant contact would be more effective.

**Keywords:**Osseointegration, Low Level Laser Therapy, Osteoporosis, Micro-CT, Histomorphometry

\*Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler birimi tarafından, TDH- 2017-7860 proje kodu ile desteklenmiştir.

Makale Geliş Tarihi : 13.05.2019  
Makale Kabul Tarihi: 01.03.2020

**Corresponding Author:** Uzm. Dt. Mustafa KARAKAYA, İstanbul Sancaktepe Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Sancaktepe, İstanbul,  
e-mail: mk.karakayaa@gmail.com  
Telefon Numarası: 0216 586 36 00  
FaxNumber: +90 352438 06 57  
(Orcid NO:0000-0002-1604-4118)

## GİRİŞ

Kemik içi dental implantların uzun süre başarılı olmasında osseointegrasyon oldukça önemli bir yere sahiptir. Osseointegrasyon, kemik içi implantın kemikle direk olarak histolojik temasının görüldüğü ve implantın fonksiyonel olarak yüklenmesine izin veren klinik durumu ifade etmektedir (1).

İmplant stabilitesinin ve osseointegrasyonun değerlendirilmesi, tedavinin başarısını değerlendirebilmek için kullanılan önemli parametrelerdendir. İmplant osseointegrasyonunun durumunu değerlendirmeye yönelik analiz yöntemleri, histomorfometrik, danstiometik ve biyomekanik test analizleri olarak sıralanabilir. Kemik ve implant arasındaki osseointegrasyonu değerlendirmede sıklıkla kemik implant kontağı (KİK) tercih edilmektedir. Bu bağlamda sıklıkla geleneksel histomorfometrik analizler kullanılmaktadır (2). Geleneksel histomorfometrik analizler ile implant ve çevresindeki kemik dokudan elde edilen histolojik kesitin boyalı örneği yardımı ile kemik-implant kontağın yüzdesi hesaplanabilir. Böylece, hassas bir ölçüm yapılması sağlanır (3). Ancak geleneksel histomorfometrik analizin birçok dezavantajı bulunmaktadır. Geleneksel histomorfometri yıkıcı bir yöntemdir ve aynı örnek, çıkarma torku kuvveti ölçümü, stabilite değerlendirme gibi diğer testlerin değerlendirilmesinde kullanılamaz (2). Özellikle rejeneratif tedavilerde yeni kemik oluşumunun değerlendirilmesinde kullanılan histomorfometrik analizlerde elde edilen veriler iki boyutlu görüntüler ile sınırlı kalmaktadır. Histomorfometrik analizin diğer

önemli konularda mikro-BT'nin kullanım alanlarının olduğu bilinmektedir (5). Geçen on yıllık süreçte, Mikro-BT'nin implant ve periimplant kemik araştırmalarında kullanımı popüler hale gelmiş, periimplant kemiğin, osseointegrasyonun ve kemik implant kontağının Mikro-BT ile incelendiği birçok çalışma yapılmıştır (6-8).

Bu çalışma, implant yerleştirilmiş farklı yoğunluklardaki kemik örneklerinde kemik-implant kontağı yüzdesinin histomorfometrik ve mikro-BT analizi ile değerlendirilmesini ve birbirlerine göre avantaj ve dezavantajlarının belirlenmesini amaçlamıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için 8 aylık 20 adet Yeni Zelanda (*Oryctolagus cuniculus* L.) cinsi erişkin dişi tavşan kullanıldı. Çalışmanın başında, veteriner hekim tarafından tüm tavşanlara sağlık kontrolü yapıldı. Hayvanlara uygulanacak tüm prosedürler için Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onay alındı. Çalışma öncesinde örneklem büyüklüğünün belirlenmesi amacı ile güç analizi yapıldı ve örneklem büyüklüğü her grup için 10 olarak belirlendi.

### Deneyel Tasarım

Tüm tavşanların sağ tibia metafizlerine toplam 20 adet (4.1 x 6 mm) doku seviyesinde SLA yüzeye sahip implantın (Bilimplant®, Türkiye) yerleştirilmesi planlandı. İmplantasyondan önce yalancı overektomi ve overektomi işlemleri yapıldı ve ikinci grupta kemik kalitesini ve yoğunluğunu azaltmak için bir osteoporoz modeli oluşturuldu (Tablo I).

Tablo I: Çalışma gruplarının oluşturulması.

**N=20 Tavşan**

<b>Grup Yalancı Ovarektomi (N=10 Tavşan): Sağlıklı Grup</b>	<b>Grup Ovarektomi (N=10 Tavşan): Osteoporoz Grubu</b>
<b>Alt Gruplar:</b>	<b>Alt Gruplar:</b>
<b>Grup YalancıOVX (n=10):</b> Yalancı overektomi yapıp, sağ bacağa implant yerleştirilen grup.	<b>Grup OVX (n=10):</b> Ovarektomi yapıp, sağ bacağa implant yerleştirilen grup.

bir dezavantajı, her bir implant için sadece birkaç bölümün trimleme yöntemleri ile elde edilebilmesi ve örnek hazırlama prosedürlerinin sıklıkla yapay dokulara yol açmasıdır (4). Bunların yanında analizin tamamlanma süreci oldukça uzundur.

Günümüzde, teknolojinin ilerlemesi ve dijital uygulanabilen tekniklerin gelişmesiyle birlikte diş hekimliği başta olmak üzere, deneysel araştırmalarında mikrobilgisayarlı tomografi kullanımı giderek daha yaygın hale gelmektedir. İncelenen örneklerin çok farklı açılardan görüntülenmesi sayesinde, bilgisayar algoritmaları kullanarak taranan örneğin üç boyutlu yapısı elde edilmesi mümkündür. Görüntüleme prosedürü zararsız olduğundan, aynı numunenin iç özellikleri birçok kere incelenebilir ve taramadan sonra ilave biyolojik ve mekanik testler için elverişli durumda kalır. Elde edilen veriler, üç boyutlu veya iki boyutlu olarak kaydedilebilir ve nitel veya nicel analizler için kullanılabilir. Özellikle, yumuşak doku ve kemik dokuların görüntülenmesi, kompozit malzemelerin, metal ve alaşımlarının incelenmesi gibi

İntramusküler ketamin (Ketalar 50 mL, 50 mg/kg) ve ksilazin (Rompun 25 mL, 100 mg/kg) ile genel anestezi altında overektomi işlemi uygulandı. İşlemden 2 hafta sonra, osteoporoz oluşumunu hızlandırmak için metilprednizolon (Prednol-1 40 mg, 1 ampül) intramusküler olarak günlük 1mg/kg olacak şekilde 4 hafta boyunca uygulandı. Bu 6 haftalık sürenin sonunda, implantların yerleştirilmesi işlemine geçildi. Tüm hayvanların sağ tibial kemiklerine genel anestezi altında birer adet implant yerleştirildi. Ameliyat öncesi ve sonrası 3 gün boyunca, enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla 50 mg/kg sefazolin (Cefamezin® IM Vial, Eczacıbaşı, Türkiye) ve analjezi sağlanması amacı ile 1 mg/kg diklofenak (Diklofen®, Türkiye) intramusküler olarak uygulandı. İmplantların yerleştirilmesinden altı hafta sonra, yüksek dozlarda anestezi madde ile solunum depresyonu indüklenmesiyle tavşanların yaşamlarına son verildi. İmplantların yerleştirildiği tibial kemikler çıkarıldı. Çıkarılan örnekler, ilk olarak Mikro-BT cihazında tarandı ve ardından histolojik kesitler hazırlana-

rak histomorfometrik analiz ile kemik implant konağı değerlendirildi.

#### Mikro-Bt Analizi

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarları'na ait mikro-BT (SkyScan-1272, Bruker, Kontich, Belçika) cihazı kullanıldı. Dental implant ve kemik temas yüzeyi 2 ve 3 boyutta incelendi ve implant etrafından 2 mm kemik alanı incelemeye alındı. İmplantlar taranmadan önce, Mikro-BT cihazı, 0,5 mm alüminyum (Al) -bakır (Cu) filtre, 0,2 derece rotasyon, 5 mikron piksel boyut, 4K çözünürlük ve 360 derecelik çekim yapabilecek şekilde ayarlandı. Tüm implantlar aynı anda tarandı. Mikro-BT ile taranan numunelerden elde edilen dataların görüntüye dönüştürülmesinde NRecon v.1.6.3 yazılım programı (Bruker-mikroBT), analizinde ise CTAn v.1.12 yazılım (Bruker-mikroBT) programı kullanıldı. Görüntüler 35 kesit sertleştirme düzeltmesi, 8 halka artefakt düzeltmesi ve ayrıca minimum ve maksimum kontrast limitleri kullanılarak NRecon 1.6.3 (Bruker-mikroBT) yazılımı ile yeniden oluşturuldu ve sonuç olarak her bir örnek için ortalama 1800 enine kesit elde edildi. Tüm veri setleri bölümlenmiş ve kullanıcı tanımlı bir küresel eşik ile standartlaştırıldı. Tüm implantların görüntüsüne 115 ile 255 threshold aralığı uygulandı ve tüm kemik dokusunun görüntüsüne ise 35 ile 255 threshold aralığı uygulandı (CTAn v.1.12 yazılımı [Bruker-micro-CT, Belçika]). Mikro-BT taraması için inceleme bölgesinde implant kemik teması yüzdesi (%İ.S./T.S.) ölçümü yapıldı.

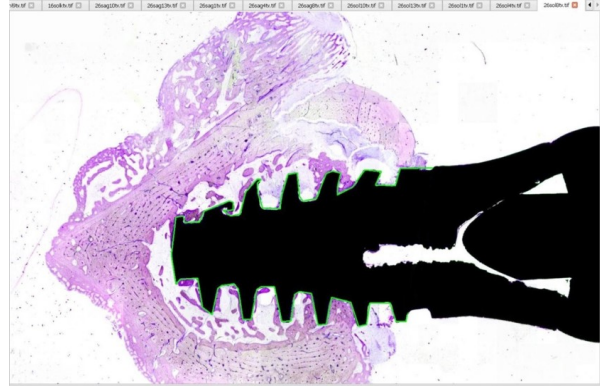
#### Histomorfometrik Analiz

Histomorfometrik kesit alma işlemleri Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. İyileşmeyi ölçmek ve 6. haftadaki kemik implant konağını belirlemek için, tüm tavşanların implant yapılan sağ tibiası çıkarılıp üzerindeki yumuşak dokular temizlendi. Alınan her örnek sakrifiye edildikten sonra -20°C derin dondurucuya konularak bekletildi. Bu işlem sonrasında tüm örnekler %10'luk formalin içeren kaplara koyuldu. Böylece örnekler kesitlerin elde edilmesi ve histoloji laboratuvarına sevk edilmesi için hazır hale getirildi. Histolojik kesitler sert doku kesme cihazında (Exact Apparatebau, Norderstedt, Germany) makro kesitler haline getirildi ve gruplandı. Daha sonra dokuların dehidratasyonu ve Technovit 7200 (Heraeus Kulzer GmbH & Co., Wehrheim, Germany) ile mikro kesitler öncesi polimerizasyonu sağlandı. 50 µm kalınlıkta hazırlanan histolojik kesitler, Toluidine Blue ile boyandı. Boyanan kesitler, ışık mikroskobu (Leica DMRB, Almanya) ile incelendi. Gruplar içindeki tüm hayvanlara ait kesitler dijital preparat tarama yazılımı (Microvisioneer, Almanya) ile dijital olarak tarandı ve kaydedildi. Elde edilen dijital kesitler preparat gösterim ve analiz programı Sedeen-Pathcore (Kanada) ile analiz edilerek incelendi. Ölçümler gerçek uzunluk birimleri ile yapıldı (mm veya µm). Sedeen Dijital Kesit programı ile tavşanda uygulama yapılan kemik ve vidanın içerdiği kesitlerde kemik-implant temas yüzdesi (KİK) ölçümleri yapıldı (Şekil I). Bunun için aşağıdaki formül uygulandı (9):

$$BIC = \frac{\text{Kemik-İmplant Temas Uzunluğu} \times 100}{\text{Tüm İmplantın Çevresel Uzunluğu}}$$

Tüm İmplantın Çevresel Uzunluğu

Her bir gruba ait sonuçlar birbiriyle istatistiksel analiz yapılarak karşılaştırıldı.



Şekil I. Histomorfometrik analiz yazılımından elde edilen ekran görüntüsü. Dentalimplantın kemik içerisindeki yüzey alanının ölçülmesi.

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Turcoca istatistiksel yazılım programı (Kayseri-Türkiye) kullanıldı. Verilerin kolerasyonunun değerlendirilmesinde Pearson's product moment testi uygulandı. Verilerin normal dağılımını test etmek için Shapiro-Wilk Normallik Testi yapıldı. Verilerin normal dağılımı üzerine iki karşılaştırmalarda Student t testi uygulandı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

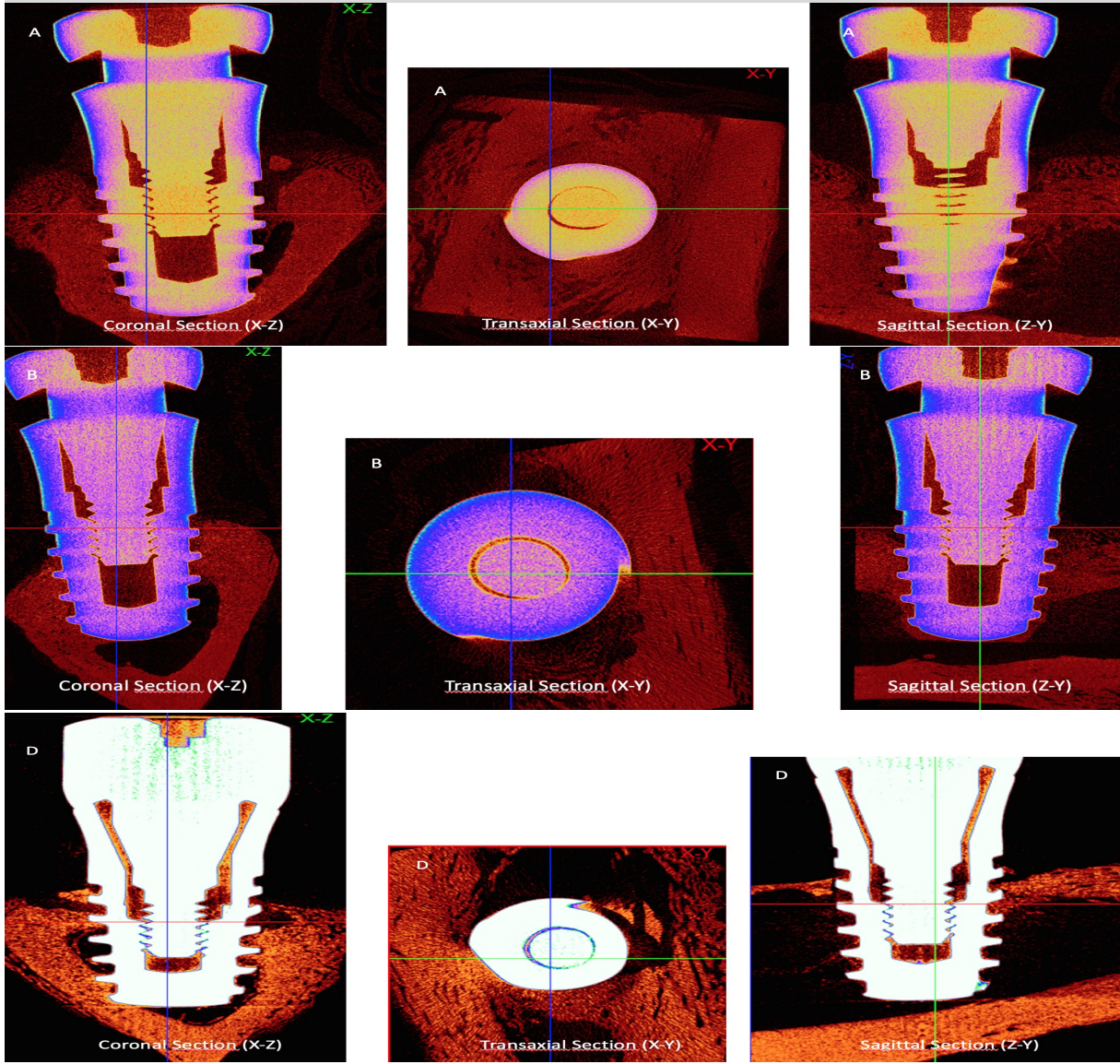
#### BULGULAR

Mikro-BT'den elde edilen yüksek çözünürlüklü 3 boyutlu ve 2 boyutlu görüntüler Şekil II ve III'te gösterilmektedir; elde edilen veriler ise Tablo II'de sunulmaktadır. Bu sonuçlar ayrıca implant osseointegrasyonunu ve implant etrafındaki kemiğin trabeküler mikro yapısını da göstermektedir. Tablo II incelendiğinde Grup yalnızca OVX'den elde edilen kemik implant kontak yüzdesinin (%İ.S./T.S.) ortalamasının ( $48,3 \pm 4,4$ ), OVX grubunun ortalamasından ( $39,4 \pm 6,3$ ) daha yüksek olduğu görülmektedir. Gruplar arası karşılaştırma ise istatistiksel olarak anlamlı seviyede ( $p = 0,002$ ) farklı bulundu. Geleneksel histomorfometrik incelemede ise kemik-implant kesitlerinden elde edilen mikroskobik veriler doğrultusunda porozite oranları gruplar arasında farklılıklar gösterdi (Şekil IV). Gruplar %KİK değeri açısından kıyaslandığında ise Yalnızca OVX grubunun ortalaması ( $52,64 \pm 10,9$ ), OVX grubunun ortalamasından  $36,3 \pm 5,6$  daha düşük olduğu belirlendi (Tablo II). Histomorfometrik analizden elde edilen KİK yüzdesinin gruplar arası karşılaştırılmasının istatistiksel analiz sonuçları ve ortalama değerleri Tablo II'te verildi. Kolerasyon analizine göre ise, kemik implant konağı incelemesinde mikro-BT'den ve Histomorfometrik Analiz'den elde edilen veriler arasında güçlü, pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir kolerasyon olduğu görüldü ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,005$ ) (Tablo III).

#### TARTIŞMA

İmplant osseointegrasyonunun durumunu değerlendirmek için histomorfometrik, danstiometik ve biyomekanik test analizleri kullanılabilir. İmplantın stabilitesi implant-kemik ara yüzeyinin mekanik





Şekil II. Mikro-BT taramalarından elde edilen koronal (X-Z), transaksiyel (X-Y) ve sagittal (Z-Y) kesitlerden görüntüler. A: Grup yalancıOVX, B:Grup OVX, D: Grup OVX

Tablo II: Gruplara göre mikro-CT'den ve histomorfometriden elde edilen %KİK ortalaması. Ortalama (Ort), standart sapma (SS) ve denek sayısı (n).

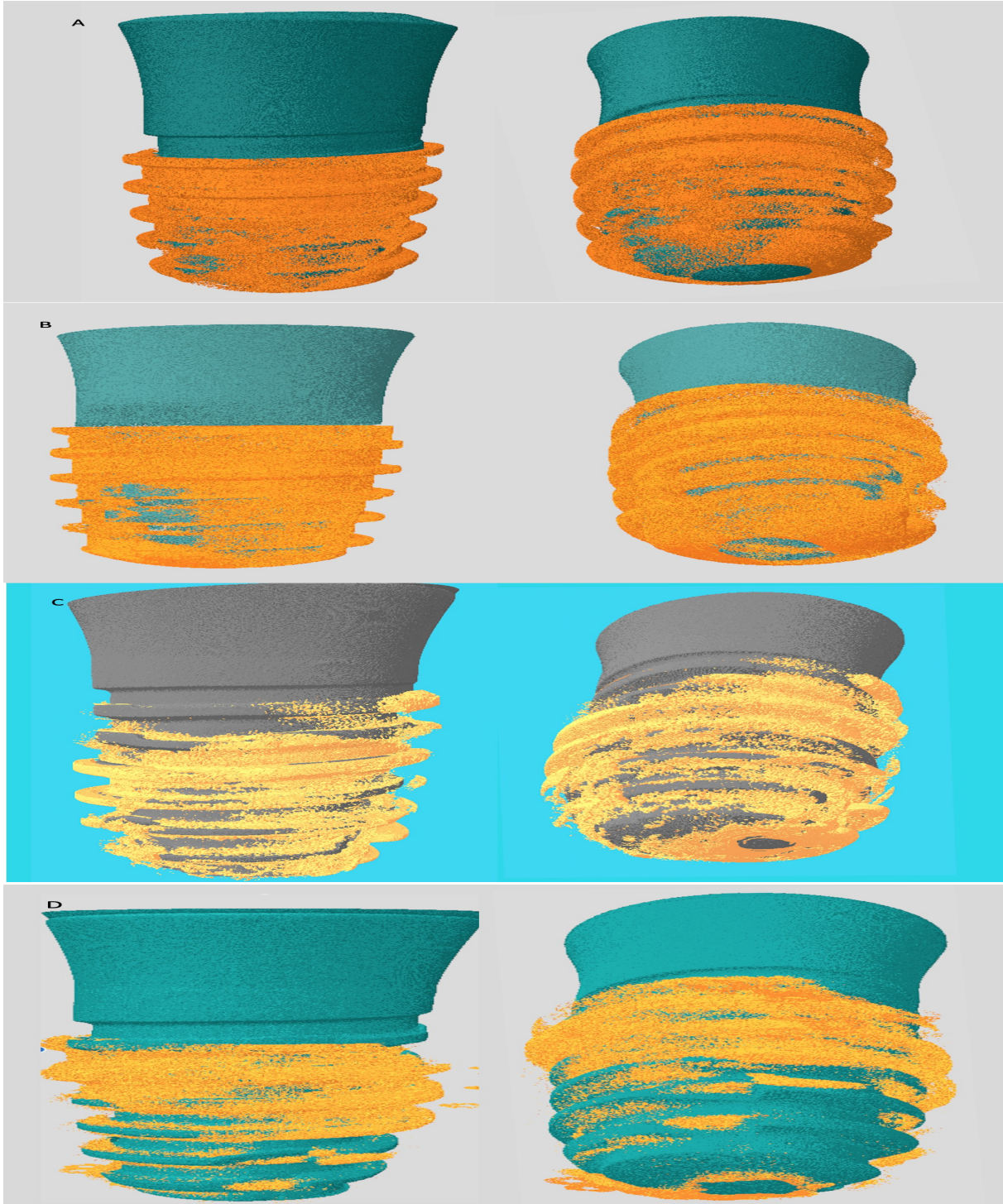
Mikro-CT	Grup Yalancı OVX Ort±SS (n)	Grup OVX Ort±SS (n)	p
Kemik İmplant Temas Yüzey Alanı (%IS/TS)	48,3 ±4,4 (10)	39,4 ± 6,3 (10)	p=0,02
Histomorfometri	Grup Yalancı OVX Ort±SS (n)	Grup OVX Ort±SS (n)	p
Kemik İmplant Temas Yüzey Alanı (%KİK)	52,64 ±10,9 (10)	36,3 ± 5,6 (10)	p<0,001



özellikleri ve implant yüzeyinin yanı sıra kemik arasındaki fiksasyonun niteliği ile belirlenmektedir (10). Bu çalışma, farklı yoğunluklardaki kemiklere yerleştirilen implantların kemik implant kontağı yüzdesini, geleneksel histomorfometrik analiz ve mikro-BT analizi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi hedeflemiştir. Bu amaçla, bir gruba overektomi ve steroid işlemi uygulanarak osteoporoz modeli oluşturulmuş ve kemik yoğunluğu azaltılmıştır. Literatürde birçok çalışmada osteopo-

roz modeli için overektomi ve steroid uygulaması yapılmıştır (11,12). Bu çalışmada da literatüre sadık kalınarak osteoporoz modeli oluşturulmuştur. Mikro-BT ve Histomorfometrik analiz sonuçlarından elde edilen veriler kemik yoğunluklarındaki farklılıkları göstermiştir (Şekil II,III,IV).

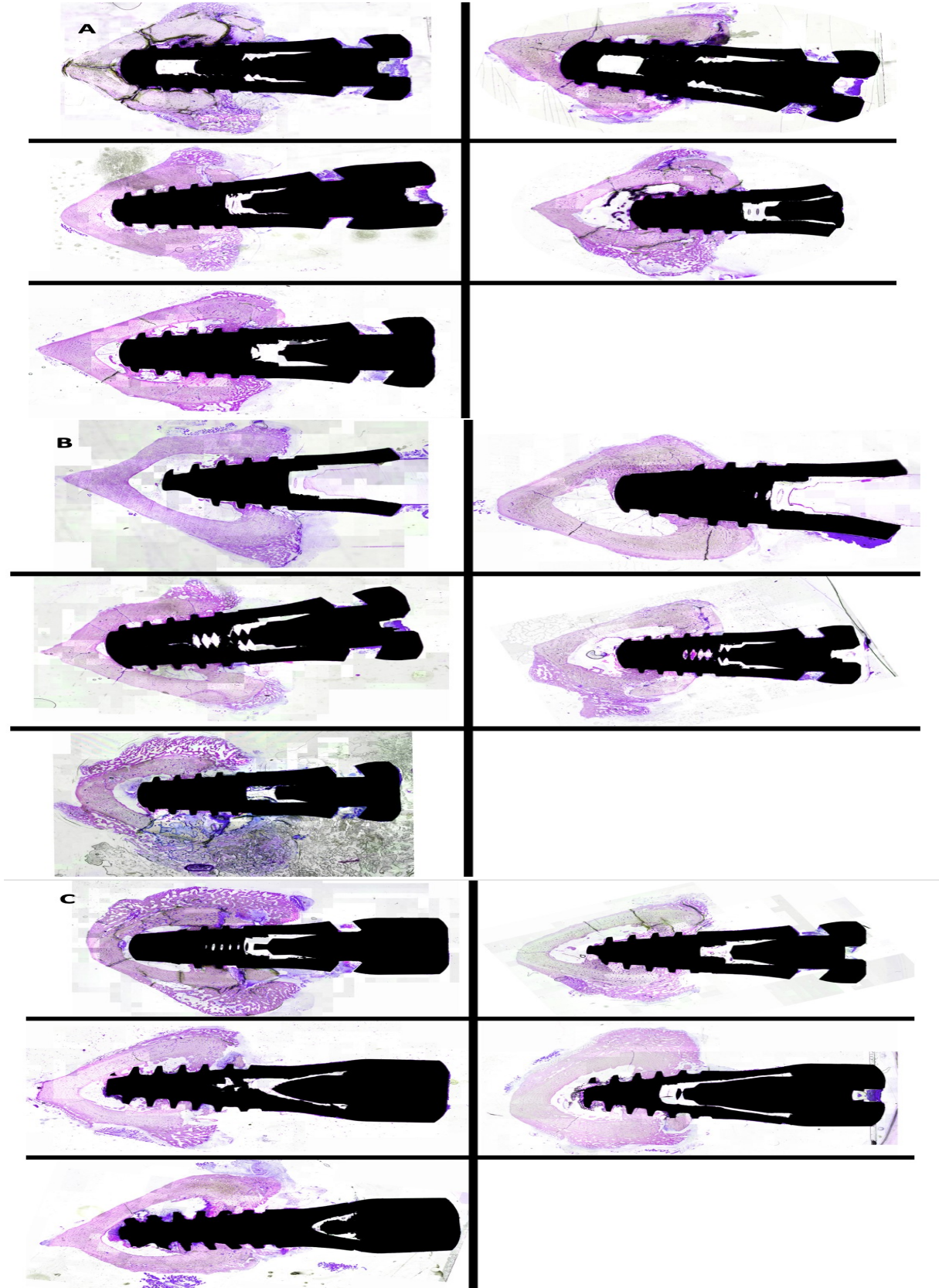
Kemik implant kontağı literatürde sıklıkla histomorfometrik analizle değerlendirilmiştir (2). Ancak histomorfometri yıkıcı bir yöntemdir ve aynı örnek,



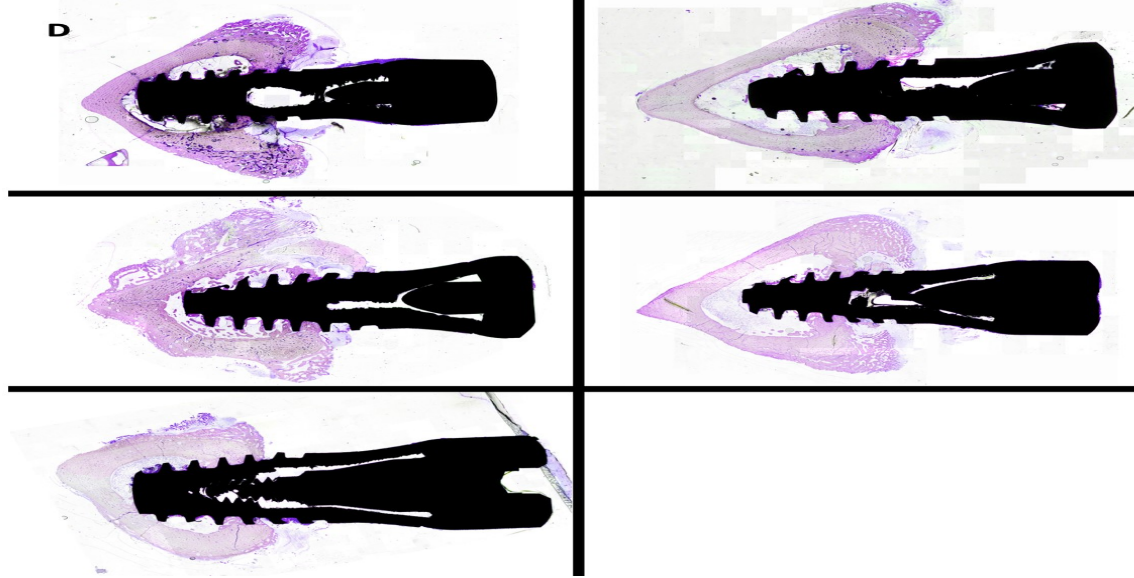
Şekil III. Mikro-BT analizinden elde edilen, peri-implant bölgesinde yeni kemik oluşumuna ait 3 boyutlu görüntüler. A,B: Grup yalancıOVX, C,D:Grup OVX.

