

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER

VALUE IN HEALTH SCIENCES

Mayıs/May 2023 Cilt/Vol: 13 Sayı/Issue: 02



# **SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER**

**(Eski Adı: Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi)**

**Value in Health Sciences**

**(former name: Journal of Duzce University Health Sciences Institute)**

**e-ISSN: 2792-0542  
(Eski e-ISSN: 2146-443X)**

**Cilt/Volume 13 - Sayı/Issue 2  
Mayıs/May 2023**

**Sağlık Bilimlerinde Değer (Sağlık Bil Değer)**  
**e-ISSN: 2792-0542**

**Value in Health Sciences (Value Health Sci)**

**Düzce Üniversitesi Adına Sahibi / Owner**  
Prof. Dr. Nedim SÖZBİR

**Baş Editör / Editor in Chief**  
Doç. Dr. Emel ÇALIŞKAN

**Editörler / Editors**

**Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri / Internal and Surgery Medical Sciences**

Prof. Dr. Adnan ÖZÇETİN  
Prof. Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY  
Prof. Dr. Onur EŞBAH  
Doç. Dr. Nevin İNCE  
Uzm. Dr. Ali Ümit EŞBAH  
Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan YÜKSEL  
Dr. Öğr. Üyesi Betül KEYİF

**Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences**

Prof. Dr. Cihadiye Elif ÖZTÜRK  
Prof. Dr. Meryem ÇAM  
Doç. Dr. Görkem DÜLGER

**Hemşirelik Bilimleri / Nursing Sciences**

Doç. Dr. Nuriye YILDIRIM ŞİŞMAN

**Mizanpaj / Layout**

Dr. Öğr. Üyesi İlker KILIÇCIOĞLU  
Araş. Gör. Dr. Merve ÇAKAR  
Öğr. Gör. Ferhan AÇIKGÖZ

**Dil / Language**

Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK

**İstatistik / Statistics**

Öğr. Gör. Dr. Özge AKŞEHİRLİ  
Öğr. Gör. Dr. Fisun KAŞKIR KESİN

**İletişim / Contact**

sabd@duzce.edu.tr

Sağlık Bil Değer, uluslararası hakemli bir dergidir ve yılda üç sayı elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir. Yayımlanan makalelerin sorumluluğu yazarlara aittir.

Value Health Sci is an international peer-reviewed journal and it is published three times a year electronically. The language of publication is Turkish or English. The responsibility of the articles published belongs to the authors.

**Tarandığı İndeksler / Abstracting & Indexing**

Türkiye Atıf Dizini (Turkey Citation Index), TR Dizin (TÜBİTAK/ULAKBİM), Türk Medline (Turkish Medline), Index Copernicus, Scientific Indexing Services, ResearchBib, Sobiad, Scientific World Index, Google Scholar, ROAD, CiteFactor



Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

## Uluslararası Editöryal Üyeler / International Editorial Members

Alireza Heidari, Prof.Dr., American International Standards Institute & BioSpectroscopy Core Research Laboratory, Faculty of Chemistry, California South University, Irvine, California, USA

Apar PATAER, Assoc.Prof.Dr., Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery - Research, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Elza ORUCOVA, Assoc.Prof.Dr., Department of Infectious Diseases, Faculty of Public Health, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan

James T. HARDEE, Assoc.Prof.Dr., Department of Internal Medicine, University of Colorado School of Medicine, Colorado, USA

Mirza ORUČ, SERIS, S.T.A., Study Programme Nursing, Faculty of Medicine, University of Zenica, Bosnia-Herzegovina

Rama SHANKER, Prof.Dr., Department of Statistics, Eritrea Institute of Technology, Asmara, Eritrea

## Yayın Kurulu / Publication Board

İdris ŞAHİN, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Mustafa ÖZKAN, Prof.Dr., Psikiyatri A.D., Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye

Safınaz ATAÖĞLU, Prof.Dr., Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Sezer ERER KAFA, Dr.Öğr.Üyesi, Tıp Tarihi ve Etik A.D., Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, Doç.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye

Mevlûde KARADAĞ, Prof.Dr., Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara, Türkiye

## Danışma Kurulu / Advisory Board

Abdullah BELADA, Dr. Öğr. Üyesi, Kulak Burun Boğaz A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ahmet ATAÖĞLU, Prof.Dr., Psikiyatri A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ahmet KAR, Dr.Öğr.Üyesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, Türkiye

Ahmet Tarık EMİNLER, Doç.Dr., İç Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye

Ali ANNAKAYA, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ali Rıza ÇETİN, Doç.Dr., Restoratif Diş Tedavisi, Diş Hekimliği Fakültesi, Konya, Türkiye

Ali TEKİN, Prof.Dr., Üroloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ali YAVUZCAN, Doç.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Alper BAŞBUĞ, Doç.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Anzel BAHADIR, Prof.Dr., Biyofizik A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Atilla Senih MAYDA, Prof.Dr., Halk Sağlığı A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Atiye ERBAŞ, Dr.Öğr.Üyesi, Cerrahi hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ayden ÇOBAN, Prof.Dr., Ebelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye

Ayfer AÇIKGÖZ, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye

Ayla KEÇECİ, Prof.Dr., Hemşirelikte Öğretim A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ayla ÜNSAL, Prof.Dr., Hemşirelik B., Sağlık Yüksekokulu, Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir, Türkiye

Aylin ÇAPRAZ, Dr.Öğr.Üyesi, Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Amasya Üniversitesi, Amasya, Türkiye

Aysel KARACA, Doç. Dr, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Aysun BARANSEL, Prof.Dr., Adli Tıp A.D., Tıp Fakültesi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep, Türkiye

Ayşe DEMİRAY, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelikte Öğretim A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ayşe KUZU, Dr.Öğr.Üyesi, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Hemşirelik B., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

Başak MUTLU, Dr.Öğr.Üyesi, Odyoloji A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Bedriye AK, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Bolu Sağlık Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

---

Belgin AKIN, Prof.Dr., Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye

---

Belma ZENGİN KURT, Farmasotik Kimya A.D., Eczacılık Fakóltesi, Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Betül Seher UYSAL, Dr.Öğr.Üyesi, Göz Hastalıkları A.D., Tıp Fakóltesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

---

Bora BÜKEN, Prof.Dr., Adli Tıp A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Bülent ERGUN, Prof.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Tıp Fakóltesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

### **Danışma Kurulu / Advisory Board**

---

Çetin YILMAZ, Dr.Öğr.Üyesi, Sosyal Hizmet B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Deniz ORUÇ, Dr.Öğr.Üyesi, Sosyal Hizmet B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Deniz TANYER, Doç.Dr., Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye

---

Derya Deniz KANAN, Dr.Öğr.Üyesi, Fizyoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Nięde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Nięde, Türkiye

---

Derya ÖZÇELİK, Prof.Dr., Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D., Tıp Fakóltesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye

---

Dilek KONUK ŞENER, Dr.Öğr.Üyesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A. D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Dilek YEKENKURUL, Dr.Öğr.Üyesi, Enfeksiyon Hastalıkları A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Ebru ÖZEN BEKAR, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelikte Yönetim A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Eda ŞAHİN, Dr.Öğr.Üyesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Giresun Üniversitesi, Giresun, Türkiye

---

Ege GÜLEÇ BALBAY, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Elif ATICI, Doç.Dr., Tıp Tarihi ve Etik A.D., Tıp Fakóltesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye

---

Emin ÖZLÜ, Doç.Dr., Dermatoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Emin Ulaş ERDEM, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

---

Ersin BEYAZÇİÇEK, Dr.Öğr.Üyesi, Fizyoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Ertuęrul KAYA, Prof. Dr., Farmakoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Esra UęUR, Doç.Dr., Hemşirelik Esasları ve Yönetimi A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, *Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi*, İstanbul, Türkiye

---

Esra GÜZEL, Dr.Öğr.Üyesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Eylem TÜTÜN YÜMİN, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

---

Ezgi MUTLUAY YAYLA, Dr.Öğr.Üyesi, İç Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Fatih DAVRAN, Dr.Öğr.Üyesi, Biyokimya A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Fatma AVCIOęLU, Doç. Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakóltesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

---

Fatma BAŞAR, Dr.Öğr.Üyesi, Doğum Kadın Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, T.C. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya, Türkiye

---

Fatma EKER, Doç.Dr., Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Fatma FURUNCUOęLU, Dr.Öğr.Üyesi, Endodonti A.D., Diş Hekimliği Fakóltesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye

---

Feyzahan UZUN, Doç.Dr., Göz Hastalıkları A.D., Tıp Fakóltesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize, Türkiye

---

Belma ZENGİN KURT

---

Filiz SÜZER ÖZKAN, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Funda ÖZDEMİR, Doç.Dr., Hemşirelik B., Hemşirelik Fakóltesi, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye

---

Gamze TEMİZ, Dr.Öğr.Üyesi, İç Hastalıkları Hemşireliği A.D., Hemşirelik Fakóltesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Görkem DÜLGER, Doç.Dr., Tıbbi Biyoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Gökhan GÖKTALAY, Prof.Dr., Farmakoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye

---

Gülbin YALÇIN SEZEN, Doç.Dr., Anestezi ve Reanimasyon A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Gülay TAŞDEMİR YİğİTOğLU, Dr.Öğr.Üyesi, Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli,

---

---

Türkiye

---

Gülbahar KORKMAZ ASLAN, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, Türkiye

---

Gülcihan AKKUZU, Prof.Dr., Kadın Doğum ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Hemşirelik Yüksekokulu, Ufuk Üniversitesi, Ankara, Türkiye

---

Gülengül MERMER, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Hemşirelik Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

---

Güler BALCI ALPARSLAN, Doç.Dr., Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye

---

Güler DURU AŞİRET, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Aksaray Üniversitesi, Aksaray, Türkiye

---

Gülhan OREKİCİ TEMEL, Doç.Dr., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye

---

Hacer ALPTEKER, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Bolu Sağlık Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

---

Hacer KARANİSOĞLU, Prof.Dr., Hemşirelik B., Hemşirelik Yüksekokulu, Maltepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Hacer GÜLEN SAVAŞ, Dr.Öğr.Üyesi, Kadın Doğum ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

### **Danışma Kurulu / Advisory Board**

---

Hafize ÖZTÜRK CAN, Doç.Dr., Ebelik A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

---

Hakan CİNEMRE, Prof.Dr., İç Hastalıkları, New Kensington, Pennsylvania, ABD

---

Handan ANKARALI, Prof.Dr., Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Hatice KAHYAOĞLU SÜT, Dr.Öğr.Üyesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi Trakya Üniversitesi, Edirne, Türkiye

---

Hatice TAMBAĞ, Doç.Dr., Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Hatay Sağlık Yüksekokulu, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay, Türkiye

---

Hülya KULAKÇI ALTINTAŞ, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Zonguldak, Türkiye

---

Hüseyin YÜCE, Prof.Dr., Tıbbi Genetik A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Hüsna ÖZVEREN, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik Esasları A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, Türkiye

---

İdris ŞAHİN, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

İlker Mustafa KAFA, Doç.Dr., Anatomi A.D., Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye

---

İlknur ARSLANOĞLU, Prof.Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

İlknur AYDIN AVCI, Prof.Dr., Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye

---

İsmet DOĞAN, Prof.Dr., Biyoistatistik A.D., Tıp Fakültesi, AfyonKarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, AfyonKarahisar, Türkiye

---

İsmet ÖZAYDIN, Doç.Dr., Genel Cerrahi A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

İrşadi İstemi Alp YÜCEL, Prof.Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Kadriye ULU GÜZEL, Dr.Öğr.Üyesi, Pedodonti A.D., Diş Hekimliği Fakültesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye

---

Kayıhan KARAÇOR, Dr.Öğr.Üyesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Kenan KOCABAY, Prof.Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Kıvan ÇEVİK, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Manisa, Türkiye

---

Korhan ÖZKAN, Prof.Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Leyla KARAOĞLU, Prof.Dr., Halk Sağlığı A.D., Tıp Fakültesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize, Türkiye

---

Makbule TOKUR KESGİN, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Bolu Sağlık Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

---

Manolya AKIN, Doç.Dr., Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği A.D., Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye

---

Mehmet Ali SUNGUR, Dr.Öğr.Üyesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Meltem DEMİRGÖZ BAL, Doç.Dr., Ebelik A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Meral YILDIRIM ÇETİNKAYA, Dr.Öğr.Üyesi, Cerrahi hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Mertay BORAN, Dr.Öğr.Üyesi, Göğüs Cerrahisi A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Merve ALPAY, Doç.Dr., Biyokimya A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---



---

Meryem AYDIN, Dr.Öğr.Üyesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Meryem ÇAM, Prof. Dr. Histoloji ve Embriyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Arel Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Muhammet Ali KAYIKÇI, Doç.Dr., Üroloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Murat ACAT, Dr.Öğr.Üyesi, Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Kastamonu, Türkiye

---

Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSA, Dr.Öğr.Üyesi, Biyoistatistik A.D., Tıp Fakültesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

---

Mustafa ALTINDIŞ, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye

---

Mustafa ASLAN, Prof.Dr., Beslenme ve Diyetetik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Mustafa ATASOY, Prof.Dr., Dermatoloji A.D., Kayseri Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

---

Mustafa BEHÇET, Doç. Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakültesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

---

Mustafa ÖZKAN, Prof.Dr., Psikiyatri A.D., Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye

---

Mügem Aslı EKİCİ, Dr.Öğr.Üyesi, Endodonti A.D., Diş Hekimliği Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

---

Nadire ERCAN TOPTANER, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Hemşirelik Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Nevin AKDOLUN BALKAYA, Prof. Dr. , Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla, Türkiye

---

### **Danışma Kurulu / Advisory Board**

---

Nihal BOSTANCI, Dr.Öğr.Üyesi, Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kafkas Üniversitesi, Kars, Türkiye

---

Nevin INCE, Doç. Dr., Enfeksiyon Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Nurcan ÇALIŞKAN, Doç.Dr., Hemşirelik Esasları A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

---

Nurhan DOĞAN, Doç.Dr., Biyoistatistik A.D., Tıp Fakültesi, AfyonKarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, AfyonKarahisar, Türkiye

---

Nurten KAYA, Prof.Dr., Ebelik A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

---

Okay Güven KARACA, Doç.Dr., Kalp ve Damar Cerrahisi A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Osman KAYAPINAR, Doç. Dr., Kardiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Ömür KARACA, Dr.Öğr.Üyesi,, Anatomi A.D., Tıp Fakültesi, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir, Türkiye

---

Önder ŞEMŞEK, Dr.Öğr.Üyesi, Spor Sağlık Bilimleri A.D., Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

---

Öner BALBAY, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Özlem ÖZER, Dr.Öğr.Üyesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, Türkiye

---

Peri ARBAK, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Pınar ÇIÇEKOĞLU, Dr.Öğr.Üyesi, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Çankırı, Türkiye

---

Pınar GÖÇ RASGELE, Doç. Dr., Biyosistem Mühendisliği A.D., Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Rabia KEÇİALAN, Dr.Öğr.Üyesi, Çocuk Hemşireliği A.D., Bolu Sağlık Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

---

Safinaz ATAÖĞLU, Prof.Dr., Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

Saide FAYDALI, Dr.Öğr.Üyesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği A.D., Hemşirelik Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya, Türkiye

---

Savaş Volkan GENÇ, Dr.Öğr.Üyesi, Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji A.D., Veteriner Fakültesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, Türkiye

---

Seda ÇAĞLAR, Dr.Öğr.Üyesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

---

Selmin KÖSE, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

---

Semra ERDOĞAN, Doç.Dr., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye

---

Serap BAYRAM, Doç. Dr.Sağlık Bakım Hizmetleri B., Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

---

Serap EJDER APAY, Doç.Dr., Ebelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye
Serdar ÇOLAKOĞLU, Prof.Dr., Anatomi A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Sergül DUYGULU, Doç.Dr., Hemşirelikte Yönetim A.D., Hemşirelik Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Sevda ARSLAN, Doç.Dr., <i>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D.</i> , Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Sevgi TÜRKMEN, Dr.Öğr.Üyesi, Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Manisa, Türkiye
Sevil ŞAHİN, Dr.Öğr.Üyesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Seyit ANKARALI, Prof.Dr., Fizyoloji A.D., Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Sezer ERER KAFA, Dr.Öğr.Üyesi, Tıp Tarihi ve Etik A.D., Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye
Sinan SARAÇLI, Doç.Dr., Uygulamalı İstatistik A.D., Fen-Edebiyat Fakültesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyon, Türkiye
Şengül YAMAN, Doç.Dr., Doğum ve Kadın Sağlığı Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Şerif DEMİR, Prof.Dr., Fizyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Şerife YILMAZ GÖREN, Dr.Öğr.Üyesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Şule ERGÖL, Doç.Dr., <i>Kadın Doğum ve Hastalıkları Hemşireliği A.D.</i> , Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, Türkiye
Şule KAYA, Dr.Öğr.Üyesi, Odyoloji A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Şükran ERTEKİN PINAR, Dr.Öğr.Üyesi, Ebelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, Türkiye
Şükriye ÖZDE, Dr. Öğr. Üyesi, Çocuk Hastalıkları A.D. Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Şükrü ÖKSÜZ, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Teoman ATICI, Doç.Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye
Tuba UÇAR, Dr.Öğr.Üyesi, Ebelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye
Tuğçe TÜRTEN KAYMAZ, Dr.Öğr.Üyesi, İç Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Ufuk KOCA ÇALIŞKAN, Prof.Dr., Eczacılık Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Umut Safiye ŞAY COŞKUN, Doç.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, Türkiye
Ülkü ÜŞENTİ, Dr.Öğr.Üyesi, Sosyal Hizmet B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

---

### **Danışma Kurulu / Advisory Board**

---

Ümmühan AKTÜRK, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye
Valentina MADJOVA, Prof. Dr., Department of Family Medicine, Medical University of Varna, Varna, Bulgaria
Yadigar ÇEVİK DURMAZ, Dr.Öğr.Üyesi, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Yüksekokulu, Munzur Üniversitesi, Tunceli, Türkiye
Yalçın TURHAN, Doç. Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Yavuz SANİSOĞLU, Prof.Dr., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, Doç.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye
Yıldız DEĞİRMENCİ, Prof.Dr., Nöroloji A.D., Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Yusuf ÇELİK, Prof.Dr., Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi A.D., Tıp Fakültesi, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Zehra KAN ÖNTÜRK, Dr.Öğr.Üyesi, <i>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D.</i> , Sağlık Bilimleri Fakültesi, <i>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi</i> , İstanbul, Türkiye
Zekeriya Okan KARADUMAN, Doç Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Zeki AKKUŞ, Prof.Dr., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye
Zeynep ERDOĞAN, Dr.Öğr.Üyesi, İç Hastalıkları Hemşireliği A.D., Ahmet Erdoğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

---

# İÇİNDEKİLER / CONTENTS

## ARAŞTIRMA MAKALELERİ / RESEARCH ARTICLES

- 
- 165-171 **The Management of Patients with a Acute Septic Arthritis: An Epidemiological Study**  
*Özlem AYDIN, Aykut ÇELİK, Erhan OKAY, Pınar ERGEN, Korhan ÖZKAN*
- 
- 172-179 **Selenyum Dioksit ve Paklitaksel Kombinasyonunun MDA-MB-231 Meme Kanseri Hücre Hattı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi**  
*Seda BULUT, Gözde Özge ÖNDER, Arzu YAY*
- 
- 180-188 **COVID-19 Korkusu, Beslenme ve Egzersiz Alışkanlıklarını Etkiler Mi?: Genç Yetişkinler Üzerine Bir Araştırma**  
*Pınar HAMURCU*
- 
- 189-193 **Evaluation of Tensile Strength of Sutures Used in Dentistry**  
*Pınar ERÇAL, Aysegül ERTEN TAYŞI, Mert TAYŞI, Soner ŞİŞMANOĞLU*
- 
- 194-202 **Pandemi Döneminde Üniversite Öğrencilerinin Anksiyete Düzeyi ile Sigara ve Sosyal Medya Kullanım Alışkanlıkları Arasındaki İlişki**  
*Berin TUĞTAĞ DEMİR, Funda KOCAAY, Hilal Melis ALTINTAŞ*
- 
- 203-208 **Sociodemographic and Clinical Characteristics of Children and Adolescents Applying to the Child Psychiatry Outpatient Clinic in Düzce**  
*Büşra ÖZ, Asil Can KIVRAK*
- 
- 209-215 **The Frequency of Pancreatic Enzyme Elevations and Effect on Disease Severity in COVID-19**  
*Sevil ALKAN, Oruç Numan GÖKÇE, Havva Yasemin ÇİNPOLAT*
- 
- 216-221 **Türkiye'nin Kuzeybatı Bölgesinde Yaşayan Bir Grup Popülasyonda Taurodontizm Prevalansının Araştırılması**  
*Gizem ÇOLAKOĞLU, Enes YOL, Süleyman Emre MEŞELİ*
- 
- 222-226 **Estimation of Birth Weight from HbA1c and Glucose Levels in Diabetic Pregnancies**  
*Kamuran SUMAN, Ebru GÖK, Zafer BÜTÜN, Pınar BÜTÜN, Musa BÜYÜK, Murat SUMAN*
- 
- 227-233 **Anticancer Activity of Endemic Phlomis Extracts in HCT116 Human Colon Cancer Cells**  
*Yener KURMAN, Özge PASİN*
- 
- 234-237 **Evaluation of Cerebrospinal Fluid Results in Patients Presenting with a Prediagnosis of Meningitis**  
*Esra AKYÜZ ÖZKAN, Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI*
- 
- 238-244 **Nurses' Moral Courage Scale: Adaptation, Validity and Reliability Study**  
*Ebru AYZ, Yeliz AKKUŞ*
-

# İÇİNDEKİLER / CONTENTS

## ARAŞTIRMA MAKALELERİ / RESEARCH ARTICLES

245-249 **Staphylococcus aureus İzolatlarının Biyofilm Oluşturma Özelliklerinin Karşılaştırılması**  
*Demet GÜR VURAL, İlknur BIYIK, Elif Gülsüm TORUN, Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, Kemal BİLGİN, Asuman BİRİNCİ*

250-256 **Distance Education and Professional Perspectives of Nursing Students with the COVID-19 Pandemic**  
*Yasemin ŞARA, Ebru BEKMEZCİ*

257-262 **Batı Ege Bölgesinde  $\alpha$ -Talasemi Genotipleri ve  $\alpha$ -Talasemi Genotip Frekansı**  
*Savaş BARIŞ, Cüneyd YAVAŞ, Özgür BALASAR, Zülfikar GÖRDÜ, Mustafa DOĞAN, Recep ERÖZ*

263-267 **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Respiratuvar Distres Sendromu Tanısıyla Takip Edilen Prematüre Yenidoğanların Surfaktan Cevabının Retrospektif Değerlendirilmesi**  
*Şükriye ÖZDE, Nurcan ÜNAL, Nadide Melike SAV, Hatice Mine ÇAKMAK, Sevim TÜRAY*

## DERLEMELER / REVIEWS

268-275 **Bağırsak Florasının Genel Sağlık ve Ağız Sağlığı Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi**  
*Büşra GÜZEL YILDIRIM, Doğa Naz AÇAR, Yelda KASIMOĞLU*






276-281 **Wiskott Aldrich Sendromu: Kısa Derleme**  
*Öner ÖZDEMİR, Ümmügülsüm DİKİCİ*

282-290 **Çocuklarda Diş Renklenmeleri ve Tedavi Seçenekleri**  
*Melis YAZIR KAVAN, Yeliz GÜVEN*

## EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO EDITOR

291-292 **Yeni Bir Veri Analiz Alanı: İnfodepidemiyoloji**  
*Serdar ÖZDEMİR*

## The Management of Patients with a Acute Septic Arthritis: An Epidemiological Study

Özlem AYDIN <sup>1</sup>, Aykut ÇELİK <sup>2</sup>, Erhan OKAY <sup>2</sup>, Pınar ERGEN <sup>1</sup>,  
Korhan ÖZKAN <sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the causative agents, diagnosis, treatment, and outcomes of acute septic arthritis cases.