Tablo III: Kemik-İmplant kantağı verilerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler	Korelasyon	P Değeri
%KİK (Histomorfometri): %İ.S./T.S. (Mikro-BT)	0,60	0,005







Şekil IV. Histolojik inceleme sonrası kesitlerden elde edilen mikroskopik görünüm (Toludin mavisi, 40X büyütme). A,B:Grup yalancı OVX, C,D:Grup OVX.

çıkarma torku kuvveti ölçümü, stabilite değerlendirilmesi gibi diğer testlerin değerlendirilmesinde kullanılmaz (2,10). Özellikle rejeneratif tedavilerde yeni kemik oluşumunun değerlendirilmesinde kullanılan histomorfometrik analizlerde elde edilen veriler iki boyutlu görüntüler ile sınırlı kalmaktadır (13). Histomorfometrik analiz diğer bir dezavantajı, her bir implant için sadece birkaç bölümün trimleme yöntemleri ile elde edilebilmesidir, örnek hazırlama prosedürleri sıklıkla yapay dokulara yol açmaktadır (4). Bütün bunların yanında analiz tamamlanma süresi de oldukça uzundur.

Mikro-BT, trabeküler mikroyapının değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir, ancak henüz klinik kullanımı bulunmamaktadır (14). Mikro-BT ile elde edilen 2 veya 3 boyutlu kesit görüntülerini oluşturan pikseller, mikro boyutta olduğundan bir malzemenin iç yapısını tahribatsız biçimde üç boyutta görüntülenmesine ve buna bağlı ölçümlerin yapılmasına imkan sağlamaktadır. Ayrıca mikro-BT hem canlı hem de farklı özelliklere sahip katı veya sıvı örneklerin incelenmesinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır (5). Özellikle mikro-BT'ler ile yumuşak doku ve kemik dokuların görüntülenmesi, kompozit malzemelerin, metal ve alaşımlarının incelenmesi gibi önemli konularda kullanım alanlarının olduğu bilinmektedir (5). Mikro-BT'nin implant ve periimplant kemik araştırmalarında kullanımı son on yıldır popüler olmuş ve birçok yazar implant üzerinde çalışmıştır. Periimplant kemiğin, osseo integrasyonun ve kemik implant konağının Mikro-BT ile incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır (6,7). Bu çalışmada da osseointegrasyonu değerlendirmede önemli noktalardan birisi olan kemik-implant konağının incelenmesinde hem histomorfometrik hem de Mikro-BT analizi kullanılmış olup elde edilen veriler arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Sonuç olarak elde edilen veriler arasında güçlü, pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür ( $r=0,6$ ,  $p=0,005$ ). Literatürde bahsedilen avantajlar ve elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında geleneksel

histomorfometriye ek olarak Mikro-BT'nin de kullanılması sonuçların güvenilirliğini artıracaktır.

#### SONUÇ

Kemik implant arasındaki kontak literatürde sıklıkla histomorfometrik analiz kullanılarak değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu çalışmada kemik implant konağını belirlemede mikro-BT de kullanılmıştır. Mikro-BT ve Histomorfometrik analiz sonuçları arasında güçlü, pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, mikro-BT ve histomorfometrinin, KİK yüzdesini değerlendirmede birlikte kullanımlarının daha doğru ve etkili olacağı sonucu çıkmaktadır. Mikro-BT ve geleneksel histomorfometrik analiz avantaj/dezavantajları açısından bakıldığında, histomorfometri ile sadece alınan kesit incelenebilirken, mikro-BT ile 3 boyutlu inceleme yapılabilmektedir. Her iki yönteminde birlikte kullanımı KİK yüzdesini değerlendirmede literatüre daha doğru sonuçlar verecektir. Bununla birlikte bu deneysel çalışmadan elde edilen sonuçların etkinliğini ve güvenliğini değerlendirebilmek için daha fazla deneysel çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKÇA

1. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron* 2005;36(7):630-644.
2. Park YS, Yi KY, Lee IS, Jung YC. Correlation between microtomography and histomorphometry for assessment of implant osseointegration. *Clinical Oral Implants Research* 2005;16(2):156-160.
3. Öncü E, Büyükerken EB. Dental implantlarda stabilite ölçüm yöntemleri. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*. 2015;36(3):115-120.
4. Swain MV, Xue J. State of the art of micro-CT applications in dental research. *International Journal of Oral Science* 2009;1(4):177.

5. Yakıncı ME, Onar K, Depci T, Orhan K, Turan CC. Importance of Micro-Computed Tomography (Micro-CT) in health, Science and Engineering Sciences. *Journal of Biomedical and Clinical Engineering* 2016;81:334-336.
6. Schicho K, Kastner J, Klingsberger R et al. Surface area analysis of dental implants using micro-computed tomography. *Clinical Oral Implants Research* 2007;18(4):459-464.
7. Rebaudi A, Koller B, Laib A, Trisi P. Microcomputed tomographic analysis of the peri-implant bone. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2004;24(4):316-325.
8. Kim S-H, Choi B-H, Li J, et al. Peri-implant bone reactions at delayed and immediately loaded implants: an experimental study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2008;105(2):144-148.
9. Yıldız A, Esen E, Kürkçü M, ve ark. Effect of zole-dronic acid on osseointegration of titanium implants: an experimental study in an ovariectomized rabbit model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;68(3):515-523.
10. Şahin FÜ, Topuz Ö. Diş hekimliği araştırmalarında mikrobilgisayarlı tomografi uygulamaları. *Acta Odontologica Turcica* 2014;31(2):114-120.
11. Cao T, Shirota T, Yamazaki M, et al. Bone mineral density in mandibles of ovariectomized rabbits. *Clinical Oral Implants Research* 2001;12(6):604-608.
12. Castaneda S, Largo R, Calvo E, et al. Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. *Skeletal Radiology* 2006;35(1):34-41.
13. Park S-Y, Kim K-H, Koo K-T, et al. The evaluation of the correlation between histomorphometric analysis and micro-computed tomography analysis in AdBMP-2 induced bone regeneration in rat calvarial defects. *Journal of Periodontal & Implant Science* 2011;41(5):218-226.
14. Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. High-resolution computed tomography for clinical imaging of bone microarchitecture. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2011;469(8):2179-2193.



**BİR ÜNİVERSİTEDE ÖĞRENİM GÖREN SAĞLIK YÜKSEKOKULU ÖĞRENCİLERİNİN OBEZİTE DURUMU İLE İNTERNET KULLANIMI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**  
**EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY STATUS AND INTERNET USE OF HEALTH SCHOOL STUDENTS AT A UNIVERSITY**

**Filiz POLAT<sup>1</sup>, Fatma KARASU<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Ebelik Bölümü, Adıyaman

<sup>2</sup>Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Yusuf Şerefoğlu Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Kilis

**ÖZ**

**Amaç:** Günümüzde internetin kullanım alanlarının artması ve erişim imkanlarının kolaylaşması sonucunda insanların internette harcadıkları zaman da artmıştır. İnternetin kullanımı, insan hayatını kolaylaştırarak toplumsal gelişime katkı sağlasa da bilinçsiz kullanımı bazı sorun ve tehlikeleri de beraberinde getirmektedir. Bu çalışma, üniversite öğrencilerinin obezite durumları ile internet kullanımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

**Yöntem:** Araştırma Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Sosyal Hizmetler Bölümünde okuyan 313 öğrenci ile yapıldı. Araştırmanın verileri kişisel bilgi formu ve Problemler İnternet Kullanım Ölçeği kullanılarak toplandı. Araştırmada elde edilen verilerin analizi için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel hesaplamalar için sayı, frekans, yüzdeler, bağımsız gruplarda t, Anova, Korelasyon testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Öğrencilerin PİK toplam puan ortalaması 126.9±25.3 olarak bulundu. Öğrencilerin BKİ, cinsiyet, yaş, sınıf, bölüm, kendine ait bilgisayarın varlığı ve internete istediği zaman bağlanabilme durumlarına göre PİK toplam ve alt boyut puan ortalamaları karşılaştırılmasında gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı (p>0.05).

**Sonuç:** Öğrencilerin internet kullanım oranının yüksek olduğu ve obezite durumları ile internet kullanım arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın farklı örneklem gruplarında da yapılması önerilir.

**ABSTRACT**

**Aim:** Nowadays, as a result of the increase in the usage areas of the internet and easier accessibility, the time people spend on the internet has increased. Although the use of the Internet contributes to social development by facilitating human life, its unconscious use brings with it some problems and dangers. The aim of this study was to evaluate the relationship between obesity prevalence and internet use among university students.

**Method:** Study was carried out with 313 students studying at Bitlis Eren University School of Health Nursing Department, Nutrition and Dietetics Department and Social Services Department. Data were collected using a personal information form and Problematic Internet Usage Scale. SPSS 22.0 statistical package program was used for data analysis. Number, frequency, percentage, t-test in independent groups and Anova tests were used for statistical calculations.

**Results:** The mean score of PIK was 126.9 ± 25.3. It was found that there was no statistically significant difference between the groups in terms of comparison of PIK total and subdimension scores according to their BMI, gender, age, class, department, presence of their own computer and the ability to connect to the internet at any time (p> 0.05).

**Conclusion:** It was determined that the internet usage rate of the students was high and there was no relationship between obesity and internet usage. It is recommended that this study be conducted in different sample groups.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, İnternet Bağımlılığı, Öğrenci.

**Keywords:** Obesity, Internet Addiction, Student.



## GİRİŞ

Günümüzde teknolojinin gelişmesi ve akıllı teknolojik cihazların kullanımının yaygınlaşması internete erişimi kolaylaştırmıştır. İnternetin bilgiye ulaşmanın yanı sıra, eğlence ve iletişim aracı olarak kullanılmasıyla birlikte bireylerin internette harcadıkları sürede artmıştır (1). Teknoloji ve gelişmişliğin bir ölçütü olarak kabul edilen internet kullanımı, insan hayatını kolaylaştırarak toplumsal gelişime katkı sağlasa da bilinçsiz kullanımı bazı sorun ve tehlikelere neden olmaktadır (2). Bilgisayar başında uzun süre vakit geçirme fiziksel aktivitenin azalmasına, uyku süresinde azalmaya, alkol ve tütün kullanımında artışa, yeme alışkanlıkları ve obezitenin artmasına neden olmaktadır (2-4).

Bireylerin ev, okul, iş yeri ve cep telefonu ile buldukları her yerde internete ulaşılabilir zamanlarının büyük kısmını internet başında geçirmeleri günlük hayatlarını da olumsuz etkilemektedir (5-7). Aşırı internet kullanımı ve bunun için harcanan zaman fiziksel, sosyal ve akademik alanlarda sorunlar oluşmasına neden olabilmektedir (8,9). İnternet kullanıcılarının aynı ilaç, alkol veya kumar gibi bağımlılıklara benzeyen davranışları internet kullanımı için de gösterdikleri ortaya konmuştur (4,10). Tsai ve arkadaşları bağımlılık davranışları olan kişilerin sağlık morbiditesi, sosyoekonomik problemler ve davranış problemleri yaşama ihtimalinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (11).

Obezitenin prevalansı ve şiddeti, çocuklarda ve ergenlerde dramatik olarak artmakta, biyolojik eğilim ile birlikte çevresel faktörlerin bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bilgi ve iletişim teknolojisinin kullanımının artması ile obezite oranlarının artması arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (12). Li ve arkadaşlarının Çin'de ortaokul öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada problemlerli internet kullanan öğrencilerde obezitenin yüksek olduğu bildirmişlerdir (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir başka çalışmada fazla kilolu veya obez çocukların %25'inde televizyon izleme ve bilgisayar kullanmanın obezitenin gelişmesinde önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (14).

Toplumsal ve bireysel açıdan aşırı internet kullanımının ve bağımlılığının insanoğlunu sosyal, psikolojik, fiziksel (hastalık) ve daha birçok açıdan dönüşüme uğrattığı ve daha da uğratacağı ön görülmektedir (15). Zamanlarının büyük çoğunluğunu bilgisayar ve internette geçiren bireylerin, spor ve fiziksel aktivite gibi etkinliklere ayıracakları zamanları azalmaktadır. Enerji harcamasındaki bu azalmayla birlikte, bilgisayar başında bir şeyler atıştırma isteğinin de oluşması obezite gelişimine zemin hazırlamaktadır (16). Bu doğrultuda gelecekte profesyonel klinisyenler olma yolunda olan sağlık yüksekokulu öğrencilerinin, aşırı internet kullanımının ruhsal ve bedensel zararları hakkında bilinçlendirilmesi oldukça önemlidir. Sağlıklı yaşam davranışlarının diğer bireylere aktarılmasında öncelikle kendi sağlıklarının yönetimi konusunda aktif rol almaları önemlidir taşımaktadır. Dolayısıyla bu çalışma, üniversite öğrencilerinde obezite prevalansı ile internet kullanımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Araştırma soruları

1. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin BKi durumu nedir?
2. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin PİK puan

ortalamaları nedir?

3. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin obezite ile internet kullanımı arasında ilişki var mı?
4. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin sosyo-demografik özellikler ile internet kullanımı arasında ilişki var mı?

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Araştırmanın Tipi

Araştırma kesitsel ve tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

### Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, 2016-2017 eğitim ve öğretim yılında Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu'na da yapılmıştır.

### Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Yüksekokuluna kayıtlı (Hemşirelik 298, Sosyal Hizmetler 167, Beslenme ve Diyetetik 181) toplam 646 öğrenci oluşturulmuştur. Araştırmanın örnekleme oranı %95 güven aralığında 242 öğrenci olarak belirlenmiştir. Olasılıklı örnekleme yöntemlerinden olan tabakalı örnekleme yöntemiyle (Hemşirelik 110, Sosyal Hizmetler 61, Beslenme ve Diyetetik 66 olacak şekilde) Hemşirelik 147, Sosyal Hizmetler 69, Beslenme ve Diyetetik 97 araştırmayı kabul eden toplam 313 öğrenciye ulaşılmıştır.

### Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri, Kişisel Bilgi Formu ve Problemlerli İnternet Kullanım Ölçeği, antropometrik ölçümlerde dijital baskül ve mezura kullanılarak toplanmıştır.

**Kişisel bilgi formu:** Öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerini ve vücut ölçülerini, internet kullanım özelliklerini içeren sorulardan oluşmaktadır.

**Problemlerli İnternet Kullanım Ölçeği:** Ceyhan ve arkadaşları tarafından 2007 yılında üniversite öğrencilerinin problemlerli internet kullanım düzeylerini ölçmek amacıyla geliştirilen beşli likert tipinde ve 33 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçeğin puanlaması 33 ile 165 puanları arasında değişmektedir. Ölçekten alınan yüksek puanlar, bireyin internet kullanımının sağlıksızlaştığını, internetin yaşamlarını olumsuz bir şekilde etkilediğini ve bağımlılık gibi bir patolojiye eğilim oluşturabileceğine işaret olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin Aşırı Kullanım, Sosyal Fayda ve İnternetin Olumsuz Sonuçları olmak üzere üç alt boyutu bulunmaktadır. Toplam ölçek için Cronbach alfa katsayısı 0.95, ölçeğin alt boyutu aşırı kullanım 0.75, sosyal fayda 0.85 ve internetin olumsuz sonuçları 0.94 olarak saptanmıştır (17). Bu çalışma için ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0.77 olarak bulunmuştur.

**Antropometrik ölçümler:** Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel ve kalça çevresi ölçümlerinden oluşmuştur. Dünya Sağlık Örgütü Standartlarına göre BKi <18.5 ise zayıf, 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> normal, 24.9-29.9 kg/m<sup>2</sup> fazla kilolu, 29.9-34.9 kg/m<sup>2</sup> 1. derece obez, 35.0-39.9 kg/m<sup>2</sup> 2. derece obez ve >40 kg/m<sup>2</sup> 3. derece obez'dir (18). Bel çevresi en alt kosta ile processus spina iliaca anterior-superior arasındaki en dar çaptan ölçüldü. Abdominal obezite de bel çevresi erkeklerde >94 cm ve kadınlarda >80 cm'dir. Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmıştır. Abdominal obezitede bel-kalça oranı erkeklerde >0.90 cm ve kadınlarda >0.85 cm'dir (18).

**Antropometrik ölçümlerde kullanılan araç ve gereçler:** Ölçümlerde boy ölçerli ekstra ince dijital baskül ve mezura kullanıldı. Cihaz Infrared ve ultrasonik teknoloji-

jisi ile ağırlık (kg), boy (cm) ölçmek ve BKİ hesaplamak için tasarlanmıştır (Kapasite: 150 kg, Hassasiyet: 0.1 kg). Ağırlık ve boy ölçümleri tekniğe uygun yapılmıştır. Boy uzunluğunun karesinin (m<sup>2</sup>) vücut ağırlığına (kg) bölünmesi ile BKİ değerleri hesaplanmıştır.

#### İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Science) 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, frekans, yüzdeler olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanılmıştır. İkili bağımsız gruplarda t testi, ikiden çok bağımsız grup karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Obezite durumları ile internet kullanım arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Ölçeklerin güvenilirliği için Cronbach alfa katsayısı hesaplanmıştır. Araştırmamızdan elde edilen sonuçlar p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

#### Araştırmanın etik yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için Etik Kurul (Etik No: E-17826) ve kurum izni alınmıştır. Katılımcılara anket uygulaması ve antropometrik ölçüm yapılmadan önce araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve sözel onamları alınmıştır.

#### Araştırmanın sınırlılıkları

Bu çalışmanın sınırlılıkları; çalışmaya sadece araştırma-ya katılmayı kabul eden öğrenciler üzerinde yapılmıştır.

Çalışmadan elde edilen bulgular, tüm üniversite öğrencilerine genellenemez, sadece çalışmanın yapıldığı kurumlara kayıtlı öğrencilere genelleme yapılabilir.

#### BULGULAR

Öğrencilerin yaş ortalaması 20.9±2.1 ve en küçük-en büyük değerleri 18-33 yıldır. Katılımcıların %43.7'sinin ≤20 yaş grubunda; %31.0'nun 3. sınıf da okuduğu, %47.0'nun hemşirelik bölümünde, %55.3'ünün kız; %93.9'unun bekar; %41.2'sinin ailesinde şişman biri olduğu; %26.5'inin bu şişman bireyin anne ya da baba olduğu saptandı (Tablo I).

Araştırmaya katılan kızların kilo 56.8±8.6, BKİ 20.9±2.9; %9,8'inin fazlakilolu ve %1.2'sinin 1. derece obez, bel-kalça oranı %31.8'inin > 0.85; erkeklerin kilo 69.2±9.0, BKİ 22.6±2.8; %20.7'sinin fazla kilolu ve %1.4'ünün 1. derece obez, bel-kalça oranı %22.9'unun > 0.90 olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel /kalça oranına göre cinsiyetlere arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir (p<0.05) (Tablo II).

Öğrencilerin %44.1'inin kendine ait bilgisayarının olduğu; %73.5'inin istediği zaman internete girdiği; %32.3'ünün bilgisayarı en çok e-posta için kullandığı; %29.7'sinin ortalama 1-2 saat günlük internete zaman harcadığı; %51.8'inin uzun süreli internet kullanımında gözlerin yanma olduğu; %40.9'unun interneti bir seferde ≥3 saat kullandığı; %77.3'ünün internete genellikle

Tablo I. Öğrencilerin Sosyo-demografik Özellikleri Dağılımı

	n	%
<b>Yaş</b>		
≤ 20 yıl	137	43.7
21-22 yıl	126	40.3
≥ 23 yıl	50	16.0
<b>Sınıf</b>		
1. sınıf	75	24.0
2. sınıf	77	24.6
3. sınıf	97	31.0
4. sınıf	64	20.4
<b>Bölüm</b>		
Hemşirelik	147	47.0
Beslenme ve Diyetetik	97	31.0
Sosyal Hizmetler	69	22.0
<b>Cinsiyet</b>		
Kız	173	55.3
Erkek	140	44.7
<b>Uzun süreli yaşadığı bölge</b>		
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	179	57.2
Doğu Anadolu Bölgesi	110	35.1
Akdeniz Bölgesi	18	5.8
Yabancı uyruklu	6	1.9
<b>Medeni durum</b>		
Evli	19	6.1
Bekar	294	93.9
<b>Şuan kaldığınız yer</b>		
Yurtta kalıyorum	184	58.7
Arkadaşlarımla evde kalıyorum	88	28.1
Ailemle kalıyorum	41	13.1
<b>Anne eğitimi</b>		
Okuryazar ya da okuryazar değil	151	48.2
İlköğretim	118	37.7
Lise	33	10.5
Lisansüstü	11	3.5

Tablo I. Öğrencilerin Sosyo-demografik Özellikleri Dağılımı (Devamı)

<b>Baba eğitimi</b>		
Okuryazar ya da okuryazar değil	47	15.0
İlköğretim	157	50.2
Lise	74	23.6
Lisansüstü	35	11.2
<b>Anne iş</b>		
Ev hanımı	247	78.9
Memur /işçi	16	5.1
Serbest meslek	50	16.0
<b>Baba iş</b>		
Memur /işçi	81	25.9
Serbest meslek	139	44.4
Esnaf	78	24.9
Çiftçi	13	4.2
Çalışmıyor	2	0.6
<b>Ailenizin aylık geliri</b>		
≤ 1000 TL	103	32.9
1001-2000 TL arası	130	41.5
2001-4000 TL arası	67	21.4
≥ 4000 TL	13	4.2
<b>Kardeş sayısı</b>		
≤ 3	71	22.6
4-6 arası	122	38.9
≥ 7	120	38.5
<b>Sigara içme durumu</b>		
Evet	95	30.4
Hayır	218	69.6
<b>Ailede şişman birey varlığı</b>		
Evet	129	41.2
Hayır	184	58.8
<b>Şişman bireyin yakınlık derecesi*</b>		
Anne / baba	83	26.5
Anneanne / babaanne	34	10.9
Hala / teyze / dayı / amca	12	3.8
<b>Toplam</b>	313	100.0

\*Sadece ailedeki şişman bireyler alınmıştır

Tablo II. Öğrencilerin Cinsiyetlerine Göre Antropometrik Ölçümleri Dağılımı

	Cinsiyet				*Önemlilik
	Kız		Erkek		
	$\bar{x} \pm SS$	Min-Max	$\bar{x} \pm SS$	Min-Max	
Boy(cm)	1.64±7.0	1.45-1.87	1.74±6.1	1.53-1.90	
Kilo(kg)	56.8±8.6	40-80	69.2±9.0	45-93	
BKI(kg/m <sup>2</sup> )	20.9±2.9	15-32.8	22.6±2.8	16-32.4	<b>p=0.001</b>
Bel çevresi(cm)	74.1±8.5	58-98	82.9±10.9	63-106	<b>p=0.001</b>
Kalça çevresi(cm)	94.2±8.5	47-119	97.3±8.6	60-110	<b>p=0.001</b>
Bel-kalça oranı(cm/cm)	0.78±0.09	0.65-1.38	0.79±0.10	0.68-1.42	<b>p=0.001</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>			
<b>BKI</b>					
< 18.5 kg/m <sup>2</sup> (zayıf)	29	16.8	7	5.0	<b>p=0.001</b>
18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> (normal)	125	72.3	102	72.9	
24.9-29.9 kg/m <sup>2</sup> (fazla kilolu)	17	9.8	29	20.7	
29.9-34.9 kg/m <sup>2</sup> (1. derece obez)	2	1.2	2	1.4	
<b>Bel-kalça oranı</b>					
< 0.85	118	68.2			
> 0.85	55	31.8			
<b>Bel-kalça oranı</b>					
< 0.90			109	77.8	
> 0.90			31	22.1	

\* t= Bağımsız gruplarda T testi

Tablo III. Öğrencilerin internet kullanımına ilişkin özellikleri dağılımı

	n	%
<b>Kendine ait bilgisayarının varlığı</b>		
Evet	138	44.1
Hayır	175	55.9
<b>İnternete istediği zaman bağlanabilme durumu</b>		
Evet	230	73.5
Hayır	83	26.5
<b>İnternete hangi amaçla kullanma durumu*</b>		
e-posta	101	32.3
Gazete ve dergi okuma	100	31.9
Tartışma gruplarına katılmak	24	7.7
Online oyun oynamak	58	18.5
Bankacılık işlemleri yapmak	41	13.1
e-ticaret	18	18.8
Sosyal medyaya girmek	80	25.6
Ödev araştırmak	41	13.1
<b>Ortalama günde internet için harcanan zaman</b>		
1-2 saat	93	29.7
3-4 saat	32	10.2
5-6 saat	10	3.2
Hiç zaman geçirmeyen	178	56.9
<b>Uzun süreli internet kullanımı sonrasında yaşadığı sağlık problemler*</b>		
Dengesiz beslenme	42	13.4
Fast food tarzı beslenme	33	10.5
Boyun ağrıları	105	33.5
Gözlerde yanma	162	51.8
Uykusuzluk	125	39.9
Uyku saatlerinde azalma	92	29.4
El becerisinde azalma	34	10.9
Hijyen alışkanlığının azalması	12	3.8
<b>İnternete en fazla nereden bağlandığı</b>		
Ev	145	46.3
Okul	55	17.6
Yurt	52	16.6
İnternet kafe	25	8.0
Cep telefonu	36	11.5
<b>İnterneti bir seferde ne zaman kullandığı</b>		
≤ 30 dk	70	22.4
31 dk -1 saat arası	115	36.7
≥ 3 saat	128	40.9
<b>İnternete ne zaman bağlandığı*</b>		
Gündüz	118	37.7
Gece	242	77.3

\* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

gece bağlandığı belirlendi (Tablo III).

Öğrencilerin Problemlili İnternet Kullanım Ölçeğinin toplam puan ortalaması 126.9±25.3, alt boyut puan ortalamaları İnternetin Olumsuz Sonuçları 70.6±15.5, Sosyal Fayda 41.00±8.2, İnternetin Aşırı Kullanımı 16.8±4.7

olarak saptandı (Tablo IV).

Araştırmada öğrencilerin BKİ, cinsiyet, yaş, sınıf, bölüm, kendine ait bilgisayarın varlığı ve internete istediği zaman bağlanabilme durumlarına göre PİK toplam ve alt boyut puan ortalamaları karşılaştırılmasında gruplar

Tablo IV. Öğrencilerin Problemlili İnternet Kullanım Ölçeği ve alt boyutlarının puan ortalamalarının dağılımı

	$\bar{X} \pm SS$	En Küçük- En Büyük*
İnternetin Olumsuz Sonuçları	70.6±15.5	18-85
Sosyal Fayda	41.0±8.2	10-50
İnternetin Aşırı Kullanımı	16.8±4.7	6-30
*PİK toplam	126.9±25.3	42-165

\* PİK= Problemlili İnternet Kullanım



arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ) (Tablo V).

olduğu saptanmıştır. Güçlü ve arkadaşlarının (2016) KYK yurtlarında kalan üniversite öğrencileri üzerinde

Tablo V. Öğrencilerin sosyo-demografik değişkenlerine göre Problemlı İnternet Kullanım Ölçeği ve alt boyutlarının puan ortalamalarının karşılaştırılması

	İnternetin Olumsuz Sonuçları	Sosyal Fayda	İnternetin Aşırı Kullanımı	PİK toplam
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
<b>BKI</b>				
<18.5 kg/m <sup>2</sup> (zayıf)	70.6±15.7	40.0±7.7	16.8±5.0	127.5±24.9
18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> (normal)	69.9±15.9	39.1±8.4	16.7±4.7	125.8±25.8
24.9-29.9 kg/m <sup>2</sup> (fazla kilolu)	75.7±12.9	40.1±8.0	16.9±5.1	130.6±22.3
29.9-34.9 kg/m <sup>2</sup> (1. derece obez)	81.7±5.2	48.0±2.8	22.2±5.7	152.0±9.8
	F=1.310	F=1.659	F=1.755	F=1.717
	p=0.271	p=0.176	p=0.156	p=0.164
<b>Cinsiyet</b>				
Kız	71.7±15.0	40.3±7.8	16.8±4.8	128.9±24.5
Erkek	69.2±16.0	38.5±8.6	16.8±4.7	124.6±26.1
	t= 1.406	t= 1.901	t= 0.091	t= 1.502
	p=0.161	p=0.058	p=0.927	p=0.134
<b>Yaş</b>				
≤ 20 yıl	68.6±16.2	38.7±8.5	16.5±4.3	124.0±26.2
21-22 yıl	71.8±15.5	40.0±8.5	17.0±5.2	128.9±25.6
≥ 23 yıl	72.8±12.8	40.3±6.7	17.0±4.6	130.1±21.3
	F= 1.964	F= 1.017	F= 0.398	F= 1.707
	p=0.142	p=0.363	p=0.672	p=0.183
<b>Sınıf</b>				
1. sınıf	70.0±14.9	38.7±8.6	16.4±4.4	125.2±25.1
2. sınıf	67.8±17.6	38.7±8.9	16.4±4.6	123.0±28.0
3. sınıf	70.9±15.4	40.1±7.8	16.4±5.2	127.6±24.4
4. sınıf	74.0±13.3	40.3±7.7	18.2±4.3	132.7±22.7
	F= 1.921	F= 0.850	F= 2.523	F= 1.879
	p=0.126	p=0.468	p=0.058	p=0.133
<b>Bölüm</b>				
Hemşirelik	71.3±14.1	39.7±8.0	17.0±4.8	128.1±24.0
Beslenme ve Diyetetik	69.1±16.8	39.0±7.9	16.9±4.9	125.2±26.1
Sosyal Hizmetler	71.1±16.5	39.6±9.2	16.1±4.4	127.0±27.0
	F= 0.601	F= 0.205	F= 0.799	F= 0.381
	p=0.549	p=0.814	p=0.451	p=0.684
<b>Kendine ait Bilgisayarının varlığı</b>				
Evet	71.2±16.3	39.3±9.0	17.3±4.9	127.9±27.1
Hayır	70.1±14.9	39.6±7.6	16.4±4.6	126.2±23.8
	t= 0.585	t= -0.289	t= 1.619	t= 0.569
	p=0.559	p=0.773	p=0.106	p=0.570
<b>İnternete istediği zaman bağlanabilme durumu</b>				
Evet	71.3±15.2	39.9±8.2	16.9±4.8	128.2±25.0
Hayır	68.6±16.1	38.3±8.3	16.6±4.7	123.5±25.9
	t= 1.382	t= 1.571	t= 0.473	t= 1.452
	p=0.168	p=0.117	p=0.636	p=0.147

## TARTIŞMA

İnternet kullanımı ile obezite durumu arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda internet kullanan öğrencilerin %14.7'sinin fazla kilolu ve %1.3'inin 1. derece obez

yaptığı çalışmada, öğrencilerin %10.2'sinin fazla kilolu olduğunu belirlemiştir (16). Çam'ın (2015) lise öğrencileri üzerinde yapmış olduğu araştırmada problemlı internet kullanıcılarının %73.0 zayıf, %17.6 hafif kilolu ve

%9.5 şişman (obez) olduğu saptandığı (14) için Çam'ın araştırması ile farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılık, örneklem gruplarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Öğrencilerin internet kullanma özelliklerine baktığımızda; çalışmamızdaki öğrencilerin neredeyse yarısının 3 saat ve üzeri internet kullandığı (Tablo III), Balcı ve arkadaşlarının (2007) üniversite öğrencileri üzerinde yaptığı çalışmada ise; %24.7'sinin 3 saat ve üzeri bilgisayar kullandığı saptanmıştır (19). Bu çalışmadaki internet kullanma süresi fazla olduğu için Balcı'nın araştırmasına göre farklılık göstermektedir.

Öğrencilerin PİK toplam puan ortalaması 126.9±25.3 ve alt ölçek puan ortalamaları İnternetin Aşırı Kullanımı 16.8±4.7, Sosyal Fayda-Rahatlık 41.0±8.2, Problemler İnternetin Olumsuz Sonuçları 70.6±15.5 olarak saptanmıştır (Tablo IV). Kılıç ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları çalışmada, öğrencilerin PİK toplam puan ortalaması 68.2±23.7 ve alt ölçek puan ortalamaları Problemler İnternetin Aşırı Kullanımının 15.0±4.6, Sosyal Fayda-Rahatlık 20.0±7.6, İnternetin Olumsuz Sonuçları 33.1±13.9 olarak belirtilmiştir (20). Sevindik'in (2011) Fırat Üniversitesi'nde yaptığı çalışmada öğrencilerin PİK toplam puan ortalamaları 64.2±22.6 ve alt ölçek puan ortalamaları ise Problemler İnternetin Aşırı Kullanımının 16.6±5.1, Sosyal Fayda-Rahatlık 18.7±7.5, İnternetin Olumsuz Sonuçları 28.9±12.8 olarak bulunmuştur (21). Öğrencilerin BKİ durumuna göre PİK toplam ve alt ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır (Tablo VI). Pektaş ve Mayda'nın (2018) yaptıkları bir çalışmada BKİ göre internet kullanım fark ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (22). Yine yapılan çalışmalarda BKİ ile internet kullanım sürelerinin ilişkili olmadığı belirlenmiştir (23,24). Sarı ve Aydın'ın (2014) yaptıkları bir çalışmada üniversite öğrencilerinin BKİ düzeyi arttıkça problemler internet kullanımında arttığını saptamıştır (25). Baek ve So'nun (2011) yaptığı çalışmada, günde 2 saatin üstünde internet kullananlarda fazla kiloluluk ve obezite prevalansının arttığını saptamıştır (26).

Bu çalışmada problemler internet kullanım ölçeği toplam puan ve alt ölçek puan ortalamalarında BKİ, cinsiyet, yaş sınıfı açısından öğrenciler arasında farkın olmadığı belirlenmiştir (Tablo V). Güçlü ve arkadaşlarının (2016) üniversite öğrencileri üzerinde yapmış olduğu çalışmada internet bağımlılığında cinsiyetler arasında fark olmadığı saptandığı için çalışmamızla benzer özellik göstermektedir (16). Kır ve arkadaşlarının (2014) Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi'nde yapmış olduğu çalışmada erkek öğrencilerin internet bağımlılığı puan ortalamaları kız öğrencilerden daha yüksek bulunduğu için (27) çalışmamızla farklılık göstermektedir. Günümüzde kızların teknolojiyle yakından ilgilenmesi internet kullanımında cinsiyetler arası farkın ortadan kalkmasına neden olduğu düşünülebilir. Yine yaş arttıkça öğrencilerin internet bağımlılığı hakkındaki deneyimleri, düşünceleri ve bilgilerinin artacağı düşünülse de ve bunların kullanımı azaltacağı var sayılsa da bu çalışmada yaş ve sınıf açısından internet kullanımında her hangi bir farklılık yoktur. Bu çalışmayı yaptığımız bölgedeki sosyal alanların daha sınırlı olması ve zorlu iklim koşulları öğrencilerin sosyalleşmek, eğlenmek gibi ihtiyaçlarını internette karşılamaları bu farklılığın nedeni olabilir. Ayrıca problemler internet kullanımı ile BKİ, cinsiyet,

yaş sınıfı açısından öğrenciler arasında farkın olmaması sağlık yüksekokulu öğrencilerinin bu konuya daha dikkatli davrandıklarını düşündürmektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 50 öğrencinin fazla ve üzeri kiloda olduğu ve internet kullanım oranının yüksek bulunduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin BKİ ve sosyo-demografik özellikler ile internet kullanımı arasında önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Öğrencilerin uzun süreli internet kullanımına bağlı olarak en fazla gözlerde yanma ve uykusuzluk yaşadıkları saptanmıştır.

Günümüzde problemler internet kullanımı arttığı ve olumsuz sonuçlara yol açtığı için giderek önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Araştırmaya katılan sağlık yüksekokulu öğrencilerinin zararlı düzeyde internet kullanmaktadır. Öğrencilere aşırı internet kullanımının zararları konusunda eğitim ve seminerler verilmelidir. Bu çalışmanın farklı bölüm ve örneklem gruplarında da yapılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Müezzini E. Lise Öğrencilerinde internet bağımlılığının yoksunluk, kontrol güçlüğü, işlevsellikte bozulma ve sosyal izolasyon bağlamında incelenmesi. *SUJE* 2017; 7:541-551.
2. Muslu KG, Bolışık B. Çocuk ve gençlerde internet kullanımı. *TAF Prev Med Bull* 2009;8:445-450.
3. Gür K, Şişman FN, Şener N, Çetindağ Z. Türk ergenlerde internet bağımlılığı ve erteledikleri günlük yaşam aktiviteler. *KOU Sag Bil Derg* 2016;2:32-38.
4. Kim JS, Chun BC. Association of internet addiction with health promotion lifestyle profile and perceived health status in adolescents. *J Prev Med Public Health*. 2005; 38:53-60.
5. Choi K, Son H, Park M, et al. Internet overuse and excessive daytime sleepiness in adolescents. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63:455-462.
6. Lam LT, Peng ZW, Mai JC, et al. Factors associated with internet addiction among adolescents. *Cyberpsychol Behav* 2009; 12:551-555.
7. Şahan M, Çapan EB. Ergenlerin problemler internet kullanımında kişilerarası ilişkilerle ilgili bilişsel çarpıtmaların ve sosyal kaygının rolü. *Ege Eğitim Dergisi* 2017; 2:887-913.
8. Ceyhan E, Ceyhan AA, Gürcan A. Problemler İnternet Kullanımı Ölçeği'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları. *KUYEB* 2007;7:387-416.
9. Zorbaz O, Dost TM. Lise Öğrencilerinin problemler internet kullanımının cinsiyet, sosyal kaygı ve akran ilişkileri açısından incelenmesi. *HÜ Eğitim Fakültesi Dergisi* 2014; 29:298-310.
10. Jenaro C, Gomez-Vela M, Gonzalez-Gill F. et al. Problematic internet and cell-phone use: Psychological, behavioral, and health correlates. *J Addic Res Theory* 2009; 15:309-320.
11. Tsai HF, Cheng SH, Yeh TL, et al. The Risk Factors of Internet Addiction-a survey of university freshmen. *Psychiatry Res* 2009; 167:294-299.
12. Bozkurt H, Özer S, Şahin S. ve ark. Internet use patterns and Internet addiction in children and adolescents with obesity. *Pediatr Obes* 2018;13:301-306.

13. Li M, Deng Y, Ren Y, et al. Obesity status of middle school students in xiangtan and its relationship with internet addiction. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22:482-487.
14. Çam HH, Nur N. Adölesanlarda internet bağımlılığı prevalansı ile psikopatolojik semptomlar ve obezite arasındaki ilişkinin incelenmesi. *TAF Prev Med Bull* 2015;14:181-188.
15. Kalaman S, Bat M. İnternet bağımlılığı ve medya kullanımı: Üniversite öğrencileri üzerine bir araştırma. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*2016; 9:878-885.
16. Güçlü S, Tabak RS, Tütüncü İ, ve ark. İnternet bağımlılığı: Gerçekten obeziteye neden olur mu? *UHEYAD* 2016; 7:50-64.
17. Baş AU, Soysal SÖ, Aysan F. Üniversite öğrencilerinde problemlerli internet kullanımının psikolojik iyileş ve sosyal destek ile ilişkisi. *İtobiad* 2016; 5:1035-1046.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) : Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
19. Balcı Ş, Ayhan B. Üniversite öğrencilerinin internet kullanım ve doyumları üzerine bir saha araştırması. *Selçuk İletişim* 2007; 5:174-197.
20. Kılıç Z, Durat G. Üniversite öğrencilerinde problemlerli internet kullanımının genel psikolojik belirtileri ve sosyal fobi ile ilişkisi. *Sakarya Tıp Dergisi* 2017; 7:97-104.
21. Sevindik F. Fırat üniversitesi öğrencilerinde problemlerli internet kullanımı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının belirlenmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2011, ss.48.
22. Pektaş İ, Mayda AS. Tıp fakültesi öğrencilerinde internet bağımlılığı düzeyi ve etkileyen etmenler. *Sakarya Tıp Dergisi* 2018; 8:52-62.
23. Ishii K, Shibata A, Oka K. Sociodemographic and anthropometric factors associated with screen-based sedentary behavior among Japanese adults: A population-based cross-sectional study. *J Epidemiol* 2013; 23:382-388.
24. Tsitsika A, Critselis E, Kormas G. et al. Internet use and misuse: A multivariate regression analysis of the predictive factors of internet use among Greek adolescents. *EJPE*2009;168:655-665.
25. Sarı SV, Aydın B. Problematic internet use and body mass index in university students. *EJER*2014;54:135-150.
26. Baek SI, So, WY. Association between times spent on the internet and weight status in Korean adolescents. *Iran J Public Health* 2011; 40:37-43.
27. Kır İ, Sulak Ş. Eğitim fakültesi öğrencilerinin internet bağımlılık düzeylerinin incelenmesi. *Elektronik Sosyal Bilimler Bilimleri Dergisi* 2014;13:150-167.



FOSSA NAVICULARIS MAGNA'NIN KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE İNCELENMESİ  
THE EVALUATION OF FOSSA NAVICULARIS MAGNA ON CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

Damla SOYDAN ÇABUK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Fossa navicularis magna (FNM), basiocciputta clivusun inferior yüzeyinde yer alan anatomik bir varyasyondur. FNM'nin doğru olarak teşhis edilmesi fraktür gibi muhtemel patolojilerin gözden kaçmaması için önemlidir. FNM, kafatası kaidesi ile nazofarenks arasında enfeksiyonlar için bir geçiş yolu olabilir. Bu çalışmanın amacı bir diş hekimliği fakültesine çeşitli sebeplerle başvuran ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi(KIBT) görüntüleri alınan bir popülasyonda FNM'nin görülme yüzdesini ve morfolojik özelliklerini değerlendirmektir. KIBT görüntüsü bulunan toplamda 180 hasta (90 kadın, 90erkek) bu çalışmaya dahil edildi. FNM, klivusun ön tarafındaki sagittal düzlemde tespit edildi. FNM'nin ortalama derinliği, uzunluğu ve genişliği ölçüldü. FNM, 180 hastaya ait KIBT görüntülerinin arasından 24 hastada (%13,3) tespit edildi. Bu hastaların 10'u kadın, 14'ü erkekti. FNM'nin bulunma sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.380$ ). FNM'nin derinliği, uzunluğu ve genişliği için cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.240$ ,  $p=0.501$  ve  $p=0.953$ , sırasıyla). Sonuç olarak, bu anatomic varyanslar çok sık görülme de radyolojik muayene esnasında radyologlar tarafından normal yapıların patolojik durumlardan ayırılması, yanlış teşhisler ve tedavi uygulamalarının engellenmesi açısından önemlidir.

ABSTRACT

Fossa navicularis magna (FNM) is an anatomical variation on the inferior surface of the clivus. Accurate diagnosis of FNM is important to keep in mind the possible pathologies such as fracture. FNM may be a passageway for infections between the skull base and the nasopharynx. The aim of this study was to evaluate the incidence and morphological features of FNM in a population who referred to a faculty of dentistry for various reasons and obtained cone beam computed tomography (CBCT) images. A total of 180 patients (90 females, 90 males) with CBCT images were included in this study. FNM was detected in the anterior sagittal plane of the clivus. Mean depth, length and width of FNM were measured. FNM was detected in 24 patients (13.3%) among 180 CBCT images. Among these patients, 10 were female and 14 were male. There was no significant difference between the genders in terms of incidence of FNM ( $p>0.005$ ). There was no significant difference between the genders for the depth, length and width of FNM ( $p>0.005$ ). In conclusion, it is important to differentiate normal structures from pathological conditions by radiologists during radiological examination and to prevent misdiagnoses and treatment practices.

**Anahtar kelimeler:** Fossa Navicularis Magna, Kafa Tabanı, Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi, Anatomik Varyasyon

**Keywords:** Fossa Navicularis Magna, Skull Base, Cone Beam Computed Tomography, Anatomic Variation

Makale Geliş Tarihi : 15.11.2019  
Makale Kabul Tarihi: 24.03.2020

**Corresponding Author:** Arş.Gör.Damla SOYDAN ÇABUK  
Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene  
Radyolojisi Anabilim Dalı, Kayseri  
ORCID ID:0000-0002-9369-726X  
E-mail: damlasoydan89@gmail.com



## GİRİŞ

Fossa navicularis magna (FNM), basiocciputta clivusun inferior yüzeyinde yer alan anatomic bir varyasyondur (1). Clivus; basis sphenoidal ve basis occipital kemiklerin füzyonuyla oluşur. Yaklaşık olarak 16-20 yaşları arasında ossifikasyonu tamamlanır (1,2). FNM, genellikle radyolojik incelemelerde rastlantısal olarak, kemikte çentik şekilli bir depresyon sahası şeklinde izlenir. Aynı zamanda canalis basiliaris medianus ve fossa pharyngeal olarak da isimlendirilir (1,3).

Son yıllarda konik ışınli bilgisayarlı tomografinin (KIBT), konvansiyonel bilgisayarlı tomografiye kıyasla çeşitli üstünlüklerinden dolayı kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. KIBT, düşük radyasyon dozu ve yüksek diagnostic kalitesi sayesinde pekçok merkezde maksillofasiyal bölge taramaları için sıklıkla tercih edilmektedir (4). Ağız, diş ve çene radyologları tarama alanına giren tüm kraniyofasi yalan atomic yapılar hakkında bilgi sahibi olmalı ve patolojik değişimleri raporlayabilmelidir. FNM'nin doğru olarak teşhis edilmesi fraktür gibi muhtemel patolojilerin gözden kaçmaması için önemlidir (5).

FNM'nin prevalansı ve morfolojisi, literatürde az sayıda çalışmada tanımlanmaktadır (1,6,7). Bu çalışmanın amacı bir dişhekimliği fakültesine çeşitli sebeplerle başvuran ve KIBT görüntüleri alınan bir subpopülasyonda FNM'nin prevalansını ve morfolojik özelliklerini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi bölümüne çeşitli sebeplerle başvuran hastaların KIBT taramaları arasından rastgele seçilmiştir. Dahil edilme kriterleri; Şubat 2019'da Erciyes Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi bölümünde kafa kaidesini de içine alan KIBT taramaları olarak belirlendi. Çıkarılma kriterleri ise kafa kaidesinde daha önceden geçirilmiş cerrahi işlemler vernalignite olarak tanımlandı. KIBT görüntüsü bulunan toplamda 180 hasta (90 kadın, 90 erkek) bu çalışmaya dahil edildi. New Tom 5G CBCT cihazıyla (QR, Verona, İtalya) görüntüler elde edildi. Tüm görüntüler 110 kV ve 3-5 mA, 0.16 mm voksel boyutunda kaydedildi ve tipik olarak 5.4 s ekspozur süresine sahipti. KIBTgörüntüleri, bir Dell Precision T5400 iş istasyonunda (Dell, Round Rock, TX), NNT yazılımıyla (Verona, İtalya), karanlık bir odada 1280 × 1024 piksel çözünürlüğe sahip 32 inç Dell LCD ekranla analiz edildi. Görüntülerin kontrast ve parlaklığı, optimum görüntülemeyi sağlamak için yazılımın görüntü işleme aracı kullanılarak ayarlandı.

Tüm ölçümler bir dentomaksillofasiyal radyolog tarafından yapıldı. FNM, klivusun ön tarafında sagittal düzlemde tespit edildi. FNM'nin genişliği ise aksiyel düzlemde ölçülmüştür (Şekil 1). FNM'nin derinliği ve uzunluğu ise sagittal düzlemdeki enderin kısımdan ölçülmüştür (Şekil 2).

### İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için kıkare testi uygulandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Q-Q Grafikleri ve Shapiro-wilk testi kullanıldı. Cinsiyet ve FNM'ye sahip



Şekil I: Konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüsünde aksiyel kesitte FNM genişliği ölçümü



Şekil II: Konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüsünde sagittal kesitte a) FNM uzunluğu b) FNM derinliği ölçümleri

olma durumu gruplararası derinlik, uzunluk ve genişlik ölçümlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak ayarlandı.

## BULGULAR

Tablo 1'de çalışmaya dahil edilen hastaların FNM görülme durumuna göre, yaş ve cinsiyetle olan ilişkisi gösterilmektedir. FNM, 180 hastaya ait KIBT görüntülerinin arasından 24 hastada (%13,3) tespit edildi. Bu hastaların 10'u (tüm kadın hastaların yüzde 11.1'i), 14'ü erkekti (tüm erkek hastaların yüzde 15.6'sı). "FNM var" ve "FNM yok" grupları arasında yaş açısından

anlamli bir farklılık bulunmadı ( $p=0.781$ ). FNM'nin görölme yüzdesi açısından cinsiyetler arasında anlamli bir ilişki bulunmadı ( $p=0.380$ ).

Tablo II'de FNM'ye sahip olan hastaların cinsiyetlerine göre yaş, derinlik, uzunluk ve genişlik değişkenlerinin karşılaştırılması gösterildi. FNM'ye sahip olan hastaların yaş ortalamaları için cinsiyetler arasında anlamli bir farklılık bulunmadı ( $p=0.930$ ). FNM'nin derinliği, uzunluğu ve genişliği için cinsiyetler arasında anlamli bir farklılık bulunmadı ( $p=0.240$ ,  $p=0.501$ ,  $p=0.953$ , sırasıyla).

görüntüleri üzerinde değerlendirilmiştir. Cankal ve arkadaşlarının BT üzerinde yaptıkları çalışmalarında fossa navicularisin görölme prevalansı %3 olarak bildirilmiştir (10). Bayrak ve arkadaşları ise 1059 hastaya ait KIBT görüntüleri üzerinde yaptıkları çalışmada fossa navicularisin görölme prevalansını %7,6 olarak bildirmişlerdir (1). Mağat, 2019 yılında 168 hastaya ait KIBT görüntüleri üzerinde yaptığı çalışmada bu prevalansı %27,6 olarak bulmuştur (7). Ersan'ın 723 hastayla yaptığı KIBT çalışmasında ise FNM görölme sıklığı %6.6 olarak bildirilmiştir (6).

Tablo 1.Çalışmaya dahil edilen hastaların FNM görölme durumuna göre, yaş ve cinsiyetle olan ilişkilerinin incelenmesi

Değişkenler	FNM		P
	var	yok	
Yaş	34.0(31.0-43.5)	36.0(26.0-49.0)	0.781
	87.75	90.92	
Cinsiyet	n(%)	n(%)	
Kadın	10(41.67)	80(51.28)	0.380
Erkek	14(58.33)	76(48.72)	

Sayısal veriler ortanca(25.-75.persentil) ve ortalama sıra olarak ifade edildi.

Tablo 2. FNM'ye sahip olan hastaların cinsiyetlerine göre yaş, derinlik, uzunluk ve genişlik değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	FNM olan hastalar		P
	Erkek	Kadın	
	n=14	n=10	
Yaş	33.50(31.00-44.50)	34.50(31.00-42.00)	0.930
	12.61	12.35	
Derinlik	40.00(36.25-44.50)	37.50(31.75-41.00)	0.240
	13.93	10.50	
Uzunluk	75.00(47.25-83.75)	64.50(55.00-71.50)	0.501
	13.32	11.35	
Genişlik	48.00(37.50-51.00)	47.50(38.75-51.75)	0.953
	12.57	12.40	

Sayısal veriler ortanca(25.-75.persentil) ve ortalama sıra olarak ifade edildi. Mann-Whitney U testi

## TARTIŞMA

FNM, kafa kaidesi ile nazofarenks arasında enfeksiyonlar için bir geçiş yolu olabilir (8). Schick ve arkadaşları bu anatomik yapıyı menenjit vakalarıyla ilişkilendirmiştir (9). Bu anatomik yapıyı değerlendirirken Tornwaldkisti, sfenoid sinus mukoselleri, posterior nazofaringeal duvarın dermoidteratomları da gözönünde bulundurulmalıdır (10). Nazofarenkste ki maligniteler ve tedavi sonrası bölgede oluşan değişiklikler değerlendirilirken, bu yapılardaki anatomik varyasyonlardan ayrılması gerekir. Radyologların bu bölgeyi değerlendirirken doğal anatomik varyasyonları taklit eden patolojik oluşumları tespit edebilmesi gereklidir.

Daha önce yapılan çalışmalarda fossa navicularisin prevalansı hem bilgisayarlı tomografi (BT) hem de KIBT

Sunulan çalışmada ise, FNM'nin görölme sıklığı 13,3% olarak belirlendi. Bu farklılığın sebebi incelenen hasta popölasyonunun farklı etnik kökenlere sahip olmasından kaynaklanabilir.

Mağat, FNM'nin görölme sıklığında cinsiyetler arasında anlamli bir farklılık bulmamıştır (7). Bizim çalışmamızda da FNM'nin görölme sıklığında cinsiyetler arasında anlamli bir farklılık bulunmamıştır. Sunulan çalışmanın bulguları, Mağat'ın bulgularıyla uyum içerisindedir. Ancak, Ersan'ın çalışmasında FNM görölme sıklığı erkeklerde kadınlara göre anlamli şekilde daha yüksek bulundu.