**Material and Methods:** In this retrospective, single-center study, patients over 18 years of age diagnosed with acute septic arthritis were searched from the hospital database between January 2015 and April 2021. Demographic characteristics, diagnostic procedures, therapeutic management, and outcomes were recorded.

**Results:** A total of 59 patients and 60 septic joints were included in the study. The causative microorganisms were isolated in 52.54% of the cases. *Staphylococcus aureus* grew in 70.96% of the cases and among these, 31.82% were methicillin-resistant. The most frequently affected body part was the knee (73.33%). The cases were found to have fever at a rate of 42.37%. Diabetes was the most common comorbidity (30.51%), and immunosuppression was found in 39% of the cases. Arthrotomy was the most commonly used surgical method for the management of septic arthritis (43.55%). The mortality rate was 6.78%. The cases were categorized as groups with and without microorganisms isolated in culture. When these two groups were compared, no statistically significant difference was found except for the duration of hospitalization (p=0.001).

**Conclusion:** Septic arthritis should be considered in the differential diagnoses of a warm and swollen single joint, especially in the presence of risk factors, until it is excluded. Knowledge of regional epidemiological data is essential in planning treatment approaches.

**Keywords:** Risk factors; septic arthritis; staphylococcus aureus; treatment.

## Akut Septik Artritli Hastaların Yönetimi: Epidemiyolojik Bir Çalışma

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada akut bakteriyel septik artrit vakalarında etken, tanı ve tedavi sonuçlarının irdelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif, tek merkezli yürütülen çalışmada, Ocak 2015 ile Nisan 2021 tarihleri arasında, akut septik artrit tanısı ile izlenen 18 yaş ve üzerindeki hastalar, hastane veri tabanından taranarak belirlendi. Bu hastaların demografik özellikleri, tanı konulma prosedürleri, tedavi yönetimi ve sonuçları dosyalara kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 59 hasta, 60 eklem septik aritri dahil edildi. Olguların %52,54'ünde etken mikroorganizma izole edildi. Vakaların %70,96'sında *Staphylococcus aureus* üredi ve bunların %31,82'i metisiline dirençli idi. En fazla tutulan eklem, diz eklemi olarak saptandı (%73,33). Olguların %42,37'sinde ateş yüksekliği tespit edildi. Komorbiditeler arasında en sık diyabet yer almakta olup (%30,51), olguların %39'unda immun supresyona yol açacak bir neden saptandı. Septik artrit tedavi yönetiminde en sık kullanılan cerrahi yöntem artrotomi idi (%43,55). Tedavi sonuçları değerlendirildiğinde ölüm oranı %6,78 olarak tespit edildi. Olgular kültürde mikroorganizma izole edilen ve edilmeyen grup olarak kategorize edildi. Bu iki grup karşılaştırıldığında hastanede yatış süreleri dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,001).

**Sonuç:** Sadece bir eklemde ısı artışı ve şişlik olması durumunda, özellikle risk faktörleri varlığında, ayırıcı tanıda aksi kanıtlanana kadar septik artrit tanısı öncelikle yer almalıdır. Tedavi yaklaşımlarının planlanmasında, bölgesel epidemiyolojik verilerin bilgisi esastır.

**Anahtar Kelimeler:** Risk faktörleri; septik artrit; staphylococcus aureus; tedavi.

1 İstanbul Medeniyet University Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Türkiye  
2 İstanbul Medeniyet University Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, İstanbul, Türkiye

## INTRODUCTION

Acute septic arthritis is an orthopedic emergency that requires prompt diagnosis and treatment to avoid serious complications, morbidity, and mortality (1-4). Delayed or inadequate treatment can cause irreversible joint destruction with an estimated mortality rate of approximately 11% (3,5). The incidence of septic arthritis has been reported as 2-6 cases per 100.000 persons per year in the general population (2,4,6,7). Although infection may be observed at any age, it is more common in young children and elderly individuals (2,3). Risk factors for septic arthritis include previous joint pathologies such as rheumatoid arthritis and crystal arthropathy, joint prosthesis, low socioeconomic status, and diabetes. Additionally, intravenous substance abuse, alcoholism, intra-articular corticosteroid injection, and the presence of cutaneous ulcers increase the risk of septic arthritis development (1,2,6-8).

Infection can be caused by the hematogenous or direct inoculation of microorganisms from other foci in the body (1,2,7). *Staphylococcus aureus* is the most common causative microorganism among all ages and risk groups, followed by other Gram-positive bacteria such as *Streptococcus* spp. bacteria (2,6,9). Septic arthritis usually affects monoarticular joints and in about 50% of cases, peripheral large joints, such as the knees, are involved (8,9). Shoulder, hip, wrist, interphalangeal, and elbow joints may also be affected (6,10).

In the presence of acute joint disease signs and symptoms, septic arthritis diagnosis should be of primary consideration. Urgent diagnosis and treatment planning are important to regain normal function in the joints. The management of the disease involves a combination of antimicrobial therapy and joint drainage (10).

Due to an increase in the incidence of septic arthritis cases infected with resistant and rare microorganisms, knowledge of regional epidemiological data is important and necessary for planning treatment approaches. The aim of this study is to evaluate the epidemiological characteristics, diagnosis, and management of patients diagnosed with acute septic arthritis.

## MATERIAL AND METHODS

This single-center retrospective cohort study was conducted at Istanbul Medeniyet University Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital. Ethics committee approval of the study was obtained from Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, with the decision dated 10.02.2021 and numbered 2021/0128.

In our study, patients diagnosed with acute septic arthritis were followed up from January 2015 to April 2021 retrospectively from the hospital databases. Patients diagnosed with acute native septic arthritis, from both sexes, who were over 18 years of age were included in the study. On the other hand, patients under 18 years of age, patients with joint prosthesis or history of prior joint surgery more than one year ago, and those diagnosed with tuberculosis or gonococcal septic arthritis were excluded from the study. We aimed to include all septic arthritis

patients who were followed up in our institution. Therefore, no sample size was calculated in this study.

Septic arthritis cases were evaluated according to the criteria defined by Newman: (11)

Newman A: Positive synovial fluid culture

Newman B: Negative synovial fluid culture and positive blood culture

Newman C: No organism isolated but

-histological or radiological evidence of infection

- turbid fluid aspirated from joint

After case identification, the age, sex, involved joint area(s), clinical symptoms and findings, comorbidities, time between the onset of symptoms and diagnosis, length of hospital stay, and systemic or joint complications were recorded in data collection forms. Furthermore, leukocyte counts in the synovial fluid and blood, Gram staining, culture results, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) values, echocardiographic evaluations, surgical procedures applied for drainage, number of drainage procedures, administered antibiotics, and durations of treatment were also recorded.

## Statistical Analysis

The continuous data are presented as mean±standard deviation (SD) for the normally distributed variables. The non-normally distributed variables, which are presented as median (minimum-maximum) values, were compared using the Mann-Whitney U test. Normal distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test. We used Pearson's Chi-Squared test, Fisher's Exact test, or Fisher-Freeman Halton test to compare the qualitative data. Significance was considered at the level of  $p < 0.05$ . The NCSS (Number Cruncher Statistical System) Statistical Software (Utah, USA) was used for the statistical analyses.

## RESULTS

Fifty-nine patients diagnosed with septic arthritis and 60 septic joints were included in the study. The mean age of the patients was  $59.20 \pm 20.08$  (18-81) years, and 34 cases were males (57.63%).

Although bacteria were isolated from cultures for 31 cases (52.54%), they could not be isolated in 28 cases (47.46%).

According to the Newman classification, there was growth in the synovial fluid culture (Newman A) (regardless of blood culture positivity) in 26 (44.07%) cases. While blood culture positivity (Newman B) was detected in 5 of the patients (8.48%), there was no growth in the synovial fluid, and purulence was detected in the joint fluid in 28 cases (47.45%) without any bacterial isolation (Newman C). Diabetes was the most common comorbidity in 18 patients (30.51%), and 23 cases (39%) were immunosuppressed. The most common cause of immunosuppression was malignancy, observed in 9 (15.25%) patients. Pre-existing joint diseases were observed in 9 cases (15.25%), and the most common disease among these cases was rheumatoid arthritis (8.48%). The most commonly involved joint was the knee joint, observed in 44 cases (73.33%), and 58 (98.31%) of the cases were monoarticular (Table 1).

**Table 1.** Distribution of descriptive characteristics

Variable	n (%)
<b>Age</b>	
<50	19 (32.20)
50-69	19 (32.20)
≥70	21 (35.60)
<b>Sex</b>	
Female	25 (42.37)
Male	34 (57.63)
<b>Classification</b>	
NewmanA	26 (44.07)
NewmanB	5 (8.48)
NewmanC	28 (47.45)
<b>Previous joint disease</b>	
Rheumatoid arthritis	5 (8.48)
Behcet disease	2 (3.39)
Gout	1 (1.70)
Psoriasis	1 (1.70)
<b>*Comorbidities</b>	
Diabetes	18 (30.51)
Hypertension	14 (23.73)
<b>*Immunosuppression</b>	
Malignancy	9 (15.25)
Systemic steroid usage	7 (11.86)
Chronic renal failure	3 (5.09)
Chronic alcohol consumption	1 (1.70)
HIV infection without follow-up	1 (1.70)
Intravenous drug addiction	1 (1.70)
TNF alpha-blocker usage	1 (1.70)
<b>*Other risk factor</b>	
Cutaneous infection	6 (10.13)
Recent hospitalization	6 (10.13)
Intra-joint injection	2 (3.39)
Joint circumference operation	2 (3.39)
Trauma	1 (1.70)
<b>Joint involvement</b>	
Monoarticular	58 (98.31)
Polyarticular	1 (1.69)
<b>Joint</b>	
Ankle	2 (3.33)
Elbow	8 (13.34)
Knee	44 (73.33)
Hip	2 (3.33)
Shoulder	4 (6.67)

\* More than one option ticked

The time between the onset of symptoms and the diagnosis ranged from 2 to 15 days, with a mean time of 6.36±3.58 days. The most common symptom at admission to the hospital was pain in 57 patients (96.61%). Additionally, leukocytosis (≥10.000/mm<sup>3</sup>) was found in 38 cases (64.41%), erythrocyte sedimentation rate (ESR) values were high (≥30/hour) in 52 cases (88.14%), and C-reactive protein (CRP) was high (>0.5gr/dl) in 57 cases (96.61%) at the time of admission to the hospital. The leukocyte counts in the synovial fluid among the patients ranged between 12.395 and 400.000/mm<sup>3</sup>, and the mean value was 83.527.92±78.332.52/mm<sup>3</sup>. The values were within the range of 50-100.000/mm<sup>3</sup> in 30 cases (50.84%). In Gram staining, bacteria were detected in 20 patients (33.90%) (Table 2).

**Table 2.** Evaluation of symptoms and examination results

Variable	n (%)
<b>*Symptom</b>	
Pain	57 (96.61)
Fever	25 (42.37)
Temperature elevation	15 (25.42)
Rubescence	19 (32.20)
<b>Blood Leukocyte</b>	
<10.000	21 (35.59)
≥10.000	38 (64.41)
<b>ESR</b>	
<30	7 (11.86)
≥30	52 (88.14)
<b>CRP</b>	
≥0.5 g/dl	57 (96.61)
<0.5 g/dl	2 (3.39)
<b>Synovial Fluid Leukocyte</b>	
0-25.000	5 (8.48)
25-50.000	12 (20.34)
50-100.000	30 (50.84)
≥100.000	12 (20.34)
<b>Gram staining</b>	
Positive	20 (33.90)
Negative	39 (66.10)

\* More than one option ticked

ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein

Out of the 59 patients who were included in the study, bacterial growth was observed in the synovial fluid of 26 cases, in the blood cultures of 10 cases, and both the synovial fluid and blood cultures of 5 cases. In our cases of septic arthritis, *S. aureus* was found to be the most common microorganism isolated in culture, in a total of 22 patients (70.96%). Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was detected in 7 cases (31.82%) (Table 3).

**Table 3.** Culture results of the patients

Causative microorganisms	n (%)
<b>Culture positive</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	31 (52.54)
MRSA	7 (31.82)
MSSA	15 (68.18)
<i>Streptococcus spp.</i>	4 (12.90)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (6.45)
CoNS	1 (3.23)
<i>Escherichia coli</i>	1 (3.23)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (3.23)
<b>Culture negative</b>	
	28 (47.46)

MRSA: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*; CoNS: coagulase negative *Staphylococcus*

All patients were hospitalized and followed up for a mean hospital stay duration of 14.64±11.07 days (3-54). A combination of surgical drainage and antibiotic therapy was used for the management of septic arthritis. The surgical procedure for each patient was selected according to the preferences of the surgeon. Of the 62 surgical procedures performed, 27 (43.55%) were arthroscopy operations. Drainage was repeated in 2 (3.39%) cases (Table 4).

**Table 4.** Evaluation of treatments

Variables	n (%)
<b>Surgical procedure</b>	
Arthrotomy	27 (43.55)
Closed needle aspiration	22 (35.48)
Arthroscopy	13 (20.97)
<b>Number of drainage procedures</b>	
1	57 (96.61)
≥ 2	2 (3.39)

Parenteral empirical antibiotic therapy was initiated urgently in all patients without delay, and culture results were obtained. The mean intravenous and oral sequential treatment durations were 14.12±12.49 (3-62) and 29.77±8.66 (7-41) days, respectively. Considering the associated risk factors such as immunosuppression, trauma, and recent hospitalization and care services, a combination therapy of vancomycin and third-generation cephalosporin (ceftriaxone/ceftazidime) was initiated in 32 patients (54.24%). Vancomycin was initiated in the patients with positive Gram staining and in 27 other patients (45.76%), who underwent intra-articular injection

or had an adjacent cutaneous infection. According to the culture results, the treatment was changed to cefazolin in 15 patients (25.42%), ampicillin-sulbactam in 3 patients (5.08%), and third-generation cephalosporin in 2 patients (3.39%). In one of the 2 patients diagnosed with endocarditis, the causative microorganism was MRSA, and vancomycin was used as an antibiotic therapy, while the other patient was infected with *Enterococcus faecalis*, and his treatment was completed with a combination of ampicillin and gentamicin. Clindamycin and ciprofloxacin were the most frequently used oral treatment options in 47 patients (79.66%) and 33 patients (59.93%), respectively. Loss of function was observed in 20 patients (33.90%), and death was observed in 4 patients (6.78%).

Septic arthritis cases with or without positive culture results for microorganisms were compared. There was no statistically significant difference between the groups in terms of their age distribution (p=0.242), sexes (p=0.943), involved joint areas (p=0.503), numbers of leukocytes in the synovial fluid (p=0.133), presence of leukocytes in the blood (p=0.985), CRP values (p=0.187), ESR values (p=0.240), fever status (p=0.325), or outcomes (p=0.416).

**Table 5.** Evaluation of septic arthritis cases according to culture results

Variables	Culture Positive SA (Newman A+B), n (%)	Culture Negative SA (Newman A+B), n (%)	p
<b>Age</b>			
<50	12 (38.71)	7 (25.00)	<sup>a</sup> 0.242
50-69	11 (35.48)	8 (28.57)	
≥70	8 (25.81)	13 (46.43)	
<b>Sex</b>			
Female	13 (41.94)	12 (42.86)	<sup>a</sup> 0.943
Male	18 (58.06)	16 (57.14)	
<b>Join Involvement</b>			
Knee joint	22 (70.97)	22 (78.57)	<sup>a</sup> 0.503
Other than knee joint	9 (29.03)	6 (21.43)	
<b>Length of stay</b>			
Median (Min-Max)	15 (3-54)	9.5 (3-20)	<sup>b</sup> 0.001**
<b>Synovial Fluid Leukocyte count</b>			
0-25.000	4 (12.90)	1 (3.57)	<sup>c</sup> 0.133
25-50.000	9 (29.03)	3 (10.71)	
50-100.000	12 (38.71)	18 (64.29)	
≥100.000	6 (19.36)	6 (21.43)	
<b>Blood Leukocyte</b>			
<10,000	11 (35.48)	10 (35.71)	<sup>a</sup> 0.985
≥10,000	20 (64.52)	18 (64.29)	
<b>CRP</b>			
Median (Min-Max)	14.70 (1.32-35)	11.33 (0.10-30.58)	<sup>b</sup> 0.187
<b>ESR</b>			
<30	2 (6.45)	5 (17.86)	<sup>d</sup> 0.240
≥30	29 (93.55)	23 (82.14)	
<b>Has Fever</b>			
Yes	15 (48.39)	10 (35.71)	<sup>a</sup> 0.325
No	16 (51.61)	18 (64.29)	
<b>Outcome</b>			
Loss of function	12 (38.71)	8 (28.57)	<sup>c</sup> 0.416
Death	3 (9.78)	1 (3.57)	
Recovery	16 (51.61)	19 (67.86)	

<sup>a</sup>Pearson's Chi-Squared Test <sup>b</sup>Mann-Whitney U Test <sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test <sup>d</sup>Fisher's Exact test  
CRP; C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate



A statistically significant difference was found between the hospitalization periods of the patients based on their culture results, where the patients with positive culture results had longer hospital stay durations (median, min-max: 15, 3-54) than those with negative culture results (median, min-max: 9.5, 3-20) ( $p=0.001$ ) (Table 5).

## DISCUSSION

In this study we aimed to evaluate the etiology, risk factors, and treatment options and outcomes of septic arthritis, and we conducted retrospective analyses of 60 native septic arthritis joints in 59 patients. Microorganisms were identified in the synovial fluid or blood culture in 52.54% of our cases. This rate was close to the results of Madruga Dias et al. (12) in which agents were isolated in 41.2% of the cases, while it was lower than those reported in the studies of Helito et al. (13) and Eberst-Ledoux et al. (14), which were 77.1% and 81%, respectively. The low rate of positive cultures could have been caused by the administration of antibiotic therapy to patients before their admission to the hospital. The unnecessary use of antibiotics is an important public health problem, and attempts have been made in recent years to limit the easy access of patients to antibiotics and promote their rational usage (15).

*Staphylococcus aureus* accounts for more than two-thirds of the organisms identified in septic arthritis, followed by *streptococci* and Gram-negative bacilli. *S. aureus* is the organism most commonly found in patients with septic arthritis, and *Streptococcus* species are the next most common (16). In this study, *S. aureus* was isolated as the causative agent in 22 cases (70.96%), and the rate of MRSA was 31.82%. Only one case of MRSA was community-acquired and did not have any associated risk factors, while the other 6 patients had at least one comorbidity, including diabetes, malignancy, chronic renal failure, recent hospitalization, or patient care service history. A high rate of MRSA could be related to risk factors, and it should be considered in the selection of empirical antibiotics.

Septic arthritis typically presents as a warm, edematous, and tender joint or joint(s) with reduced range of motion (9,17). Fever is not a conclusive determinant in the diagnosis, and the incidence of fever has been reported as 36-75% in various studies (6,18- 20). In this study, a fever of 37.8°C or above was detected in only 42.37% of our patients. Additionally, pain complaints and joint range of motion limitations were detected in 96.61% and 100% of our patients, respectively.

In patients with septic arthritis, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and white blood cell count (WBC) values are generally elevated. However, the lack of an increment in acute phase reactants does not exclude the diagnosis of acute septic arthritis (3,21). WBC counts were elevated in 64.41% of our cases, while ESR values were elevated in 88.14%, and CRP values were elevated in 96.61%. Gupta et al. (19) detected high CRP levels in 98% of their patients, and Helito et al. (20) found elevated ESR and CRP levels in all their patients. In the study conducted by Li et al. (21), in which 73 adult patients diagnosed with septic arthritis based on positive arthrocentesis or surgical findings were included, the sensitivity values of WBC, ESR, and synovial fluid WBC

(jWBC) were found to be 48%, 96%, and 64%, respectively. They concluded that in more than one-third of their cases, the jWBC count was lower than 50.000 cells/mm<sup>3</sup>, and septic arthritis in adults could not be ruled out definitively by supplemental blood tests and arthrocentesis (21). Similarly, Carpenter et al. (22) reported that the exception of recent joint surgery or cellulitis overlying a prosthetic joint, history, physical examination, and routine blood tests were insufficient to distinguish acute septic arthritis from other forms of arthritis. In our study, WBC values were over 50.000 cells/mm<sup>3</sup> in 71.18% of the septic arthritis cases who were followed up. In a systemic review, Margaretten et al. (8) emphasized the diagnostic importance of arthrocentesis, particularly the WBC value of the synovial fluid and the percentage of polymorphonuclear leukocytes (PMNL) combined, and the sensitivity of Gram staining was identified as 29-50%. The percentage of PMNL was 90% or higher in all of our cases, and bacteria were detected in the Gram staining tests of the synovial fluid in 33.90% of the cases. The analysis of the synovial fluid helps in the diagnosis of septic arthritis, but if septic arthritis is suspected, the initiation of empirical antibiotic therapy is necessary and should not be delayed while waiting for culture results (23).

Consistent with previous studies (3,9,19,24-26), in our study, the infection mostly affected a single large stiff joint, and the knee joint was affected in 74.6% of the cases. Only one patient had polyarticular septic arthritis (1.69%), and this rate was similar to the result of Clerc et al. (25), which was 1.7%, but lower compared to the results of the studies carried out by Gupta et al. (19) and Munoz-Egea et al. (24), which were 15% and 14.6%, respectively.

The risk of developing septic arthritis increases at ages over 60 years, as well as among patients with recent bacteremia, diabetes, cancer, cirrhosis, or kidney disease. Other risk factors include drug, substance, or alcohol abuse, a history of corticosteroid injection, recent trauma or surgical procedure, and a history of rheumatoid arthritis (1). In a prospective study, being aged 80 years and above, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, closed joint surgery, the presence of prosthesis, and skin infection were identified as risk factors for septic arthritis (27). In our study, 35.60% of the cases were aged 70 years or above, and 39% were immunosuppressed. Malignancy, systemic corticosteroid usage, and chronic kidney failure were the most common causes of immunosuppression. Diabetes was present in 30.51% of our patients. In various studies, the rates of associated immunosuppression have been reported as 4.3-34.4%, and diabetes rates have been reported as 19.1-32.9% (12,18,20). High immunosuppression rates may be attributed to our classification as a tertiary hospital for diagnosis and treatment in Turkey, and therefore, having greater numbers of complicated hospitalizations.

To the best of our knowledge, in the literature in English, there are no randomized controlled studies determining the best treatment option for septic arthritis or the optimal duration of antibiotic therapy. If there is clinical suspicion of septic arthritis, empirical antibiotic therapy should be started without delay until culture results are obtained, even if the Gram staining test is negative. In case of strong clinical suspicion, it is recommended to continue the

antimicrobial therapy even if the culture results are negative and even in cases responding to empirical treatment (28). In our study, a combination of surgical drainage and antibiotic therapy was applied to our patients, and parenteral empirical antibiotic therapy was initiated immediately in all patients before the culture results were obtained. The treatments were modified according to the culture results. We believe that the selection of empirical antibiotics according to the risk factors of patients and the local antibiotic resistance rates will play an effective role in the success of treatment management.

The removal of bacteria and inflammatory residues from the joint space is an important component of infection management in septic arthritis (1,3,17,28). Surgical treatment includes decompression, lavage, debridement, and synovectomy. Arthrotomy, arthroscopic debridement, and serial closed needle aspiration are among the invasive treatment options, and the most appropriate surgical method is still controversial (1). In a randomized controlled study comparing arthrotomy and arthroscopy by standardizing the antibiotic treatment, physical therapy, and post-operative evaluation protocols of knee septic arthritis, it was concluded that both techniques showed similar efficacy. However, arthroscopy was preferable over arthrotomy as it posed a smaller threat of reinfection and inflammation (29). Aim et al. (30) emphasized that arthroscopic treatment could be applied to all patients with native joint septic arthritis. Nevertheless, follow up for the need of repeated arthroscopy should be considered in patients with no significant improvements, especially those with positive drainage fluid culture results. In our study, the choice of surgical procedure was considered by the orthopedic specialists according to the patients' status. Arthrotomy drainage was applied in 43.55% of the cases, closed needle aspiration was applied in 35.48%, and arthroscopic drainage was applied in 20.97%. Two immunosuppressed cases required repeated drainage after arthroscopy.

The mortality rate was 6.78% among our patients, and it was found to be lower than the rates in the relevant literature (3,5,6). The rate of function loss was 33.90%, which was consistent with the literature (6). The loss of function was generally in the form of difficulty in walking, using a single crutch, and mild to moderate morbidity in the first 6 months. This condition showed a significant improvement in the follow-ups after 6 months. Trauma created by surgery could also have affected loss of function.

Our patients with and without microorganisms isolated in their culture tests were also compared in the terms of their demographic, clinical, laboratory, and disease characteristics. We did not find any statistically significant difference between the two groups, except for their durations of hospitalization, which were longer in the patients with microorganisms isolated in their culture tests. The isolation of microorganisms in culture confirms the diagnosis, but we believe that the diagnosis of septic arthritis cannot be excluded when both groups have similar characteristics and a pathogen cannot be isolated, and the clinician must carefully evaluate the data.

Our study had certain limitations due to its retrospective nature and relatively small sample size. However, we think that this study is important in terms of contributing to the

literature, since septic arthritis cases are rare and involve only adult patients older than 18 years of age.

## CONCLUSION

In conclusion, the mortality rate was found as 6.78% in our cohort study in which we analyzed the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute native bacterial septic arthritis. *S. aureus* was isolated, and it was the most common causative pathogen. In approximately one-third of the cases, Staphylococci were methicillin-resistant. Therefore, it is necessary to administer empirical antibiotics to also cover MRSA. More than half of our patients had at least one risk factor. In the presence of risk factors in patients presenting with acute single and warm swollen joints, septic arthritis is suspected until proven otherwise to avoid irreversible errors. Prompt diagnosis and initiation of treatment are important to reduce the probability of morbidity and mortality. We did not find any statistically significant difference between our patients with and without microorganisms isolated in their culture results in terms of their demographic, clinical, laboratory, or disease outcomes. This situation increases the importance of clinical awareness in reaching accurate and well-timed diagnosis and treatment. From this starting point, randomized studies with larger sample sizes are needed.

**Authors' Contributions:** Idea/Concept: Ö.A., K.Ö.; Design: Ö.A., E.O., K.Ö.; Data Collection and/or Processing: Ö.A., A.Ç., E.O.P.E.; Analysis and/or Interpretation: E.O.; Literature Review: Ö.A., P.E.; Writing the Article: Ö.A.; Critical Review: K.Ö.

## REFERENCES

1. Elsisy JG, Liu JN, Wilton PJ, Nwachuku I, Gowd AK, Amin NH. Bacterial septic arthritis of the adult native knee joint: A review. *JBJS Rev.* 2020; 8(1): e0059. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.19.00059>.
2. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet.* 2010; 375(9717):846-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-736\(09\)61595-6](https://doi.org/10.1016/S0140-736(09)61595-6).
3. Garcia-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 25(3): 407-21. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.02.001>.
4. Hassan AS, Rao A, Manadan AM, Block JA. Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Review of Diagnosis and Management. *J Clin Rheumatol.* 2017; 23(8):435-42. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000588>.
5. Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, et al. BSR & BHRP, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(8): 1039-41. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel163a>.
6. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58(4): 214-9. <https://doi.org/10.1136/ard.58.4.214>.
7. Kaandorp CJ, Dinant HJ, van de Laar MA, Moens HJ, Prins AP, Dijkmans BA. Incidence and sources of

- native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56(8): 470-5.  
<https://doi.org/10.1136/ard.56.8.470>.
8. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA.* 2007; 297(13): 1478-88.  
<https://doi.org/10.1001/jama.297.13.1478>.
  9. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet.* 1998; 351(9097): 197-202.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09522-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09522-6).
  10. D'Angelo F, Monestier L, Zagra L. Active septic arthritis of the hip in adults: what's new in the treatment? A systematic review. *EFORT Open Rev.* 2021; 6(3): 164-72.  
<https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.200082>.
  11. Newman JH. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis.* 1976; 35(3): 198-205.  
<https://doi.org/10.1136/ard.35.3.198>.
  12. Madruga Dias J, Costa MM, Pereira da Silva JA, Viana de Queiroz M. Septic arthritis: patients with or without isolated infectious agents have similar characteristics. *Infection.* 2014; 42(2): 385-91.  
<https://doi.org/10.1007/s15010-013-0567-z>.
  13. Helito CP, Teixeira PR, Oliveira PR, Carvalho VC, Pecora JR, Camanho GL, et al. Septic arthritis of the knee: clinical and laboratory comparison of groups with different etiologies. *Clinics (Sao Paulo).* 2016; 71(12): 715-9.  
[https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(12\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(12)07).
  14. Eberst-Ledoux J, Tournadre A, Mathieu S, Mrozek N, Soubrier M, Dubost JJ. Septic arthritis with negative bacteriological findings in adult native joints: a retrospective study of 74 cases. *Joint Bone Spine.* 2012; 79(2): 156-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.04.019>.
  15. Westerling R, Daryani A, Gershuni O, Czabanowska K, Brand H, Erdsiekiet F, et al. Promoting rational antibiotic use in Turkey and among Turkish migrants in Europe- implications of a qualitative study in four countries. *Global Health.* 2020; 16(1): 108.  
<https://doi.org/10.1186/s12992-020-00637-5>.
  16. Earwood JS, Walker TR, Sue GJC. Septic arthritis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2021; 104(6): 589-97.
  17. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of septic arthritis and its mimics in the emergency department. *West J Emerg Med.* 2019; 20(2): 331-41.  
<https://doi.org/10.5811/westjem.2018.10.40974>.
  18. George J, Chandy VJ, Premnath J, Hariharan TD, Oommen AT, Balaji V, et al. Microbiological profile of septic arthritis in adults: Lessons learnt and treatment strategies. *Indian J Med Microbiol.* 2019; 37(1): 29-33.  
[https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM\\_19\\_134](https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_19_134).
  19. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40(1): 24-30.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.1.24>.
  20. Helito CP, Noffs GG, Pecora JR, Gobbi RG, Tirico LE, Lima AL, et al. Epidemiology of septic arthritis of the knee at Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18(1): 28-33.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.04.010>.
  21. Li SF, Henderson J, Dickman E, Darzynkiewicz R. Laboratory tests in adults with monoarticular arthritis: can they rule out a septic joint? *Acad Emerg Med.* 2004; 11(3): 276-80.  
<https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2004.tb02209.x>.
  22. Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med.* 2011; 18(8): 781-96.  
<https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01121.x>.
  23. Colston J, Atkins B. Bone and joint infection. *Clin Med (Lond).* 2018; 18(2): 150-4.  
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-150>.
  24. Munoz-Egea MC, Blanco A, Fernandez-Roblas R, Gadea I, Garcia-Canete J, Sandoval E, et al. Clinical and microbiological characteristics of patients with septic arthritis: A hospital-based study. *J Orthop.* 2014; 11(2): 87-90.  
<https://doi.org/10.1016/j.jor.2014.04.002>.
  25. Clerc O, Prod'hom G, Greub G, Zanetti G, Senn L. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(5): 1168-73.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkr047>.
  26. Lotz H, Strahm C, Zdravkovic V, Jost B, Albrich WC. Septic arthritis due to streptococci and enterococci in native joints: a 13year retrospective study. *Infection.* 2019; 47(5): 761-70.  
<https://doi.org/10.1007/s15010-019-01301-w>.
  27. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(12): 1819-25.  
<https://doi.org/10.1002/art.1780381215>.
  28. Sharff KA, Richards EP, Townes JM. Clinical management of septic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013; 15(6): 332.  
<https://doi.org/10.1007/s11926-013-0332-4>.
  29. Peres LR, Marchitto RO, Pereira GS, Yoshino FS, de Castro Fernandes M, Matsumoto MH. Arthroscopy versus arthroscopy in the treatment of septic arthritis of the knee in adults: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24(10): 3155-62.  
<https://doi.org/10.1007/s00167-015-3918-8>.
  30. Aim F, Delambre J, Bauer T, Hardy P. Efficacy of arthroscopic treatment for resolving infection in septic arthritis of native joints. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015; 101(1): 61-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.11.010>.

## Selenyum Dioksit ve Paklitaksel Kombinasyonunun MDA-MB-231 Meme Kanseri Hücre Hattı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi\*

Seda BULUT <sup>1</sup>, Gözde Özge ÖNDER <sup>2,3</sup>, Arzu YAY <sup>2,3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, bitkisel kökenli bileşik olan selenyum dioksit (SEL) ile kemoterapötik ilaç olan paklitaksel'in (PTX) kombine uygulamasının MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı üzerine etkisinin belirlenmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda öncelikle SEL'in yarı maksimal inhibitör konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla MTT testi yapıldı. Deney grupları SEL1, SEL2, SEL3, PTX, SEL1+PTX, SEL2+PTX ve SEL3+PTX şeklinde oluşturulduktan sonra apoptoz TUNEL metodu, NF-kB ekspresyonu immunofloresan boyama metodu ile hücre canlılığı ise MTT analizi ile gösterildi.

**Bulgular:** SEL'in meme kanseri hücrelerinde hücre canlılığını azalttığı gösterildi. SEL1, SEL2, SEL3, PTX gruplarında kontrole göre apoptozun arttığı görüldü ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,312$ ,  $p<0,001$ ). SEL1+PTX, SEL2+PTX ve SEL3+PTX gruplarında ise PTX grubuna göre apoptozun azaldığı belirlendi ( $p=0,009$ ,  $p=0,011$ ,  $p=0,010$ ). SEL1, SEL2, SEL3, PTX gruplarında kontrole göre NF-kB immünreaktivite yoğunluğunda azalma olduğu görüldü ( $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p>0,999$ ,  $p<0,001$ ). SEL1+PTX, SEL2+PTX ve SEL3+PTX gruplarında NF-kB ekspresyonunda PTX grubuna göre artış olduğu belirlendi ( $p>0,999$ ,  $p>0,999$ ,  $p>0,999$ ). SEL1+PTX, SEL2+PTX ve SEL3+PTX gruplarında PTX grubuna göre hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğu görüldü ( $p>0,999$ ,  $p>0,999$ ,  $p=0,725$ ).

**Sonuç:** Mevcut çalışmada MDA-MB-231 meme kanseri hücre dizisinde SEL ve PTX'in antagonistik etkiye sahip oldukları belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Apoptoz; MDA-MB-231; NF-kB; paklitaksel; selenyum dioksit.

### Evaluation of the Effect of Selenium Dioxide and Paclitaxel Combination on MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Line

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to determine the effect of the combined application of the plant-derived compound selenium dioxide and the chemotherapeutic drug paclitaxel (PTX) on the MDA-MB-231 breast cancer cell line.

**Material and methods:** In our study, first of all, the MTT test was performed to determine the semi-maximal inhibitory concentration of selenium dioxide. After the experimental groups were formed as SEL1, SEL2, SEL3, PTX, SEL1+PTX, SEL2+PTX, and SEL3+PTX, apoptosis was demonstrated by the TUNEL method, NF-kB expression was demonstrated by the immunofluorescent staining method, and cell viability was demonstrated by MTT analysis.

**Results:** Selenium dioxide has been shown to decrease cell viability in breast cancer cells. Apoptosis was observed to be increased in SEL1, SEL2, SEL3, and PTX groups compared to control ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.312$ ,  $p<0.001$ ). It was determined that apoptosis was decreased in the SEL1+PTX, SEL2+PTX and SEL3+PTX groups compared to the PTX group ( $p=0.009$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.010$ ). A decrease in NF-kB immunoreactivity intensity was observed in the SEL1, SEL2, SEL3, PTX groups compared to the control ( $p<0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p>0.999$ ,  $p<0.001$ ). It was determined that there was an increase in NF-kB expression in the SEL1+PTX, SEL2+PTX and SEL3+PTX groups compared to the PTX group ( $p>0.999$ ,  $p>0.999$ ,  $p>0.999$ ). There was a statistically insignificant increase in cell viability in the SEL1+PTX, SEL2+PTX, and SEL3+PTX groups compared to the PTX group.

**Conclusion:** In the current study, it was determined that SEL and PTX have antagonistic effects on the MDA-MB-231 breast cancer cell line.

**Keywords:** Apoptosis; MDA-MB-231; NF-kB; paclitaxel; selenium dioxide.

1 Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

2 Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

3 Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author Gözde Özge ÖNDER, e-mail: gozdekorkmaz@erciyes.edu.tr

\*TYL-2021-11044 no'lu proje kodu ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Geliş Tarihi / Received: 06.09.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 27.02.2023

## GİRİŞ

Dünya Sağlık örgütü 2020 yılında dünya genelinde 2,3 milyon kadına meme kanseri teşhisi konduğunu ve 685.000 kadının ise meme kanserinden öldüğünü bildirmiştir (1). Günümüzde meme kanserinde rutin tedavi olarak kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedaviye ek olarak hedef molekül tedavileri de uygulanmaktadır (2). PTX, rahim ve meme kanseri tedavisinde sıklıkla tercih edilen kemoterapötik ilaçlardan birisidir (3). PTX, hücre bölünmesi sırasında mikrotübül kompleksini etkileyerek hücre döngüsünü durdurmakta ve hücrelerde apoptozu neden olmaktadır (4, 5). Klinik çalışmalar doğrultusunda PTX'in nörotoksitesite, gastrointestinal sistem toksisitesi, miyelosupresif etki ve hipersensitivite gibi yan etkilerinin olduğu belirtilmiştir (6). Bazı insanlarda ise, kanser hücrelerinde PTX'e karşı direncin geliştiği gözlenmiştir (7). Bu negatif etkileri minimize indirmek ve PTX'in kanser hücrelerindeki etkinliğini artırmak üzere, son dönemlerde gerçekleştirilen çalışmalar yön değiştirmiştir. Bu çalışmalar kemoterapötik ilaçların çeşitli doğal bileşiklerle kombinasyonel kullanımları ile etkinliklerinin artırılması üzerine yoğunlaşmıştır (8-10).

Selenyum dioksit, insan sağlığı için esansiyel bir eser element olan selenyumun inorganik formudur (11). Selenyumun, antioksidan etkisiyle kardiyovasküler rahatsızlıklar, nörolojik problemler ve kanser gibi önemli dejeneratif hastalıkların oluşumunun engellenmesinde önemli rol oynadığı belirlenmiştir (12). Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi ile ilişkili yan etkilere karşı alternatif olarak da önerilmektedir (13-16). Selenyumun apoptozu aktivasyonu, hücre çoğalmasının inhibisyonu, immün sistem uyarılması ve anjiyogenezin inhibisyonu gibi mekanizmalar üzerindeki etkisinden dolayı meme kanserinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (17). Ancak kullanılan takviye ajanların kemoterapötik ilaçlarla etkileşimi sonucunda tedaviye nasıl bir yön katacağı değişebilmektedir. Dolayısıyla bu etkiyi belirlemeye yönelik çalışmalar hücre proliferasyonu ve ölümünde etkili olan sinyal yollarındaki moleküller hedef alınarak yürütülmelidir. Bu yollardan biri de apoptozdur. Apoptoz, normal fizyolojik şartlarda, hasar görmüş veya yaşlanmış hücrelerin programlanmış bir mekanizmayla ölmesidir (18). Çoğu kanser çeşidinde apoptotik sinyal yolağında bozulmalar olduğu belirlenmiştir (19). Apoptoz mekanizmasında çok sayıda farklı protein görev yapmaktadır. NF-kB'da bir transkripsiyon faktörü olup bu süreçte rol almaktadır (20). NF-kB, apoptozu uyaran moleküle göre hücrelerde pro ya da anti-apoptotik fonksiyon gösterebilmektedir (21).

Meme kanserinde, çeşitli çalışmalarda, selenyum seviyeleri ile kanser riski ve ölüm oranı arasında ters bir ilişki olduğu söylenmektedir (22). Ancak selenyumun inorganik formu olan SEL ile yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle SEL takviyesinin PTX ile birlikte uygulanmasının meme kanseri hücrelerindeki etkilerinin belirlenmesinde hücre apoptozunun moleküler özelliklerinin anlaşılması önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmada SEL'in PTX ile birlikte uygulanmasının MDA-MB-231 meme kanseri hücre dizisinde hücre proliferasyonu, apoptoz mekanizması ile bu süreçte önemli rol oynayan NF-kB üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, TYL-2021-11044 no'lu proje kodu ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Çalışmanın deneysel aşamaları Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

### Hücre Kültürü

Çalışmamızda MDA-MB-231 (ATCC kaynaklı) insan meme kanseri hücre dizisi kullanıldı. Hücreler %10 oranında FBS (Gibco, Güney Amerika), %1 L-glutamin (Thermo Fisher Scientific, Rockford, ABD) içeren Dulbecco'nun konsantre Eagle's Medium (DMEM)(Sigma Aldrich, ABD) besiyerinde kültüre edildi. Ayrıca bakteri kontaminasyonunun önlenmesi amacıyla 100 IU/ml penisilin ve 100 µg/ml streptomisinden (Capricorn Scientific, Almanya) oluşan antibiyotik solüsyonundan %1 oranında besiyerine eklendi. Hücreler 75cm<sup>2</sup> kültür flasklarına ekildi, 37°C'de %5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatörde bekletilerek canlılıklarının devamı sağlandı.

### Selenyum Dioksitin Hazırlanması

SEL (Selenium dioxide; molecular weight: 110,96 g/mol), Merck-Millipore firmasından (800653, Merck, Darmstadt, Almanya) temin edildi. Öncelikle 500µM stok SEL çözeltisi için 1,1 mg SEL tartıldı ve 20 ml steril dH<sub>2</sub>O ile çözdürüldü. Daha sonra 0,2 µm filtreden geçirilerek steril hale getirildi.

### Paklitaksel Dozunun Belirlenmesi

Sıvı formda temin edilen PTX (300 mg/50 ml, Sandoz, Novartis) dozu literatür taraması sonrası 20 nM olarak belirlendi (23-25). Stok solüsyondan besiyeri ile dilüe edilerek hazırlandı.

### Selenyum Dioksitin Yarı Maksimal İnhibitör Konsantrasyon Dozunun Belirlenmesi

SEL uygulaması sonrası yarı maksimal inhibitör konsantrasyon (IC<sub>50</sub>) dozunun belirlenmesi amacıyla hücre canlılık testi olarak MTT (tetrazolyum (3-(4,5-dimetiltiazol-2)-2,5-difeniltetrazolyum bromid) testi kullanıldı (26). Bu amaçla 3 adet (24, 48 ve 72 saat) 96 kuyucuklu plakanın her kuyucuğuna 100µl'de 5x10<sup>3</sup> hücre gelecek şekilde ekildi. Sonra hücrelerin yapışması için 37°C'de %5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatörde 24 saat ön inkübasyona bırakıldı. Ertesi gün farklı dozlarda SEL (14µM, 12 µM, 10 µM, 8 µM ve 6 µM) her doz için 100 µl hacimde olacak şekilde ilgili kuyucuğa eklendi. Hücreler daha sonra 24, 48 ve 72 saat boyunca 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub> inkübatörüne yerleştirildi. Her periyodun sonunda uygun plak üzerindeki hücrelere 10 µl MTT (Sigma Aldrich, Amerika) solüsyonu eklendi. Hücreler daha sonra 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub>'de 4 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında oluşan formazan kristallerini parçalamak için tüm kuyucukların hücrelerine 100 µl DMSO (Sigma Aldrich, Amerika) ilave edildi. Daha sonra 570 nm dalga boyunda spektrofotometre (Promega Glomax Multireader, Wisconsin, Amerika) ile absorbans değeri ölçüldü. Kontrole göre ilaç uygulanan hücrelerin absorbans değerleri orantılanarak IC<sub>50</sub> dozu belirlendi.

### Deneysel Grupların Oluşturulması

MDA-MB-231 hücre hattı için SEL'in IC50 dozu belirlendikten sonra PTX ile birlikte sekiz grup oluşturuldu; Kontrol grubu, herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan sadece besiyeri ile inkübe edilen hücre hattı grubu; SEL1 grubu, SEL'in IC50 dozunun iki katının hücrelere uygulandığı grup; SEL2 grubu, SEL'in IC50 dozunun hücrelere uygulandığı grup; SEL3 grubu, SEL'in IC50 dozunun yarısının hücrelere uygulandığı grup; PTX grubu, PTX'in belirlenen dozunun hücrelere uygulandığı grup; SEL1 + PTX, SEL'in IC50 dozunun iki katı doz ve PTX dozunun birlikte hücrelere uygulandığı grup, SEL2 + PTX, SEL'in IC50 dozu ve PTX dozunun birlikte hücrelere uygulandığı grup; SEL3 + PTX, SEL'in IC50 dozunun yarısı ve PTX dozunun birlikte hücrelere uygulandığı grup.

### Apoptoz Analizi

Apoptoz analizi için ApoptTag® Fluorescein In Situ Apoptosis Detection Kit (EMD Millipore, Darmstadt, Almanya) kullanıldı. Hücreler yuvarlak lamellere ekildikten sonra selenyum dioksit ve PTX uygulamaları yapıldı. 24 saat sonra %10 formaldehit solüsyonu ile hücreler fikse edildikten sonra 0.5% Triton X-100 ile 15 dakika muamele edildi. Daha sonra TUNEL karışımı üretici firma talimatlarına göre her bir lamele uygulandı (27). Apoptozu belirlemek için, 400x orijinal büyütme ile her grup için on ayrı mikroskopik alandan görüntü rastgele alındı. TUNEL pozitif hücrelerin immünreaktivite yoğunlukları, Image J yazılımı (ImageJ, Bethesda, Amerika) kullanılarak ölçüldü.

### NF-kB Ekspresyon Analizi

MDA-MB-231 hücre hattında ilaç uygulamaları sonrası NF-kB ekspresyon düzeyini belirlemek üzere immüno floresan boyama metodu kullanıldı. Hücreler PBS ile yıkandıktan sonra %5 goat serumu damlatılarak 1 saat bekletildi. Tekrar fosfat tamponu (PBS) ile yıkandı. Daha sonra hücreler NF-kB antikor (Santa cruz, Sc-8008, Kaliforniya, ABD) damlatılarak 1 gece +4 °C'de bekletildi. Ertesi gün hücreler 10 dk PBS ile yıkandıktan sonra FITC sekonder antikor ile 60 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Daha sonra PBS ile yıkanan hücrelere çekirdek boyanması için bir dakika DAPI uygulandı. Hücreler tekrar PBS ile yıkandıktan sonra kapatıcı medyum ile kapatıldı. Preparatlar Olympus BX51 floresan mikroskobu (Olympus, Tokyo, Japonya) altında incelendi. NF-kB ekspresyon düzeyini belirlemek üzere her gruptan rastgele 10 farklı alandan Image J yazılımı (ImageJ, Bethesda, Amerika) kullanılarak ölçüm yapıldı.