Sunulan çalışmada, cinsiyetler arasında FNM'nin derinlik, genişlik ve uzunluğu için anlamli bir farklılık bulunmamıştır. Bayrak ve arkadaşları, çalışmalarında

FNM'nin derinlik, genişlik ve uzunluk ölçülerinin cinsiyetler arasındaki farklılığını değerlendirmiştir (1). Çalışmalarında FNM'nin derinlik ve genişlik ölçümleri için cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirdi ancak FNM'nin uzunluğu KIBT görüntülerinde erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha yüksekti (1). Sonuç olarak, bu anatomik varyanslar çok sık görülmesi de radyolojik muayene esnasında radyologlar tarafından normal yapıların patolojik durumlardan ayırılması, yanlış teşhisler ve tedavi uygulamalarının engellenmesi açısından önemlidir. FNM'nin belirlenmesinde, KIBT etkin bir görüntüleme modalitesi olarak kullanılabilir.

#### TEŞEKKÜR

Dr. Meryem ETÖZ'e destekleri için ve Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e istatistiksel analiz konusundaki yardımları için teşekkür ederim.

#### KAYNAKLAR

1. Bayrak S, Bulut DG, Orhan K. Prevalence of anatomical variants in the clivus: fossa navicularis magna, canalis basilaris medianus, and cranio-pharyngeal canal. Surg and Radiol Anat 2019;41(4):477-483.
2. Currarino G. Canalis basilaris medianus and related defects of the basiocciput. Am J Neuroradiol 1988;9(1):208-211.
3. Beltramello A, Puppini G, El-Dalati G et al. Fossa navicularis magna. Am J Neuroradiol 1998;19(9):1796-1798.
4. Lascala C, Panella J, Marques MM. Analysis of the accuracy of linear measurements obtained by cone beam computed tomography (CBCT-NewTom). DentomaxillofacRadiol 2004;33(5):291-294.
5. Khairy S, Almubarak AO, Aloraidi A, Alahmadi KOA. Canalis basalis medianus with cerebrospinal fluid leak: rare presentation and literature review. Br J Neurosurg 2019;33(4):432-433.
6. Ersan N. Prevalence and morphometric features of fossa navicularis on cone beam computed tomography in Turkish population. Folia morphol 2017;76(4):715-719.
7. Magat G. Evaluation of morphometric features of fossa navicularis using cone-beam computed tomography in a Turkish subpopulation. Imaging Sci Dent 2019;49(3):209-212.
8. Segal N, Atamne E, Shelef I, Zamir S, Landau D. Intracranial infection caused by spreading through the fossa navicularis magna—A case report and review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013;77(12):1919-1921.
9. Schick B, Prescher A, Hofmann E, Steigerwald C, Draf W. Two occult skull base malformations causing recurrent meningitis in a child: a case report. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; 260(9):518-521.
10. Cankal F, Ugur H, Tekdemir I et al. Fossa navicularis: anatomic variation at the skull base. Clin Anat 2004;17(2):118-122.



**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA FENOTİPLERE GÖRE KAN BİYOBELİRTEÇLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**  
**COMPARISON OF BLOOD BIOMARKERS WITH PHENOTYPES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY  
DISEASE**

Pınar MUTLU<sup>1</sup>, Nilüfer AYLANÇ<sup>2</sup>, N.Arzu MİRİCİ<sup>1</sup>, Merve İlçin GÜVEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Çanakkale

<sup>2</sup>Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Çanakkale

**ÖZ**

**Amaç:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda hava yolu inflamasyonu, biyobelirteçler kullanılarak ölçülebilir. Bu çalışma, sistemik inflamasyonun biyobelirteçlerini kullanarak KOAH'ın heterojenliğini araştırmak için yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 19 KOAH'lı hastanın toraks bilgisayar tomografisi amfizem baskın ve kronik bronşit baskın olmasına göre değerlendirildi ve kan biyobelirteçleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma grubunun yaş ortalaması 72,1±8,0 yıldı. KOAH fenotipiyle kan biyobelirteçleri arasında bir fark saptanmazken, amfizem baskın ile kronik bronşit arasında, toraks anteroposterior (AP) ve transvers çap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. AP çap/transvers çap oranı ile TNF-alfa arasında pozitif yönlü güçlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Yaygın kronik bronşitli hastalar ile yaygın pulmoner amfizemi olan hastalar arasında inflamatuvar biyobelirteçler açısından anlamlı fark bulunmaması, bu iki klinik ve fonksiyonel fenotipin benzer inflamatuvar bir paterne sahip olabileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak, KOAH'ın fenotipik ayrımı ya da tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için biyobelirteçlerin kullanımına büyük bir ilgi vardır. Sonuçlarımızın, daha büyük klinik çalışmaların planlanmasında fayda sağlayacağını düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** KOAH, Fenotipler, Biyomarkırlar

**ABSTRACT**

**Purpose:** Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can be measured using biomarkers. This study was conducted to investigate the heterogeneity of COPD using biomarkers of systemic inflammation.

**Materials and Methods:** Thirty-six patients with COPD had thoracic computer tomography assessed as predominantly emphysematous and chronic bronchitis predominance and compared with blood biomarkers.

**Results:** The mean age of the study group was 72,1±8,0 years. There was a statistically significant difference between AP and transverse diameter between emphysema predominant and chronic bronchitis. There was a positive statistically significant correlation between thorax anteroposterior (AP) diameter and transverse diameter ratio and TNF-alpha, while no difference was found between COPD phenotype and blood biomarkers.

**Conclusion:** The absence of a significant difference in inflammatory biomarkers between patients with diffuse chronic bronchitis and those with diffuse pulmonary emphysema suggests that these two clinical and functional phenotypes may have a similar inflammatory pattern. In conclusion, there is great interest in the use of biomarkers for assessing phenotypic discrimination or response to COPD. We think that our results will be beneficial in planning larger clinical trials.

**Keywords:** COPD, Phenotypes, Biomarkers

\*Çalışma için herhangi bir maddi destek kullanılmamıştır. Çıkar çatışması yoktur.

Makale Geliş Tarihi : 08.10.2018  
Makale Kabul Tarihi: 30.03.2020

**Corresponding Author:** Pınar Mutlu, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD Merkez/ Çanakkale  
E-mail: pinarmutlu78@yahoo.com  
Pınar Mutlu: 0000-0002-7496-0026  
Nilüfer Aylanç: 0000-0002-5889-9763  
N.Arzu Mirici:0000-0002-7189-9258  
Merve İlçin Güven: 0000-0002-0660-8039



## GİRİŞ

Kronik havayolu obstrüksiyonu, tedaviden sonra bile geri dönüşü olmayan kalıcı hava akımı sınırlaması ile karakterize, dünyadaki en yaygın fonksiyonel anormalliklerden biridir (1). Bu sendrom genellikle aynı anda, her biri farklı derecede, kronik bronşit ve pulmoner amfizemin bir karışımından kaynaklanır (2). Bütün bu durumlar, birkaç hücre ve aracılarının dahil olduğu inflamatuvar bir arka plana sahiptir (3). Kronik bronşit ve amfizem, tipik olarak farklı özelliklere sahip olmakla birlikte, sıklıkla "kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)" altında toplanır (2). Şüphesiz, farklı fenotiplere dayanan daha iyi bir yaklaşım, KOAH'ın karmaşıklığını arttırsa da, şu anda elde edilebilen bilgiler, sadece spirometrik kriterlere dayanan bir sınıflamanın yeterli olmadığı yönündedir.

Kırk yıldan uzun bir süre önce Burrows (4), amfizematöz ve kronik bronşit fenotiplerini tanımlamıştır. İlk tanımdan bu yana, çeşitli gözlemsel çalışmalar, kendine has özellikleri olan bu iki grup hastanın varlığını doğrulamıştır. Görüntüleme tekniklerinde amfizemin varlığı ve difüzyon testinde bir azalma; genellikle az miktarda balgam üretme, daha düşük vücut kitle indeksi (VKİ), korunmuş arteriyel kan gazları ve daha yüksek dispne ile seyreden amfizem fenotipinin aksine, kronik bronşit sıklıkla iyi korunmuş difüzyon kapasitelerine sahiptir ve bu hastalarda bakteriyel enfeksiyon riski daha yüksektir (5-8).

Bu çalışmanın amacı, kandaki inflamatuvar belirteçlerin, kronik havayolu obstrüksiyonunun (kronik bronşit ve pulmoner amfizem) farklı fenotiplerini ayırt edemediğini değerlendirmektir. Bu fark, bu fenotiplerin daha iyi tanımlanması için ve muhtemelen daha doğru bir terapötik yaklaşım için yararlı olabilir.

## YÖNTEM

Kliniğimizde en az 2 yıl boyunca düzenli takip edilen, kronik havayolu obstrüksiyonu olan 19 hasta (hepsi erkek) üzerinde çalıştık. Çalışmamıza dahil edilme kriterleri; 40 yaş veya üzeri olmak, 10 paket/yıldan daha fazla sigara kullanmış olmak, GOLD kriterlerine göre bronkodilatör (400µg salbutamol inhalasyonu) sonrası FEV1/FVC değerinin 0,70'den küçük olması, son 4 haftadır alevlenme geçirmemiş olması ve bilgilendirilmiş onam verilmesidir. Çalışmamızdan dışlanma kriterleri; astım tanısı olması, primer pulmoner vasküler hastalığı olması ve çalışmanın yapıldığı sırada, solunum fonksiyon testlerini yapmasını engelleyecek herhangi bir ciddi fiziksel ve/veya zihinsel hastalığı olmasıdır.

Çalışma dönemi boyunca tüm hastalar inhale glukokortikosteroid, uzun etkili inhale β2 agonist, uzun etkili inhale antikolinergik ve sürekli salımlı teofilin tedavisi kullanıyorlardı.

Çalışmamız için üniversitemizin yerel etik kurulundan onay alınmıştır ve Helsinki Bildirgesine uygundur. Çalışmamıza katılan tüm hastalara bu çalışmaların özellikleri ve hedefleri hakkında bilgi verildi ve katılımları için yazılı izinleri alındı.

Toraks Bilgisayarlı Tomografi (Toshiba, Asteion TSX-021B, 4 detektörlü, 120 Kv, 150 mAs, 5 mm kalınlık) görüntüleri rutin protokolle çekildi ve aynı radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

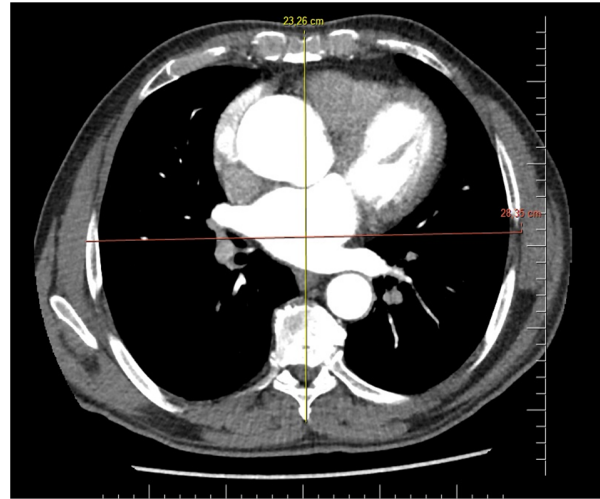
Toraks anteroposterior (AP) çap ölçümleri, aksial bilgisayar tomografi (BT) kesitlerinde, kalp düzeyinde

pulmoner venlerin görüldüğü ve asendanaortanın kalpten çıktığı seviyeden yapıldı. Toraksta AP çap ölçümü için önde sternumun en dış kenarı ve arkada aynı düzeydeki torakalvertebraspinoz prosesinin en uç noktasını birleştiren lineer ölçüm çizgisi elde edildi.

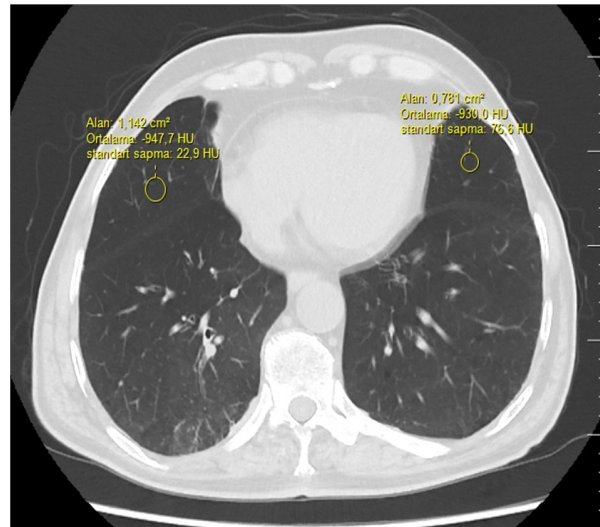
Transvers çap ölçümü için ise yine aynı seviyeden her iki taraftaki kostaların en dış kenarlarını birleştiren çizginin uzunluğu alınarak her iki ölçüm de milimetre cinsinden hesaplandı. Tek başına toraks AP ve transvers çap ölçümleri dışında bu değerlerin birbirine oranları da hesaplandı (Şekil 1).

Amfizem yoğunluğunu değerlendirmek için ise her iki taraf akciğer parankimi içerisinde havalanması en fazla artmış olan ve vasküler yapıların nerdeyse seçilemediği lokalizasyona ROI (Region of interest) denilen halkasal ölçüm çizgisi yerleştirilerek o alandaki ortalama doku dansite değerleri "Hounsfield Unite (HU)" cinsinden elde edildi (Şekil 2).

Yukarıda bahsi geçen tüm ölçümler, hem birbirleri ile hem de olguların demografik özellikleri ve biyobelirteçlerle karşılaştırıldı.



Şekil 1. Mediasten penceresinde toraks BT aksial kesitte aortanın kalpten çıkış düzeyinde ve pulmoner venlerin izlendiği seviyede toraks AP ve transvers çap ölçümü.



Şekil 2. Akciğer parankim penceresinde yapılan aksial BT incelemede her iki akciğerde özellikle amfizem düşünülen alanlarda ROI ile HU cinsinden dansite ölçümü

**Kan Örnekleri:**

Steril,düz 10 ml'lik tüplere alınan hasta kan örnekleri bekletilmeden laboratuara gönderildi. Oda ısısında tam olarak pıhtılaşan kanlar, 10 dakika boyunca 3200 rpm'desantrifüjlendive çalışılıncaya kadar -80 °C'de saklandı.

TNF-alfa, IL-6 ve IL-8 yüksek hassasiyetli bir enzime bağlı immünosorbent analiz (Biosource, Nivelles, Belçika) ile iki kez çalışıldı. (İnceleme içi değişkenlik katsayıları TNF- $\alpha$  için%3,7; IL-6 için %2,2 ve IL-8 için %2,3 idi.)

C-reaktif protein (CRP), 0,4 mg / l daha düşük algılama limiti ve %1,2'lik bir analiz içi katsayısı ile lateksi artırılmış immünopelometri (Siemens, Dublin, İrlanda) ile ölçüldü.

Pro-BNP için kan örnekleri, EDTA içeren tüplerde alındı. Plazma pro BNP, bir Elecsys 2010 sistemi (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) üzerinde elektrokemilüminesans immünoassay ile ölçüldü. Transferrin ELİSA yöntemiyle ölçüldü.

**İstatistiksel Analiz**

Veriler SPSS 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Değişkenlerin korelasyonu analizinde Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Korelasyon kat sayısı 0,00-0,24: zayıf, 0,25-0,49: orta, 0,50-0,74: güçlü, 0,75-1,00: çok güçlü korelasyon olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edildi.

**BULGULAR**

Çalışmaya 19 kişi dahil edildi. Tamamı erkekti. Çalışma grubunun yaş ortalaması 72,1±8,0, ortancası 72,0 (min: 52,0-maks:88,0) yılı.

Çalışmaya katılan hastaların 12'si pulmoner amfizem, 7'si kronik bronşit baskındı.

Amfizem ve Kronik Bronşit durumuna göre kan biyobelirteçleri ve dansite ölçümleri Tablo 1'de verilmiştir. Amfizem ve kronik bronşit arasında kan biyobelirteçleri ve dansite ölçümleri açısından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Amfizem baskın ile kronik bronşit arasında, AP ve transvers çap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 2).

AP çap/transvers çap oranı ile TNF-alfa arasında pozitif yönlü güçlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,565, p: 0,012) (Tablo 3).

**TARTIŞMA**

Bu çalışmanın amacı, kan inflamatuvar belirteçlerinin, kronik havayolu obstrüksiyonunun farklı fenotiplerini ayırt edip etmediğini değerlendirmektir. Şu anda, kronik bronşit ve pulmoner amfizemi birbirinden ayırt etmek için altın standart bir yöntem yoktur. Ancak farklı klinik ve fonksiyonel bulguların kombinasyonu, alt grupların doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlayabilir. Bu durum son derece önemlidir çünkü son yıllarda toplanan kanıtlar, aynı FEV1 değerlerine sahip KOAH hastalarının klinik, fonksiyonel ve görüntüleme teknikleri açısından çok farklı olabileceğini doğrulamaktadır (9). ECLIPSE çalışması yakın zamanda, bu farklılıkların alev-

Tablo 1. Amfizem ve Kronik Bronşit durumuna göre kan biyobelirteçleri ve dansite ölçümleri

Değişkenler	Amfizem Baskın (n=12)		Kronik Bronşit Baskın (n=7)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Yaş	71,2±9,3	71,5 (52,0-88,0)	73,7±5,6	73,0 (65,0-82,0)	0,471
CRP	1,8±2,5	0,5 (0,1-7,1)	3,5±4,7	1,1 (0,4-13,3)	0,237
Transferrin	244,0±55,8	246,0 (170,0-388,0)	302,7±70,8	265,0 (224,0-405,0)	0,083
proBNP	268,3±282,8	123,0 (56,6-835,0)	434,3±339,6	361,0 (61,9-985,0)	0,272
TNF-alfa	104,7±28,3	91,6 (84,1-187,6)	95,0±17,4	92,6 (71,1-125,1)	0,641
IL-6	201,5±245,3	90,3 (50,8-762,8)	248,4±187,6	201,8 (54,8-563,3)	0,330
IL-8	380,7±286,3	308,5 (115,0-1031,5)	300,6±252,9	218,0 (132,0-853,2)	0,554
Ortalama dansite	-953,3±73,1	-958,4 (-1070,2/-804,0)	-953,6±51,7	-979,5 (-997,5/-853,0)	0,866

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Tablo 2. Amfizem ve Kronik Bronşit durumlarına göre Toraks BT çap ölçümleri

Değişkenler	Amfizem Baskın (n=12)		Kronik Bronşit Baskın (n=7)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
AP çap	238,8±14,3	240,9 (210,8-260,3)	208,3±16,9	214,7 (178,4-229,1)	0,002
Transvers çap	322,9±29,2	325,5 (252,7-358,2)	290,4±21,3	289,1 (263,1-329,5)	0,014
AP/Transvers oranı	0,73±0,05	0,74 (0,64-0,83)	0,71±0,05	0,69 (0,66-0,79)	0,307

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Tablo 3. AP çap-Transvers çap oranı ile CRP, Transferrin, IL-6, IL-8, TNF-alfa ve pro BNP parametrelerinin korelasyonu

APÇap/transvers çap	CRP	Transferrin	IL-6	IL-8	TNF-alfa	Pro BNP
r	-0,020	-0,021	-0,300	0,032	0,565	-0,322
p	0,936	0,931	0,213	0,897	0,012	0,179

r: Korelasyon Katsayısı, p: Spearman Korelasyon Analizi

lenmelere ve FEV1'deki düşme hızına etki ettiğini göstermiştir (9).

Yaygın kronik bronşiti olan hastalar ile yaygın amfizemi olan hastalar arasında kan belirteçleri açısından anlamlı bir fark bulamadık. Bu durum, klinik ve fonksiyonel heterojenliğin, altta yatan inflamatuvar modelde benzer bir heterojenliği yansıtmayacağını düşündürmektedir. Bu konuyu ele alan çok az çalışma vardır ve bu çalışmalarda sadece balgam lenfosit oranı göz ardı edilebilir farklılıklar göstermektedir (10,11).

Fark saptayamamızın bir başka sebebi de, tüm hastalarımızın çalışmamız boyunca inhale glukokortikosteroid kullanması olabileceğini düşünüyoruz. İnhal veya oral glukokortikosteroid kullanımının BAL ve balgamdaki inflamatuvar süreci azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (12,13).

Pulmoner amfizemi kronik bronşitten önceki çalışmalara göre, total akciğer kapasitesi ile (TLC) hatta difüzyon kapasitesi ile (DLCO) en yüksek korelasyon gösteren BT amfizem skoruyla objektif olarak ayırdık (14). Kronik bronşit ve amfizem arasındaki klinik ve fonksiyonel farklılıklar olsa da, çoğu durumda iki fenotip birbiriyle örtüşür ve tek bir ölçüm, bir fenotipi diğerinden ayırt etmek için 'altın standart' olarak düşünülemez (15).

Amfizemde; akciğer dokusu elastik recoili kaybettiği için ortaya çıkan hiperinflasyon sonucu toraks AP ve transvers çaplarda artış oluşur. Bizim çalışmamızda da toraks BT'den ölçtüğümüz AP ve transvers çaplarda, amfizem yaygın ve kronik bronşit yaygın grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk. Ayrıca AP çap/transvers çap oranı ile TNF- $\alpha$  arasında pozitif yönlü güçlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptadık. Bu bulgumuz da gene doku destrüksiyonuyla sonuçlanan nötrofilik hava yolu inflamasyonunun, TNF- $\alpha$  gibi bazı sistemik inflamasyon yolları ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (16).

Hasta sayımızın az olması ve çalışmamıza sadece erkek hastaların dahil edilmesi çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Yaygın kronik bronşitli hastalar ile yaygın pulmoner amfizemi olan hastalar arasında inflamatuvar biyobelirteçler açısından anlamlı fark bulunmaması, vaka sayımızın yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Her iki gruptaki vaka sayısının yeterli olması halinde gruplar arasındaki farklar anlamlı olabilirdi. Örneğin, iki grubun Ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında, p değeri 0,083 bulunmuştur. Gruplardaki vaka sayısının biraz daha fazla olması halinde bu değer 0,05'in altına inebilirdi.

Sonuç olarak, KOAH'ın fenotipik ayrımı ya da tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için biyobelirteçlerin kullanımına büyük bir ilgi vardır. Sonuçlarımızın, daha büyük klinik çalışmaların planlanmasında fayda sağlayacağını düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-532.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:77-121.
- Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008;31:1334-1356.
- Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Wooltiff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airway obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet* 1966;1:830-835.
- Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MM, et al. Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) Study Group. Chronic bronchitis subphenotype with inflammation in COPD: inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J* 2008;31:70-77.
- Rogers DF. The role of airway secretions in COPD: pathophysiology, epidemiology and pharmacotherapeutic options. *COPD* 2005;2:341-353.
- Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011;105:1118-1128.
- Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Genestudy. *Chest* 2011;140:626-633.
- Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Evaluation of COPD long it udinally to identify predictive surrogate end points (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;10:122.
- Boschetto P, Miniati M, Miotto D, et al. Predominant emphysematous phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21:450-454.
- Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 1037-1042.
- Balbi B, Majori M, Bertacco S. Inhaled corticosteroids in stable COPD patients. Do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation? *Chest* 2000;117:1633-1637.
- Lewellyn-Jones CG, Harris TA, Stockley RA. Effects of fluticasone propionate on sputum of patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am J Crit Care Med* 1996;153:616-621.
- Miniati M, Filippi E, Falaschi F, et al. Radiologi

- evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest radiography versus high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1359-1367.
15. Milne ENC, Pistoletti M. Detecting and quantifying chronic bronchitis and emphysema; in Milne ENC, Pistoletti M (eds). *Reading the Chest Radiograph. A Physiologic Approach*. St Louis, Mosby, 1993, pp 267-310.
  16. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res* 2001; 2: 269-272.







Derleme

2020; 29: 51-55

HASTANE SU SİSTEMLERİNDE *LEJYONELLA* RİSK YÖNETİMİ VE KORUNMA  
LEGIONELLA RISK MANAGEMENT AND PROTECTION IN HOSPITAL WATER SYSTEMS

Mehtap SOLMAZ<sup>1</sup>, Tuğba SOLMAZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Tokat

<sup>2</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Erbaa Sağlık Hizmetleri MYO, İlk ve Acil Yardım Programı, Tokat

ÖZ

*Legionella* halk sağlığı açısından önem taşıyan fırsatçı bir patojendir. *Legionella* cinsi bakterilerin doğal ekolojik ortamı sudur ve doğal su ortamlarında yıllarca canlı kalabilirler. Klorla yüksek oranda dirençli olan bu bakteriler, su dağıtım sistemlerine düşük oranlarda geçerek uygun üreme ortamlarının oluşturulması halinde canlılıklarını sürdürmeye ve çoğalmaya devam ederler. Bakteri bu özelliği nedeniyle klima sistemlerinde de rahatça yaşayabilmekte ve bu sistemde oluşan aerosollerin ortamda bulunan insanlara solunması sonucu akciğere yerleşerek hastalığa neden olmaktadır.

Hastane su sistemlerinin *Legionella* türü bakteriler ile kolonizasyonu özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış, kronik hastalığı bulunan, cerrahi girişime maruz kalmış kişilerde nozokomiyal lejyonelloza neden olmaktadır. Hastalığın önlenmesi, sistematik bir program yürütülmesini ve hastanede risk değerlendirilmesi ile birlikte aktif olgu sürveyansı yapılmasını gerektirmektedir. Su sisteminde *Legionella* varlığının aranması hastanelerde risk değerlendirmesinin bir bileşeni olarak kabul edilmelidir. Bu makalede, hastane kaynaklı Lejyoner hastalığının önlenmesi ve kontrolünde, su sistemlerinin yönetimi ve aktif olgu sürveyansının önemi özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Legionella*, *L. pneumophila*, Lejyoner hastalığı, hastane, su sistemi kontrolü -yönetimi

ABSTRACT

*Legionella* is an opportunistic pathogen important for public health. The natural ecological environment of the *Legionella* bacteria is water, and they can survive in natural water environments for years. These bacteria, which are highly resistant to chlorine, continue to survive and proliferate if appropriate growth environments are formed by passing the water distribution systems at low rates. Bacteria can live comfortably in air-conditioning systems due to this feature, and the aerosols formed in this system cause the disease by settling on the lung as a result of people breathing in the environment. The colonization of hospital water systems with *Legionella* species causes nosocomial Legionellosis, especially in people who have undergone surgery and who have immuno suppression. Prevention of the disease requires the conduct of a systematic program and the evaluation of the risk in the hospital as well as active patient surveillance. The search for *Legionella* in the water system should be considered as a component of the risk assessment in hospitals. This article summarizes the importance of management of waterborne diseases and the management of active cases in the prevention and control of hospital-based Legionnaires' disease.

**Keywords:** *Legionella*, *L. pneumophila*, Legionnaires disease, hospital, water system control-management

Makale Geliş Tarihi : 19.04.2019

Makale Kabul Tarihi: 07.12.2019

**Corresponding Author:** Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SOLMAZ,  
TOĞU Tokat Sağlık Teknikleri MYO, Tıbbi Laboratuvar Prog.  
e-mail: drmehtapsolmaz@gmail.com

Tel:03562521616

Orcid: 0000-0001-7667-4608

Orcid: 0000-0003-0574-003

## GİRİŞ

1976 yılında, Philadelphia'daki "Amerikan Lejyonerleri" toplantısına katılan üyelerin 182'sinde hızla gelişen pnömoni salgınında 29 kişi hayatını kaybetmiştir. Bu salgında ölen kişilerin akciğer otopsi örneklerinden gram negatif bir basil izole edilmiş ve *Legionella pneumophila* (*L.pneumophila*) adı verilmiştir (1). Bu bakterinin neden olduğu Lejyoner hastalığı su kaynaklarında kolonize olmuş *Legionella spp.*'nin aerosol halinde alınması veya aspirasyonu sonucu bulaşabilen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır (2).