### Hücre Canlılığının Gösterilmesi

SEL ile PTX kombine uygulanmasının hücre canlılığına etkisi MTT metodu uygulanarak gösterildi (26). Bunun için besiyeri içerisinde  $3 \times 10^3$  hücre/kuyu olacak şekilde 96 kuyucuklu plakaya hücre ekimi yapıldı. Ertesi gün belirlenen dozlarda SEL ve PTX solüsyonları belirlenen dozlarda besiyeri ile dilüe edilerek hücrelere uygulandı. Ardından hücreler 37 °C, %5 CO<sub>2</sub>'li inkübatöre konuldu. Belirlenen sürenin sonunda ilgili plakadaki hücreler üzerine 10µl MTT (Sigma Aldrich, Amerika) solüsyonu eklendi. Daha sonra hücreler 4 saat süreyle 37 °C, %5

CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda bütün kuyucuklardaki hücrelerin üzerine 100 µl DMSO (Sigma Aldrich, Amerika) eklendi. Plakadaki çözeltilerin absorbans değerleri 570 nm dalga boyunda spektrofotometrede (Promega Glomax Multireader, Wisconsin, Amerika) ölçüldü. Kontrol grubunun absorbans değerinde hücre canlılığı %100 olarak kabul edildi. Kontrolle göre ilaç uygulanan hücrelerin absorbans değerleri orantılanarak yüzde canlılık değerleri hesaplandı.

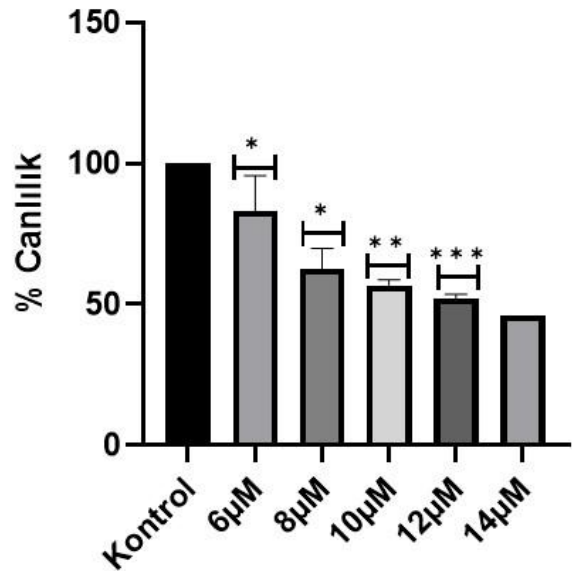
### İstatistiksel Analiz

Her antikorun immünreaktivitesinin yoğunluğu değerlendirilirken, her bir lamelden rastgele 10 farklı alandan Image J yazılım programı kullanılarak ölçüm yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi için GraphPad Prism 8.0.2 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Yüzde canlılık değerlerinin doz gruplarına göre karşılaştırılmaları "one sample t test" ile yapıldı. İki'den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi kullanıldı. İki'den fazla ölçümler arası karşılaştırmalar için Friedman testi ve tekrarlı ölçümler de varyans analizi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn-Bonferroni ve Tukey testleri uygulandı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Veriler ortalama ( $\bar{X}$ ) ± standart sapma (SS) olarak ifade edildi.

### BULGULAR

#### Selenyum Dioksitin IC50 Dozunun Belirlenmesi

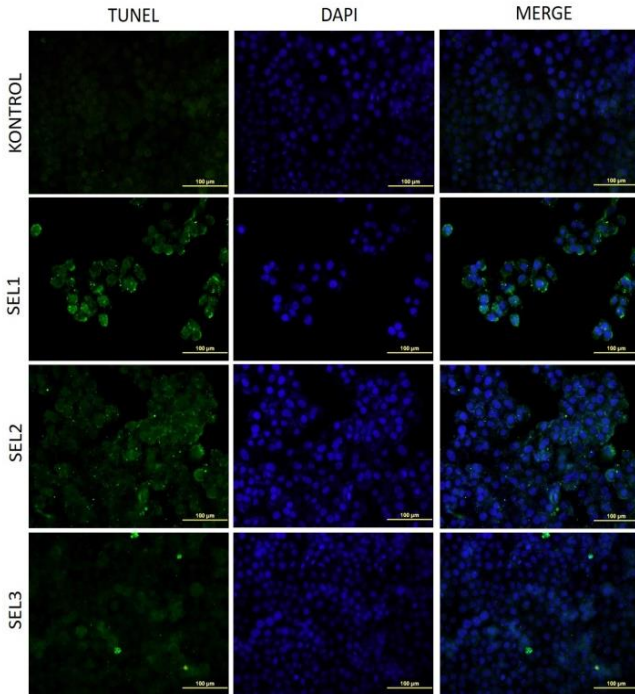
MTT analizi sonrasında 24, 48 ve 72. saatlerde SEL konsantrasyonları hücrelere uygulandıktan sonra meme kanseri hücrelerinin canlılığında önemli bir düşüş olduğu görüldü. Buna göre de IC50 dozu MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı için 12µM-24 saat olarak belirlendi (Şekil 1).



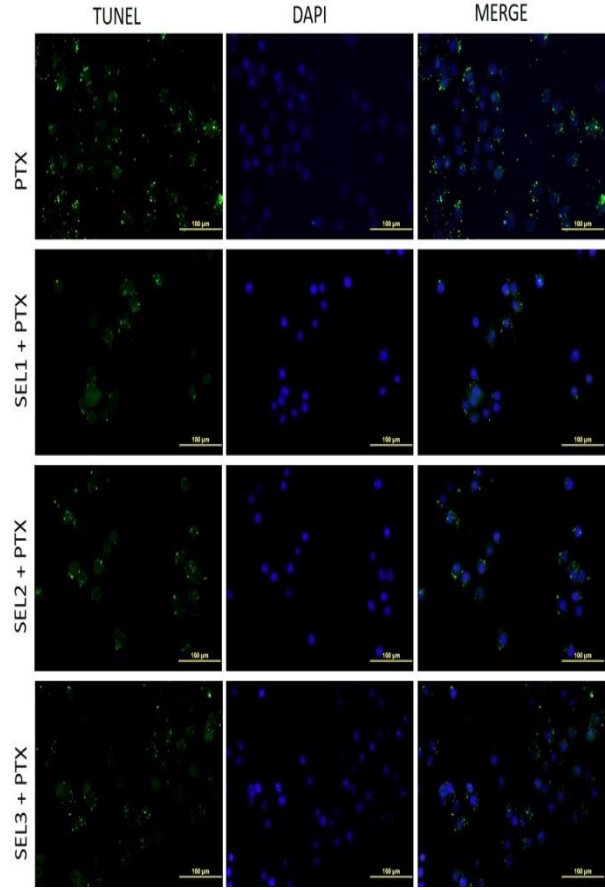
Şekil 1. MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattına ait 24 saat SEL toksisitesi. Her bir SEL dozunun ortalama yüzde canlılık değerleri verilmiştir (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ). SEL: selenyum dioksit.

### Apoptoz Analizi Bulguları

MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı üzerine SEL ve PTX uygulaması sonrası elde edilen immunofloresan görüntüler şekil 2'de gösterildi. Resimlerdeki yeşil yansımalar TUNEL+ apoptotik cisimciklerdir. Deney gruplarına ait TUNEL+ apoptotik hücre immünreaktivitesinin istatistiksel analiz sonuçları tablo 1'de verilmiştir. SEL'in tek başına meme kanseri hücrelerine uygulanması sonrasında SEL1 ve SEL2 grubunda TUNEL+ apoptotik hücre immünreaktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artma olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). SEL3 grubunda ise kontrol grubuna göre apoptotik hücrelerde bir artış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p=0,312$ ). PTX grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmış apoptotik hücre varlığı dikkati çekti ( $p<0,001$ ). SEL ve PTX'in birlikte uygulandığı gruplara bakıldığında SEL1+PTX grubunda apoptotik hücre yoğunluğunda hem SEL1 ( $p<0,001$ ) hem de PTX grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ( $p=0,009$ ). SEL2+PTX grubunda da benzer şekilde SEL2 ve PTX gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ( $p=0,001$ ,  $p=0,011$ ). SEL3+PTX grubu değerlendirildiğinde SEL3 grubu arasında anlamlı fark olmadığı ( $p>0,999$ ), PTX grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlendi ( $p=0,010$ ). SEL1+PTX ( $p=0,009$ ), SEL2+PTX ve SEL3+PTX grupları ile PTX grubu arasında apoptotik hücre yoğunluğunda istatistiksel olarak bir azalma olduğu dikkati çekerken  $p=0,011$ ,  $p=0,010$ , bu üç grubun kendi aralarında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü ( $p>0,999$ ) (Şekil 2, Tablo 1).



**Şekil 2.** SEL ve PTX uygulanan MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattına ait TUNEL görüntüleri. Resimlerdeki yeşil yansımalar hücrelerde oluşan apoptotik cisimcikleri göstermektedir. SEL: selenyum dioksit, PTX: paklitaksel.



**Şekil 2 (devamı).** SEL ve PTX uygulanan MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattına ait TUNEL görüntüleri. Resimlerdeki yeşil yansımalar hücrelerde oluşan apoptotik cisimcikleri göstermektedir. SEL: selenyum dioksit, PTX: paklitaksel.

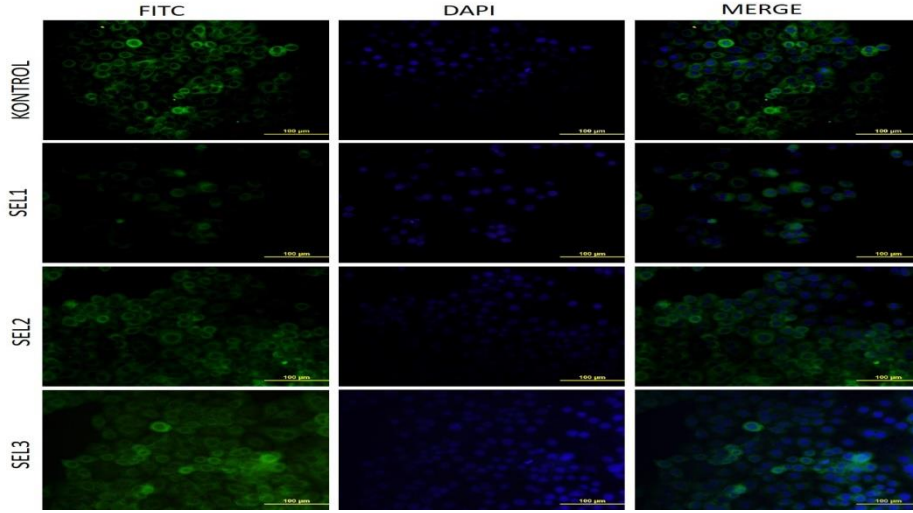
### NF- $\kappa$ B Ekspresyon Bulguları

SEL ve PTX'in birlikte MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı üzerine uygulaması sonrası NF- $\kappa$ B ekspresyonuna dair elde edilen immunofloresan görüntüler şekil 3'de gösterildi. Mikroskopik fotoğraflardaki yeşil yansımalar NF- $\kappa$ B'nın sitoplazmik yerleşim gösterdiğini belirledi. Gruplardaki NF- $\kappa$ B immünreaktivite yoğunluğunun istatistiksel sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. SEL'in tek başına uygulanması sonrasında SEL1 ve SEL2 grubunda NF- $\kappa$ B ekspresyonunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ( $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ). PTX grubunda ise kontrol grubuna göre NF- $\kappa$ B ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı dikkati çekti ( $p<0,001$ ). SEL ve PTX'in birlikte uygulandığı gruplara bakıldığında SEL1+PTX, SEL2+PTX ve SEL3+PTX gruplarında PTX grubuna göre arttığı belirlendi. Ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,999$ ,  $p>0,999$ ,  $p>0,999$ ) (Şekil 3, Tablo 2).

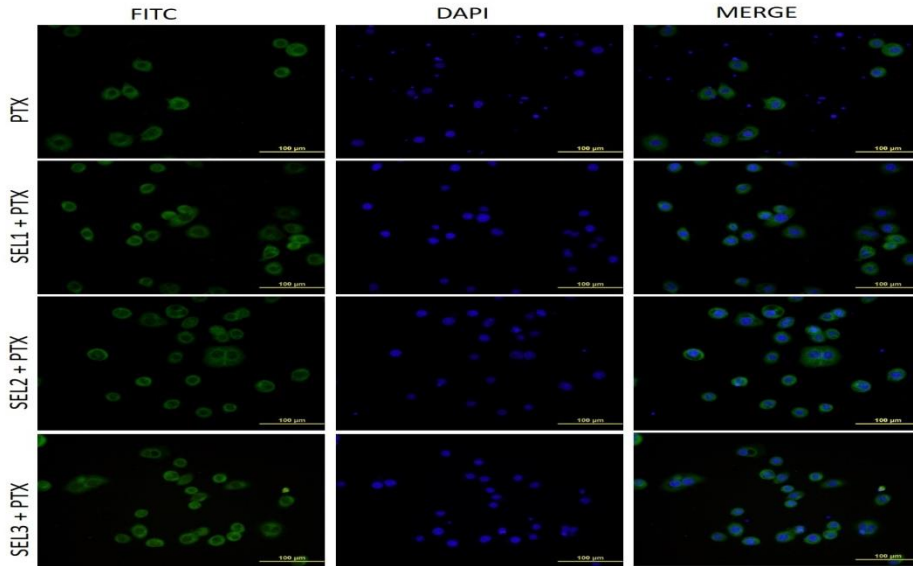
**Tablo 1.** SEL ve PTX uygulanan MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattına ait TUNEL istatistiksel analiz sonuçları

GRUPLAR									
	KONTROL	SEL1	SEL2	SEL3	PTX	SEL1+PTX	SEL2+PTX	SEL3+PTX	p
TUNEL	(0.90±0.27) <sup>a</sup>	(4.10±0.89) <sup>b</sup>	(3.26±0.80) <sup>bc</sup>	(1.72±0.21) <sup>a</sup>	(2.94±0.48) <sup>c</sup>	(1.74±0.40) <sup>a</sup>	(1.76±0.39) <sup>a</sup>	(1.75±0.38) <sup>a</sup>	<0.001

Veriler ortalama ( $X$ )  $\pm$  standart sapma (SS) olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan aynı harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. SEL: selenyum dioksit, PTX: paklitaksel



**Şekil 3.** SEL ve PTX uygulanan MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattına ait NF-kB ekspresyonu. Parlak yeşil yansımalar NF-kB ekspresyonunu göstermektedir.



**Şekil 3 (devamı).** SEL ve PTX uygulanan MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattına ait NF-kB ekspresyonu. Parlak yeşil yansımalar NF-kB ekspresyonunu göstermektedir. SEL: selenyum dioksit, PTX: paklitaksel.



**Tablo 2.** SEL ve PTX uygulanan MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattına ait NF-kB ekspresyonu istatistiksel analiz sonuçları

Gruplar									
	KONTROL	SEL1	SEL2	SEL3	PTX	SEL1+PTX	SEL2+PTX	SEL3+PTX	p
NF-kB	(8.89±2.92) <sub>a</sub>	(1.79±0.48) <sub>b</sub>	(4.62±0.77) <sub>bc</sub>	(7.62±1.14) <sub>bc</sub>	(3.31±1.85) <sub>b</sub>	(4.65±1.11) <sub>bc</sub>	(4.55±1.12) <sub>bc</sub>	(4.53±0.74) <sub>bc</sub>	<0.001

Veriler ortalama (X) ± standart sapma (SS) olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan aynı harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. SEL: selenyum dioksit, PTX: paklitaksel.

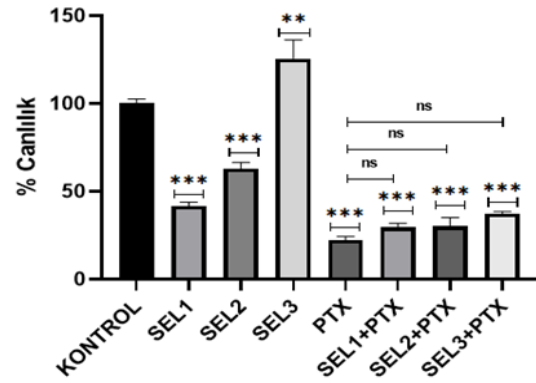
### Hücre Canlılığı Bulguları

SEL ve PTX'in kombine uygulaması sonrasında hücre canlılığı MTT analiziyle değerlendirildi (Şekil 4). SEL1 ve SEL2 grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). SEL3 grubunda ise kontrol grubuna göre hücre canlılığında anlamlı bir artış olduğu belirlendi ( $p = 0,004$ ). ( $p = 0,003$ ). PTX grubunda hücre canlılığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalış olduğu dikkati çekti ( $p < 0,001$ ). SEL1+PTX, SEL2+PTX ve SEL3+PTX gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). SEL1+PTX, SEL2+PTX ve SEL3+PTX gruplarında PTX grubuna göre hücre canlılığında bir artış olduğu belirlendi. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,999$ ,  $p > 0,999$ ,  $p = 0,725$ ) (Şekil 4).

### TARTIŞMA

Ülkemizde ve dünyada kadınların yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen meme kanserinde, görülme sıklığının fazla olması ve büyük oranda ölüme neden olmasından dolayı tedavisine yönelik araştırmalar güncelliğini korumaktadır (2). Son zamanlarda yapılan çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarda, doğal bileşiklerin anti-kanser ilaçlar ile birlikte uygulanmasının kanser hücrelerinin duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir (28). Ancak kombine kullanımın meme kanseri hücrelerini ne yönde etkileyeceği henüz tam olarak bilinmemektedir.

Bir ilacın kansere karşı aktivitesinin belirlenmesinde farklı mekanizmalar değerlendirilmekle birlikte özellikle apoptoz ilk sırada yer almaktadır (17). Selenyumun kansere karşı potansiyel etkilerinden bir kısmı antioksidan etki, anjiyogenez, DNA hasarı, ekstraselüler matris düzenlemesi, hücre döngüsü ve apoptoz gibi mekanizmalarla ilişkilidir (29). El-Bayoumy ve ark., selenyum formlarının anti-kanser özelliklerinin gösterilmesinde, kullanılacak selenyumun yapısına ve dozuna dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (17). Watrach ve ark. çalışmalarında in vitro selenyum uygulamasının meme kanseri hücre çoğalmasını %80-%93 oranında inhibe ettiğini göstermiştir (30). Kuppusamy ve ark., MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde yaptıkları çalışmalarında SEL'in bu hücrelere karşı inhibisyon etki gösterdiğini belirtmişlerdir (22). Ayrıca selenyum formlarının kemoterapötik maddelerle uygulandığı çalışmalarda bulunmaktadır. Selenyumun bir türevi olan metilselenosistein ile taksan



**Şekil 4.** SEL ve PTX'in kombine uygulaması sonrasında MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattına ait hücre canlılığı. (ns: non-significant  $p > 0,999$ , \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ). SEL: selenyum dioksit, PTX: paklitaksel.

grubu ilaçlardan biri olan dosetakselin birlikte prostat kanseri hücrelerine uygulandığı bir çalışmada bu iki maddenin sinerjistik etki göstererek hücre canlılığını azalttığı belirlenmiştir (31). Freitas ve ark. ise, prostat kanseri hücre dizisi olan PC-3 hücreleri ile olan çalışmalarında sodyum selenitin (inorganik bir selenyum formu) dosetaksel ile kombine uygulanmasını araştırdıklarında, bu birlikte kullanımın sinerjistik etki göstererek hücre canlılığını inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Bu uygulamada proapoptotik faktörlerin etkilenmediği de vurgulanmıştır (32). Mevcut çalışmada, SEL ve PTX kombine uygulamasının MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerindeki etkileri araştırıldı. Selenyum dioksit ve PTX'in tek başlarına uygulandığı gruplarda doza bağlı olarak apoptozu aktive ettikleri gösterildi. Ancak selenyum dioksit ve PTX'in kombine uygulandığı gruplarda tek başına PTX uygulanan gruba göre apoptozun azaldığı dikkati çekti.

Apoptoz oldukça karmaşık bir süreçtir ve bu süreçte çok farklı moleküller çalışmaktadır. NF-kB bir transkripsiyon faktörü olup apoptoz düzenlenmesinde rol oynamaktadır (33). NF-kB hücrelerde pro- ya da anti-apoptotik etki gösterebilmektedir. Bu durumda hangi şekilde etkili olacağı apoptozu indükleyen maddenin yapısına bağlı belirlenmektedir (21). Bazı çalışmalarda NF-kB'nin pro-apoptotik etkisi olduğu bildirilmiştir. Ryan ve ark., çalışmalarında p53 uyarımının apoptozu indüklediği ve bu sırada NF-kB ekspresyonunun da arttığını söylemişlerdir (34). Aspirin ve HT29 hücreleriyle yapılan bir çalışmada

ise NF-kB aktivasyonu ile apoptozun uyarıldığını bildirilmiştir (35). NF-kB'nın anti-apoptotik etkisinin gösterildiği bazı çalışmalarda mevcuttur. Davis ve ark çalışmalarında genistein'in NF-kB inhibisyonu ile prostat kanseri hücrelerinde apoptotik yanıtı aktive ettiklerini söylemişlerdir (36). Çelik, ise çalışmasında sarı kantaron bitkisinin bazal hücreli karsinom hücre dizisinde apoptozda rol alan proteinlerin ekspresyonunu aktive ettiği, NF-kB ekspresyonunu ise inhibe ettiğini göstermişlerdir (37). Wang ve ark. ise COX-2 inhibitörü olan selekoksib'in doz ve zamana bağlı olarak MDA-MB-231 ve SK-BR-3 meme kanseri hücre hatlarında apoptozu uyardığı, NF-kB'nın ise ekspresyonunu azalttığını bildirmişlerdir (38). Bizim çalışmamızda da SEL ve PTX'in tek başlarına uygulanmaları sonrasında NF-kB ekspresyonunun azaldığı görüldü. SEL ve PTX'in kombine uygulandığı SEL1+PTX, SEL2+PTX ve SEL3+PTX gruplarında ise NF-kB ekspresyonunun kontrol grubuna göre azaldığı, PTX grubuna göre arttığı gözlemlendi.

Sonuç olarak SEL ve PTX uygulamasının MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde apoptozu uyardığı, NF-kB'nın ekspresyonunu azalttığı belirlendi. Dolayısıyla bu iki madde arasında antagonist etki olduğu ve SEL'in PTX'in apoptotik etkisini azalttığı sonucuna varıldı. Dolayısıyla, bitkisel kökenli bileşiklerin kemoterapötiklerle kombine kullanılmasında dikkatli olunması gerektiği, kemoterapötik maddenin etkinliğini azaltması kanser tedavisinin yönünü değiştirebileceğine dikkat edilmelidir. Bundan dolayı bitkisel kökenli bileşiklerin kemoterapötiklerle birlikte uygulanmasına yönelik daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: A. Y., G.Ö.Ö.; Tasarım: A.Y., G.Ö.Ö.; Veri Toplama: G.Ö.Ö., S.B.; Analiz ve Yorum: A.Y., G.Ö.Ö., S.B.; Literatür Taraması: G.Ö.Ö., S.B.; Makale Yazımı: A.Y., G.Ö.Ö.; Eleştirel İnceleme: A.Y.

## KAYNAKLAR

- World health organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (Erişim tarihi: 02.11.2022).
- Saurel CA, Patel TA, Perez EA. Changes to adjuvant systemic therapy in breast cancer: a decade in review. *Breast Cancer*. 2010; 10: 196-208.
- Karlığa B, Talınlı N. 3'-N-Tiyokarbamat paklitaksel türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları. *Fen Bilimleri GTÜ Dergisi*. 2004; 2(1): 25-30.
- Torres K, Horwitz SB. Mechanisms of taxol-induced cell death are concentration dependent. *Cancer Research*. 1998; 58: 3620-6.
- Jordan MA, Wendell K, Gardiner S, Derry WB, Copp H, Wilson L. Mitotic block induced in HeLa cells by low concentrations of Paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death. *Cancer Research*. 1996; 53: 816-25.
- Frederiks C, Lam S, Guchelaar H, Boven E. Genetic polymorphisms and paclitaxel-or docetaxel-induced toxicities: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2015; 41: 935-50.
- Nemcova-Fürstova V, Kopperova D, Balusikova K, Ehrlichova M, Brynychova V, Vaclavikova R, et al. Characterization of acquired paclitaxel resistance of breast cancer cells and involvement of ABC transporters. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2016; 310: 215-28.
- Chavoshi H, Vahedian V, Saghaei S, Pirouzpanah MB, Raeisi M, Samadi N. Adjuvant therapy with silibinin improves the efficacy of paclitaxel and cisplatin in mcf-7 breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2017; 18: 2243-7.
- Chen NC, Chyau CC, Lee YJ, Tseng HC, Chou FP. Promotion of mitotic catastrophe via activation of PTEN by paclitaxel with supplement of mulberry water extract in bladder cancer cells. *Science Reports*. 2016; 6: 20417.
- Jiang Q, Yang M, Qu Z, Zhou J, Zhang Q. Resveratrol enhances anticancer effects of paclitaxel in HepG2 human liver cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017; 17: 477.
- Wilber CG. Toxicology of Se: A Review. *Clin. Toxicol*. 1980; 17: 171-230.
- Schomburg L, Schweizer U, Köhrle J. Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cell Mol Life Sci*. 2004; 61(16): 1988-95.
- Letavayova L, Vlckova V, Brozmanova J. Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology* 2006; 227: 1-14.
- Fujieda M, Naruse K, Hamazu T, Miyazaki E, Hayashi Y, Enomoto R, et al. Effect of selenium on Cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephron Exp Nephrol* 2006; 104: e112-22.
- Francescato HD, Costa RS, Rodrigues Camargo SM, Zanetti MA, Lavrador MA, Bianchi MD. Effect of oral selenium administration on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res* 2001; 43: 77-82.
- Tang HL, Yuen KL, Tang HM, Fung MC. Reversibility of apoptosis in cancer cells. *British Journal of Cancer*, 2009; 100: 118-22.
- El-Bayoumy K, Sinha R. Mechanisms of mammary cancer chemoprevention by organoselenium compounds. *Mutat Res*. 2004; 551: 181-97.
- Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Prof.Dr.Ramazan Demir, Palme Yayıncılık, Ankara, 2006, 600.
- Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55: 178-94.
- Aggarwal Bb. Nuclear factor-kappaB: The Enemy Within. *Cancer Cell*. 2004; 6: 203-208.
- Kaltschmidt B, Kaltschmidt C, Hofmann Tg, Hehner Sp, Droge W, Schmitz Ml. The Pro-or anti-apoptotic function of nf-kappaB is determined by the nature of the apoptotic stimulus. *Eur J Biochem*. 2000; 267(12): 3828-35.
- Kuppasamy UR, Wan YP, Kanthimathi MS. A comparison between selenium dioxide and selenium methionine induced cytotoxicity in estrogen receptor negative and positive breast cancer cell lines. *Journal of Food Technology*. 2005; 3(3): 280-3.
- Sprouse AA, Herbert BS. Resveratrol augments paclitaxel treatment in MDA-MB-231 and paclitaxel-resistant MDA-MB-231 breast cancer cells. *Anticancer Res*. 2014; 34: 5363-74.
- Tinghua Xu, Pengxi Liu, Qingming Li, Changbin Shi, Xinjie Wang. Inhibitory effects of everolimus in

- combination with paclitaxel on adriamycin-resistant breast cancer cell line MDA-MB-231. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 59(6): 828-34.
25. Zhang L, Wu C, Mu S, Xue W, Ma D. A chemotherapeutic self-sensitized drug carrier delivering paclitaxel for the enhanced chemotherapy to human breast MDA-MB-231 cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019; 181: 902-9.
  26. Yerlikaya S, Zengin G, Mollica A, Baloglu MC, Celik-Altunoglu Y, Aktumsek A. A Multidirectional perspective for novel functional products: in vitro pharmacological activities and in silico studies on *ononis natrix* subsp. *hispanica*. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 8: 600.
  27. Baran M, Ozturk F, Canoz O, Onder GO, Yay A. The effects of apoptosis and apelin on lymph node metastasis in invasive breast carcinomas. *Clinical and Experimental Medicine*. 2020; 20: 507-14.
  28. Nabekura T. Overcoming multidrug resistance in human cancer cells by natural Compounds. *Toxins*. 2010; 2(6): 1207-24.
  29. Alaejos MS, Romero FRD, Romero CD. Selenium and cancer: some nutritional aspects. *Nutrition* 2000; 16: 376-83.
  30. Watrach AM, Milner JA, Watrach MA, Poirier KA. Inhibition of human breast cancer cells by selenium. *Cancer Lett*. 1984; 25: 41-7.
  31. Azrak RG, Frank CL, Ling X, Slocum HK, Li F, Foster BA, et al. The mechanism of methylselenocysteine and docetaxel synergistic activity in prostate cancer cells, *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2540-8.
  32. Freitas M, Alves V, Sarmiento-Ribeiro AB, Mota-Pinto A. Combined effect of sodium selenite and docetaxel on PC3 metastatic prostate cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 201; 408(4): 713-9.
  33. Aggarwal Bb. Nuclear factor-kappaB: the enemy within. *Cancer Cell*. 2004; 6: 203-8.
  34. Ryan Km, Ernst MK, Rice NR, Vousden KH. Role of NF-kappaB in p53-mediated programmed cell death. *Nature*. 2000; 404: 892-7.
  35. Stark LA, Reid K, Sansom OJ, Din FV, Guichard S, Mayer I, et al. Aspirin activates the NF- $\kappa$ B signalling pathway and induces apoptosis in intestinal neoplasia in two in vivo models of human colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 2007; 28 (5): 968-76.
  36. Davis JN, Kucuk O, Sarkar FH. Genistein inhibits nf-kb activation in prostate cancer cells, *Nutrition and Cancer*. 1999; 35(2), 167-74.
  37. Çelik E. Apoptotic and anti-inflammatory effects of *hypericum perforatum* extract in human basal cell carcinoma TE 354.T cell line. *Dicle Med J*. 2021; 48(1): 92-8.
  38. Wang G, Li J, Zhang L, Huang S, Zhao X, Zhao X. Celecoxib induced apoptosis against different breast cancer cell lines by down-regulated NF-kB pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017; 490: 969-76.

## COVID-19 Korkusu, Beslenme ve Egzersiz Alışkanlıklarını Etkiler Mi?: Genç Yetişkinler Üzerine Bir Araştırma

Pınar HAMURCU<sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** COVID-19 korkusuna bağlı olarak bireylerin artan stres düzeyi, beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarında dramatik değişimlere yol açan en önemli psikolojik faktör olarak nitelendirilmektedir. Bu çalışmada, bireylerdeki koronavirüs korkusunun, yeme bozukluğu riski, beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarındaki değişim ile ilişkisinin ve yordayıcı rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Kesitsel tanımlayıcı tipte olan çalışmaya, bir vakıf üniversitesinin 2021-2022 akademik yılında kayıtlı olan 793 üniversite öğrencisi katılmıştır. Google Formlar'da oluşturulan yapılandırılmış bir anket aracılığıyla Bilgi Formu, Koronavirüs (COVID-19) Korkusu Ölçeği (KKÖ), Beslenme Değişim Süreçleri Ölçeği (BDSÖ), Egzersiz Değişim Süreçleri Ölçeği (EDSÖ) ve REZZY Yeme Bozukluğu Riski Ölçeği online olarak uygulanmıştır. Araştırma verileri IBM SPSS v26 paket programıyla değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 793 üniversite öğrencisinin %76,9'u kadındır. Yaş ortalaması 21,84±3,42 yıl olan öğrencilerin, beden kütle indeksi (BKİ) ortalaması 22,61±3,55 kg/m<sup>2</sup>'dir. REZZY değerlendirmesine göre öğrencilerin %33,5'inde yeme bozukluğu riski saptanmıştır. Bu çalışmada koronavirüs korkusu ile EDSÖ puanları arasında (r=0,180; p<0,001), BDSÖ puanları arasında (r=0,162; p<0,001) ve REZZY puanları arasında (r=0,181; p<0,001) anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Buna ek olarak, öğrencilerin KKÖ puanlarının BDSÖ puanlarının üzerinde (F=44,235; p<0,001), EDSÖ puanları üzerinde (F=24,820; p<0,001) ve REZZY puanları üzerinde (F=28,091; p<0,001) etkisinin olduğu bulunmuştur.

**Sonuç:** Koronavirüs korkusunun, yeme bozukluğu, beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları süreçlerindeki değişimin anlamlı bir yordayıcısı olduğu, korelasyon analizi ve regresyon analizi yöntemleri ile saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19 virüsü; beslenme davranışı; beslenme ve yeme bozuklukları; egzersiz; alışkanlıklar.

### Can Fear of COVID-19 Affect Nutrition and Exercise Habits?: A Study on Young Adults

#### ABSTRACT

**Aim:** The increased stress level in individuals due to the fear of COVID-19 is characterized as the most important psychological factor that leading to dramatic changes in nutrition and physical activity habits. In this study, it was aimed to examine the relationship and predictive role of fear of coronavirus in individuals with eating disorders and changes in nutrition and physical activity habits.

**Material and Methods:** The cross-sectional descriptive study was conducted at a foundation university in the 2021-2022 academic year with 793 university students. The Information Form, the Fear of COVID-19 Scale (FCV-19S), the Nutrition Processes of Change Scale (NPCS), the Exercise Processes of Change Scale (EPCS) and the SCOFF Eating Disorders Scale were applied online through a structured questionnaire created in Google Forms. Research data were evaluated with IBM SPSS v26 software.

**Results:** A total of 793 university students participated and 76.9% were female. The mean age was 21.84±3.42 years, and the mean BMI (body mass index) was 22.61±3.55 kg/m<sup>2</sup>. According to the SCOFF evaluation, 33.5% of the students were found to be at risk of eating disorders. In this study, significant positive correlations were found between fear of coronavirus with NPCS (r=0.162; p<0.001), EPCS (r=0.180; p<0.001) and also SCOFF (r=0.181; p<0.001). In addition, fear of coronavirus significantly predicted NPCS scores (F=44.235; p<0.001), EPCS scores (F=24.820; p<0.001) and also SCOFF scores (F=28.091; p<0.001) significantly.

**Conclusion:** It has been determined by correlation analysis and regression analysis methods that fear of coronavirus was a significant predictor of eating disorder and changes in nutrition and physical activity habits.

**Keywords:** COVID-19 virus; feeding behavior; feeding and eating disorders; exercise; habits.

<sup>1</sup> İstanbul Beykent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'de, farklı semptomların görüldüğü, hızlı ve etkili yayılım gösteren bir çeşit virüs kaynaklı olgular raporlanmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu vakaların tıpkı SARS ve MERS gibi koronavirüs virüs ailesinden, yeni bir virüsün yol açtığı COVID-19 hastalığı (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2: SARS-CoV-2) olarak isimlendirmiş, kısa sürede Çin'den tüm dünyaya yayılması neticesinde 11 Mart 2020 itibarıyla COVID-19'u pandemi ilan etmiştir (2).

COVID-19 pandemisinin, fiziksel ve psikolojik sağlık, sosyal ve ekonomik alanlar başta olmak üzere, domino etkisi yaratarak, bütün dünyada çok geniş çaplı etkileri olmuş ve birçok ülkeyi ortak tedbirler almaya yöneltmiştir. COVID-19'u tedavi edecek veya bulaşmasını engelleyecek tek başına bir besin/besin grubunun olmadığını bildiren DSÖ, bağışıklık sistemini güçlendirecek önerileri; düzenli uyku, fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme şeklinde sıralamakta iken (3); hükümet önlemleri ve halk sağlığına yönelik öneriler; sosyal izolasyon ve karantina gibi evde kalış sürelerini uzatan kısıtlamaları zorunlu tutmuştur (4). Bu önlemler enfeksiyon oranlarının azalmasını sağlarken, bireylerin yaşam tarzlarında ve alışkanlıklarında radikal ve ani değişikliklere yol açmıştır (5).

Açık havadaki aktivitelerinin sınırlandırılması, sadece egzersiz/fiziksel aktivite etkinliklerinde değil, insanların günlük rutin etkinliklerinde de değişimlere neden olmuştur (6). İnsanların çalışma ve eğitim hayatlarına evlerinden devam etme zorunluluğunun, evde kalış sürelerinin uzamasına bağlı olarak sedanter davranışları (uzanmak, oturmak, televizyon ve mobil cihazlarda uzayan ekran süreleri) arttırdığı ve düzenli fiziksel aktiviteyi azalttığı, bu nedenle de enerji harcamasının azalmasına sebebiyet verdiği görülmüştür (7). Her ne kadar fiziksel hareketsizlik 2012 yılında pandemi ilan edilmiş olsa da (8), COVID-19 pandemi sürecinde alınan izolasyon önlemleri, zaten fiziksel olarak inaktif olan bireylerde daha düşük hareketlilik ortamı oluşmasına zemin hazırlamıştır (9).

COVID-19 pandemisinin bir diğer etkisi ise psiko-sosyal etkilerdir (10). Hastalık korkusu, yalnızlık, gelecek ile ilgili belirsizlik/kaygı, finansal zorluklar ve gıda güvensizliği bireylerin stres düzeylerinin artmasına yol açmıştır (11). COVID-19 korkusuna bağlı olarak algılanan stresin yüksekliği; hem yiyecek ve içecek tüketiminin artmasına hem de sağlıksız beslenmeye neden olan en önemli psikolojik faktör olarak nitelendirilmektedir (1). Destekler şekilde, COVID-19 kısıtlamaları ile artan duygudurum bozuklukları ve belirsizlik halinin, bireylerin yeme davranışlarını etkilediği belirtilmektedir (10, 12). Alanyazındaki araştırmalar karantina uygulamalarında insanların yağ, karbonhidrat ve enerji yoğunluğu fazla besin tüketimlerinin arttığı (13), paketli atıştırma ve hızlı yemek tüketiminin arttığını (14), pandemi öncesi döneme göre bireylerin ara öğün sayıları artarken, ana öğün sayılarının azaldığını (15), meyve-sebze tüketiminin azaldığını (16) ve kilo alımının arttığını (17) göstermektedir.

Tüm bu sorunların temelinde, sadece sosyal izolasyon değil, aynı zamanda COVID-19'un yarattığı korku ve belirsizlik yatmaktadır. İnsanların COVID-19'a yakalanma kaygısı ve korkusu, COVID-19 korkusu kavramıyla açıklanmaktadır (18). Literatürdeki birçok araştırma,

COVID-19 korkusunun yaşam doyumunu (19) ve zihinsel sağlığı olumsuz etkilediğini (20); anksiyeteyi ve ümitsizliği artırdığını (21) ve kendini toparlama gücünü azalttığını (22) bildirmektedir.

COVID-19 pandemisi nedeniyle, bir yandan güvenlik tedbirleri gereği izolasyon, sosyal mesafe uygulamaları ile sosyal kısıtlanma, belirsizlik ve korkuya bağlı artan stresin ruhsal sağlık üzerindeki etkisi; diğer taraftan beslenme alışkanlıklarında meydana gelen değişimler ve azalan fiziksel aktivite düzeyleri gibi unsurların fiziksel sağlık üzerindeki negatif etkisi neticesinde, COVID-19'un bireylerin psikolojik sağlık, beslenme ve fiziksel aktivite davranışlarında dikkat çekici değişimlere yol açtığını söylemek mümkündür. Buradan yola çıkarak bu araştırmada, bireylerdeki koronavirüs korkusunun, yeme bozukluğu riski, beslenme ve fiziksel aktivite süreçlerindeki değişim ile ilişkisinin ve yordayıcı rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kesitsel, tanımlayıcı tipte planlanan bu çalışmanın evrenini 2021-2022 eğitim-öğretim yılında Üsküdar Üniversitesi'nde öğrenimlerine devam eden 22.662 üniversite öğrencisi oluşturmaktadır. Çalışmanın örneklemini için, çalışma evreninden %95 güven aralığı %5 hata payıyla 378 öğrenci katılımının yeterli olacağı hesaplanmıştır (z-skoru: 1,96). Bu çalışmanın örneklemini ise, çalışmaya katılmaya gönüllü 793 üniversite öğrencisi oluşturmuştur. Araştırmaya "Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu"ndan 61351342/KASIM 2021-29 sayılı ve 29.11.2021 tarihli "Etik Kurul Onayı" alındıktan sonra başlamıştır.

COVID-19 pandemi süreci nedeniyle veriler Ocak-Mayıs 2022 tarihlerinde, veri toplama araçlarının Google Formlar aracılığıyla online uygulanmasıyla toplanmıştır. Araştırmaya katılan bireylere çalışmanın amacı, kapsamı açıklanarak "Gönüllü Katılım Onamı" alınmıştır. Bu araştırma "Helsinki Deklerasyon Prensipleri" ile "Araştırma ve Yayın Etiği"ne uygun şekilde yürütülmüştür.

Çalışmanın dahil edilme kriterleri; 18 yaşını doldurmak, Üsküdar Üniversitesi'nde 2021-2022 döneminde kayıtlı olmak, okuduğunu anlamaya engel bir sağlık problemine sahip olmamak, araştırmaya katılmaya rıza göstermek ve soruları eksiksiz cevaplamış olmak şeklinde belirlenmiştir. Dışlama kriterleri ise, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamamaktır.

### Veri Toplama Araçları

**Bilgi Formu:** Literatür taranarak araştırmacı tarafından hazırlanan demografik özellikler, antropometrik ölçümler ve beslenme alışkanlıklarını sorgulayan 12 sorudan oluşmaktadır.

**Koronavirüs (COVID-19) Korkusu Ölçeği (KKÖ):** Ahorsu ve ark. tarafından 2020 yılında geliştirilen ölçeğin, ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ladikli ve arkadaşları tarafından aynı yıl yapılmıştır. Literatürde korku üzerine varolan mevcut ölçeklerin çok yönlü incelenmesi, uzman ve katılımcı görüşlerinin alınması ile geliştirilen ölçek COVID-19 korkusunu değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Tek boyutlu, 7 maddeden oluşan ölçek 5'li likert tiplidir (1:Kesinlikle katılmıyorum ve 5:Kesinlikle katılıyorum). Ölçekten alınan toplam puanın yükselmesi, bireylerde yüksek düzeyde COVID-19

korkusu olduğunu göstermektedir. Ölçeğin orijinalinde Cronbach Alfa değeri 0,82, Türkçe uyarlamasında ölçeğin Cronbach Alfa değeri ise 0,86 olarak bulunmuştur (23). Bu çalışmada ise ölçeğin Cronbach Alfa değeri 0,92'dir.

**Beslenme Değişim Süreçleri Ölçeği (BDSÖ):** Deneyimlerin insanların beslenme alışkanlıklarını ne şekilde etkilediğini değerlendirmek amacıyla 1987 yılında Prochaska ve ark. tarafından geliştirilen ölçek, Türk kültürüne 2012 yılında Menekli ve Fadiloğlu tarafından uyarlanmıştır. Ölçek 48 madde, 12 alt boyuttan oluşan, 5'li likert tiplidir (1: Hiçbir zaman ve 5: Çok sık). Ölçekten 48 ila 240 puan alınabilmektedir ve bütün alt boyutları için en düşük puan 4, en yüksek puan 20'dir. Ölçek tüm maddelerden elde edilen puanın madde sayısına bölünmesiyle değerlendirilmektedir. Yüksek puanlar değişime yönelik daha olumlu değerleri ifade etmektedir. Ölçeğin orijinalinde Cronbach Alfa değeri 0,91, Türkçe uyarlamasında ölçeğin Cronbach Alfa değeri ise 0,90 olarak bulunmuştur (24). Bu çalışmada ise ölçeğin Cronbach Alfa değeri 0,97'tür.

**Egzersiz Değişim Süreçleri Ölçeği (EDSÖ):** Marcus ve ark. tarafından 1992 yılında geliştirilen ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması 2015 yılında Ay ve Temel tarafından yapılmıştır. Egzersiz uygulamalarının, egzersiz alışkanlıklarını nasıl etkilediğini değerlendirmeyi amaçlayan EDSÖ, 28 madde, 10 alt boyuttan oluşan 5'li likert tiplidir (1: Hiçbir zaman ve 5: Çok sık). Ölçekten 28 ila 140 puan alınabilmektedir ve tüm alt boyutları için en düşük puan 14, en yüksek puan 70'dir. Puanlar alt boyutlar için madde puan ortalamaları ile, total skor için alt boyut ortalamalarının alt boyut sayısına bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Yüksek puanlar değişime yönelik daha olumlu değerleri ifade etmektedir. Ölçeğin orijinalinde Cronbach Alfa değeri 0,83, Türkçe uyarlamasında ölçeğin Cronbach Alfa değeri ise 0,95 olarak bulunmuştur (25). Bu çalışmada ise ölçeğin Cronbach Alfa değeri 0,96'dir.

**REZZY Yeme Bozuklukları Ölçeği (SCOFF):** REZZY, yeme bozukluklarının taramasında kullanılan bir ölçektir. Morgan ve ark. (2010) tarafından İngiltere'de geliştirilen, toplam 5 soru içeren ölçeğin, Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından 2015 yılında yapılmıştır. Ölçekten 0 ila 5 puan alınabilmektedir. Evet cevabı verilen her maddeye 1 puan verilmekte ve ölçekten 2 ve üzeri puan alınması yeme bozukluğu riski ile ilişkilendirilmektedir. Ölçeğin orijinalinde Cronbach Alfa değeri 0,73, Türkçe uyarlamasında ölçeğin Cronbach Alfa değeri ise 0,74 olarak bulunmuştur (26). Bu çalışmada ise ölçeğin Cronbach Alfa değeri 0,75'dir.

### İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler "frekans" ve "yüzde" olarak belirtilmiştir. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Shapiro-Wilk Testi" ile kontrol edilmiştir ve tanımlayıcı istatistikleri normal dağılım gösteren veriler için "ortalama±standart sapma"; normal dağılım göstermeyen veriler için "medyan (min-mak)" değerleri sunulmuştur. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyen veriler için "Mann-Whitney U Testi" kullanılmıştır. İki grup karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H Testi" kullanılmıştır. İki grup karşılaştırılmasında anlamlılık bulunduğunda alt grup karşılaştırmaları için "Homojen Alt Küme Farkları Testi"

kullanılmıştır. Ölçekler arasındaki ilişkiler "Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı" ile incelenmiş ve korelasyon katsayısının yorumunda "<0,2 ise çok zayıf derecede korelasyon", "0,2-0,4 arasında ise zayıf derecede korelasyon", "0,4-0,6 arasında ise orta derecede korelasyon", "0,6-0,8 arasında ise yüksek derecede korelasyon", "0,8> ise çok yüksek derecede korelasyon" kriterleri kullanılmıştır. Değişkenler arası etki "Basit Doğrusal Regresyon Analizi" ile belirlenmiştir. Çalışılan ölçeklerin güvenilirlik düzeyi "Cronbach Alfa Katsayısı" ile belirlenmiştir. Verilerin analizi SPSS v26 (IBM Inc. Chicago. IL. USA) istatistik paket programında yapılmıştır.