Lejyoner hastalığının bulgu ve belirtileri diğer etkenlerle gelişen akut pnömoni kliniği ile benzerdir. Hastalık hafif bir klinikten yaygın akciğer infiltrasyonu ve çoklu organ yetmezliğinin eşlik ettiği koma tablosuna kadar değişebilen geniş bir yelpazede kendini gösterir (2). Hastalığın prognozu, konağın savunma mekanizmalarının durumuna bağlıdır. Altta yatan hastalığa veya bağışıklık sisteminin durumuna göre fatalite hızı değişmekle birlikte *toplum kaynaklı* vakaların %10-20'sinde, *hastane-kaynaklı* vakaların ise %10-40'ında ölüm gözlenebilmektedir (3).

Hastalık etkeni *Legionella spp* doğal sulardan bina su tesisatlarına geçip yerleşebilir ve çoğalabilir. Bakterinin su sisteminden duyarlı bireye ulaşması sonucunda hastalık gelişir. Hastalık tek vaka ya da salgınlar şeklinde ortaya çıkabilir. Kişiden kişiye bulaş gözlenmemekle birlikte çevresel bir kaynaktan yayılarak salgın oluşturma potansiyeli nedeniyle halk sağlığı önemine sahiptir (3).

Avrupa ve Amerika'da nozokomiyal lejyonelloz insidansı %5-10, hospitalizasyon gerektiren toplum kökenli lejyonelloz insidansı ise % 1-16 arasında bildirilmektedir (4,5). Ülkemizde ise lejyoner hastalığı sporadik olgular şeklinde bildirilmekte olup, pnömoniler arasındaki oranı %5-10 arasında değişmektedir (6,7). Lejyoner hastalığı ülkemizde bildirim zorunlu hastalıklar arasında yer almakta olup hastalığın kontrolü amacıyla özel bir program yürütülmektedir.

Bu makalede, hastane kaynaklı Lejyoner hastalığının önlenmesi ve kontrolünde, su sistemlerinin yönetimi ve aktif olgu sürveyansının önemi özetlenmiştir.

## ÖZELLİKLERİ

Legionellaceae familyası üyeleri gram negatif, aerobik, intraselüler sporsuz, kapsülsüz, hareketli, pleomorfik görünümdeki çomaklardır (8-12). Gram negatif olarak tanımlanmalarına karşın, Gram boyama yöntemiyle zor boyanan *Legionella* türleri; 0.3-0.9 µm eninde, 2-20 µm boyundadırlar (11, 13).

*Legionella* cinsi 50'den fazla tür ve 70 serotip içerir; 20 türün insanda enfeksiyon yaptığı bilinmektedir (14). Avrupa ve Amerika'da lejyoner hastalığının %95'inden *L.pneumophila*, %5'inden ise *pneumophila* dışı suşlar, sıklıkla da *L.micdadei* ve *L.longbeachae* sorumludur (8,15).

Legionellae familyası çevresel protozoa ve memeli alveolar makrofajlar ve epitelyal hücreler içinde çoğaltma yeteneğine sahiptir (16). *Legionella* 20 ila 40 °C arasında değişen sıcaklıklarda çoğalmasına rağmen büyümesi için en uygun sıcaklık 32-35 °C'dir(17,18). Ancak pH değeri 5.0 ila 8.5 arasında ve 0 ila 68 °C su ortamındaki sıcaklıklarda hayatta kalabilirler (18).

*Legionella* türleri, hücresel yağ asitlerinin %80'den faz-

lasının dallı zincirli olması nedeni ile gram negatif bakteriler arasında ayrıcalıklıdır. Bu özellikleri ile *Corynebacterium* cinsi gibi gram pozitif bakterilere ve mikolik asit gibi uzun karbon zinciri içeren *Mycobacterium* cinsine yakın benzerlik göstermektedirler. Primerizolasyonda *Legionella oakridgensis* haricinde diğer türlerde tek polar flagella ve çok sayıda fimbria bulunmasına karşın, flagellanın varlığı sıcaklığa bağlı olarak değişmektedir. Legionellaceae familyasındaki türler, içte ve dışta trilaminermembran, peptidoglikan tabaka ve bazı türlerde polisakkarit yapıda bir kapsül içermektedirler. Organizmada lipopolisakkarit yapıya karşı oluşan antikorlar indirekt floresan *antikor*(IFA) yöntemi ile saptanabilmektedir. Familya üyeleri enerjilerini Krebs siklusu yoluyla katabolize edilen aminoasitler aracılığı ile şekerleri ise pentoz siklusu ve Embden Meyerhof yolundaki glikoneojenik enzimler ile elde ederler(11).

## KAYNAKLARI

*Legionella spp* doğal yaşam alanı su ortamlarıdır, hem doğal (göller, göletler, nehirler, termal sular) hem de insan yapımı(yüzme havuzları, su tedarik sistemleri, soğutma kuleleri) su oluşumlarında bulunurlar (19). Bu mikroorganizmaların sayısı genellikle büyümeleri için uygun şartlar sağlayan insan yapımı ekosistemlerde doğal ekosistemlerdekinden daha fazladır (20,21).

Doğal sulara, toprakta ve çevrede yaygın olarak bulunan türler klora toleran olduklarından klorlanmış şehir sularında yaşayabilmekte ve insan yapımı sistemlerde (su dağıtım sistemleri, oda nemlendiricileri, soğutma kuleleri, jakuziler) suyun durgun olduğu alanlarda uygun ortam bularak çoğalmakta ve depo sularında uzun süre canlı kalmaktadırlar (9,16). Gerekli maddeleri su amipleri veya su bakterilerinden simbiyozla sağlamaktadır (13,22).

Hastanelerde, özellikle bağışıklığı düşük bireylerin bulunduğu ortamlarda kontamine suların kullanılması ve aerosolların solunum yoluyla alınmasıyla ciddi enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle hastane ortamlarında bu bakterilerin bulunması ciddi bir risk oluşturmaktadır (9). Birçok ülkede *Legionella* kaynaklı nozokomiyal salgınlar bildirilmiştir (1).

Su dağıtım sistemleri, *Legionella* türlerinin yayılımı açısından primer kaynaklardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda nozokomiyal olguların hastane su dağıtım sistemlerinin kontaminasyonu ile toplumsal kaynaklı olguların ise endüstriyel bölgeler ve yerleşim bölgelerindeki su kaynaklarının kontaminasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *Legionella* türlerinin en çok bulunduğu ve amplifiye olduğu alanlar şunlardır; soğutma kuleleri, sıcak ve soğuk su sistemleri, su tankları, evaporatör ve nebulizörler, duş başlıkları ve sıcak su muslukları, hastanelerde bulunan solunum terapi ekipmanları, termal banyolar, çamurlar ve kaplıcalardır. Ayrıca oda nemlendiricilerinin de *L. pneumophila* içeren aerosoller yaydığı saptanmıştır (11).

## BULAŞ ŞEKLİ

*L.pneumophila*'nın yayılımı modu olarak, hava yolu ile yayılma üstün gelen tezdır (11). *L.pneumophila* ile kontamine suyun su dağıtım ve soğutma sistemleriyle aerosolize hale gelerek ortama yayılması sonucu bakteriyi içeren su damlacıklarının inhalasyonu ya da

aspirasyonu ile meydana gelmektedir (23,24). Salgınlar, çoğunlukla yaz ve sonbahar aylarında görülmektedir (25).

Aerosolizasyonun en kuvvetli kanıtı, 1968 Pontiac ateşi salgınında gözlenmiştir. Bakterinin, soğutma kulesi kaynaklı aerosoller içerisinde hava akımları ile 1.6 km'den fazla taşınabildiği bildirilmiştir. Kontamine musluk suyu ile doldurulmuş veya yıkanmış nebulizör gibi solunum sistemi ekipmanları, aerosolizasyon ile bulaşa yol açabilmektedir. Yapılan bir araştırmada, *L.pneumophila* içeren duş başlıkları ve sıcak su musluklarının, az sayıda mikroorganizmayı aerosolleştirebildiği, aerosol partiküllerinin alt solunum yollarına penetre olabilecek kadar küçük (1-5 µm) oldukları bildirilmiştir. Kontamine sular veya kolonize orofaringeal sekresyonların aspirasyonu da olası bulaş yollarından biridir. Özellikle baş-boyun kanseri nedeni ile opere olmuş hastalarda aspirasyona eğiliminin artması, nozokomiyal Lejyoner hastalığı insidansını yükseltmektedir. Kontamine sularla temasa bağlı yara infeksiyonları, peritonit, nekrotizan selülit, piyelonefrit, fistül infeksiyonları ve gastrointestinal sistem infeksiyonları da bildirilmiştir (26,27).

#### TANI

Lejyoner hastalığının klinik ve radyolojik bulguları spesifik olmadığı için, tanı koyabilmek amacıyla özel tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Bunlar arasında güncel olanlar; özel selektif besiyerlerinde kültür yöntemi, monoklonal antikor işaretli DFA, solid faz radioimmunoassay (SPRIA), PCR, üriner antijen, DNA hibridizasyonu, IFA, enzim immünassay (ELISA) ve hızlı mikroaglutinasyon gibi yöntemler; gerek çevresel gerekse klinik örneklerde *Legionella* türlerine ait antijen veya türlere karşı oluşan antikorları saptayabilmektedir. Rutin laboratuvarlarda kültür, direkt immüno floresan ve üriner antijen arama gibi yöntemler daha sıklıkla kullanılmaktadır (28).

*Legionella* pnömonisine tanının konulmasındaki en kritik nokta risk grubunda yer alan bir hastada akla getirilerek uygun laboratuvar testlerinin yapılmasıdır. Tanıda altın standart solunum sekresyonlarından mikroorganizma izolasyonudur, ancak materyalin elde edilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. İdrarda lipopolisakarid yapıda olan *Legionella* antijeninin tespit edilmesi hem kolay yapılabilmesi hem de çok kısa sürede sonuçlanması açısından klinik pratikte sık kullanılmaktadır (25,29,30)

#### RİSK YÖNETİMİ VE KORUNMA

Hastaneler risk grubu bireylerin genel popülasyona göre daha yoğun bulunduğu yerler olarak önem kazanır ve Lejyoner hastalığı için başlı başına bir risk çevresidir. Hastalık bu çevrede sıklıkla ağır seyirli ve yüksek mortaliteye sahip olup, yatış süresinin uzaması ve artan maliyetler yüzünden ek hastalık yükü yaratması nedeniyle önem kazanır. Dolayısı ile hastanelerde etkin kontrol programları yürütülmesi yaygın bir şekilde zorunluluk haline gelmiştir (31).

Bir hastane kaynaklı Lejyoner hastalığı kontrol programının iki temel bileşeni su sistemi yönetimi ve aktif olgu sürveyansıdır. Su sistemi yönetimi; basitçe bina su sisteminin *Legionella* yerleşimine izin veren şartlar (risk) bakımından değerlendirilmesi ve tesisatta düzenli

olarak (rutin) koruyucu önlemlerin uygulanması ile ilgili süreçler şeklinde tanımlanabilir. Hastanede potansiyel risk için değerlendirme yapılırken şu altı kritik sorunun yönlendirilmesi önemlidir (31).

#### 1.Hastalarınızdan immünitesi baskılanmış bireylerin sayısı ne kadardır?

İmmün sistemi baskılanmış hastalar hastalık gelişmesi yönünden özellikle risk altındadırlar (32). Bir hastanenin hasta profili içinde immün baskılanmış bireyler ne kadar çok ise riskin o kadar yüksek olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte immün baskılanmış olgu olmaması riskin olmadığı anlamına gelmez (31).

#### 2.Daha önce hastanede Lejyoner hastalığı olgusu saptandı mı?

Bir hastanede daha önce olgu çıkmış olması riskin devam ediyor olabileceğine dair önemli bir göstergedir. Özellikle binada koruyucu önlemlerin alınmadığı ve dezenfeksiyon uygulanmadığı durumda ya da olgunun çıktığı dönemde önlem alınmış iken, sonradan terk edilmiş olması halinde risk hayli yüksektir (31).

#### 3.Bina su sisteminizde *Legionella* kolonizasyonunu önleyici tedbirler alınıyor mu?

Bina tesisatı teknik bakım ve işletmesi *Legionella* kolonizasyonunu önleyici tedbirleri içerdiği oranda, riskin azaldığı bilinmektedir. Hem teknik servisin hem de enfeksiyon kontrol komitesinin göz önüne alması gereken önemli bir konu su kesintilerinin etkisidir. Şebeke suyunun herhangi bir nedenle kesildiği ve yine sisteme su verildiği hallerde risk ciddi oranda artmaktadır (31).

Kesinti ile meydana gelen basınç farkı ve suyun verilmesiyle oluşan tesisat içi türbülans sedimentin hareketlenmesine ve sediment içeriğindeki *Legionella*'ların dolaşıma girmesine yol açabilmektedir. Bir deneysel çalışmada tesisat içi basınç değişikliğinin sudaki mikroorganizma sayısını 30 kat artırdığı gösterilmiştir (31).

#### 4.Hastaneniniz büyük mü?

Bina büyüdükçe karmaşık hale gelen tesisat yapısında sediment ve biyofilm oluşumu, son kullanım noktasına ulaşana kadar sıcak suyun soğuması, ölü dallanmaların çoğalması gibi *Legionella* kolonizasyonunu teşvik eden faktörlerin doğru orantılı olarak arttığı tahmin edilmektedir(33).

#### 5.Hastaneniniz bina yaşı fazla mı?

Hastanenin su tesisatı ne kadar yaşlı ise tanklar ve borularda biyofilm ve korozyon o kadar ileri düzeyde olacağı için *Legionella* kolonizasyon riskinin de o denli yüksek olduğu kabul edilmektedir. Ancak, yeni olmasına rağmen, yüksek düzeyde *Legionella* kolonizasyonu saptanmış binaların olduğu da unutulmamalıdır(31,34).

#### 6.Su sisteminizde *Legionella* türleri saptandı mı?

Su örneklerinde *Legionella* varlığının araştırılması (pozitif veya negatif bir sonuç elde edilebildiği için) riskin değerlendirilmesinde somut veri sağlayan kullanışlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Su örneklerinden *Legionella* izole edilmesi; hastanede rastlanan nozokomiyal pnömonilerin Lejyoner hastalığı olabileceğini akla getirecek bir gösterge olarak önem kazanmaktadır. Aktif olgu sürveyansı ise hastanede yatan hastaları, semptomların görülüşü yönünden takip etmek ve nozokomiyal pnömoni görülür görülmez *Legionella* antijenini veya kendisini aramaya yönelik tanı testlerinin uygulanmasını sağlamak olarak özetlenebilir (31). Hastalık Kontrol Merkezi (Centersfor Disease Control

and Prevention, CDC)'nin raporuna göre nozokomiyal lejyoner hastalığından korunmak için alınacak önlemler birincil (nozokomiyal *Legionella* enfeksiyonu bildirilmeden önce) ve ikincil (laboratuvar tarafından doğrulanmış hastane kaynaklı vaka olduğunda) önlemler olarak ayrılmaktadır(34).

### Birincil Önlemler

- Hekimler lejyoner hastalığı için uygun tanı testlerinin kullanılması konusunda bilgilendirilmelidir.
- Hastane personeli hastane ilişkili lejyoner hastalığının önlenmesi için gereken uygulamalar konusunda eğitilmelidir.
- Transplantasyon (hemopoetik kök hücre, solid organ vb.) ünitesi gibi yüksek risk grubu hastaların bulunduğu birimlerde rutin çevre kontrolü yapılmalıdır.
- Nebulizatör ve diğer solunum tedavi ekipmanlarının temizlenmesi amacıyla steril su kullanılmalıdır.
- Nemlendirici gibi aletlerin su rezervuarları steril su ile doldurulmalıdır.
- Büyük hava nemlendirme sistemlerinin kullanımı önerilmemektedir. Eğer kullanımı gerekiyorsa günlük sterilizasyon veya yüksek düzey dezenfeksiyon uygulamasının yapılması zorunludur.
- Soğutma kulelerinin rutin olarak bakımı ve uygun biosidlerle muamelesi sağlanmalıdır.
- Yüksek risk grubu hastaların bulunduğu birimlerde kullanım suyu çıkışlarının(musluk, duş başlıkları vb)  $\geq 50^\circ\text{C}$  veya  $\leq 20^\circ\text{C}$ 'de tutulması önerilmektedir.
- Su sisteminin yerel yönetimler tarafından rutin olarak klorlanması işlemi haricinde UV, ozon, klorindiyoksit ve ağır metal uygulamaları gibi önlemlerin alınması gereksizdir.

### İkincil Önlemler

- Bir hastada laboratuvar tarafından doğrulanmış lejyonelloz olgusu olduğunda veya laboratuvar destekli iki veya daha fazla nozokomiyal olgu saptandığında ve bu olgular arasında altı aylık bir süre var ise;
- Hastanede immün sistemi baskılanmış hastalar yatmıyor ise, mikrobiyolojik, serolojik ve postmortem bilgiler toplanarak yapılan retrospektif araştırmalarla ileride çıkabilecek nozokomiyal lejyonellozun takibi yapılmalıdır.
  - Olgular immün sistemi yoğun olarak baskılanmış hastaların bulunduğu birimlerde (transplantasyon ünitesi vb.) ise, çevre araştırmaları ve epidemiyolojik çalışmalar yapılarak kaynak saptanmalıdır.
- Nozokomiyal bulaşma ile ilgili bir delil yoksa bile, çalışmalar sürveyansın başladığı tarihten itibaren en az iki ay daha devam etmelidir.
- İnfeksiyon zinciri devam eder ise;
- Çevre örnekleri alınarak *Legionella spp.* araştırılır. Çevre ve klinik örneklerden izole edilen suşların altıplendirilmesi yapılır (35).

### SONUÇ

*Legionella* bakterileri tabiatla yaygın şekilde bulunan ve başlıca kontamine sularla insana bulaşarak ağır pnömoni (lejyoner hastalığı), bazen de grip benzeri hastalık (Pontiac ateşi) oluşturabilen etkenlerdir. Kronik kardiyopulmoner hastalığı olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde *Legionella* enfeksiyonları %80 gibi yüksek mortalite ile seyretmektedir.

*Legionella* türlerinin su sistemlerinde çoğalarak insan sağlığı açısından önemli bir risk faktörü oluşturduğu dikkate alındığında su sistemlerinin dezenfeksiyonu ve temizliğinin önemi ve Lejyoner hastalığının tanısının atlanmaması konu-sunda ilgili meslek gruplarında farkındalık yaratılabilmesi önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Carson P, Mumford C. Legionnaires' disease: causation, prevention and control. *Loss Prev Bull* 2010; 16: 20-29.
2. Yu VL. *Legionella pneumophila* (Legionnaires' disease). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York, Churchill Livingstone 2000;pp2424-2433.
3. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. Lejyoner Hastalığı Kontrol Programı Rehberi. Ankara 2016; ss15-82.
4. Mülazımoğlu L. Legionella. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı, İstanbul 2002; s.1667-1670.
5. Che D, Decludt B, Campese C, Desenclos JC. Sporadic cases of community acquired legionnaires' disease: an ecological study to identify new sources of contamination. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:466-469.
6. Gürel AE, Ergün E. Yapı tesisat sistemlerinde Lejyonella bakterisinin oluşumu ve alınabilecek önlemler. *NWSATAS* 2010; 5: 353-358.
7. Yıldırım BB, Kanbay A, Karalezli A, Hasanoğlu HC. Plöroperikardial efüzyonla başvuran Legionella pnömonisi bir olgu. *Solunum* 2013; 15:187-190.
8. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 506-526.
9. İğnak S, Gürler B. Bir üniversite hastanesi su sistemlerinde Legionella türlerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012;42:110-114.
10. Pierre DM, Baron J, Yu VL, Stout JE. Diagnostic testing for legionnaires' disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017; 16: 59-62.
11. Vural T. Legionella enfeksiyonları. *ANKEM Derg* 2014;28:167-176.
12. Relicha RF, Schmitta BH, Raposob H, Barkerb L, et al. Legionella indianapolisensis sp. nov., isolated from a patient with pulmonary abscess. *IJID* 2018; 69:26-28.
13. Żbikowska E, Kletkiewicz H, Walczak M, Burkowska A. Coexistence of *Legionella pneumophila* bacteria and free-living amoebae in lakesserving as a cooling system of a powerplant. *Water Air Soil Pollut* 2014; 225:2066-2075.
14. Erdoğan H, Arslan H. Yeni açılan bir otelde ortaya çıkan Legionella salgınının irdelenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 240-249.
15. Helbig JH, Bernander S, Castellani Pastoris M, et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: Distribution of *Legionella pneumophila* serogroups and monoclonal subgroups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 710-716.
16. Benitez AJ, Winchell JM. Clinical application of a multiplex real-time PCR assay for simultaneous



- detection of *Legionella* species, *Legionella pneumophila* and *Legionella pneumophila* serogroup 1. JCM 2013; 50:348–351.
17. Küçükçalı R. Lejyoner hastalığına karşı mekanik tesisatta alınması gereken önlemler, V. Ulusal tesisat mühendisliği kongresi ve sergisi özet kitabı, İzmir 3-6 Ekim 2001; ss 115-137.
  18. Diederer BM. Legionellaspp. and Legionnaires' disease. J Infect 2008; 56: 1–12.
  19. Huang SW, Hsu BM. Survey of Naegleria and its resisting bacteria-Legionella in hot spring water of Taiwan using molecular method. Parasitol Res 2010; 106: 395–1402.
  20. Guyard C, Low D. Legionella infections and travel-associated legionellosis. Travel Med Infect Dis 2011; 9: 176–186.
  21. Steinert M, Hentschel U, Hacker J. *Legionella pneumophila*: an aquatic microorganism. FEMS Microbiol Rev 2002; 26: 149–162.
  22. Akkaya Z, Özalp Y. Kayseri'deki farklı binaların su depolarında Legionella araştırılması. JHS 2011; 20: 9-17.
  23. Sonder GJ, van den Hoek JA, Bovee LP, et al. Changes in prevention and outbreak management of Legionnaires' disease in the Netherlands between two large outbreaks in 1999 and 2006. Euro Surveill 2008; 13:1-6.
  24. Özerol IH, Bayraktar M, Çizmeçi Z, ve ark. Legionnaire's disease: Anosocomial outbreak in Turkey. J Hosp Infect 2006; 62:50-57.
  25. Vural T, Köse EO. Lejyoner hastalığı ve turizm. ANKEM Derg 2004;18:184-187.
  26. Yavuz CI. Su kaynaklı bir hastalık olarak Lejyoner Hastalığı ve çevresel sürveyans. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48: 211-227.
  27. Valve K, Vaalasti A, Anttila V, Vuento R. Disseminated *Legionella pneumophila* infection in an immunocompromised patient treated with tigecycline. Scand J Infect Dis 2010; 42:152-155.
  28. Chen DJ, Procop GW, Vogel S, Yen-Lieberman B, Richter SS. Utility of PCR, culture, and antigen detection methods for diagnosis of Legionellosis. J Clin Microbiol 2015; 53: 3474–3477.
  29. Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA, Touzón C, Ga'zquez I, Galindo C, Porcel JM. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Thorax 2010;65:101-106.
  30. Yılmaz GR, Bulut C, Kılıç EK, Demiröz AP. Üriner antijen testi ile tanı konan bir seyahat ilişkili Legionella pnömonisi olgusu. FLORA 2008;13:214-217.
  31. Akbaş E. Hastane su sistemlerinde Legionella araştırılmasında temel prensipler. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2013; 43: 1-11.
  32. Öngüt G, Ögünç D, Ögüş C, ve ark. HIV pozitif böbrek transplant hastasında tekrarlayan lejyoner hastalığı. FLORA 2003; 8: 307-310.
  33. Orsi GB, Vitali M, Marinelli L, Ciorba V, Tufi D et al. Legionella control in the watersystem of antiquated hospital buildings by shock and continuous hypochlorination: 5 years experience. BMC Infect Dis 2014; 14:394-403.
  34. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the health care infection control practices advisory committee. MMWR Recomm Rep 2004; 53:1-36.
  35. İğnak S. İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi su sistemlerinde Legionella cinsi bakterilerin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2007; ss21.



Derleme

2020; 29: 56-65

PERİODONTAL HASTALIK, ATEROSKLEROZ VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ: DERLEME  
RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTAL DISEASE, ATHEROSCLEROSIS AND OXIDATIVE STRESS: A REVIEW

Ayşegül SARI<sup>1</sup>, Kamile ERCİYAS<sup>2</sup>, İbrahim Levent TANER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Hatay

<sup>2</sup>Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Peridontal hastalıklar dişin destek dokularında enflasyonla ve yıkımla karakterize enfeksiyöz hastalıklardır. Periodontal hastalığın ilerlemesinde, bakteriyel kolonizasyona karşı gelişen immünolojik reaksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Periodontal hastalıklar ile kardiovasküler hastalıkların temel etkeni olan ateroskleroz arasındaki direk nedensel ilişki tam olarak belirlenememesine karşın, her iki hastalığı ilişkilendiren farklı patolojik mekanizmalar ve ortak risk faktörleri mevcuttur. Aterosklerotik plakların periodontal patojenlerle enfeksiyonu, periodontal enflamasyonun kronik sistemik enflamasyon yoluyla aterojenik etki oluşturması her iki hastalığın olası ilişkisini açıklayan olası mekanizmalardanır. Serbest radikaller ile koruyucu antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen oksidatif stresin, son yıllarda her iki hastalığın başlaması ve ilerlemesiyle ilişkili enflamatuvar bir belirteç olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu derlemede periodontal hastalık, ateroskleroz ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin ele alınması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Periodontal hastalık, ateroskleroz, oksidatif stres

GİRİŞ

Periodontal hastalıklar bakteriyel kaynaklı, periodonsiyumda enflamasyon ve yıkımla karakterize, kronik enfeksiyöz hastalıklardır. Etyopatolojisinde mikroorganizmalar, konak immün yanıtı, çevresel ve genetik faktörlerin çok yönlü etkileşiminden kaynaklanan mekanizmalar yer alır (1). Periodontal hastalığın ilerlemesinde, bakteriyel kolonizasyona karşı oluşan immünolojik reaksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Konak için koruyucu fonksiyon gören bu sistemler, aynı zamanda doku yıkımından da sorumludurlar. Aktive polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lerin oksijen bağımlı sistemleri ve bu hücrelerin yanı sıra fibroblastlar, endotelial hücreler ve osteoklastlardan üretilen reaktif

Makale Geliş Tarihi : 12.05.2019  
Makale Kabul Tarihi: 04.03.2020

ABSTRACT

Periodontal diseases are infectious diseases characterized by inflammation and destruction in the supporting tissues of the teeth. Immunological reactions to bacterial colonization play an important role in the progression of periodontal disease. Although the direct causal relationship between periodontal diseases and atherosclerosis, the main factor of cardiovascular diseases, cannot be determined exactly, there are different pathological mechanisms and common risk factors associated with both diseases. Infections of atherosclerotic plaques with periodontal pathogens and atherogenic effects of periodontal inflammation through chronic systemic inflammation are possible mechanisms that explain the possible relationship between both diseases. Oxidative stress resulting from the deterioration of the balance between free radicals and the protective antioxidant system is considered to be an inflammatory marker associated with the onset and progression of both diseases in recent years. In this review, we aimed to investigate the relationship between periodontal disease, atherosclerosis, and oxidative stress.

**Keywords:** Periodontal disease, atherosclerosis, oxidative stress

oksijen türleri (ROT) ile bazı sitokinler, dokular üzerinde yıkıcı etkilere sahiptirler (2).