### BULGULAR

Katılımcıların tanımlayıcı istatistikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya katılan 793 üniversite öğrencisinin %76,9'u kadın ve %23,1'i erkektir. Yaş ortalaması 21,84±3,42 yıl olan öğrencilerin, beden kütle indeksi (BKİ) ortalaması 22,61±3,55 kg/m<sup>2</sup>'dir. Bel çevresi ortalaması kadınlarda 69,61±14,15 cm, erkeklerde 75,90±20,38 cm ve kalça çevresi ortalaması kadınlarda 87,10±19,55 cm ve erkeklerde 77,21±35,48 cm'dir. Kadınların bel/kalça oranı ortalaması 0,81±0,15 cm ve erkeklerinki 0,76±0,08 cm'dir. Çalışmaya katılan öğrencilerin %49,3'ü DSÖ önerileri doğrultusunda haftada 150 dakika üzerinde fiziksel aktivite yaptığını bildirmiştir. Öğrencilerin %96,2'si günlük 2 veya 3 ana öğün yaptığını, %10,1'i ise ara öğün yapmadığını beyan etmiştir.

**Tablo 1.** Katılımcıların tanımlayıcı istatistikleri

	Tanımlayıcı İstatistikler	
Cinsiyet	n	%
Kadın	610	76,9
Erkek	183	23,1
<b>Yaş (<math>\bar{X} \pm SS</math>)</b>	21,84±3,42	
<b>BKİ (<math>\bar{X} \pm SS</math>)</b>	22,61±3,55	
Zayıf (<18,5 kg/m <sup>2</sup> )	75	9,5
Normal Kilolu (18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )	569	71,8
Fazla Kilolu (25-29,9 kg/m <sup>2</sup> )	117	14,7
Obez ( $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	32	4,0
<b>Bel Çevresi (<math>\bar{X} \pm SS</math>)</b>		
Kadın	69,61±14,15	
Erkek	75,90±20,38	
<b>Kalça Çevresi (<math>\bar{X} \pm SS</math>)</b>		
Kadın	87,10±19,55	
Erkek	77,21±35,48	
<b>Bel/Kalça Oranı</b>		
Kadın	0,81±0,15	
Erkek	0,76±0,08	
<b>DSÖ: <math>\geq 150</math> dk/hafta Fiziksel Aktivite Yapma</b>		
Evet	391	49,3
Hayır	402	50,7
<b>Kronik Hastalık Durumu</b>		
Evet	100	12,6
Hayır	693	87,4
<b>Günlük Ana Öğün Tüketim Durumu</b>		
1 öğün	30	3,8
2 öğün	409	51,6
3 öğün	354	44,6
<b>Günlük Ara Öğün Tüketim Durumu</b>		
Tüketmiyorum	80	10,1
1 ara öğün	198	25,0
2 ara öğün	297	37,4
3 ara öğün	156	19,7
$\geq 4$ ara öğün	62	7,8

$\bar{X}$ : Ortalama; SS: Standart Sapma; kg: Kilogram; m: Metre; dk: Dakika; BKİ: Beden Kütle İndeksi; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Katılımcıların veri toplama araçları tanımlayıcı istatistikleri Tablo 2’de verilmiştir. Öğrencilerin Koronavirüs (COVID-19) Korkusu Ölçeği “KKÖ Toplam” puanlarının 7 puan ile 35 puan arasında değiştiği ve ortancasının 10 puan olduğu, Beslenme Değişim Süreçleri Ölçeği “BDSÖ Toplam” puanlarının 48 puan ile 240 puan arasında değiştiği ve ortancasının 94 puan olduğu, Egzersiz Değişim Süreçleri Ölçeği “EDSÖ Toplam” puanlarının 28 puan ile 140 puan arasında değiştiği ve ortancasının 72 puan olduğu ve REZZY puanlarının 0 puan ile 5 puan arasında değiştiği ve ortancasının 1 puan olduğu bulunmuştur. Ayrıca REZZY değerlendirmesine göre öğrencilerin %33,5’inde yeme bozukluğu riski saptanmıştır.

**Tablo 2.** Katılımcıların veri toplama araçlarına dair bulguları

	Medyan (min-max)	
<b>KKÖ Toplam</b>	10 (7,00-35,00)	
<b>BDSÖ Toplam</b>	94 (48,00-240,00)	
Bilinç Düzeyinde Artış	8 (4,00-20,00)	
Dramatik Yardım/Duyusal Uyarılma	8 (4,00-20,00)	
Çevreyi Tekrardan Değerlendirme	8 (4,00-20,00)	
Kendi Kendini Tekrardan Değerlendirme	8 (4,00-20,00)	
Sosyal Serbestlik	9 (4,00-20,00)	
Karşıt/Zıt Durum	8 (4,00-20,00)	
Yardım Edici İlişkiler	8 (4,00-20,00)	
Güçlendirme Yönetimi	6 (4,00-20,00)	
Kendi Kendini Özgürleştirme	8 (4,00-20,00)	
Uyaran Kontrolü	6 (4,00-20,00)	
Kişiler Arası Sistem Kontrolü	7 (4,00-20,00)	
İlaç Kullanımı	5 (4,00-20,00)	
<b>EDSÖ Toplam</b>	72 (28,00-140,00)	
Bilinç Düzeyinde Artış	7 (3,00-15,00)	
Dramatik Yardım/Duyusal Uyarılma	7 (3,00-15,00)	
Çevreyi Tekrardan Değerlendirme	5 (2,00-10,00)	
Kendi Kendini Tekrardan Değerlendirme	9 (3,00-15,00)	
Sosyal Serbestlik	9 (3,00-15,00)	
Karşıt/Zıt Durum	6 (3,00-15,00)	
Yardım Edici İlişkiler	4 (2,00-10,00)	
Güçlendirme Yönetimi	9 (3,00-15,00)	
Kendi Kendini Özgürleştirme	8 (3,00-15,00)	
Uyaran Kontrolü	7 (3,00-15,00)	
<b>REZZY Toplam</b>	1 (0,00-5,00)	
<b>Rezy Yeme Bozukluğu Riski</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Var	266	33,5
Yok	527	66,5

KKÖ: Koronavirüs (COVID-19) Korkusu Ölçeği; BDSÖ: Beslenme Değişim Süreçleri Ölçeği; EDSÖ: Egzersiz Değişim Süreçleri Ölçeği

Veri toplama araçları toplam puanlarının katılımcıların bazı değişkenleriyle karşılaştırılması Tablo 3’te verilmiştir. Katılımcıların cinsiyetlerine göre KKÖ puanları arasında ( $U=44999$ ;  $p<0,001$ ), BKİ gruplarına göre KKÖ puanları arasında ( $H=13,384$ ;  $p<0,01$ ), BDSÖ puanları arasında ( $H=43,216$ ;  $p<0,001$ ) ve REZZY puanları arasında ( $H=23,226$ ;  $p<0,001$ ), fiziksel aktivite durumlarına göre EDSÖ puanları arasında ( $U=63312,5$ ;  $p<0,001$ ) ve REZZY puanları arasında ( $U=70095$ ;  $p<0,01$ ), kronik hastalık durumlarına göre KKÖ puanları arasında ( $U=30476,5$ ;  $p<0,05$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur. KKÖ puanlarının sonuçlarının değerlendirmesinde katılımcıların cinsiyetlerine göre kadınların KKÖ puan ortancası, erkeklere göre yüksek; BKİ’ye göre zayıf olanların KKÖ puan ortancası, fazla kilolu olanlara göre yüksek

( $HSD=4,532$ ;  $p<0,05$ ); kronik hastalığı olan öğrencilerin KKÖ puan ortancası, kronik hastalığı olmayan öğrencilere göre istatistiksel olarak yüksek olduğu bulunmuştur. BDSÖ puanlarının sonuçlarının değerlendirilmesinde BKİ’ye göre obez olanların BDSÖ puan ortancası, zayıf olanlara göre yüksek ( $HSD=7,108$ ;  $p<0,001$ ) bulunmuştur. EDSÖ puanlarının sonuçlarının değerlendirilmesinin fiziksel aktivite durumlarına göre fiziksel aktivite yapanların EDSÖ puan ortancası, fiziksel aktivite yapmayanlara göre yüksek olduğu bulunmuştur. REZZY puanlarının sonuçlarının değerlendirilmesinde katılımcıların cinsiyetlerine göre kadınların REZZY puan ortancası, erkeklere göre yüksek, BKİ’ye göre obez olanların REZZY puan ortancası, zayıf olanlara göre yüksek ( $HSD=3,201$ ;  $p<0,05$ ), fiziksel aktivite durumlarına göre fiziksel aktivite yapanların REZZY puan ortancası, fiziksel aktivite yapmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Öğrencilerin BKİ’leri ile KKÖ puanları arasında anlamlı negatif çok zayıf ( $r=-0,130$ ;  $p<0,001$ ) korelasyon saptanmıştır. Korelasyon sonucunda, öğrencilerin koronavirüs korku puanları arttıkça BKİ değerlerinde %13’lük azalma olduğu bulunmuştur. Öğrencilerin kalça çevresi değerleri ile KKÖ puanları arasında anlamlı negatif çok zayıf ( $r=-0,171$ ;  $p=0,003$ ) korelasyon olduğu bulunmuştur. Korelasyon sonucunda, öğrencilerin koronavirüs korku puanları arttıkça kalça çevresi değerlerinde %17,1’lik azalma olduğu bulunmuştur. Öğrencilerin BKİ’leri ile BDSÖ puanları arasında anlamlı pozitif zayıf ( $r=0,252$ ;  $p<0,001$ ) korelasyon saptanmıştır. Korelasyon sonucunda, öğrencilerin BKİ değerleri arttıkça BDSÖ puanlarında %25,2’lik artma olduğu bulunmuştur. Öğrencilerin bel çevreleri ile BDSÖ puanı arasında anlamlı pozitif zayıf ( $r=0,256$ ;  $p<0,001$ ) korelasyon bulunmuştur. Korelasyon sonucunda, öğrencilerin beslenme süreçlerinde değişime yönelik olumlu bakış açıları arttıkça bel çevresi değerlerinde %25,6’lık artma olduğu bulunmuştur. Öğrencilerin bel çevreleri ile EDSÖ puanları arasında anlamlı pozitif çok zayıf ( $r=0,152$ ;  $p<0,001$ ) korelasyon bulunmuştur. Korelasyon sonucunda öğrencilerin egzersiz değişime yönelik olumlu bakış açıları arttıkça bel çevresi değerlerinde %15,2’lik azalma olduğu bulunmuştur.

Veri toplama araçları arasındaki korelasyonlar Tablo 4’te verilmiştir. Üniversite öğrencilerinin KKÖ puanları ile EDSÖ puanları arasında anlamlı pozitif çok zayıf ( $r=0,180$ ;  $p<0,001$ ); BDSÖ puanları arasında anlamlı pozitif çok zayıf ( $r=0,162$ ;  $p<0,001$ ) ve REZZY puanları arasında anlamlı pozitif zayıf ( $r=0,181$ ;  $p<0,001$ ) korelasyon olduğu bulunmuştur. Korelasyon sonuçları incelendiğinde, öğrencilerin KKÖ puanları arttıkça EDSÖ puanlarında %18’lik, BDSÖ puanlarında %16,2’lik ve REZZY puanlarında %18,1’lik artma olduğu bulunmuştur. Üniversite öğrencilerinin EDSÖ puanları ile BDSÖ puanları arasında anlamlı pozitif orta derecede ( $r=0,429$ ;  $p<0,001$ ) korelasyon olduğu bulunmuştur. Sonuçlar incelendiğinde, öğrencilerin EDSÖ puanları arttıkça, BDSÖ puanlarında %42,9’luk artma olduğu bulunmuştur. Bireylerin KKÖ puanlarının; BDSÖ, EDSÖ ve REZZY ölçeği puanları üzerine etkisi Tablo 5’te verilmiştir. KKÖ puanlarının BDSÖ puanları üzerinde ( $F=44,235$ ;  $p<0,001$ ), EDSÖ puanlarında üzerinde ( $F=24,820$ ;  $p<0,001$ ) ve REZZY puanları üzerinde ( $F=28,091$ ;  $p<0,001$ ) etkisinin olduğu bulunmuştur. Sonuçlar

incelendiğinde, öğrencilerin KKÖ puanlarının bir birim artması, BDSÖ puanlarında yaklaşık 1,397'lik artışa, EDSÖ puanlarında yaklaşık 0,673'lük artışa ve REZZY puanlarında yaklaşık 0,037'lik artışa sebep olduğu bulunmuştur.

**Tablo 3.** Veri toplama araçları toplam puanlarının bazı değişkenlerle karşılaştırılma

		<b>KKÖ Toplam</b>	<b>BDSÖ Toplam</b>	<b>EDSÖ Toplam</b>	<b>REZZY Toplam</b>
		<b>Medyan</b>	<b>Medyan</b>	<b>Medyan</b>	<b>Medyan</b>
		<b>(min-max)</b>	<b>(min-max)</b>	<b>(min-max)</b>	<b>(min-max)</b>
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın		11 (7-35)	94,5 (48-240)	72 (28-140)	1,5 (0-5)
Erkek		8 (7-35)	91 (48-240)	74 (28-140)	1 (0-5)
<b>U</b>		<b>44999</b>	55321	53662	<b>50640,5</b>
<b>p</b>		<b>&lt;0,001</b>	0,856	0,428	<b>0,045</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	<b>r</b>	-0,009	-0,010	0,043	-0,012
	<b>p</b>	0,806	0,781	0,231	0,729
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>r</b>	<b>-0,130</b>	<b>0,252</b>	0,002	<b>0,191</b>
	<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,956	<b>&lt;0,001</b>
Zayıf		11 (7-35)	71 (48-222)	77 (30-140)	0,5 (0-5)
Normal Kilolu		10 (7-35)	91 (48-240)	71 (28-140)	1(0-5)
Fazla Kilolu		8 (7-35)	104 (48-218)	73 (28-132)	1 (0-5)
Obez		9 (7-28)	108,5 (48-197)	77 (28-132)	2 (0-5)
<b>H</b>		<b>13,384</b>	<b>43,216</b>	2,943	<b>23,226</b>
<b>p</b>		<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,401	<b>&lt;0,001</b>
<b>HSD</b>		Zayıf > Fazla Kilolu	Obez > Zayıf		Obez > Zayıf
<b>p</b>		<b>0,047</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>0,028</b>
<b>Bel Çevresi (cm)</b>		-0,090	<b>0,256</b>	<b>0,152</b>	-0,009
		0,124	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>	0,872
<b>Kalça Çevresi (cm)</b>		<b>-0,171</b>	0,102	0,083	0,110
		<b>0,003</b>	0,076	0,151	0,055
<b>&gt;150 dk/hafta FA</b>					
Evet		10 (7-35)	96 (48-240)	77 (28-140)	1,5 (0-5)
Hayır		10 (7-35)	90,5 (48-240)	68 (28-134)	1 (0-5)
<b>U</b>		75250,5	75342	<b>63312,5</b>	<b>70095</b>
<b>p</b>		0,292	0,314	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,006</b>
<b>Kronik Hastalık</b>					
Var		11 (7-34)	96 (48-179)	73 (28-131)	1 (0-5)
Yok		10 (7-35)	93 (48-240)	72 (28-140)	1 (0-5)
<b>U</b>		<b>30476,5</b>	33519	34439	31208
<b>p</b>		<b>0,047</b>	0,597	0,921	0,091

KKÖ: Koronavirüs (COVID-19) Korkusu Ölçeği; BDSÖ: Beslenme Değişim Süreçleri Ölçeği; EDSÖ: Egzersiz Değişim Süreçleri Ölçeği; REZZY: Yeme Bozukluğu Riski Ölçeği. U: Mann-Whitney U Testi, H: Kruskal-Wallis H Testi.

**Tablo 4.** Veri toplama araçları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

		<b>KKÖ</b>	<b>EDSÖ</b>	<b>BDSÖ</b>	<b>REZZY</b>
<b>KKÖ</b>	<b>r</b>	1,000			
	<b>p</b>	,			
<b>EDSÖ</b>	<b>r</b>	<b>0,180</b>	1,000		
	<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	,		
<b>BDSÖ</b>	<b>r</b>	<b>0,162</b>	<b>0,429</b>	1,000	
	<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	,	
<b>REZZY</b>	<b>r</b>	<b>0,181</b>	<b>0,075</b>	<b>0,270</b>	1,000
	<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,035</b>	<b>&lt;0,001</b>	,

KKÖ: Koronavirüs (COVID-19) Korkusu Ölçeği; BDSÖ: Beslenme Değişim Süreçleri Ölçeği; EDSÖ: Egzersiz Değişim Süreçleri Ölçeği; REZZY: Yeme Bozukluğu Riski Ölçeği. r: Pearson Momentler Çarpımı Korelasyonu

**Tablo 5.** Koronavirüs korkusunun, diğer veri toplama araçları üzerine etkisi

<b>Değişken</b>		<b>Standardize edilmemiş</b>				<b>F</b>	<b>p</b>
		<b><math>\beta</math></b>	<b>SH</b>	<b>t</b>	<b>p</b>		
BDSÖ	(Sabit)	81,709	2,812	29,060	<b>&lt;0,001</b>	44,235	<b>&lt;0,001</b>
	KKÖ	1,397	0,210	6,651	<b>&lt;0,001</b>		
EDSÖ	(Sabit)	65,080	1,809	35,970	<b>&lt;0,001</b>	24,820	<b>&lt;0,001</b>
	KKÖ	0,673	0,135	4,982	<b>&lt;0,001</b>		
REZZY	(Sabit)	0,678	0,096	7,084	<b>&lt;0,001</b>	28,091	<b>&lt;0,001</b>
	KKÖ	0,037	0,007	5,108	<b>&lt;0,001</b>		

$\beta$ : Beta katsayısı; SH: Standart hata; REZZY: REZZY Yeme Bozukluğu Ölçeği; KKÖ: Koronavirüs Korkusu Ölçeği. BDSÖ: Beslenme Değişim Süreçleri Ölçeği. EDSÖ: Egzersiz Değişim Süreçleri Ölçeği



## TARTIŞMA

COVID-19 korkusuna bağlı olarak artan stres düzeyi, bireylerin beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarında dramatik değişimlere yol açan en önemli psikolojik faktör olarak nitelendirilmektedir (1). Bu çalışmada, bireylerdeki koronavirüs korkusunun, yeme bozukluğu riski, beslenme ve fiziksel aktivite süreçlerindeki/alışkanlıklarındaki değişim ile ilişkisinin ve yordayıcı rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya katılan 793 üniversite öğrencisinin yaklaşık  $\frac{3}{4}$ 'ü kadındır. Yaş ortalaması  $21,84 \pm 3,42$  yıl olan öğrencilerin, BKİ ortalaması  $22,61 \pm 3,55$   $\text{kg/m}^2$ 'dir. Çalışmaya katılan öğrencilerin %49,3'ü DSÖ önerileri doğrultusunda haftada 150 dakika üzerinde fiziksel aktivite yaptığını ve %96,2'si günlük 2 veya 3 ana öğün yaptığını, %10,1'i ise ara öğün yapmadığını bildirmiştir.

Bu çalışmada koronavirüs korkusu kadın öğrencilerde, erkeklere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde bu veriyi destekleyen çalışmalar mevcuttur (21,27). Başka bir çalışmada, kadın olmanın COVID-19 salgını döneminde travma sonrası stres bozukluğu semptomlarının gelişmesindeki en önemli etkenlerden biri olduğu belirtilmiştir (28). Literatürdeki araştırmalar genellikle, kadınlardaki duygudurum bozukluklarına yatkınlığın daha fazla olduğunu göstermektedir (29,30). Bu durumun, cinsiyetler arasındaki genetik, hormonal ve evrimsel farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (31). Kadınların olaylara daha duygu odaklı bakmaları neticesinde, deneyimledikleri olaylardan daha fazla etkilenmeleri, koronavirüs korku düzeylerinin daha yüksek olmasını açıklayabilir. Diğer taraftan cinsiyet rolleri de bu bulguda etkili olabilecek bir diğer faktördür. Kadınların daha narin, zayıf ve savunmasız algılanmaları dolayısıyla hastalanmaları, hastalıkla ilgili şikâyet ve korkularını ifade etmeleri daha kolay olmasının yanında, bu durumlar kültürel olarak daha kabul edilebilirdir. Erkek cinsiyetin rolü gereği, güç cesaret ve korkusuzluğun atfedilmesi ile hastalıkla ilgili şikâyet ve korkularını daha az dile getirmelerine veya hastalıklar ciddi boyutlara gelene kadar yardım istemekten kaçınmaları ile açıklanabilir. Bu nedenlere dayanarak erkekler, kronik hastalıklar dışında, kadınlara göre daha az hasta olduklarından COVID-19'dan daha az korkabilir veya cinsiyet rolleri nedeniyle korkularını ifade etmekten kaçınıyor olabilirler.

Bu çalışmada öğrencilerin koronavirüs korku düzeyleri ile BKİ ve kalça çevresi değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde yapılan bir çalışma da, bu bulguyu desteklemektedir (32). Bu durum, BKİ'ye göre zayıf öğrencilerin, zayıflık imajını sürdürebilmek amacıyla daha kısıtlı beslenmeleri ve buna bağlı olarak gereksinmelerinin altında enerji ve besin öğeleri almaları dolayısıyla hastalığa yakalanma risklerinin yüksek olduğunu düşünmeleri sonucu duydukları kaygı ile açıklanabilir. Aynı zamanda bu durum, literatürden sağlanan ruhsal problemlerin (9-12) ve yaşam tarzında meydana gelen değişimlerin (13-16); beslenme alışkanlıklarında bozulma sonucunda BKİ artışına neden olabileceğiyle (17) ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada koronavirüs korkusu kronik hastalığı olan bireylerde, olmayanlara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada kronik hastalığı

olanların %18,8'i COVID-19 salgın sürecinde kronik hastalıklarının seyrinden dolayı hiç endişelenmediğini bildirirken; %32,6'sı kısmen endişelendiğini, %48,6'sı endişelendiğini ifade etmiştir. Yine kronik hastalığı olanların %45,9'u salgın sürecinde kronik hastalıklarından dolayı daha fazla ölüm riski altında olduğunu düşünürken, %29,8'i bu durumu kısmen düşündüğünü, %24,3'ü ise hiç düşünmediğini belirtmiştir (33). Başka bir çalışma 960 birey ile yürütülmüş ve kronik hastalığı olan bireylerin COVID-19 korku düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (34). Kronik hastalığı olan kişilerin COVID-19 korkusunun yüksek olması beklenen bir bulgu olarak değerlendirilebilir çünkü süreç boyunca birçok bilgi kaynağı COVID-19 enfeksiyonunun, kronik sağlık sorunu olan bireyleri daha fazla etkilediğini vurgulamış, ayrıca COVID-19 haricinde bir veya daha çok kronik hastalığa sahip olmanın, mortalite oranlarını artırdığı da bildirilmiştir (4).

Bu çalışmada, koronavirüs korkusunun, beslenme süreçlerindeki değişimin %5,3'ünü istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yordadığı ve koronavirüs korkusu arttıkça bireylerin beslenme süreçlerinde %16,2'lik artış ile değişime yönelik daha olumlu bakış açıları olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, COVID-19 kısıtlamalarının bireylerin günlük rutinlerini değiştirmekle kalmayarak, duygudurumdaki değişimin (korku, endişe, üzgün olma gibi) bireyleri daha fazla basit karbonhidrat-doymuş yağ içeriği yüksek besinleri tüketmeye ve fazla enerji almaya yönelttiği bildirilmiştir (35). Destekler şeklinde, pandemi sürecinde sürekli olarak COVID-19 hakkında görsel veya yazılı edinilen bilgilerin, bireyler üzerindeki stresi artırarak beslenme alışkanlıklarında ulaşımı rahat, basit şeker, trans yağ içeriği yüksek paketli gıdalara yönelimin arttığı gibi değişimler olduğu da bildirilmektedir (36). Başka bir çalışmada, her 4 katılımcıdan 3'ünün pandemi sürecindeki kaygı ve stresin, bireylerin beslenme alışkanlıklarını ileri düzeyde anlamlı negatif etkilediği belirtilmiştir (14). Polonya'da pandemi sürecinde besin seçimi ile beslenme davranışındaki değişimleri değerlendirmek amacıyla yürütülen bir çalışmada, her 5 katılımcıdan 2'sinin günlük besin alımında artış olduğu ve yarısının öğün dışı atıştırma sıklığının fazlaştığı bulunmuştur (15). İtalya'da yapılan bir çalışmada, katılımcıların çabuk bozulabilecek sebze, meyve gibi taze besin alımları azalırken; tüketime hazır ve şeker, tuz, yağ içeriği yüksek besinlere yönelimlerinin arttığı saptanmıştır (10). COVID-19 pandemi sürecindeki kısıtlamalar nedeniyle kapalı alanlarda kalma; uyarıcı eksikliği (maruz kalma gerekliliği olan çevresel faktörler), can sıkıntısı gibi duygusal sebeplerle bireylerin beslenmelerindeki kontrol mekanizmalarının zayıflamasına yol açmıştır (37). Bu durum, bireylerin COVID-19 korkusu temelinde stres, can sıkıntısı, duygudurum değişikliği gibi nedenlere bağlı olarak, beslenme alışkanlıklarındaki değişimi açıklamaktadır.

Bu çalışmada, koronavirüs korkusunun, egzersiz süreçlerindeki değişimin %3'ünü istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yordadığı ve koronavirüs korkusu arttıkça bireylerin egzersiz süreçlerinde %18'lik artış ile değişime yönelik daha olumlu bakış açıları olduğu belirlenmiştir. Türkiye, Kanada, İtalya ve Avustralya yapılan çalışmalar, COVID-19 pandemisi sürecinde, bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin önemli oranda olumsuz

yönde değiştiğini bildirmiştir (38-41). Bu çalışmada COVID-19 korkusunun, bireylerde egzersiz süreçlerinde değişime yönelik olumlu bakış açısı ile pozitif korelasyon göstermesi; katılımcıların yaklaşık yarısının DSÖ önerisi olan haftalık 150 dakika fiziksel aktivite yapmadıkları beyanından yola çıkarak, fiziksel aktivite düzeylerinin düşük olması “tutum”larına rağmen, bahsi geçen çalışmalara paralel olarak sedanter bireylerin pandeminin negatif etkilerinden daha fazla zarar görebilmesi “dikkati/bilinci”nde olduklarını yansıtmaktadır. Keng ve ark. (42) çalışmasında, farkındalığın dikkat (*attentional*) ve tutumsal (*attitudinal*) bileşenlerinin negatif yönlü değerlendirilmesi önerilmektedir. Yani bu durum, ulusal ve uluslararası çalışmalarda da gösterildiği üzere, bireylerin genel anlamda daha az fiziksel aktivite yapma “tutum”unda olmalarına rağmen, sedanter yaşamın COVID-19’un negatif etkilerini arttıracak, dolayısıyla fiziksel aktivite düzeylerini artırma gereğinin “bilinci”nde olduklarını göstermektedir.

Bu çalışmada, koronavirüs korkusu arttıkça bireylerde yeme bozukluğu riskinde %18’lik artış olduğu ve koronavirüs korkusunun yeme bozukluğu riski üzerindeki değişimin %3,2’sini istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yordadığı görülmüştür. Bu durum, yeme bozukluğu yatınlığı olan bireylerde, duygudurum bozuklukları prevalansının da yüksek oranlarda olmasına bağlı olarak ve pandemi sürecinin de bu duygudurum bozukluklarını tetiklemesiyle birlikte, duydukları endişe, kaygı ve anksiyete nedeniyle koronavirüse yakalanma korkularının yüksek olması kısır döngüsü ile açıklanabilir (43-45). Yani bireyler, korku ve stresle baş edebilmek için yemeyi stratejik bir korunma aracı olarak kullanıyor olabilir veya yeme bozukluğu riski olan bireylerde, duygudurum bozuklukları prevalansının yüksek olmasına bağlı olarak, COVID-19 korkusunun da yüksek olması ile açıklanabilir. Ayrıca bu çalışmada, yeme bozukluğu eğilimi ile beslenme ve egzersiz değişim süreçlerinde pozitif anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu durum ise, yeme bozukluğu eğilimi olan bireylerin, pandemi sürecinde daha sağlıklı olabilmek için beslenme durumlarını ve fiziksel aktivite düzeylerini gözden geçirerek olumlu bir değişim için gayret içerisinde olduklarına işaret etmektedir.

## SONUÇ

Sağlıksız beslenme, sedanter yaşam (fiziksel inaktivite) ve stresin; sağlığı fiziksel ve zihinsel düzeyde etkileyerek yaşam kalitesini azalttığı; küresel olarak da kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus gibi endokrin hastalıklar ve obezite başta olmak üzere, kronik hastalık morbiditesinin temel risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir (46). Sosyal izolasyon ve fiziksel mesafe, bireylerin yaşam alışkanlıklarını özellikle de beslenme, fiziksel aktivite ve uyku alışkanlıklarını etkilemiştir. Sosyal etkileşim kurmaya alışkın olan insanların arkadaş/aileleri ile mesafelerini korumak zorunda kalmaları, aniden yalnız kalmaları, kısıtlamalar nedeniyle günlük rutinlerinin kesintiye uğraması, medyadan sürekli olarak COVID-19 ile ilgili haberlerin takip edilmesi anksiyete ve stresi artırmıştır. Buradan yola çıkarak, COVID-19 pandemi süreciyle bireylerin sağlıklı bir şekilde baş edebilmelerini sağlayacak ve hastalık riskini azaltacak uygun tedbirler alabilmek için, pandemi

sürecinde ortaya çıkan yaşam tarzı değişikliklerini ve etkilerini araştırmak önem arz etmektedir.

Bu çalışma, genç yetişkinlerde koronavirüs korkusunun beslenme ve egzersiz süreçlerinde anlamlı değişimlere neden olduğunu ve yeme bozukluğu ile pozitif korelasyonunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, pandeminin uzayan sürecinde beslenme, fiziksel aktivite ve yeme bozukluğu gibi olası psikolojik etkilere yönelik alınabilecek önlemlerin ve sekonder hastalık riskini en aza indirmeyi hedefleyen stratejilerin belirlenmesinin ve güçlendirilmesinin önemine dikkat çekmektedir.

## TEŞEKKÜR

Çalışmanın veri toplama aşamasında destek sağlayan Dyt. Ebrar Polat, Dyt. Cemile Baş, Dyt. Taimaa Biazid, Dyt. Batuhan Korkmaz, Dyt. Emre Arslan, Dyt. Amina Chiah ve çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan Sn. Abdullah Çelik’e teşekkürlerimi sunarım.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: P.H.; Tasarım: P.H.; Veri Toplama ve/veya İşleme: P.H.; Analiz ve/veya Yorum: P.H.; Literatür Taraması: P.H. ; Makale Yazımı: P.H.; Eleştirel İnceleme: P.H.

## KAYNAKLAR

1. Sanchez-Sanchez E, Diaz-Jimenez J, Rosety I, Alferes MJM, Diaz AJ, Rosety MA, et al. Perceived stress and increased food consumption during the ‘third wave’ of the covid-19 pandemic in Spain. *Nutrients*. 2021; 13(7): 1-12.
2. World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Güncelleme tarihi: 15 Haziran 2022; Erişim Tarihi: 20 Temmuz 2022]. Erişim linki: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
3. World Health Organization [Internet]. Advice for the public: Coronavirus disease (COVID-19). [Güncelleme tarihi: 24 Haziran 2022; Erişim Tarihi: 20 Temmuz 2022]. Erişim linki: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>
4. T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]. Ankara: COVID-19 Bilgilendirme Platformu; 2022 [Güncelleme tarihi: 24 Temmuz 2022; Erişim Tarihi: 24 Temmuz 2022]. Erişim linki: <https://covid19.saglik.gov.tr>
5. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Effects of COVID-19 home confinement on eating behaviour and physical activity: results of the ECLB-COVID19 international online survey. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1583.
6. Woods JA, Hutchinson NT, Powers SK, Roberts WO, Gomez-Cabrera MC, Radak Z, et al. The COVID-19 pandemic and physical activity. *Sports Medicine and Health Science*. 2020; 2(2): 55-64.
7. Gençalp DK. Covid-19 salgını döneminde ilk ve acil yardım öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi. *Paramedik ve Acil Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2020; 1(1): 1-15.
8. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical

- inactivity: global action for public health. *The Lancet*. 2012; 380(9838): 294-305.
9. Pinto AJ, Dunstan DW, Owen N, Bonfá E, Gualano B. Combating physical inactivity during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020; 16(7): 347-8.
  10. Di-Renzo L, Gualtieri P, Cinelli G, Bigioni G, Soldati L, Attina L, et al. Psychological aspects and eating habits during COVID-19 home confinement: results of EHLCOVID-19 Italian online survey. *Nutrients*. 2020; 12(7): 2152.
  11. Shen M, Peng Z, Xiao Y, Zhang L. Modeling the epidemic trend of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *The Innovation*. 2020; 1(3): 100048.
  12. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. 2020; 395: 912-20.
  13. Garipoğlu G, Bozar N. Covid-19 salgınında sosyal izolasyonda olan bireylerin beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler. *Pearson Journal of Social Sciences & Humanities*. 2020; 6(6): 100-13.
  14. Dinçer S, Kolcu M. Covid-19 Pandemisinde toplumun beslenme alışkanlıklarının incelenmesi: İstanbul örneği. *Türkiye Diyabet ve Obezite Derg*. 2021; 5(2): 193-201.
  15. Sidor A, Rzymiski P. Dietary choices and habits during COVID-19 lockdown: experience from Poland. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1657: 1-13.
  16. Deschasaux-Tanguy M, Druésne-Pecollo N, Esseddik Y, de Edelenyi FS, Alles B, Andreeva VA, et al. Diet and physical activity during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) lockdown (March–May 2020): results from the French NutriNet-Santé cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021; 113(4): 924-38.
  17. Zachary Z, Brianna F, Brianna L, Garrett P, Jade W, Alyssa D, et al. Self-quarantine and weight gain related risk factors during the COVID-19 pandemic. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2020; 14(3): 210-6.
  18. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The fear of COVID-19 scale: development and initial validation. *Int J Ment Health Addict*. 2020; 27: 1-9.
  19. Mavi Y, Yeşil S. Covid-19 korkusunun duygusal emek, çalışan performansı, iş tatmini, yaşam doyumuna üzerine etkisi: bir alan araştırması. *Yaşar Üniversitesi E-Derg*. 2021; 16(63): 1078-104.
  20. Altundağ Y. Erken dönem Covid-19 pandemisinde Covid-19 korkusu ve psikolojik dayanıklılık. *EKEV Akademi Derg*. 2021; 85: 499-516.
  21. Arpacıoğlu S, Baltalı Z, Ünübol B. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarında tükenmişlik, COVID korkusu, depresyon, mesleki doyum düzeyleri ve ilişkili faktörler. *Cukurova Medical Journal*. 2021; 46(1): 88-100.
  22. Pakpour AH, Griffiths MD. The fear of COVID-19 and its role in preventive behaviors. *Journal of Concurrent Disorders*. 2020; 2(1): 58-63.
  23. Ladikli N, Bahadır E, Yumuşak FN, Akkuzu H, Karaman G, Türkan Z. Covid-19 korkusu ölçeği'nin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi*. 2020; 3: 71-80.
  24. Menekli T, Fadiloğlu Ç. Beslenme değişim süreçleri ölçeğinin geçerlik ve güvenilirliği. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2021; 19(2): 1-21.
  25. Ay S, Temel AB. Teoriler üstü model temelli egzersiz davranışı değişim ölçeklerinin Türk erişkinlerine uyarlanması: geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *İzmir Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2015; 1: 29-44.
  26. Aydemir Ö, Köksal B, Sapmaz SY, Yüceyar H. Kadın üniversite öğrencilerinde REZZY yeme bozuklukları ölçeği Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerliliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2015; 16: 31.
  27. Broche-Perez Y, Fernández-Fleites Z, Jimenez-Puig E, Fernandez-Castillo E, Rodriguez-Martin BC. Gender and fear of COVID-19 in a Cuban population sample. *Int J Ment Health Addict*. 2022; 20(1): 83-91.
  28. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L, et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: gender differences matter. *Psychiatry Res*. 2020; 287: 112921.
  29. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui L, Gill H, Phan L, McIntyre RS. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 277: 55-64.
  30. World Health Organization. Geneva: Depression and other common mental disorders global health estimates. who document production service. 2017.
  31. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 28-61.
  32. Temür K, Ünver G, Verimer T. Üniversite öğrencilerinde COVID korkusunun yaşam kalitesine etkisinin incelenmesi. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022; 7(1): 113-24.
  33. Yiğit SA. Covid-19 salgını sürecinde kronik hastalığı olan erişkinlerin günlük yaşam değişiklikleri, pozitif duygudurum düzeyleri ve Covid-19 korkuları [Uzmanlık Tezi]. *Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi*; 2021.
  34. Bakıoğlu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and positivity: mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *Int J Ment Health Addict*. 2021;19(6): 2369-82.
  35. Uyanık M, Ghiasee, A. Covid-19 pandemisinin beslenme alışkanlıkları ve besine ulaşım üzerindeki etkisi. *Anasay*. 2022; 20(6): 271-9.
  36. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for COVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nut*. 2020; 74(6): 850-1.
  37. Martinez-Ferran M, de la Guía-Galipienso F, SanchisGomar F, Pareja-Galeano H. Metabolic impacts of confinement during the COVID-19 pandemic due to modified diet and physical activity habits. *Nutrients*. 2020; 12: 1549.
  38. Küçükçankurtaran S, Özdoğan Y. Koronavirüs hastalığı'nın yetişkinlerin beslenme ve fiziksel aktivite durumuna etkisi; covid-19 ve beslenme. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021; 11(3): 318-24.
  39. Lesser IA, Nienhuis CP. The impact of covid-19 on physical activity behavior and well-being of

- Canadians. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(11): 1-12.
40. Maugeri G, Castrogiovanni P, Battaglia G, Rippi R, D'agata V, Palma A, et al. The impact of physical activity on psychological health during covid-19 pandemic in Italy. *Heliyon*, 2020; 6(6): 1-8.
41. Stanton R, To QG, Khalesi S, Williams SL, Alley SJ, Thwaite TL, et al. Depression, anxiety and stress during covid-19: associations with changes in physical activity, sleep, tobacco and alcohol use in Australian adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(11): 4065.
42. Keng SL, Smoski MJ, Robins CJ. Effects of mindfulness on psychological health: a review of empirical studies. *Clinical Psychology Review*. 2011; 31(6): 1041-56.
43. Özkan Y, Danışmaz MD, Avcı ÜE. COVID-19 küresel salgın sürecinde depresyon, anksiyete ve stresin duygusal yeme bozukluğuna etkisi. *Toplum ve Sosyal Hizmet*. Covid-19 Özel Sayı 2021; Cilt: 183-200.
44. Kocakaya G. Yeme bozukluklarıyla ilişkili olabilecek değişkenlere bütüncül bakış. *TBPD*. 2019; 2(4): 28-45.
45. Didin M, Yavuz B, Gezgin-Yazıcı H. Covid-19'un öğrencilerin stres, anksiyete, depresyon, korku düzeylerine etkisi: sistematik derleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2022; 14(1): 38-45.
46. Wang Z, Du A, Liu H, Wang Z, Hu J. Systematic analysis of the global, regional and national burden of cardiovascular diseases from 1990 to 2017. *J Epidemiol Glob Healt*. 2022; 12: 92-103.

## Evaluation of Tensile Strength of Sutures Used in Dentistry

Pınar ERÇAL <sup>1</sup>, Aysegül ERTEN TAYŞI <sup>2</sup>, Mert TAYŞI <sup>3</sup>, Soner ŞİŞMANOĞLU <sup>4</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to compare the mechanical properties of sutures used in dentistry according to different materials in vitro.

**Material and Methods:** Eight 3-0 different absorbable and non-absorbable suture materials with 3-0 gauge (Polytetrafluoroethylene, polypropylene, polyester, polyglactin 910, polyglycolic acid, poliglecaprone 25, polydioxanone, and silk) were compared in terms of mechanical strength. All sutures were tied with a simple suture technique. Each material contained 10 samples per group, with a total sample size of 80 specimens. Failure load was measured in N while elongation was measured in µm using a microtensile testing device. A one-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the difference in failure loads and elongation values.

**Results:** Polydioxanone was significantly more resistant to tensile forces among all tested materials (p<0.001) which was followed by poliglecaprone 25, whereas polyglactin 910 presented the lowest failure load values. Although there was no direct relationship between tensile strength and elongation values of the materials, polydioxanone demonstrated increased elongation before failure. Additionally, polyglactin 910 indicated a significantly lower elongation capacity among all tested materials.

**Conclusion:** Failure load and elongation were dependent on the suture material type. Where high tensile strength is required, polydioxanone is an advantageous material due to its high resistance to loads and better elongation characteristics.

**Keywords:** Tensile strength; sutures; mechanical tests.

### Diş Hekimliğinde Kullanılan Dikiş Materyallerinin Çekme Direncinin Değerlendirilmesi

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, diş hekimliğinde kullanılan dikiş materyallerinin mekanik özelliklerinin farklı materyallere göre in vitro olarak karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Sekiz adet abzorbe olabilen ve abzorbe olamayan 3-0 gauge kalınlığında (Politetrafloroetilen, polipropilen, polyester, poliglaktin 910, poliglolik asit, poliglekapron 25, polidioksanon ve ipek) dikiş materyali mekanik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Bütün dikiş materyalleri basit sütür tekniği ile bağlanmıştır. Her materyal için grup başına 10 örnek olacak şekilde, toplamda 80 örnek olarak dikişler hazırlanmıştır. N cinsinden gerilme mukavemeti ve µm cinsinden uzama dahil olmak üzere mekanik özellikler, bir mikro gerilme test cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Gruplar arasındaki uzama ve mukavemet direnci değerleri ANOVA kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Polidioksanon, test edilen tüm malzemeler arasında çekme kuvvetlerine karşı önemli ölçüde daha dirençli bulunmuştur (p<0,001), bunu poliglekapron 25 takip ederken, poliglaktin 910 en düşük kırılma yükü değerlerini göstermiştir. Malzemelerin çekme mukavemeti ile uzama değerleri arasında doğrudan bir ilişki olmamasına rağmen, polidioksanon kırılmadan önce artan uzama göstermiştir. Ek olarak, poliglaktin 910, test edilen tüm malzemeler arasında önemli ölçüde daha düşük bir uzama kapasitesi göstermiştir.

**Sonuç:** Başarısızlık yükü ve uzamanın, dikiş materyalinin cinsine bağlı olduğu saptanmıştır. Yüksek çekme mukavemetinin gerekli olduğu durumlarda, polidioksanon, yüklere karşı yüksek direnci ve daha iyi uzama özellikleri nedeniyle avantajlı bir malzeme olarak görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Çekme direnci; dikiş; mekanik testler.

1 Eastern Mediterranean University, Faculty of Dentistry, Famagusta, North Cyprus, Mersin-10- Turkey

2 Altınbaş University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Istanbul, Turkey

3 Istanbul-Cerrahpaşa University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Istanbul, Turkey

4 Istanbul-Cerrahpaşa University, Faculty of Dentistry, Department of Restorative Dentistry, Istanbul, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Pınar ERÇAL, e-mail: [pinar.ercal@emu.edu.tr](mailto:pinar.ercal@emu.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received: 21.07.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 27.02.2023

## INTRODUCTION

Suture materials are used in medicine and dentistry for the purpose of proper wound stabilization and closing in surgical procedures. In oral tissues, factors such as the oral flora, constant mechanical forces due to mastication, speech, swallowing, patient habits including oral hygiene and smoking, affect wound healing. Suturing is of critical importance where mechanical integrity of the flaps is required. Hence, it is essential for a suture material to have sufficient tensile strength, high knot security and minimal inflammatory tissue reaction for optimum healing in the postoperative period (1).

In an ideal suture material, behaviour of the suture against stress-strain needs to match the sutured tissue. This behaviour is highly dependent on the physical properties of the material, which can be classified as monofilament and multifilament types (2). Multifilament sutures are produced of several filaments braided or twisted together whereas monofilament sutures include only a single strand of the filament. The physical structure of a braided suture provides increased tensile strength and flexibility, thus providing an easy handling in clinical applications which offer an advantage against monofilament sutures. However, multifilament sutures can cause a higher inflammatory reaction due to bacterial retention or food debris (3). Monofilament sutures show less resistance to the tissues when passing and harbour less bacteria, but they must be handled carefully as they can weaken or break when crushed by instruments (4).

Various factors are taken into consideration when a suture material is preferred. The suture materials can be evaluated based on different aspects, which can be classified as tissue reactions, physical and handling characteristics. The physical properties of a suture are determined by its structure, diameter, elasticity and knot strength which can affect the tensile strength of the material (2). Suture materials tend to lose their initial strength by 70 to 80% following their implementation (5). Therefore, initial tensile strength is critically important as insufficient resistance of the suture material can lead to an early suture rupture which may cause the separation of wound edges or flaps, hence resulting in a poorer healing. A comprehensive understanding of the suture material is essential in dental applications, as the success of any surgical intervention also depends on the wound closure. There is no ideal suture material that can compensate all the clinical requirements. In addition, due to differences in testing methodologies, it is not possible to compare available results in a complete manner. Therefore, the aim of the present study is to evaluate the mechanical properties of eight suture materials used in dentistry under a specific testing condition to allow an easy comparison.

## MATERIAL AND METHODS

This study evaluated eight different absorbable and non-absorbable suture materials with 3-0 gauge, commonly used in dental surgical interventions: polytetrafluoroethylene (PTFE, Cytoplast, Osteogenics Biomaterials, Lubbock, USA), polypropylene (PP, Propilen, Dogsan Inc, Trabzon, Turkey), polyester (PE, Politer, Dogsan Inc, Trabzon, Turkey), silk (S, Silk, Dogsan Inc, Trabzon, Turkey), polyglactin 910 (PG, Vicryl rapid, Ethicon Inc, Somerville, USA), polyglycolic

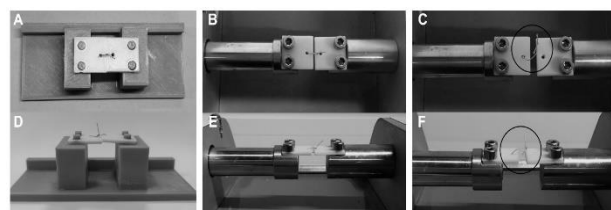
acid (PGA, Pegesorb rapid, Dogsan Inc, Trabzon, Turkey), poliglecaprone 25 (PGC, Monocryl, Ethicon Inc, Somerville, USA) and polydioxanone (PDO, Pedesente, Dogsan Inc, Trabzon, Turkey). Properties of the materials are given in Table 1.