Oksidatif stres, serbest radikaller ile koruyucu antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir (3). Serbest radikaller (SR), Deoksiribonükleik asit (DNA), protein, lipid/yağ asidi gibi hücresel komponentlerin oksidasyonuna sebep olarak DNA hasarı, mitokondrial disfonksiyon yoluyla hücre membranı hasarı, hücre apoptozisi gibi birçok reaksiyo-

**Corresponding Author:** : Dr.Öğr.Üyesi Ayşegül SARI, Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 31040 Hatay/TÜRKİYE  
e-mail: aysglr@gmail.com,  
Telefon /Fax: 03262455060  
Orcid ID: 0000-0001-6180-9776  
Orcid ID: 0000-0001-9940-0423  
Orcid ID: 0000-0002-4852-5282

na neden olurlar (4). Antioksidanlar SR'lerin olumsuz etkilerini ortadan kaldırarak hücrel zararını önleyen moleküllerdir (5).

Oksidatif stresin periodontal hastalığın yanısıra diyabet, hipertansiyon, psoriasis, romatoid artrit, Behcet Hastalığı, kanser, obezite, ateroskleroz gibi birçok kronik hastalığın patogenezinde de rol oynadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (6-8).

Aterosklerozis, kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıkların temel etmenlerinden biridir (5). Ateroskleroz geniş arterlerde fibröz elementler ve lipid akümüasyonu ile karakterizedir (7). Aterom formasyonu vasküler endotel hücrelerinde oluşan mekanik, biyokimyasal ve immünolojik mekanizmalar sonucu oluşan yaralanmalarla başlar. Bu duruma dezyon moleküllerinin salınmasına neden olur. Monositler bu alana doğru hareket ederek oksidize olmuş düşük dansiteli lipidleri fagoste ederek, enflamatuar cevabı oluşturacak proinflamatuar sitokinlerin salınmasına yol açar (6). Aterosklerozun başlamasında ve devam etmesinde, endotel disfonksiyonunda ve vasküler düz kas hücrelerinin zarar görmesinde oksidatif stres yoluyla düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonu önemli rol oynar (9). Hem aterosklerozda hem de kronik periodontitisde oksidatif dengenin bozulduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (10,11).

Bu derlemede periodontal hastalık, ateroskleroz ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin ele alınması amaçlanmıştır. Bu amaca ulaşmak için 'AND ve OR' booleon operatörleri ve periodontal hastalık, ateroskleroz, oksidatif stres anahtar kelimeleri; deneyimli referans kütüphaneleri olan OpenGrey, Scopus, Pubmed, Central ve Google Scholar arama motorları kullanılarak tam metne ulaşılan ve yayın dili İngilizce olan makaleleri tarama eğiliminde olunmuştur. Bu kapsamda 2018 Eylül'e kadar olan makaleler elektronik olarak taranarak derlemeye dahil edilmiştir. Ön analizde seçilen çalışmaların başlıkları ve özetleri taranmıştır ve potansiyel olarak nitelendirilen çalışmalar iki bağımsız araştırmacı (AS, KE) tarafından belirlenmiştir. Araştırmacılar arasındaki anlaşmazlıklar, anlaşmaya varılana kadar tartışılarak çözülmüştür. Yukarıda belirtilen Medical Subject Headings (MeSH) de taranan anahtar kelimeler vebullon operatörleri kullanılarak yapılan arama stratejilerinin sonuçları aşağıdaki gibidir:

1. Periodontitis veya periodontal hastalık (39447 makale)
2. Ateroskleroz veya kronik arter hastalıkları(143593 makale)
3. Oksidatifstres veya reaktif oksijen türleri (225190 makale)
4. 1 ve 2 (593 makale)
5. 1 ve 3 (491 makale)
6. 2 ve 3 (7968 makale)
7. 1 ve 2 ve 3 (28 makale)

Bu derlemenin amacı doğrultusunda veri toplama süreci tamamlanarak kapsamlı metin değerlendirmesi yapılan 25 makale dahil edilmiştir (Tablo 1).

### Ateroskleroz periodontal hastalık ilişkisi

Kronik seyirli periodontal hastalıklar bireylerin sistemik durumunu olumsuz etkileyen bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (12). Periodontitisin diyabet (13), düşük doğum ağırlığı (14), romatoid artrit (15),

kardiovasküler hastalıklar (16) gibi sistemik durumlarla ilişkisini vurgulayan çok sayıda sonuç literatürde yer almaktadır. Her ikisi de erişkin popülasyonunda yüksek prevalans ve multifaktöriyel etyolojiye sahip olan kronik periodontitis ve ateroskleroz arasındaki olası mekanizma araştırmacıların ilgisini çekmektedir (8).

Ağız dışı enfeksiyonlar ve kronik periodontitis gibi dental problemlerin ateroskleroz için risk oluşturma potansiyellerinin geniş çaplı meta analizlerde aynı düzeyde çıkması, periodontitisin de en az diğer enfeksiyonlar kadar aterosklerozu etkileyebileceği fikrini desteklemiştir (5,17). Amerikan Kalp Birliği (AHA) de periodontal hastalığın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerotik damar hastalıklarıyla ilişkili olduğunu belirtmiştir (18).

Periodontal hastalık ile vasküler hastalıklar arasındaki direkt nedensel ilişki tam olarak belirlenememesine karşın, periodontal hastalığın aterosklerozu direkt ya da indirekt yollardan etkileyerek, aterosklerozun etyolojisinde ve patogenezinde rol oynadığı saptanmıştır (19). Her iki hastalık da genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle karakterize kompleks bir etyolojiye sahiptir. Ayrıca her iki hastalığın da sigara, diyabet, yaşlanma gibi ortak risk faktörlerine sahip olup, aynı temel patolojik mekanizmaları paylaştıkları bildirilmiştir (20). Aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde kronik enflamasyon etkin bir role sahiptir. Gram negatif bakteriler, bu bakterilerin enflamatuar ürünleri ve toksit maddeleri çeşitli mekanizmalarla ateroskleroz oluşumuna ortam hazırlayabilirler, damar iç duvarını oluşturan endotelde disfonksiyona sebep olabilirler (21). Periodontal hastalıkların ateroskleroz üzerindeki sistemik etkilerinin, üç olası mekanizma ile olduğu varsayılmaktadır (22).

### 1. Enfeksiyon modeli:

Bu hipotezde bakterilerin kan damarı içerisinde direkt yolla enfeksiyona sebep olmaları ele alınır. Kan dolaşımına karışarak damar endoteline invaze olan oral patojenlerin, endotel disfonksiyonla ve aterosklerotik lezyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (22,23). Bakteriyemi sonucu meydana gelen enfeksiyonun kan viskozitesinde ve pıhtılaşma oranında; gram negatif bakterilerin ürünü olan lipopolisakkaritlerin (LPS), kan damarlarındaki enflamatuar hücre sayısında artışa neden olabileceği bilinmektedir (24).

Fort ve ark. nin gerçek zamanlı PCR kullanarak yaptıkları bir çalışmada aterosklerozun %100 ünde *Porphyromonas gingivalis*(*P.gingivalis*), %80 inde *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*), %50 inde *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*), %30 unda *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*) tesbit edilmiştir (22). Önemli periodontal patojenlerden biri olan *P.gingivalis*'in kan damarı endotel hücrelerine invaze olarak prekoagülant etkiyi indüklemesiyle aterosklerozun oluşumuna katkı sağladığı invitro çalışmalarda ortaya konmuştur. A.a'nın endotel hücrelerini istila ederek düşük dansiteli lipoprotein (LDL) birikimini tetiklediği ve köpük hücre oluşumu için makrofajları indüklediği bilinmektedir. Lipid metabolizmasının bilinen etkilerinin ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) oluşumunun *Actinobacillus actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, Herpeks simpleks virüs gibi periodontal patojenlere karşı oluşan antikor cevabıyla ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. *T. forsythia*,

Tablo 1. Dahil edilen çalışmalar

Yazarlar	Yıl	Başlık	Bulgular veya çıkarılan sonuçlar
Chapple IL ve ark	2007	The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. <i>Periodontology</i> 2000	Periodontal içerisinde MPO' nun stimülasyonu ile artan ROS'un hücre lizisine neden olur Periodontal dokü kollaenlerindeki yapısal değişiklikler ve nötrofil miğrasyonundaki gecikmeler ROS üretimini artırır
Southerland JH ve ark	2000	Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease.	Kronik kalp hastalıkları ve periodontitis, enflamasyonun sistemik bir seviyede aktivasyonu ile; inflammatuar mediatörler, C tife reaktif protein, yüksek fibrinojen ve düşük albümin gibi akut faz reaktanlarının kronik olarak yükselmesine neden olur
Navab M ve ark	2002	Oxidized lipids as mediators of coronary heart disease.	Diyetle indüklenen aterosklerozda genetik olarak yatkın olan farelere, LDL'den türetilen oksitlenmiş fosfolipidler enjekte edildiğinde, bu farelerden alınan LDL'ler oldukça proenflammatuar özellik göstermektedir
Baltacıoğlu E ve ark	2014	Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?	Artmış total oksidan seviye ve azalmış total antioksidan seviye, periodontit patolojisinde önemli roller oynarlar ve klinik periodontal durum ile yakından ilişkilidirler
Aksoy S ve ark	2012	Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction.	Koroner arter hastalıkları, yüksek oksidatif stres indeksi ve total oksidan seviyesi; azalmış LOOH ve total antioksidan seviye ile ilişkilidir
Cowan LT ve ark	2018	Periodontal disease and incident venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities study.	Diş eti hastalığına bağlıdır kaybı ile % 30 oranında daha yüksek venöz tromboembolizm riski ilişkilidir. Klinik periodontal ölçümler ile venöz tromboembolizm ilişkisi anlamsızdır
D'Aluoto F ve ark	2004	Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk.	Periodontontis, kardiovasküler hastalıklarla ilişkilili CRP nin yüksek seyri ile ilişkilidir. Periodontal tedavi sonrası CRP değerleri azalır
Lockhart PB ve ark	2012	Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association.	Periodontal hastalık, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerotik damar hastalıklarıyla ilişkilidir



Tablo 1. Dahili edilen çalışmalar (Devamı 1)

Bale BF ve ark	2017	<b>High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis.</b>	<b>Periodontal hastalık etyolojisinde rol alan yüksek riskli patojenler ateroskleroz etyolojisine katkıda bulunur</b>
Barrova J ve ark	2014	Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis.	Periodontal hastalıkta <i>P.gingivalis</i> ' e karşı oluşan immün cevap, endotelial hücrelerde üretilen Heat-shock proteinler ile endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz ile sonuçlanacak olan çapraz tepkimeye girebilir
Kurita-Ochiai T ve ark	2014	Periodontal pathogens and atherosclerosis: implications of inflammation and oxidative modification of LDL.	<i>P. gingivalis</i> LDL'nin oksidatif modifikasyonu ve MMP indüksiyonu yoluyla aterosklerotik plak rüptürünü artırır
Desvarieux M ve ark	2003	Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST).	Diş kaybı düzeyleri ile karotis arter plak prevalansı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur
Herzberg MC ve ark	1998	Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases.	<i>S. sanguis</i> ve <i>P. gingivalis</i> gibi plak bakterileri, trombosit agregasyonu ile ilişkili proteinlerinin ekspresyonuna neden olarak pulmoner tromboemboli ve kardiyak anomali oluşumlarına neden olabilir
D'Alufo F ve ark	2013	Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes	İnterlökin-6 ve lipid seviyelerini azaltmada periodontal tedavinin etkisini düşündüren orta derecede kanıt, C-reaktif protein düzeylerini düşürmede ve endotel fonksiyonunu iyileştirmede olumlu etki
			Periodontal tedavinin subklınk ateroskleroz, CD40 ligandı serum seviyeleri, serum amiloid A ve monosit kemo-çekici protein-1 üzerindeki etkileri hakkında herhangi bir kanıt yok
			Periodontal tedavinin arteriyel kan basıncı, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili lökosit sayıları, fibrinojen, doku üzerindeki etkileri hakkında tumor nekroz faktör- $\alpha$ , sE-selektin, von Willebrand faktörleri, d-dimerler, matris metaloproteinazlar, oksidatif stres üzerindeki etkisi sınırlı

Tablo 1. Dahili edilen çalışmalar (Devamı 2)

De Nardin E. 1	200	<b>The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease.</b>	<b>Periodontal enfeksiyonlarda ve kardiyovasküler hastalıklarda artış gösteren enflammatör mediatörler (interlökin [IL]-1 ve tümör nekroz faktörü [TNF]-alfa gibi), C-Reaktif proteinler (CRP) ve periodontal sistemik anti-korlar) ortak hastalık patojenizini ortaya koymakta</b>
Bonomini F ve ark	2008	Atherosclerosis and oxidative stress.	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, miyeloperoksidaz (MPO), ksantin oksidaz (XO), lipooksijenaz (LO), nitrik oksit sentaz (NOS), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz ve transferazlar tiyol-disülfür oksidoreduktazlar ve peroksidredoksınlerin ateroskleroz ve diğer vasküler hastalıklarda medansel bir rolü var
Canakci CF ve ark	2005	Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases	Periodontal hastalıkta reaktif oksijen türlerinin etkileri biyomoleküllerdeki oksidatif yaralanma protein, lipid, karbonhidrat ve DNA moleküllerinde hasar şeklinde görülür
Mettraux GR ve ark	1984	Oxygen tension (pO <sub>2</sub> ) in untreated human periodontal pockets.	Orta derinlikteki periodontal ceplerde (5-6 mm), derin periodontal ceplere (7-10 mm) nazaran daha fazla pO <sub>2</sub> varlığı saptandı. derin periodontal cepler daha az oksijen içeriğiyle karakterize
Sheikhi M ve ark	2000	Cytokine, elastase and oxygen radical release by Fusobacterium nucleatum-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis.	Zararsızlaştırılmış Fusobacterium türlerinin klinik izolatları ile uyartılan nötrofillerden NBT azalırken, IL-1beta, TNFalpha, IL-8 ve elastazın salınımı artar
Sculley DV ve ark	2002	Salivary antioxidants and periodontal disease status.	Tükürükteki antioksidan konsantrasyonunun plazmanınkini yansıtır Ürat başkın tükürük antioksidandır, albümin ve askorbat daha az oranlarda görülür Periodontal hastalıktan muzdarip hastalarda tükürük antioksidan aktivitesinin azalır

Tablo 1. Dahil edilen çalışmalar (Devamı 3)

Altman LC ve ark	1992	Neutrophil-mediated damage to human gingival epithelial cells.	MPO tarafından aktif edilmiş hücrelerin membranları hasar görür In-vitro ortamda aktive edilmiş PMN gingival epitel hücrelerinde hasara yararır PMN MPO epitel hücrelerini parçayarak toksik oksijen türlerinin üretimi-ne yol açar
Tanaka N ve ark	2008	Relationship between periodontal condition and plasma reactive oxygen metabolites in patients in the maintenance phase of periodontal treatment.	Periodontal klinik ataçman seviyesi kaybı reaktif oksijen metabolitleri ile arasında nalmalı korelasyon mevcutken, biyolojik antioksidan potansiyeli arasında anlamlı ilişki bulunamadı
Brock GR ve ark	2004	Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health.	GCF, plazma ve tükürük örneklerindeki total antioksidan konsantrasyonu, periodontitis hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü
Chapple IL ve ark	2007	Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect?	Periodontal tedavi sonrası plazma total antioksidan seviyesinde değişim olmazken, GCF total antioksidan seviyede artış görüldü
Masi S ve ark	2011	Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis.	Periodontitisli bireylerde CRP ve reaktif oksijen metabolitleri daha yüksektir Periodontitisli bireyler daha kısa telomer uzunluğuna sahiptir

*Prevotella intermedia*(*P.intermedia*), *Tronema Denticola* (*T.denticola*) aterosklerotik plakta farklı frekanslarda tesbit edilen diğer periodontal patojenlerdir. Birden fazla bakteri yükünün mevcut olması, aterosklerotik plak oluşumu açısından tek bir türün bulunmasından daha olumsuz sonuçlara yol açabilir (25,26). Ciddi periodontal enfeksiyon görülen hastalardaki diş kayıpları ile karotid media intimadaki kalınlaşmayı ilişkilendiren sonuçlar literatürde yer almaktadır (27).

## 2. Moleküler benzerlik modeli:

Bu hipotez periodontal mikroorganizmaların immüno- lojik hasar oluşturarak enflamasyona neden olmasına dayanır. 'Heat-shock proteinler' (HSP) ve sitokinler aracılığıyla oluşan hücrel ve immün yanıtta dolaşıma giren antijenler dolaşımında bulunan spesifik antikor ile etkileşime girerek makromoleküler kompleks oluşturabilirler. Bu kompleksler yoğunlaştıkları odalarda çeşitli inflamatuvar olaylara yol açabilirler (25). Endodotosinlerin varlığında endotel hücrelerinde HSP üretimi gerçekleştiği bilinmektedir. Periodontal cep içerisindeki patojenler, konağın genel durumunu etkileyerek HSP üretilmesine yol açabilir. Ayrıca periodontal hastalık durumunda *P.gingivalis*'e karşı oluşan immün cevap endotel hücrelerde üretilen HSP ile endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz ile sonuçlanacak olan çapraz tepkimeye girebilir (25).

## 3. Sistemik enflamasyon modeli:

Bu hipotezde sitokinlerin ve diğer enflamasyon mediatörlerinin sirkülasyonundaki artış temel alınmaktadır (22). Ağız kaynaklı gram negatif ve pozitif bakterilerin ürettiği toksinler plazma lipoprotein mekanizmasını, kan pıhtılaşmasını, trombosit fonksiyonunu ve endotel bütünlüğünü bozabilir (28). Periodontitis C-reactive protein (CRP), fibrinojen ve IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin sirkülasyonunda artışa neden olarak sistemik enflamasyon yükünü artırır(6). Ciddi periodontitis varlığında yükselen ve periodontal tedaviyle azalan non spesifik bir enflamasyon markırı olan CRP'nin, koroner arter hastalığı için konvensiyonel bir risk faktörü olduğu ayrıca high sensitivity CRP (hsCRP) seviyesi 3mg/ml nin üzerine çıktığında kronik arter hastalığı için iki kat daha fazla risk oluşturduğunu bildirilmiştir. Başlangıç periodontal tedavinin aterosklerozlu hastalarda yükselen fibrinojen değerinin azalmasında olumlu katkıları olduğu bildirilmiştir (29). Periodontal hastalık patogenezinde önemli yer tutan bazı sitokinler, aterosklerozpatogenezinde de rol almaktadır. IL-1, IL-8,IL-6, TNF- $\alpha$  bu sitokinlerden başlıcalarıdır (29). Ayrıca olaya ateroskleroz ve periodontal hastalıklar açısından aynı genetik paydada bakıldığında her iki hastalık için de hiper inflamatuvar monosit fenotipinin bireysel riski arttırdığı bilinmektedir ve bu fenotipi taşıyan bireylerde proenflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyede üretimi gerçekleşir. Bu durum her iki hastalık arasındaki ilişkinin farklı olası mekanizmalarından birini ortaya koymaktadır (30, 31). sVCAM-1, sICAM-1 ve sE-selektin gibi çözülebilir adezyon molekülleri makaslama gerilimi, oksidatif stres, mikrobiyal stimülasyon ve inflamatuvar mediatörlerin varlığında endotel hücrelerinden salınarak aterosklerozun başlamasında ve gelişiminde rol oynayan ana elementlerdendir. Periodontal hastalık varlığın-

da bu moleküllerin üretimini ve sirkülasyonunun arttığı gösterilmiştir (29).

Vücutta meydana gelen inflamatuvar olaylar sonucu oksidan/antioksidan dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif stres, endotel hücre fonksiyonunu bozarak çeşitli mekanizmalarla aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynar (32). Periodontitisde de ROT miktarında artış olması ve antioksidanların azalmasının periodontal yıkıma yol açtığı gösterilmiştir (33). Periodontitis ve aterosklerozun oksidatif stres açısından aynı patolojik altyapıyı paylaştıkları düşünülmektedir. Plazmatrigliseroller, LDL kolesterol, doymuş yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri, total yağ asidi miktarı ile gingival çekilme ve klinik ataçman seviyesi ilişkili endiren teoriler ortaya konulmuştur (34, 35).

## Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Serbest radikaller son yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron bulunan moleküllerdir. Doğaları gereği oldukça reaktif ve değişken türlerdir. Dış yörüngelerinde bulunan elektronlar hücre fonksiyonu için hayati önem taşıyan biomolekülleri oksitlerler (2). ROTendojen olarak veya eksojen kaynakların tetiklemesi sonucu üretilebilmektedir. ROT aktiviteleri sonucu ortaya çıkan biomoleküllerdeki oksidatif yaralanma protein, lipid, karbonhidrat ve DNA moleküllerinde hasar şeklinde ortaya çıkar (36). ROT'un birincil hedefleri arasında sitoplazmik hücre ve mitokondri membranları yer alır (37). Sitoplazmik hücre oksidemoleküllerya radikal reaksiyonları sonucu yeni radikal formlarına dönüşür ya da antioksidanlar tarafından nötralize edilir (2). Antioksidanlar serbest radikallerin gerçekleştirdiği oksidasyon mekanizmasını geciktiren veya engelleyen savunma sistemini oluşturan moleküllerdir (2). Vücutun rutin fizyolojik sürecinde serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasında denge mevcuttur. Var olan bu denge serbest radikallerin artış göstermesiyle veya antioksidanların azalmasıyla bozulduğunda oksidatif stres açığa çıkar. Oksidatif stres pro-oksidan/antioksidan dengenin bozulmasıyla oluşan potansiyel hasara yol açan süreç olarak tanımlanabilir (3).

## Periodontal hastalık, serbest radikaller ve antioksidan savunmanın ilişkisi

Hücre lizisi sırasında fagositlerde gerçekleşen oksidatif patlamalar sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin periodontitis patolojisiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Nötrofillerdeki ROT üretimi için gerekli olan yaklaşık % 1 oranında minimum oksijen gerilimi ve 7.0-7.5ortampH'ı, diş eti olupu sıvısı (DOS) içerisinde mevcut olduğundan, bu bölgelerin ROT üretimi için uygun ortam olduğu kabul edilmektedir (38,39). Kronik periodontitisin PMNL ve mikroorganizmalar arası etkileşim sonucu açığa çıkan proteolitik enzimler ve ROT tarafından oluşturulan doku yıkımıyla karakterize olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ortamda artan ROT üretimi dişeti bağ dokusunda ve alveolar kemikte doku hasarına yol açmaktadır (40-42).

Periontal hastalıktaki ROT üretiminde nötrofillerin yanısıra; ilk savunma hattını oluşturan cep epiteli ve epitelyal ataşmanın, periodontal dokularda oksidatifstres oluşumunda doğrudan rol oynadığı ve epitel hücrelerince üretilen O2- nin lokal ROT kaynağı olduğu düşünülmektedir (43).



Periodontal dokudaki oksidatif stres varlığı çeşitli mekanizmalarla doku hasarı oluşturmaktadır. Nötrofil infiltrasyonunun belirleyicisi olarak kabul edilen ve periodontal hastalık varlığında cep içerisinde artış gösteren miyeloperoksidaz (MPO) enzimi ROT üretimine aracılık eden enzimlerdendir. Cep içerisinde MPO'nun stimülasyonu ile artan ROT'un hücre lizisine neden olduğu bildirilmiştir (2,44).

O<sup>2-</sup> ve H<sup>2</sup>O<sup>2</sup> gibi radikaller ise osteoklastları aktive ederek osteoklast oluşumunu arttırmakta ve bu da alveolar kemik yıkımı ile sonuçlanmaktadır (45). Oksidatif hasar sonucu mitokondrial DNA mutasyonları oluşabilmektedir(2). Reaktif oksijen türlerinin artış göstermesiyle Tip 1 kollajende polimerizasyon ve çeşitli oksidatif modifikasyonlar oluşabilmekte ve böylece periodontal doku kollajenlerindeki yapısal değişiklikler ve nötrofil migrasyonundaki gecikmeler ROT üretimini arttırabilmektedir(2).

Periodontal hastalık ile sistemik ROT seviyesi arasındaki korelasyonu değerlendirilmesi sonucu, plazmadaki oksidatif stres düzeyi ile periodontal ataçman kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (46). Ayrıca antioksidan seviyenin incelenmesi sonucunda sağlıklı kontrollerde göre antioksidan seviye kıyaslaması yapılmış ve sağlıklı kontrollerde hem lokal hem de sistemik antioksidan seviyenin daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür (47). Chaple ve ark. C vitamini, bilirubin ve total antioksidan seviyesi (TAS) seviyesi ile periodontal hastalık düzeyi arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu ve serum antioksidan seviyesinin yüksek olmasının periodontal hastalıkta önleyici rol oynayabileceği sonucunu çıkarmışlardır (48). Masi ve ark. (49) bu değerlendirmeyi destekler nitelikte serbest radikal üretiminin tamamen ortadan kaldırması fikrinden uzaklaşarak, antioksidan-oksidan dengesinin sağlanarak oksidatif stresin engellenmesi periodontal tedavinin belirleyici unsurlardan birini oluşturabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca endojen glutathioneve eksojen tiol içeren antioksidanların, enflamatuvar uyaranlara karşı gelişen doku cevabını değiştirebildiği ve transkripsiyon faktör aktivasyonunu inhibe ettiği de ortaya koyan Chang ve ark. (50), DOS ve dokularda kollajen degradasyonunu önlemek amacıyla, antioksidan tedavisi uygulamak bir tedavi seçeneği olarak sunulabileceğini bildirmişlerdir (2).

## SONUÇLAR

Literatürde benzer etyolojik ve patofizyolojik alt yapıyı paylaştıkları kabul gören periodontitis ve ateroskleroz arasındaki olası mekanizma pek çok araştırmanın konusu olmakla birlikte, her iki hastalık arasındaki ilişkinin patofizyolojisi oksidatif mekanizma da ele alınarak, neden sonuç ilişkisine bağlayabilecek kesin verilere ulaşılamamıştır. Her iki hastalık arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması periodontal tedavinin halk sağlığına entegrasyonuna, kardiovasküler hastalıkların önlenmesine ve tedavi edilmesine katkı sağlayabilir. Konuya ilişkin geniş örneklem büyüklüğüne sahip, uzun dönem, tedavi takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Slots J. Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol* 2000 2013;62:7-19.
2. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal

3. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994; 91:10771-10778.
4. Refsgaard HH, Tsai L, Stadtman ER. Modifications of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:611-616.
5. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8:54-69.
6. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol* 2000 2013; 62:271-286.
7. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol* 2000 2014; 64:139-153.
8. Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol* 2000 2006;40:130-143.
9. Navab M, Hama SY, Reddy ST, et al. Oxidized lipids as mediators of coronary heart disease. *Current opinion in lipidology* 2002;13:363-372.
10. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. *Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?* *J Periodontol* 2014;85:1432-4141.
11. Aksoy S, Cam N, Gurkan U, et al. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. *Cardiol J* 2012; 19:381-386.
12. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol* 2000 2001;25:21-36.
13. Tang Y, Liu J, Yan Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin-D3 promotes neutrophil apoptosis in periodontitis with type 2 diabetes mellitus patients via the p38/MAPK pathway. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:13903.
14. Escobar-Arregoces F, Latorre-Uriza C, Velosa-Porras J, et al. Inflammatory response in pregnant women with high risk of preterm delivery and its relationship with periodontal disease: a pilot study. *Acta Odontol Latinoam* 2018; 31:53-57.
15. Mukherjee A, Jantsch V, Khan R, et al. Rheumatoid Arthritis-Associated Autoimmunity Due to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and Its Resolution With Antibiotic Therapy. *Front Immunol* 2018;9:2352.
16. Cowan LT, Lakshminarayan K, Lutsey PL, et al. Periodontal disease and incident venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Clin Periodontol* 2018.

17. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol* 2004; 39:236-241.
18. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:2520-2544.
19. Kerschbaum M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010; 89:879-902.
20. Armitage GC. Periodontal infections and cardiovascular disease--how strong is the association? *Oral diseases* 2000; 6:335-350.
21. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138:534-536.
22. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, et al. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:3-10.
23. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgrad Med J* 2017; 93:215-220.
24. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:547-558.
25. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res* 2014; 636893.
26. Kurita-Ochiai T, Yamamoto M. Periodontal pathogens and atherosclerosis: implications of inflammation and oxidative modification of LDL. *Biomed Res Int* 2014; 595981.
27. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke* 2003; 34:2120-2125.
28. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3:151-160.
29. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol* 2013; 40:85-105.
30. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001; 6:30-40.
31. Seymour RA, Steele JG. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? *Br Dent J* 1998; 184:33-38.
32. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, et al. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol* 2008; 23:381-390.
33. Jarnbring F, Somogyi E, Dalton J, Gustafsson A, Klinge B. Quantitative assessment of apoptotic and proliferative gingival keratinocytes in oral and sulcular epithelium in patients with gingivitis and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29:1065-1071.
34. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontol* 1999; 34:346-352.
35. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol* 1993; 171:223-239.
36. Canakci CF, Cicek Y, Canakci V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc)* 2005; 70:619-628.
37. Özcan EÖ, Çanakçı CF. Periodontal doku yıkımında reaktif oksijen türlerinin rolü. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2011; 21:255-261.
38. Mettraux GR, Gusberty FA, Graf H. Oxygen tension (pO<sub>2</sub>) in untreated human periodontal pockets. *J Periodontol* 1984; 55:516-521.
39. Gabig TG, Bearman SI, Babior BM. Effects of oxygen tension and pH on the respiratory burst of human neutrophils. *Blood* 1979; 53:1133-1139.
40. Sheikhi M, Gustafsson A, Jarstrand C. Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27:758-762.
41. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:137-143.
42. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24:287-296.
43. Chamulitrat W, Stremmel W, Kawahara T, et al. A constitutive NADPH oxidase-like system containing gp91phox homologs in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2004; 122:1000-1009.
44. Altman LC, Baker C, Fleckman P, Luchtel D, Oda D. Neutrophil-mediated damage to human gingival epithelial cells. *J Periodontol* 1992; 27:70-79.
45. Bax BE, Alam AS, Banerji B, et al. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183:1153-1158.
46. Tamaki N, Tomofuji T, Maruyama T, et al. Relationship between periodontal condition and plasma reactive oxygen metabolites in patients in the maintenance phase of periodontal treatment. *J Periodontol* 2008; 79:2136-2142.
47. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004; 31:515-521.
48. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *Journal of clinical periodontology* 2007; 34:103-110.
49. Masi S, Salpea KD, Li K, et al. Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis. *Free Radic Biol Med* 2011; 50:730-735.

50. Chang YC, Hu CC, Lii CK, et al. Cytotoxicity and arecoline mechanisms in human gingival fibroblasts in vitro. Clin Oral Investig 2001; 5:51-56.





**KALP YETERSİZLİĞİ VE BESLENME İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER  
HEART FAILURE AND NUTRITION-RELATED FACTORS**

Hilal TOKLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri

**ÖZ**

Kalp yetersizliği (KY) prevalansı yaşla birlikte artan ve çeşitli risk faktörlerinden etkilenen bir sendromdur. Diyabet, obezite, hipertansiyon gibi beslenme ile ilişkili metabolik hastalıklar KY patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Hastalığın tedavisinde beslenme önerileri değişkenlik göstermekle beraber genel olarak sodyumdan kısıtlı bir diyet önerilmektedir. Ancak bu hastalarda diüretik ilaç kullanımına bağlı olarak farklı besin öğelerinde yetersizlikler ve sonuç olarak malnütrisyon gözlemlenmektedir. Kalp yetersizliğinin önlenmesi ya da semptomların düzeltilmesi için farklı diyetel yaklaşımlar uygulanıp, omega-3 ve yetersizliği görülen mikro besin öğeleri takviye olarak verilebilir. Artan prevalansın bir sonucu olarak bu konuda yapılan çalışmaların sayısı artmış olmasına karşın, beslenme önerileri değişkenlik göstermektedir.

**ABSTRACT**

Heart failure (HF) is a syndrome whose prevalence increases with age and is affected by various risk factors. Nutritional metabolic diseases such as diabetes, obesity, and hypertension play an important role in the pathogenesis of heart failure. Nutritional recommendations vary, but generally a sodium-restricted diet is recommended. However, diuretic drug use in these patients, deficiencies in different nutrients and consequent malnutrition are observed. Different dietary approaches should be applied in order to prevent HF or correct the symptoms, and omega-3 and deficient micronutrients can be given as supplements. Although the number of studies on this subject has increased as a result of increasing prevalence, nutritional recommendations vary.

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetersizliği, beslenme, malnütrisyon

**Keywords:** Heart failure, nutrition, malnutrition

**GİRİŞ**

Kalp yetersizliği (KY) karmaşık nöro hormonal, biyokimyasal ve inflamatuvar sistemlerin etkisi ile oluşan sistemik bir hastalıktır (1). Yaşla ilişkili kardiyovasküler durumlardan, kardiyovasküler yapı ve fonksiyondaki yaşa bağlı değişikliklerden kaynaklanan, yaşlanmanın en önemli kardiyovasküler sendromudur (2). Nefes darlığı, ayak bileği şişmesi ve yorgunluk gibi tipik semptomlarla karakterizedir. Yüksek jugülovasküler basınç, pulmoner sesler (hırıltı gibi) ve periferik ödem ile birlikte kardiyak anomalilere sebep olup, dinlenme durumunda veya stres sırasında azalmış kardiyak output ve/veya artmış intrakardiyak basınçlarla sonuçlanır (3).

**Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi**

Gelişmiş ülkelerde KY hastalar ve sağlık kuruluşları için önemli yük oluşturan bir halk sağlığı sorunudur. Örne-

ğin, İngiltere ve ABD'de KY, hastaneye yatışın önde gelen nedenlerinden biridir (4). Kalp yetersizliği prevalansı %2-3'ken yaşlı bireylerde bu oran %7'ye çıkmaktadır. Önümüzdeki 20 yılda kronik KY prevalansının %50 artacağı tahmin edilmektedir (3). Türkiye'deki KY prevalansının saptanması amacıyla yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey) çalışması sonucuna göre yetişkinlerde (35 yaş ve üstü 4650 birey) KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı mutlak değeri sırasıyla %2.9 ve %4.8 olarak bulunmuştur. Genel toplamda KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansının cinsiyetler arasında benzer olduğu bulunmuştur (5). Genel popülasyonun yaşlanmasının bir sonucu olarak, önümüzdeki 20 yıl içinde kalp yetmezliği prevalansının %25 oranında artacağı tahmin edilmektedir (6).

**Corresponding Author:** Araş. Gör. Hilal TOKLU, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri

Tel İş: 0 352 207 66 66 - 28658

Fax: 0352 437 92 81

E-mail: tokluhilal@hotmail.com/hilaltoklu@erciyes.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0052-4838

Makale Geliş Tarihi : 23.07.2018  
Makale Kabul Tarihi: 06.01.2020



### Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

Kalp yetersizliği olan hastaların çoğunda hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), kardiyomiyopatiler, kalp kapak hastalığı görülmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalar, hastaneye yatış ve mortalite oranlarının yüksek olduğu, kötü prognoza sahiptir (6). Endotel disfonksiyonu KY ilerlemesinde patofizyolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir (7). Gelişmiş ülkelerde iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon KY'nin önde gelen nedenleri olmaya devam etmektedir (8). Beslenme ile ilişkili faktörlerden tiamin eksikliği, L-karnitin, selenyum, demir, fosfataz, kalsiyum, yetersiz beslenme (örneğin malignite, AIDS, anoreksiya nervoza), obezitede KY etiyojisi ile ilişkilendirilmektedir.

### Kalp Yetersizliği ve Beslenme ile İlişkili Faktörler

Klinisyenlerin genellikle KY olan hastalara (örn., düşük sodyum, düşük kolesterol) diyet önerileri vermelerine rağmen, KY'nin patogeneğinde veya tedavisinde diyetel faktörlerin etkisi hakkında yetersiz bilgi bulunmaktadır (9). Kalp yetersizliği olan hastalarda proinflatuar sitokinler kronik olarak yükselir. Bu inflamatuvar sitokinler, diğer inflamatuvar mediatörlerle birlikte, protein bazı dokularda katabolizma, besin alımı ve metabolizmanın değişmesi, sodyum ve suyun retansiyonu dahil olmak üzere doğrudan veya dolaylı olarak birçok KY bileşenini ortaya çıkarır. Bu açıdan bakıldığında, bu hastalar için beslenmeye ilgili önerilerin, diğer mikrobeseinleri ve proteini içerecek şekilde sodyumun ötesine uzanması gerektiği açıktır (10).

### Tuz Tüketiminin Azaltılması

Kalp yetersizliğinde, kardiyak outputun azalması ve intravasküler hacmin azalması sol ventrikülde, aortik ark ve karotis sinüste yüksek basınçlı baro reseptörlerin salınımına yol açar. Bu durum, artmış sempatik boşalım ve arjinin vazopressinin (AVP, antidiüretik hormon) ozmotik olmayan sekresyonu ile sonuçlanır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve/veya azalmış renal kan akışı ve/veya sodyum veriminde azalma, renin salınımıyla sonuçlanır. Böylece renin anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur. Hem RAAS hem de AVP, artan tuz ve su geri emilimine yol açan böbrek toplama kanallarının geçirgenliğini artıran güçlü bir vazokonstriktör görevi görür. Azalmış kardiyak output ve renal perfüzyon, tuz ve su tutulumuna neden olan RAAS aktivasyonuna neden olur; bu durum da KY'deki konjestif semptomlara neden olabilir ya da kötüleşmesine neden olabilir. Tuz tüketiminin artması susuzluk hissinde artışa ve daha fazla sıvı tutulmasına yol açacağından KY hastalarına düşük tuzlu diyetin önerilmesi etkili olabilir. Bu bağlamda, KY hastaları için düşük tuzlu diyetin önerilmesi, daha fazla tuz artmış susuzluk hissi ve daha fazla sıvı tutulmasına yol açtığından etkili görünmektedir. Bununla birlikte KY tedavisinde diüretik kullanıldığı için hiponatremi riski bulunmaktadır (11). Doukky ve ark. (12) yaptıkları çalışmada, bireylerin sodyum tüketimlerini karşılaştırmış ve sodyum kısıtlılığının ölüm veya KY'den hastaneye yatırılma riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Kardiyak ölüm hızında ve tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı olmayan bir artış görülmüştür. Bir hafta boyunca uygulanan sodyum kısıtlı diyetin diğer besin öğeleri üzerine etkisini araştı-

ran bir çalışmada, bu uygulamanın, diyetle sodyum, enerji, karbonhidrat, kalsiyum, tiamin ve folat alımında anlamlı bir azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (13).

### Kalp Yetersizliğinde Beslenme ile İlgili Problemler

Malnütrisyon ve özellikle kaşeksi, hastanede yatmakta olan kronik KY hastalarında %25 ile %40 arasındaki bir oran ile çok sık görülür. Beslenme müdahalesi bu hastalarda komplikasyonları önleyebilir ve yaşam kalitesini artırabilir. Malnütrisyonun en şiddetli formu olan kardiyak kaşeksinin, inflamasyonla ve nörohormonal aktivasyonla ilişkili katabolik bir tükenme hali olup hastalığın kötü seyrine sebep olduğuna inanılmaktadır (14). Bermejo ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada, beyin natriüretik peptidi (ProBNP) beslenme durumu ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Hemogloblin, ProBNP, lenfosit, lökosit, albümin, total kolesterol, LDL (Low density lipoprotein), HDL (High density lipoprotein) kolesterol ve trigliserit düzeyinin malnütrisyonlu hastalarda daha düşük olduğu ve ağır malnütrisyonlu hastalarda hastanede kalma süresinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Bonilla-Palomas ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada ise, akut KY olan malnütrisyonlu hastalara yapılan beslenme müdahalesinin, tüm sebeplerden ölümü ve kardiyovasküler sebeplerle olan ölüm oranını azalttığı bulunmuştur.

Obezite ile birlikte görülen koroner kalp hastalığı (KKH), sol ventrikülsistolik fonksiyonlarının bozulmasında etken olabilir. Obezitede sol ventriküler volüm, strok hacmi ve kardiyak debi artar, diyastolik fonksiyon bozulur. Kardiyak debi artışına rağmen perfüzyon düşüktür. Total periferik direnç de düşüktür. Artan sempatik aktivite de KY gelişimine katkıda bulunur (16). İkinci derece obez olan ve morbidobez olan hastalarda, oksijen tüketimi, arteriovenöz O<sub>2</sub> farkı, kardiyak output, strok hacmi, sağ ventriküldiyastol sonu basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç ve ortalama arter basıncı normal ağırlıktaki hastalar için öngörülen değerlerden fazladır (17). Kenchaiah ve ark. (18) çalışmalarında, obezitenin sadece erkeklerin % 11'inde ve KY'li kadınların %14'ünde risk faktörü olduğu sonucuna varmıştır.

Fiziksel aktivite, KY prognozunun belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak, fiziksel aktivitenin koruyucu rol oynadığı patojenik mekanizmalar ve fiziksel aktivite yoğunluğunun yaşlı popülasyonda KY prognozunu nasıl değiştirdiği hala tartışılmaktadır. Bununla birlikte egzersiz eğitimi ile birlikte KY hastalarında mortalitenin, hastaneye yatışın, kardiyak olayların azaldığı ve yaşam kalitesini arttığı da bilinmektedir (19). Doukky ve ark. (20) çalışmalarında, fiziksel inaktivitenin KY hastalarında, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin artışı ve kardiyak ölüm riskinin artışı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

### Diyet Yağları

Diyet yağlarının KKH insidansı üzerindeki klinik etkilerine dikkat çekilirken, KY gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkiler büyük oranda göz ardı edilmiştir (21). Bazı yağ türlerinin pro inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkisi nedeniyle, KY riskinde yağ alımının önemli etkileri bulunabilir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler, diyet yağ kompozisyonunun, kronik inflamasyonu olmayan sağlıklı yetişkinlerde proinflatuar sitokinlerin

üretimini etkilediğini göstermektedir (22,23). Doymuş yağları ve özellikle trans yağları fazla içeren diyetin, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 betave interlökin-6 (IL-6)'nın monosit üretimini artırdığı bildirilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerden, özellikle de TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın, KY olan hastalarda kronik olarak yükseldiği ve KY patolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (24). Lennie ve ark. (24) çalışmalarında besin tüketim kaydı ile elde ettikleri verilerden, doymuş yağ ve trans yağ için en fazla tüketenlerle (sırasıyla <18 g/gün, >3.3g/gün) en az tüketenler (sırasıyla  $\leq$ 18 g/gün,  $\leq$ 3.3 g/gün) karşılaştırıldığında, TNF- $\alpha$ 'nın doymuş yağları en fazla tüketenlerde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) genellikle KAH ve KY dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar (KVH) üzerinde olumlu yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak omega-3 (n-3) ve omega-6 (n-6) ÇDYA, antagonistik etki göstermektedir. Omega-3 ÇDYA anti inflamatuvar ve kardiyoprotektif etkileri gösterirken, n-6 ÇDYA proinflamatuvar özellik göstermektedir. Bununla birlikte, n-6 ÇDYA ve KVH arasındaki ilişki ve ÇDYA'nın KY hastalarındaki rolü henüz tam olarak belirlenmemiştir (25). Omega-3 ÇDYA aritmiler, aterotromboz, kardiyovasküler hemodinamik, enerji metabolizması ve kardiyak hipertrofisi gibi KY'ye neden olan yapısal ve fonksiyonel kompleks durumlar üzerine iyileştirici etkilere sahiptir. Kalp yetersizliği olan hastalarda n-3 ÇDYA, miyokardiyal hipertrofinin önlenmesi/azaltılması,  $\beta$ -adrenerjik yolların ve kardiyak enerji metabolizmasının modülasyonu ile ilişkili olabilir. GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infartomiocardico-Heart Failure) çalışmasında KY hastalarında uzun süreli (ortanca takip süresi, 3,9 yıl) 1 g /gün n-3 ÇDYA uygulamasının hem kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatış, hem de tüm nedenlere bağlı ölümler üzerine azaltıcı yönde etkili olduğu bulunmuştur (26). Kompanse KY olan hastalara 1000 mg'lık n-3 ÇDYA takviyesinin, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, plazma ProBNP seviyesini azalttığı; diyastol sonu ve sistol sonu sol ventrikül boyutlarını küçülttüğü gözlenmiştir (27). Başka bir çalışmada, düşük miktarda omega-6 çoklu doymamış yağ asitleri ve doymuş yağ asitleri ile birlikte artan n-3 ÇDYA alımının daha küçük miyokardiyal infarkt boyutu ile sonuçlanacağı gösterilmiştir. Bu durumda akut miyokard infarktüsünden sonra (örneğin, KY ve ölümcül aritmi) majör komplikasyon riskinin azalmasına yardımcı olabilmektedir (28).

### Mikro Besin Ögeleri

Mikro besin ögeleri normal vücut fonksiyonu için gereksinim duyulan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antioksidan özellikleri ve nörohormonal sinyalizasyonda rol oynadıkları için KY patofizyolojisinde önemli rolleri bulunmaktadır (29).

Demir eksikliği, ejeksiyon fraksiyonunda azalma olan hastaların %37'i kadarını etkileyebilir. Anemi, dokulara giden oksijen miktarını azaltır, böbrek perfüzyonunda azalmaya ve nörohormonal stimülasyona neden olur ve iştahsızlık, yorgunluk, ödem ve iskemi kaybı gibi KY belirtilerini ve semptomlarını şiddetlendirir. Kalp yetersizliği olan anemik hastalarda, demir eksikliği prevalansı %57 daha yüksektir. Anemi bulunmasa bile, demir eksikliğini egzersiz performansını azalttığı ve KY olan kişilerde yorgunluğu artırdığı bulunmuştur

(30).

Kalp yetersizliği olan hastalarda selenyum eksikliği görülmesi karaciğerde antioksidan kapasitenin yetersiz kalmasına neden olmaktadır (30). Kalp yetersizliği olan 21 ambulatuvar hastada yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla yaklaşık %20 oranında daha az kan selenyum düzeyi görülmüştür. Ayrıca, bu hastalarda selenyum eksikliği ile ilişkili azalmış egzersiz kapasitesi görülmüştür. Kronik KY'de selenyum düzeyinin azalması, oksidatif stres ve inflamasyon nedeniyle periferdeki tükenme sonucunda görülebilmektedir (31).

Magnezyum, hücrel sodyum-potasyum pompalarının aktive edilmesinde önemli rol oynayan ve endojen kalsiyum kanal blokleri olarak görev alan önemli bir besin ögesidir. Magnezyum eksiklikleri hipokalemiye ve kardiyakdisaritmilere neden olmaktadır. Kalp yetersizliği hastalarında RAAS aktivasyonu ve diüretiklerin kullanımı serum potasyum ve magnezyumun yetersiz olması ile ilişkilidir (32).

Diüretiklerin kullanımına ek olarak, ileri yaş, bazı diyet faktörleri ve bazı komorbid durumların varlığı KY'li hastalarda tiamin eksikliğine neden olur (33). Bir meta-analizde plasebo ile karşılaştırıldığında, tiamin takviyesinin sol ventrikülejeksiyon fraksiyonunda belirgin bir iyileşme sağladığı bulunmuştur (34). Başka bir çalışmada, akut dekompanse KY vakalarında tiaminin potansiyel kullanımının etkisi araştırılmış, plasebo grubu ile müdahale grubu arasında, ilk 4 saatte dispne değişiminde ve hastanede kalış süresinde fark bulunmamıştır (35).

Bu besin ögeleri haricinde potasyum, kalsiyum, magnezyum, çinko ve D vitamini de dahil olmak üzere diğer vitamin ve minerallerin diyetle alınması, loopdiüretik tedavinin neden olduğu böbrek fonksiyonu kayıpları ve kardiyovasküler olumsuz etkiler nedeniyle kalp yetmezliği ile ilgilidir (10).

Hughes ve ark. (36) çalışmalarında KY olan hastalarda D vitamini, E vitamini, riboflavin, B<sub>6</sub> vitamini, demir ve folat alımının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Kalp yetersizliği olan hastaların %50'den fazlası, D vitamini, çinko ve selenyum İngiltere Sağlık Referans Değerleri'nden daha az tüketmiştir. Lourenco ve ark. (37) çalışmalarında, 125 KY hastasının diyetel geçmişlerinden mikro besin ögesi alımlarını değerlendirmiş, yaklaşık %80'inin magnezyumu, üçte birinden fazlasının çinkoyu ve yaklaşık üçte birinin tiamini yetersiz tükettiğini bulmuşlardır.

### Akdeniz Diyeti ve DASH Diyeti

Akdeniz diyeti, farklı bileşenleri içeren kompleks bir diyet modelidir. Genel olarak, meyve ve sebzeler, karbonhidrat, balık, kuru baklagillerin düzenli olarak tüketimi ve et, peynir gibi ürünlerin düşük miktarlarda tüketimi, bol zeytinyağı tüketimiyle karakterizedir (38).

Akdeniz diyetinin KY üzerine etki mekanizmasına ilişkin olarak; antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstermesi, polifenol ve tekli doymamış yağ içeriğinin yüksek olması sebebi ile plazma nitrik oksit artması söylenebilir (39).

DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) diyeti, yüksek miktarda sebze ve meyve, protein ve posa, az yağlı süt ürünleri, tam tahıllar, kümes hayvanları, balık ve sert kabuklu meyve içeriği ile karakterize edilmesine ek olarak kan basıncını düşürmede olumlu etkilere sa-

hip olduğu bilinen potasyum, kalsiyum ve magnezyum gibi diğer besin öğelerini içermektedir. Toplam ve doymuş yağ, kolesterol, kırmızı et, basit şeker ve basit şeker içeren içecekleri düşük miktarda içermektedir. DASH diyetinin sodyum içeriğinin düşük olmasından bağımsız olarak ta kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca KKH ve KY gelişme riskinin azaltılmasıyla ilişkilendirilmiştir (7).

DASH diyetinin potansiyel etkisi ise antioksidan içeriği ile oksidatif stres ve antiinflamatuvar etkilerin azaltılması yoluyla endotel fonksiyonunun korunmasına atfedilebilir (40).

Akdeniz diyetine uyumun, erkeklerde KY riskinin azalmasıyla ilişkisini araştıran bir çalışmada ortalama Akdeniz Diyet Skoru'nun KY riski ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (7). Ancak, Akdeniz diyetine uyumun akut KY'demortalite üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, hastalar 14 puanlık Akdeniz Diyeti uyum puanına göre değerlendirildiklerinde mortalitede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (39). Levitan ve ark. (41) çalışmalarında, yüksek DASH diyet skorunun KY'li kadınlarda ılımlı olarak daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Başka bir çalışmada, DASH diyeti uygulandıktan sonra hem kan basıncında hem de 24 saatlik idrar sodyum düzeyinde azalma ve KY hastalarında 6 dakikalık yürüme mesafesinde ve yaşam kalitesinde artış gözlenmiştir. DASH diyetinin KY'li hastalar üzerinde arteriyel elastikiyet ve ventriküler diyastolik fonksiyon üzerindeki olumlu etkisi, hastalığın ilerlemesinin önlenmesine yardımcı olmaktadır.

## SONUÇ

Kalp yetersizliği hastaları için genel olarak sodyum kısıtlı diyetler uygulansa da diüretik kullanımından kaynaklı sodyum yetersizliği görülebilir. Bu hastalarda sodyum haricinde eksikliği görülebilecek tiamin, çinko, magnezyum, E vitamini, folat vb. KY ile ilişkilendirilen besin öğelerinin düzeyi takip edilmelidir. Akdeniz diyeti, DASH diyeti gibi antioksidanlardan zengin diyetlerin uygulanması hastalar için yararlı olabilmektedir. Ancak bu hastalar için konuyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Franco J, Formiga F, Trullas JC, et al. Impact of prealbumin on mortality and hospital readmission in patients with a cute heart failure. *Eur J Intern Med* 2017; 43:36-41.
2. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in older adults. *Heart Failure Clin* 2017; 13:417-426.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of a cute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of a cute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:891-975.
4. Callender T, Woodward M, Roth G, et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11(8):1-41.
5. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, ve ark. Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri: HAPPY çalışması. *Türk Kardiol Dern Arş* 2012; 40:298-308.
6. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet* 2017; 390:1981-1995.
7. Rifaia L, Silver MA. A review of the dash diet as an optimal dietary plan for symptomatic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58:548-554.
8. Brahmabhatt DH, Cowie MR. Heart failure: Classification and pathophysiology medicine 2018; 46(10):587-593.
9. Rich MW, Hauptman PJ. Nutrition in heart failure: More than just food and devices. *J Card Fail* 2015; 21:943-944.
10. Arcand J, Floras V, Ahmed M, et al. Nutritional deficiencies in patients with stable heart failure. *J Am Diet Assoc* 2009; 109:1909-1913.
11. Di Nicolantonio JJ, Chatterjee S, O'Keefe JH. Dietary salt restriction in heart failure: Where is the evidence? *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58:401-406.
12. Doukky R, Avery E, Mangla A, et al. Impact of dietary sodium restriction on heart failure outcomes. *JACC: Heart Fail* 2016; 41:24-35.
13. Jefferson K, Ahmed M, Choleva M, et al. Effect of a sodium-restricted diet on intake of other nutrients in heart failure: Implications for research and clinical practice. *J Card Fail* 2015; 21(12):959-962.
14. Arga Bermejo RM, Ferreira RC, Román AV, et al. Nutritional status is related to heart failure severity and hospital readmissions in a cute heart failure. *Int J Cardiol* 2017; 230:108-114.
15. Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Castillo-Domingue JC, et al. Nutritional intervention in malnourished hospitalized patients with heart failure. *Arch Med Res* 2016; 47:535-540.
16. Helvacı A, Tipi FF, Belen E. Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014; 30:5-14.
17. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2013; 1:93-102.
18. Kenchaiah S, Evans J, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *New England J Med*. 2002; 347:305-313.
19. Francesco Cacciatore F, Amarelli C, Ferrara N. et al. Protective effect of physical activity on mortality in older adults with advanced chronic heart failure: A prospective observational study. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(5):481-488.
20. Doukky R, Mangla A, Ibrahim Z. Impact of physical inactivity on mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2016; 117:1135-1143.
21. Stanley WC, Dabkowski ER, Ribeiro RF, O'Connell KA. Dietary fat and heart failure: Moving from lipotoxicity to lipoprotection. *Circ Res* 2012; 110:764-776.
22. Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, et al. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002; 43:445-

- 452.
23. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:606-612.
24. Lennie TA, Chung ML, Habash DL, Moser DK. Dietary fat intake and pro inflammatory cytokin elevels in patients with heart failure *J Card Fail* 2005; 11:613-618.
25. Nagai T, Honda Y, Sugano Y, et al. Circulating omega-6, but not omega-3 polyunsaturated fatty acids, are associated with clinical out comes in patients with a cute decompensated heart failure. *PLoS ONE* 2016; 11(11):1-16.
26. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1223-1230.
27. Chrysohoou C, Metallinos G, Georgiopoulou G. Shortterm omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation induces favorable changes in rightventricle function and diastolic filling pressure in patients with chronic heart failure; A randomized clinical trial. *Vasc Pharmacol* 2016; 79:43-50.
28. Zeghichi-Hamri S, de Lorgeril M, Salen P, et al. Protective effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on myocardial resistance to ischemia-reperfusion in jury in rat. *Nutr Res* 2010; 30:849-857.
29. Mc Keag NA, Mc Kinley MC, Woodside JV, Harbinson MT, Mc Keown PP. The role of micronutrients in heart failure, *J Acad Nutr Diet* 2012; 112:870-886.
30. Valentova M, von Haehling S, Doehner W. Liverdys function and its nutritional implications in heart failure. *Nutr* 2013; 29:370-378.
31. De Lorgeril M, Salen P, Accominotti M. et al. Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure. In sights in to the potential importance of selenium in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:661-669.
32. Adamopoulos C, Pitt B, Sui X. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2009; 136:270-277.
33. Di Nicolantonio JJ, Niazi AK, Lavie CJ, O'Keefe JH, Ventura HO. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: A review of the literature. *Congest Heart Fail* 2013; 19:214-222.
34. Di Nicolantonio JJ, Lavie CJ, Niazi AK, O'Keefe JH, Hu T. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: Systematic review and meta analysis of randomized, double-blind, placebo- controlled trials. *Ochsner J* 2013; 13:495-499.
35. Smithline HA. Thiamine for the treatment of a cute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med* 2007; 25:124-131.
36. Hughes CM, Woodside JV, Mc Gartland C, et al. Nutritional in take and oxidative stress in chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:376-382.
37. Lourenco BH, Vieira LP, Macedo A, et al. Nutritional status and adequacy of energy and nutrient in take samong heart failure patients. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93:541-548.
38. Bosetti C, Pelucchi C, La Vecchia C. Diet and cancer in Mediterranean countries: Carbohydrates and fats. *Public Health Nutr* 2009; 12 (9a):1595-1600.
39. Miró Ò, Estruch R, Martín-Sánchez FJ, et al. Adherenceto mediterranean diet and all cause mortality after an episode of a cute heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2018; 1:52-62.
40. Tektonidis TG, Åkesson A, Gigante B, Wolk A, Larsson SC. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced risk of heart failure in men. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:253-259.
41. Levitan EB, Lewis CE, Tinker LF, et al. Mediterranean and DASH diets cores and mortality in women with heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6:1116-1123.





**İMLANT CERRAHİSİNDE HAYATI TEHDİT EDEN HEMATOM: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI**  
**LIFE-THREATENING HEMATOMA IN IMPLANT SURGERY: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE**

**Ömer ÜLKER<sup>1</sup>, Ahmet Emin DEMİRBAŞ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Özel Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği, Kayseri

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri

**ÖZ**

Dental implantlar günümüzde dişsiz çenelerde sıklıkla ve başarılı bir şekilde uygulanan güncel bir tedavi yöntemidir. Maksillo-mandibular alanlarda uygulanan bu tedavi yöntemi özellikle antikoagülan ilaç kullanımı olan hastalarda ciddi komplikasyonların meydana gelmesine sebep olabilir. Bu komplikasyonların en önemlisi majör cerrahi işlemler sırasında veya sonrasında görülen hayati tehdit eden kanamadır. Bu tip kanamalar sonrasında ağız tabanı ve çevresinde hematoma gelişmesi ile hava yolunun tam veya kısmi olarak tıkanmasına kadar giden ciddi problemlere yol açabilir. Sonuçta hastaların hava yolu güvenliğinin sağlanması için acil olarak entübe edilmesi ya da trakeotomi yapılması gerekmektedir. Bu vaka raporunda, 65 yaşında kalp kapak replasmanı nedeniyle varfarin sodyum kullanan erkek hasta protetik tedavi için kliniğimize başvurdu. Lokal anestezi altında çoklu diş çekimlerini takiben maksilla ve mandibulaya 9 adet implant yerleştirildi. Cerrahi işlemden bir gün sonra görülen yaygın ve diffüz tipte hematoma yaklaşık on gün sürdü. Hastanın kan hemoglobin değerindeki ani düşüş nedeniyle iki defa acil kan replasmanı yapıldı. Kanama kontrolü için lokal hemostatik ajanlar ile bimanuel kompresyon ve elektrokoter kullanıldı. İyileşme tamamlandıktan dört ay sonra hastanın protezleri yapılarak tedavisi sorunsuz bitirildi.

**Anahtar kelimeler:** Hematom, dental implant, varfarin sodyum.

**ABSTRACT**

Nowadays, dental implants are frequently and successfully applied a current treatment method in edentulous jaws. This treatment method applied in maxillo-mandibular region may lead to occur serious complications especially in patients with anticoagulant medication, The most important of these complications is life-threatening bleeding during or after major surgical procedures. After this type of bleeding may cause serious problems which leading to from development of hematoma around and the base of the mouth and to complete or partial obstruction of the airway. Consequently, patients must be urgently intubated or performed tracheotomy for airway safety. In this case report, a 65-year-old male patient using warfarin sodium for heart valve replacement applied to our clinic for prosthetic treatment. Following multiple tooth extraction 9 implants were placed in the maxilla and mandible under local anesthesia. The extensive and diffuse type hematoma, which was observed one day after surgery, lasted for approximately ten days. Because of the sudden decrease in the patient's blood hemoglobin value, urgently blood replacement was performed twice. For bleeding control, bimanual compression with local hemostatic agents and electrocautery were used. Four months after the healing was completed, patient' prosthesis was made and the treatment was completed without any problem.

**Keywords:** Hematoma, dental implant, warfarin sodium

\*Bu olgu 11-12 Ocak 2019 tarihlerinde İstanbul'da gerçekleştirilen Türk Oral İmplantoloji derneğinin 30. Uluslararası Bilimsel Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Makale Geliş Tarihi : 28.09.2019  
Makale Kabul Tarihi: 16.03.2020

**Corresponding Author:** Uzm.Dt. Ömer Ülker, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Uzmanı, Özel Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği/  
Posta Kodu: 38030 Melikgazi/ Kayseri  
Fax: +90352 221 30 31  
E-mail: o-ulker@hotmail.com.tr  
ORCID: 0000-0001-6013-106X  
ORCID: 0000-0002-2602-6415



## GİRİŞ

Dental implantlar protetik rehabilitasyon için günümüzde başarılı bir şekilde uygulanan güncel bir tedavi yöntemidir. Bu tedavideki başarı kriteri, genellikle implantın kemiğe osseointegre olması ve uzun dönem takiplerinde implant etrafında periimplantitis gelişmemesi ile ilişkilendirilmiştir (1). Bu başarılı tedavi yöntemi, bazen baş etmesi oldukça güç komplikasyonlarla sonuçlanmaktadır. Özellikle kanama komplikasyonu hayatı tehdit edici bir boyuta dönüşebilmektedir (2). Kanama problemi oral antikoagülan kullanan hastalarda daha belirgindir. Antikoagülan ilaçlar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Atriyal fibrilasyon, yapay kalp kapakçığı, derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü ve pulmoner emboli vakalarında sıklıkla tercih edilmektedir (3,4). Varfarin (Coumadin, Eczacıbaşı, İstanbul) en yaygın kullanılan oral antikoagülandır. Bu ilacı kullanan hastaların INR (International normalized ratio) değeri sürekli takip edilmektedir. Çünkü varfarin diğer ilaçlar ve gıda maddeleri ile etkileşime girebilmekte ve uygun terapötik doz aralığının sağlanması zor olabilmektedir (5,6). Literatürde, antikoagülan tedavisi alan hastalarda invaziv dental girişimlerde klinik olarak şiddetli kanama görülmesi riskinin nadir olduğu ve bu kanamaların yaklaşık % 2'sinin tek başına lokal hemostatik önlemler ile durdurulamadığı rapor edilmiştir (7). Antikoagülan tedavisi alan hastalarda invaziv cerrahilerde görülen şiddetli kanama sonucu gelişen hematoma ağız tabanında hızla yayılabilir ve akut hava yolunun tıkanmasına yol açabilir. Bu hayatı tehdit edici komplikasyon sonucunda



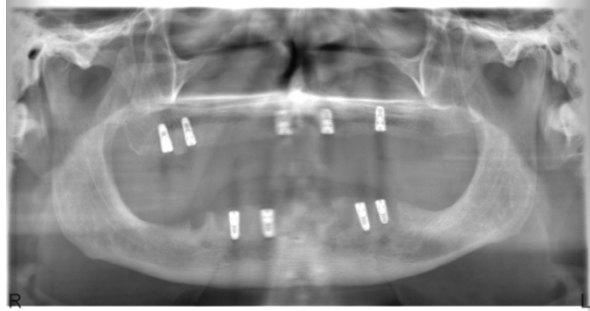
oldukça önemlidir. Çünkü hastaların işlem sonrası en kısa sürede antikoagülan tedavisine dönmesi gerekmektedir. Aksi halde birden fazla seansa bölünerek yapılan cerrahi işlemler hastada daha ciddi komplikasyonların oluşmasına yol açabilir.

Protetik tedavide hastanın onayı alınarak üst çeneye mukoza destekli sabit hibrit protez alt çenede ise locater sistemli implant üstü overdenture protez planlandı. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan incelemede bilateral mandibula posterior ve sağ maksilla premolar bölgedeki kemiğin implant yerleştirilmesine uygun olmaması nedeniyle implantlar çenelerdeki diğer alanlara yerleştirildi. Hastanın kemik yapısı, oklüzyonu ve beklentileri değerlendirilerek protetik planlama yapıldı. Buna göre implantların sayısı ve yeri belirlendi.

Hasta, operasyon öncesinde kardiyoloji bölümüne konsülte edilerek ilacı tatil edildi ve enoksaparin sodyum (Enoxaparin, Clexane, Sanofi-Aventis, France) subkütan başlandı. Hastanın INR değeri (INR: 1.48) cerrahi işlem için uygun aralığa geldikten sonra antibiyotik profilaksisi (İşlemden 1 saat önce 2 gr amoksisilin oral uygulama) yapılarak ameliyata alındı. Lokal anestezi altında çoklu diş çekimlerini takiben maksilla ve mandibulaya 9 adet implant yerleştirildi (Resim 1,2).

Postoperatif birinci gün başlayan ve yaklaşık 10 gün süren, baş-boyun bölgelerine doğru uzanan diffüz, yaygın tipte hematoma ve beraberinde oluşan ödem hastanın yaşam konforunu önemli ölçüde düşürdü (Resim 3,4,5).

Postoperatif 4. günde hastanın genel durumunun bozul-



Resim 1, 2. Preoperatif ve postoperatif panoramik radyografiler

acil entübasyon veya trakeotomi gerekebilmektedir (8). Bu vaka raporunda, varfarin kullanan hastada majör implant cerrahisi sonrasında gelişen yaygın hematoma yönetimi ve bu komplikasyonun literatürdeki yeri sunulmaktadır.

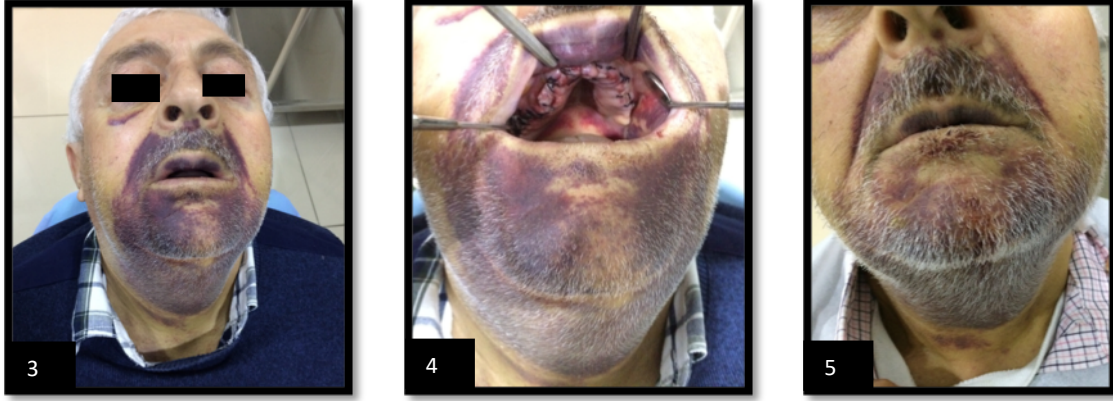
## OLGU SUNUMU

65 yaşında erkek hasta kliniğimize alt ve üst çenelerin protetik restorasyonu için başvurdu. Hastadan alınan anamnezde kalp kapak replasmanı nedeniyle varfarin sodyum (Coumadin, Eczacıbaşı, İstanbul) kullandığı tespit edildi. Klinik ve radyolojik değerlendirme sonucu hastanın mevcut dişlerindeki yaygın periodontal problemler, sekonder çürükler ve daha önce yaptırdığı kron-köprü restorasyonlarındaki memnuniyetsizliği (dişeti çekilmeleri, uyumsuz protezler, ağrı ve kötü ağız kokusu) nedeniyle tüm dişlerin çekimi ve aynı seansta kemik içi implantların yerleştirilmesi planlandı. Bu türlü antikoagülan (varfarin sodyum) tedavisi alan hastalarda girişimsel cerrahi işlemlerin tek seansta tamamlanması

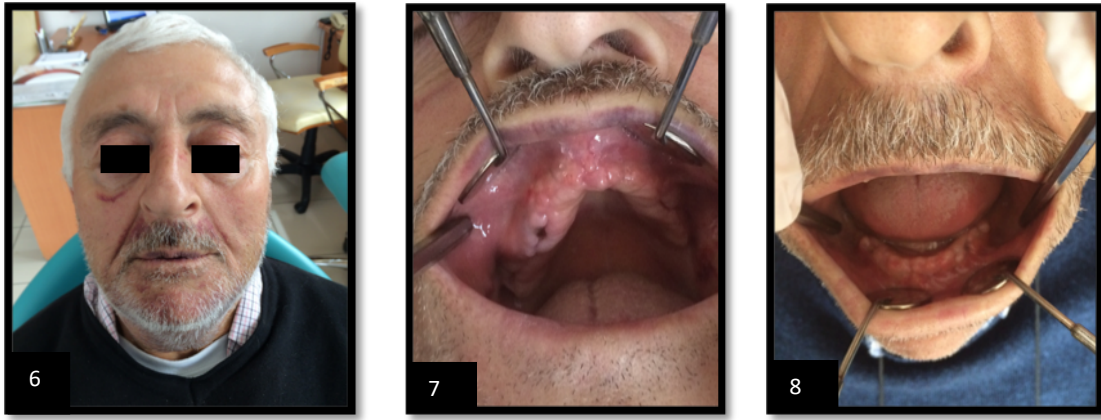
masını nedeni ile acil servise nakli yapıldı. Hastaya hemoglobin değerlerindeki hızlı düşüş (HGB: 7.4 g/dL) sonucu kan replasmanı yapıldı. Postoperatif 6. gün hemoglobin değerinin normal seviyeye gelmemesi sonucu ikinci kez kan replasmanı yapıldı. Hastanın ağız tabanında hematoma sınırlı olması, rahat nefes alması ve yutkunma güçlüğünün olmaması acil entübasyon ihtiyacını ortadan kaldırdı. Hasta takiplerinde lokalize kanama odaklarına müdahale edilerek (hemostatik jelatin sünger, elektrokoter ve lokal traneksamik asit uygulamaları) kanama kontrolü sağlandı ve hematoma kendiliğinden çözülmesi beklendi. Sekonder enfeksiyon riskini azaltmak için antibiyoterapi (amoksisilin+klavulanik asit 2\*1 gr 14 gün) uygulandı (Resim 6,7,8). İmplantlar osseointegre olduktan 4 ay sonra planlanan şekilde protezler yapıldı ve hasta memnuniyeti de sağlanarak tedavi bitirildi (Resim 9,10,11).

## TARTIŞMA

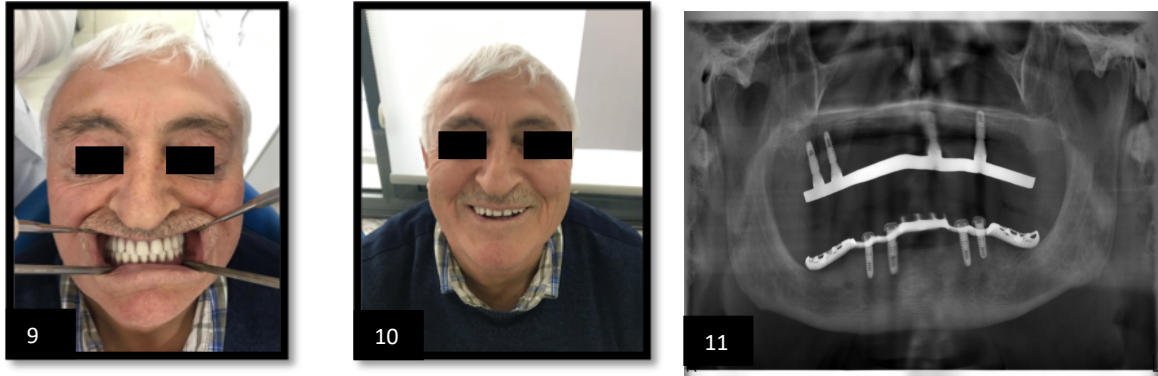
Dental implantoloji, protetik rehabilitasyon için diş he-



Resim 3, 4. Ameliyat sonrası 4. gün. Yaygın hematoma ve maksillanın ağız içi görüntüsü 5. Ameliyat sonrası 8. gün baş-boyun bölgesindeki hematoma gerileme evresi



Resim 6. Postoperatif 10. gün 7, 8. Postoperatif 13. gün alt ve üst çene yara iyileşmesi



Resim 9, 10, 11. Hastanın ameliyat sonrası 6. ay takibi ve alt-üst çene protezli panoramik görüntüsü

kimliğinin önemli bir parçası haline gelmiştir. Bu uygulama yüksek başarıya sahip, güvenli ve rutin bir cerrahi prosedürdür (8). Bu tedavi yönteminin yaygınlaşması ve uygulanan implant sayılarındaki artış, beraberinde komplikasyonların da artışına neden olmaktadır. Bunlardan en ciddi olanı ise kanamadır. Kanama komplikasyonu özellikle varfarin tedavisi alan hastalarda daha ciddi olabilmektedir. Hong et al. (7), varfarin tedavisi alan hastalarda dental prosedürler sonrası görülen inatçı kanamanın %2 oranında görüldüğünü belirtmiştir. Bu

oran sadece cerrahi müdahale (diş çekimi ve implant cerrahisi) yapılan hastalarda %4.8 olarak bulunmuştur. Kanama komplikasyonu lokal hemostatik yöntemler ve hastanın dikkat etmesi gereken önlemler ile çoğunlukla kontrol altına alınabilmektedir (7). Postoperatif dönemde kanama ile birlikte görülen hematoma bazen hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir. Schiegnitz et al. (9), implant cerrahisi sonrası ciddi kanama problemi tespit edilen vaka raporlarını taramışlar ve hayatı tehdit eden kanamanın mandibula anterior cerrahilerinde gözlenir-

ken, bir vaka raporunda ise maksillada tesbit edildiğini bildirmişlerdir (9,10). Mandibulada görülen bu komplikasyonun lingual yumuşak doku ve kasların zedelenecek kemik korteksinin perforasyonu sonucu lingual arterio-venous plexus'un ve periostun zarar görmesi ile meydana geldiği bildirilmektedir. Atrofiye kretlere sahip mandibulalarda lingual korteksin perforasyon ihtimali daha da yükselmektedir (8). Anterior mandibula bölgesindeki damarlar posterior mandibulaya kıyasla lingual kortekse daha yakın konumlanmaktadır (11). Literatürde posterior mandibulada lingual kortikal perforasyon sonucu ağız tabanı hematomunun görüldüğü sadece 2 vaka raporlanmıştır (12).

Dubois et al. (13) ekspansiyon gösteren hematomların çoğunlukla implantın yerleştirilmesini takiben görüldüğünü, gecikmiş kanamaların ise çok nadir olarak hematoma yol açtığını belirtmektedir. Oral kavite de izlenen yoğun kanamalar sonucu ağız tabanının şişmesi ve dilin protrüze olması ile yutkunmada güçlük, konuşma problemleri ve dispne görülür. Böyle acil bir durum ortaya çıktığında ilk uygulanacak prosedür kanamanın kontrol altına alınması için mandibulanın lingual yüzü ve ağız tabanına bimanuel kompresyon uygulamak olmalıdır. Hipertansiyonun düşürülmesi için hasta rahatlatılmalı ve acil olarak hastaneye kaldırılmalıdır (14,15). İlk etapta kanamaya yol açabileceğinden ve hematomun kendiliğinden tamponlama etkisini ortadan kaldıracacağı için insizyonla drenajın yapılması önerilmemektedir (16). Ciddi vakalarda hava yolu güvenliği için geçici trakeotomi yapılmalıdır. Ayrıca kontrastlı bilgisayarlı tomografi aracılığıyla hasarlı damar bölgesine anjiyografik embolizasyon uygulanabilir (17,18).

Bu vaka raporunda diş çekimi ve aynı seansta uygulanan majör dental implant cerrahisi sonrası hastanın baş-boyun bölgesinde ciddi ve diffüz tarzda hematoma meydana geldi. Fakat hematoma ağız tabanında sınırlı olmasından dolayı nefes almada ve yutkunmada bir problem oluşmadı. Bu yüzden acil trakeotomi endikasyonu ortaya çıkmadı. Fakat hastanın ameliyat sonrası dönemde yoğun kanamaları nedeniyle aşırı kan kaybı meydana geldi. Hastada kan hemoglobin değerlerindeki ani düşüş nedeniyle yorgunluk ve halsizlik görüldü. Hastaya farklı günlerde 2 ünite kan replasmanı yapıldı. Kliniğimizde kanama odakları tesbit edilerek hemostatik ajanlar yardımıyla bimanuel kompresyon ve elektrokoter uygulandı. Enfeksiyon riskini azaltmak için antibiyotik tedavisi ne devam edildi ve hematoma kendiliğinden çözülmesi yakın takip edilerek komplikasyon yönetildi. İyileşmenin sorunsuz gerçekleşmesini takiben 4 ay sonra hastanın üst çenesine mukoza destekli hibrit protez alt çenesine ise implant destekli hareketli protez yapılarak tedavisi tamamlandı.

Maksillo-mandibular alan bilgisayarlı tomografide detaylı incelendi. Bilateral posterior mandibulanın ve sağ maksilla premaxilla bölgedeki kemiklerin bıçak sırtı şeklinde ince ve sivri olması nedeniyle bu alanlara implant yerleştirilemedi. İmplantlar protetik planlama dahilinde kemiğin yeterli genişlik ve uzunlukta olan bölgelerine yerleştirildi. Fakat hasta takibinde 11 nolu bölgedeki implant osseointegre olmaması nedeniyle çıkarıldı.

Kardiyoloji bölümünden onayın alınması ve INR değerinin cerrahi işlem için uygun aralığa gelmesi ile hastanın diş çekimlerinin ve implant uygulamasının tek seansta gerçekleştirilmesine karar verildi. Çünkü antikoagülan

(varfarin sodyum) tedavisi alan hastalarda girişimsel cerrahi işlemlerin mümkün olduğunca tek seansta bitirilmesi oldukça önemlidir. Hastaların işlem sonrası en kısa sürede antikoagülan tedavisine dönmeleri gerekmektedir. Aksi halde birden fazla seansa bölünerek yapılan majör cerrahi işlemlerde ciddi kanama ve sonrasında diffüz hemotomun gelişmesi ile daha fazla kan kaybı meydana gelebilmektedir. Hastanın bu süreçte kanama kontrolünün sağlanması ve takibinin yapılması için hastanede geçireceği süre oldukça uzar. Dolayısıyla iyileşme süresi de gecikeceğinden hasta psikolojisi ve genel sağlık durumu olumsuz etkilenebilir.

Sonuç olarak, majör dental implant cerrahisinde nadir de olsa istenmeyen ciddi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Özellikle varfarin sodyum kullanan hastalar dikkatli değerlendirilmeli, hastalar bu konuda operasyon öncesi iyi aydınlatılmalı ve alınan tüm önlemlere rağmen ciddi kanama ile karşılaşılabilirliği akılda tutulmalıdır. Cerrahlar kanama komplikasyon riskini en aza indirmek için minimal invaziv yöntemler kullanmalı, gerektiğinde lokal hemostatik ajanlar ve elektrokoter ile kanama kontrolünü sağlamalıdır. Operasyon sonrası hasta takibi yakından yapılmalı, ağız tabanı hematoma nefes almayı engellediği durumlarda hastanın acil müdahale için tam teşekküllü hastaneye nakli yapılmalıdır. Bu türlü komplikasyonlardan korunmak için hasta faktörleri iyi analiz edilmeli, ortaya çıktığında ise baş edebilecek yeterli bilgi ve tecrübeye sahip olunmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. De Kok JJ, Duqum IS, Katz LH, Cooper LF. Management of Implant/ Prosthodontic Complications. Dent Clin North Am 2019; 63(2):217-231.
2. Kalpidis CD, Setayesh RM. Hemorrhaging associated with endosseous implant placement in the anterior mandible: a review of the literature. J Periodontol 2004; 75(5):631-645.
3. Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, et al. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. J Thromb Haemost 2006; 4(3):689-691.
4. Wahl MJ, Pinto A, Kilham J, et al. Dental surgery in anticoagulated patients--stop the interruption. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol 2015; 119(2):136-157.
5. Johnston S. An evidence summary of the management of patient taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 2016; 45(5):618-630.
6. Kim C, Dam C, Jeong J, et al. Delayed bleeding after implant surgery in patients taking novel oral anticoagulants: a case report. J Dent Anesth Pain Med 2017; 17(2):143-147.
7. Hong C, Napenas JJ, Brennan M, et al. Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012; 114(4):464-468.
8. Law C, Alam P, Borumandi F. Floor-of-Mouth Haematoma Following Dental Implant Placement: Literature Review and Case Presentation. J Oral and

- Maxillofac Surg 2017; 75(11):2340-2346.
9. Schiegnitz E, Moergel M, Wagner W. Vital Life-Threatening Hematoma after Implant Insertion in the Anterior Mandible: A Case Report and Review of the Literature . Case Rep Dent 2015; 2015:531865.
  10. Hong YH, Mun SK. A case of massive maxillary sinus bleeding after dental implant. Int J Oral Maxillofac Surg 2011; 40(7):758-760.
  11. Kim DH, Won SY, Choi DY, et al. Topography of the submental artery that should be considered in bleeding during dentoalveolar surgery. J Craniofac Surg 2012; 23(5):1453-1456.
  12. Bidra AS. Management of pain and sublingual hematoma caused by suture irritation after implant surgery: a clinical report. J Prosthet Dent 2015; 113(5):360-365.
  13. Dubois L, de Lange J, Baas E, et al. Excessive bleeding in the floor of the mouth after endosseus implant placement: a report of two cases. Int J Oral Maxillofac Surg 2010; 39(4):412-415.
  14. Weibrich G, Foitzik Ch, Kuffner H. Life threatening oral hemorrhage after implantation into the distal right mandible. Mund Kiefer Gesichtschir 2002; 6(6):442-445.
  15. Del Castillo-Pardo de Vera JL, López-Arcas Calleja JM, Burgueño-García M. Hematoma of the floor of the mouth and airway obstruction during mandibular dental implant placement: a case report. Oral Maxillofac Surg 2008; 12(4):223-226.
  16. Pigadas N, Simoes P, Tuffin JR. Massive sublingual haematoma following osseo-integrated implant placement in the anterior mandible. Br Dent J 2009; 206(2):67-68.
  17. Hwang HD, Kim JW, Kim YS, et al. Angiographic embolization for hemorrhage control after dental implantation. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2013; 39(1):27-30.
  18. Limongelli L, Tempesta A, Crincoli V, et al. Massive Lingual and Sublingual Haematoma following Postextractive Flapless Implant Placement in the Anterior Mandible. Case Rep Dent 2015; 2015:839098.