**Table 1.** Eight suture materials and their properties

Suture material	Codification	Structure	Composition	Degradation
Polytetrafluoroethylene	PTFE	Monofilament	Synthetic	Nonabsorbable
Polypropylene	PP	Monofilament	Synthetic	Nonabsorbable
Polyester	PE	Multifilament	Synthetic	Nonabsorbable
Polyglactin 910	PG	Multifilament	Synthetic	Absorbable
Polyglycolic acid	PGA	Multifilament	Synthetic	Absorbable
Poliglecaprone 25	PGC	Monofilament	Synthetic	Absorbable
Polydioxanone	PDO	Monofilament	Synthetic	Absorbable
Silk	S	Multifilament	Natural	Nonabsorbable

## Sample Preparation

The sample size was calculated as 9 with G\* Power software (version 3.1; University of Dusseldorf, Germany), with an effect size (d) of 1.5,  $\alpha$  of 0.05, and  $1-\beta$  (power) of 0.80, and sample preparation is described according to previously published study (6). Briefly, an experimental platform consisting of two square plates with a hole to tie the suture material was prepared for each sample using a three-dimensional printer (Crealty Ender-3 Pro; Shenzhen Creality 3D Technology Co LT, Shenzhen, China). The experimental setup is demonstrated in Figure 1. All plates were tied with a simple suture technique for all tested materials by one experienced surgeon (AET) using a Mathieu needle holder. Surgeon's knot, which is constructed by an initial double-wrap throws, plus 3 additional throws followed by one reverse and one forward direction were used in all materials. An additional suture was added to each group in case of loss during testing. Ten samples were used for each suture material group with a total sample size of 80 specimens.



**Figure 1.** A-D) Experimental setup from above; B-E) Sutured plates are inserted into the testing machine; C-F) Suture rupture after the application of tensile forces. Suture is marked with a circle

## Mechanical Test

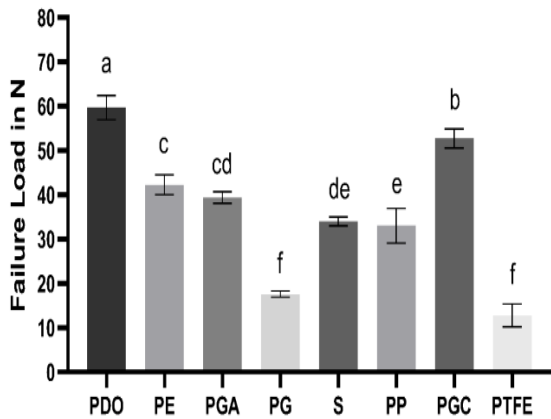
Mechanical properties including failure load and elongation were measured using a microtensile test machine (MOD Dental, Esetron Smart Robototechnologies, Ankara, Turkey). An increasing stretching force with the speed of 5 mm/min was applied gradually. Failure load was measured as the maximum strength the suture material could endure without rupturing in Newton. Elongation was determined as the total displacement shown by the suture material before tearing under gradually delivered forces and it was measured in  $\mu\text{m}$ .

**Statistical Analysis**

The data were analyzed using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests to ensure a normal distribution. Descriptive statistics were presented as means and standard deviations. A one-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the difference in failure loads and elongation values. Pairwise analyses were performed using the Tukey HSD test. Analysis was conducted using a statistical software (SPSS version 20.0; IBM SPSS Statistics Inc., Chicago, IL, USA) at a significance level of 5%.

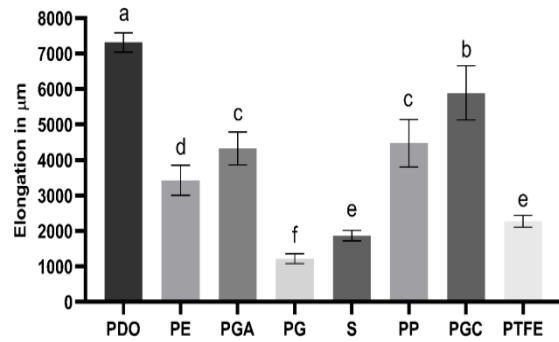
**RESULTS**

Statistical evaluation of the results indicated that the failure load highly depended on the type of material (Figure 2). Among the tested suture materials, the highest resistance to forces was found in PDO group with a failure load at  $60 \pm 3$  N. This material indicated significantly higher resistance compared to other groups ( $p=0.004$ ), which was followed by PGC ( $p=0.0043$ ). The lowest failure load, with a statistically significant difference compared to other materials, was noted in PG and PTFE groups, which failed at  $18 \pm 1$  N and  $15 \pm 3$  N, respectively ( $p<0.001$ ). The other suture materials PE, PGA, S and PP showed similar values ranging between 42 and 33 N.



**Figure 2.** Failure load values (in N) of the tested suture materials (PDO, polydioxanone; PE, polyester; PGA, polyglycolic acid; PG, polyglactin 910; S, silk; PP, polypropylene; PGC, poliglecaprone 25; PTFE, polytetrafluoroethylene). Similar superscript lowercase letters (over the bars) imply no significant difference according to Tukey’s pairwise comparisons  $p>0.05$ .

There were no knot failures with all eight suture materials. Elongation values varied according to the tested suture material. The greatest value for elongation at failure was obtained with PDO ( $7316 \pm 275$   $\mu\text{m}$ ) whereas PG ( $1221 \pm 136$   $\mu\text{m}$ ) showed the lowest value, indicating a statistically significant difference as compared to other suture materials ( $p<0.001$ ). PGA and PP indicated a similar elongation pattern as well as S with PTFE, the prior group with higher elongation in  $\mu\text{m}$  than the latter (Figure 3).



**Figure 3.** Elongation values (in  $\mu\text{m}$ ) of the tested suture materials (PDO, polydioxanone; PE, polyester; PGA, polyglycolic acid; PG, polyglactin 910; S, silk; PP, polypropylene; PGC, poliglecaprone 25; PTFE, polytetrafluoroethylene). Similar superscript lowercase letters (over the bars) imply no significant difference according to Tukey’s pairwise comparisons  $p>0.05$ .

**DISCUSSION**

The present in vitro study was designed to determine the tensile properties of 8 suture materials used in dentistry with a simple suture technique. A single experienced surgeon carried out suturing procedures to limit variability. Materials included in the current study were made of natural or synthetic fibers, in multifilament or monofilament structures which were both absorbable or nonabsorbable to have a various range of suture materials to be compared.

A simple suture technique was used as it is the most commonly used suturing technique in oral surgical interventions, such as periodontal or implant placement surgeries, which can be performed easily by specialists as well as general dental practitioners. The simple suture can be preferred in diverse applications including closing elevated flaps and stabilization of soft tissues in oral region. A survey among periodontists indicated that simple interrupted suture was chosen by the majority of the participants for periodontal surgical procedures (7). Therefore, this technique was chosen in the current study for clinical relevance to most circumstances. In addition, suture length was ended at 3 mm in accordance with similar studies (8,9) which enabled sufficient suture length to prevent any possible knot slippage.

Multifilament braided sutures have greater tensile strength with higher resistance to forces, more flexibility and increased knot security as compared to monofilament sutures (10,11). However, various results are reported in terms of tensile resistance of suture materials based on physical structure. When compared with Silk and PTFE; PGA and polyamide showed higher values for failure load, which were both monofilament and multifilament, indicating the structure is not a sole factor for better performance (9). In the present study, PG, a multifilament structured suture, demonstrated the lowest values in failure load, indicating lower tensile performance. In a similar study, among the suture materials PGA, PG and PGC, before immersion, tensile strength of PGA was reported to be greater than other groups, although there was not much difference between the three materials (12). In the present study, there was a significant difference between these three materials, PGC having the highest values followed

by PGA while PG had the least resistance. The discrepancies between these materials can be due to different suture sizes or brands of the materials used. Although suture sizes in gauges give an average diameter, suture diameters are not measured exactly in most of the studies including the present one.

The highest tensile strength was found for PDO material in the present study. Another study reported that among 3-0 gauge tested sutures, PGC was stronger with a breaking load of 71.6 N, compared to PDO suture materials with two different brands, 50.7 N and 48.7 N respectively (13). However, it was also found that PDO gained strength over time when incubated in PBS. As the present study compared the tensile strength at one point, aiming to determine the initial highest tensile strength performance of sutures, and without any immersion period, the results must be evaluated with caution. In addition, tensile strength is shown to vary among the same suture materials with different brands possibly due to variations in manufacturing (13, 14, 15) which can also explain the disparities between the tensile strength of suture materials in different publications.

On the other hand, knot configuration can play a role in the resistance of the suture material. Abellan et al. (9) reported that the resistance pattern of knots varies significantly according to the suture material type, suggesting different protocols to be used in each suture type for more clinical efficiency. A single knot configuration was used in the present study for standardization. Additional studies can be conducted to determine the ideal configuration for each suture material for clinical practice.

Mechanical forces on a suture material can cause irreversible elongation, meaning it can keep its initial length even though sutured tissues experience volume changes such as swelling. When swelling ceases, sutures can cause deformation to adjacent tissues or some plastic sutures can be deformed by themselves with little destruction to the tissues during swelling while getting too wide to completely approximate the wound edges (16). Hence, a high elongation capacity of a suture can pose both an advantage or a disadvantage depending on the used circumstances. Suture materials with high elongation can stretch and compensate edema, whereas sutures with high tensile failure loads are necessary in tissues under high tension (17). Therefore, both elongation and tensile strength need to be considered of a material on suture selection as both of these qualities may not correlate. The maximum elongation was found for PDO in the present study. It was reported that PDO shows a high percentage of elongation, up to 144% prior to breakage, and can lose tensile strength by 20 weeks (18). Another study demonstrated that 3-0 gauge PDO sutures with two different brands have maximum extension values of 7930  $\mu\text{m}$  and 8070  $\mu\text{m}$ , similar to the average elongation value found for PDO, 7315  $\mu\text{m}$ , in the present study. The results indicate that PDO can show greater deformation before breaking and can resist higher forces, rendering it a suitable material to be used in oral tissues.

Suture materials can further be categorized due to their ability to lose tensile strength within a time period affected by biological activities of host tissues, as either absorbable or nonabsorbable (19). Absorbable sutures either go under a hydrolysis process when made of synthetic materials or

natural suture materials are digested by body enzymes. When used in wound closure, an absorbable suture shows a gradual decrease in tensile strength over the initial weeks. Addition of infection to this process can also increase loss of tensile strength in a shorter period of time (4). Some studies indicated that absorbable suture materials show higher tensile resistance compared to nonabsorbable sutures (3, 9, 20). Differing reported results suggest that not only the degradation property of suture material is a determinant in its tensile strength, but suturing techniques, knot configuration and filament structure are also effective. In the present study, both absorbable and nonabsorbable suture materials were tested, with an absorbable suture material, PDO, showing superior tensile properties among all groups, whereas another absorbable suture, PG, presented the lowest failure load values. A limitation of the present study is the lack of comparison of these materials in terms of degradation, which was not applicable to the present study design as immersion in saliva was not performed. Therefore, an evaluation of the effect of absorption profile and pH changes on the suture tensile strength was not possible. Further clinical considerations when using a suture material include their resorption rate and inflammatory response. Although PDO demonstrated superior mechanical behaviour among the tested materials, it is reported to be a difficult suture material for handling with poor knot security and can be considered as a slowly absorbable suture with complete hydrolysis extending to 6-7 months (21). The presence of a remnant suture for lengthy periods may contribute to prolonged inflammation in the surgical area, but a minimal inflammatory response was reported for PDO in comparison to nylon and PG (22), rendering this material a valid option for its use in the oral region.

Additionally, another limitation of the study is the use of a single size suture for the mechanical testing. According to FDA, in order to demonstrate consistent tensile strength retention of a suture, it is necessary to test at least the smallest and largest suture sizes for a suture type (23). Sutures of 3-0 gauge were chosen for the present study as it is commonly used in oral surgery. However, sutures of 4-0, 5-0 and 6-0 gauge are also used in mucogingival microsurgery, hence it may be beneficial in the following studies to explore if the tested sutures can show a similar mechanical performance with smaller diameters.

## CONCLUSION

In conclusion, the tensile properties of sutures vary depending on the material type. The results of the present study indicated that PDO is advantageous due to its tensile strength and higher elongation to failure with a simple suture technique *in vitro*, thus making it a valuable choice for circumstances in which high tissue retention is essential. Mostly used in cardiovascular, general and orthopaedic surgery, there is a lack of studies on the use of PDO in the oral region. Although *in vitro* studies present valuable information about physical properties, more clinical studies would shed light on the benefits or disadvantages of the use of PDO in oral tissues.

**Author's Contributions:** Idea/Concept: P.E.; Design: A.E.T.; Data Collection and/or Processing: N.M.T., P.E., Analysis and/or Interpretation: A.E.T., S.S.; Writing the Article: P.E.; Critical Review: S.S.



## REFERENCES

- Burkhardt R, Lang NP. Influence of suturing on wound healing. *Periodontology*. 2000 2015; 68(1): 270-81. <https://doi.org/10.1111/prd.12078>.
- Karaca E, Hockenberger AS, Yildiz H. Investigating changes in mechanical properties and tissue reaction of silk, polyester, polyamide, and polypropylene sutures in vivo. *Textile Research Journal*. 2005; 75(4): 297-303. <https://doi.org/10.1177/0040517505054734>.
- Kim JC, Lee YK, Lim BS, Rhee SH, Yang HC. Comparison of tensile and knot security properties of surgical sutures. *Journal of Materials Science Materials Medicine*. 2007; 18: 2363-9. <https://doi.org/10.1007/s10856-007-3114-6>.
- Bryne M, Aly A. The surgical suture. *Aesthetic Surgery Journal*. 2009; 39(Suppl\_2):67-72. <https://doi.org/10.1093/asj/sjz036>.
- Arce J, Palacios A, Alvitez-Temoche D, Mendoza-Azpur G, Romero-Tapia P, Mayta-Tovalino F. Tensile strength of novel nonabsorbable PTFE (Teflon®) versus other suture materials: an in vitro study. *International Journal of Dentistry*. 2019; ID7419709. <https://doi.org/10.1155/2019/7419708>.
- Taysi AE, Ercal P, Sismanoglu S. Comparison between tensile characteristics of various suture materials with two suture techniques: an in vitro study. *Clinical Oral Investigations* 2021; 25(11): 6393-401. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03943-3>
- Griffin TJ, Hur Y, Bu J. Basic suture techniques for oral mucosa. *Clinical Advances in Periodontics*. 2011; 1(3): 221-32. <https://doi.org/10.1902/cap.2011.110053>.
- Muffly TM, Cook C, Distasio J, Bonham AJ, Blandon ER. Suture end length as a function of knot integrity. *Journal of Surgical Education*. 2009; 66(5): 276-80. <https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2009.10.003>.
- Abellán D, Nart J, Pascual A, Cohen RE, Sanz-Moliner JD. Physical and mechanical evaluation of five suture materials on three knot configurations: An in vitro study. *Polymers (Basel)*. 2016; 8(4): 147. <https://doi.org/10.3390/polym8040147>.
- Rawal A, Kumar R, Saraswat H. Tensile mechanics of braided sutures. *Textile Research Journal*. 2012; 82: 1703-10. <https://doi.org/10.1177/0040517512445340>.
- Chellamani KP, Veerasubramanian D, Balaji RSV. Surgical sutures: An overview. *Journal of Academia and Industrial Research*. 2013; 1(12): 778-82.
- Khiste SV, Ranganath V, Nichani AS. Evaluation of tensile strength of surgical synthetic absorbable suture materials: an in vitro study. *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2013; 43(3): 130-5. <https://doi.org/10.5051/jpis.2013.43.3.130>.
- Tobias KM, Kidd CE, Mulon PY, Zhu X. Tensile properties of synthetic, absorbable monofilament suture materials before and after incubation in phosphate-buffered saline. *Veterinary Surgery*. 2020; 49(3): 550-60. <https://doi.org/10.1111/vsu.13326>.
- De la Puerta B, Parsons KJ, Draper ER, Moores AL, Moores AP. In vitro comparison of mechanical and degradation properties of equivalent absorbable suture materials from two different manufacturers. *Veterinary Surgery*. 2011; 40(2): 223-27. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00768.x>.
- Kreszinger M, Toholj B, Acanski A, Balos S. Tensile strength retention of resorptive suture materials applied in the stomach wall-an in vitro study. *Veterinarski Arhiv*. 2018; 88(2): 235-24. <https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.170130>.
- Holmlund DE. Knot properties of surgical suture materials. A model study. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1974; 140(5): 355-62.
- Naleway WE, Lear W, Kruzic JJ, Maughan CB. Mechanical properties of suture materials in general and cutaneous surgery. *Journal of Biomedical Materials Research B*. 2015; 103(4): 735-42. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33171>.
- Mäkelä P, Pohjonen T, Törmälä P, Waris T, Ashammakhi N. Strength retention properties of self-reinforced poly L-lactide (SR-PLLA) sutures compared with polyglyconate (Maxon) and polydioxanone (PDS) sutures. An in vitro study. *Biomaterials*. 2002; 23(12): 2587-92. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(01\)00396-9](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00396-9)
- Lober CW, Fenske NA. Suture materials for closing the skin and subcutaneous tissues. *Aesthetic Plastic Surgery*. 1986; 10(4): 245-7.
- Moser JB, Lautenschlager EP, Horbal BJ. Mechanical properties of polyglycolic acid sutures in oral surgery. *Journal of Dental Research*. 1974; 53(4): 804-8.
- Dart AJ, Dart CM. Suture Material: Conventional and Stimuli Responsive. In: Ducheyne P, editor. *Comprehensive Biomaterials II*. Elsevier; 2017. p. 746-771.
- Bhargava D, Anantanarayanan P, Prakash G, Dare BJ, Deshpande A. Initial inflammatory response of skeletal muscle to commonly used suture materials: an animal model study to evaluate muscle healing after surgical repair - histopathological perspective. *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*. 2013; 18(3): e491-6. <https://doi.org/10.4317/medoral.18608>
- FDA.org [Internet]. Food and Drug Administration, USA [Issued: 2003 June 3; Cited: 2022 Nov 22]. Available from <http://www.fda.gov/>.

## Pandemi Döneminde Üniversite Öğrencilerinin Anksiyete Düzeyi ile Sigara ve Sosyal Medya Kullanım Alışkanlıkları Arasındaki İlişki \*

Berin TUĞTAĞ DEMİR<sup>1</sup>, Funda KOCAAY<sup>2</sup>, Hilal Melis ALTINTAŞ<sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Bu araştırma, COVID-19 Pandemisinin sağlık alanındaki üniversite öğrencileri üzerindeki etkisini belirleyerek, öğrencilerin COVID-19 pademisi karşısında yaşadıkları anksiyete ile sigara ve sosyal medya kullanım alışkanlıkları arasındaki değişimi incelemek amacı ile yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Kesitsel araştırma yöntemi ile yapılan bu çalışma, 2022-2023 eğitim-öğretim yılı bahar döneminde Ankara Medipol Üniversitesi Tıp, Diş ve Sağlık Bilimleri fakültesinde öğrenim gören 300 kadın 251 erkek öğrenci üzerinde yapıldı. Araştırmada Beck anksiyete ölçeği, Koronavirüs Anksiyete Ölçeği, Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) ile Sosyal Medya Bağımlılık Ölçeği kullanıldı.

**Bulgular:** Araştırmada öğrencilerin %18,1'i pandemi öncesinde sigara kullanırken pandemi sonrasında (şu an) %28,1'e çıktığı, %72,4'nün sigaranın COVID-19 riskini arttırdığını düşündükleri ve %76' sının günde 4-6 saat sosyal medya kullandıkları belirlenmiştir. Tıp fakültesi öğrencilerinin anksiyetelerinin daha fazla olduğu ancak sağlık bilimleri fakültesindeki öğrencilerin hem nikotin bağımlılık puanlarının hem de sosyal medya bağımlılıklarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca ölçekler arasında pozitif korelasyon olduğu, anksiyete arttıkça sigara kullanımı ile sosyal medya kullanımında da bir artış olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** COVID-19 korkusunun, anksiyete ile sigara ve sosyal medya kullanımını üzerinde bir etkisi olduğu düşünülebilir. COVID-19 ile birlikte hayatlarımıza giren sosyal izolasyon sonucunda öğrenciler sosyal medya ile sigara kullanımına yönelim gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Pandemi; anksiyete; sigara bağımlılığı; sosyal medya bağımlılığı; üniversite öğrencisi.

## The Relationship between Anxiety Levels and Smoking and Social Media Habits in University Students during the Pandemic Period

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, the impact of the COVID-19 Pandemic on university students in the field of health was determined. The research was conducted to examine the change between the anxiety experienced by the students in the face of the COVID-19 pandemic and their smoking and social media usage habits.

**Material and Methods:** This study, which was conducted with the relational research method, was carried out on 300 female 251 male students studying at Ankara Medipol University Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences in the spring term of 2022-2023 academic year. This study were used scales that Beck anxiety scale, Coronavirus Anxiety Scale, Fagerström Nicotine Addiction Test (FNBT) and Social Media Addiction Scale, respectively.

**Results:** In the study, 18.1% of the students were smoking before the pandemic, while it increased to 28.1% after the pandemic (currently), 72.4% thought that smoking increased the risk of COVID-19, and 76% said that they were socializing 4-6 hours a day. media use was determined. It was determined that medical faculty students had more anxiety, but both nicotine addiction scores and social media addictions of students in health sciences faculty were higher ( $p<0.05$ ). In addition, it was determined that there was a positive correlation between the scales, and as anxiety increased, there was an increase in smoking and social media use ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** It can be thought that fear of COVID-19 has an effect on anxiety and on smoking and social media use. As a result of the social isolation that has entered our lives with COVID-19, students may tend to use social media and smoking.

**Keywords:** Pandemic; anxiety; nikotine addiction; social media addiction; university student.

<sup>1</sup> Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Berin TUGTAG DEMIR, e-mail: [berin.tugtag@ankaramedipol.edu.tr](mailto:berin.tugtag@ankaramedipol.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received: 15.11.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 20.03.2023

\*Bu araştırma, 17-19 Kasım 2022 tarihinde Aksaray-Kapadokya'da yapılan 8. Uluslararası EMI Girişimcilik & Sosyal Bilimler Kongresi'nde sunulmuştur.

## GİRİŞ

Yetişkinliğe geçiş olarak kabul edilen 18-25 yaş arası dönem eğitim, yaşam düzeni ve ilişkilerdeki değişiklikler gibi istikrarsızlıklar nedeniyle stresli olabilir. COVID-19 salgını ile beraber ilk alınan önlemler arasında okulların kapatılması, üniversite öğrencilerini de birçok belirsizlikle karşı karşıya bırakarak öğrencilerde kafa karışıklıklarına ve akademik gelecekleri hakkında endişelere neden olmuştur (1). Dolayısı ile bu durumun üniversite öğrencilerinde endişe, depresyon ve korku gibi duyguları tetiklediği rapor edilmiştir (2). Depresyon, panik atak, travma sonrası stres bozukluğu ve hatta intihar gibi farklı psikiyatrik durumların genç yaş gruplarında salgınlarla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir (3). Salgınlarda yaşlılar, çocuklar, sağlık çalışanları, önceden psikiyatrik rahatsızlığı olanlar ve öğrenciler gibi toplumdaki belirli gruplar diğerlerine kıyasla önemli derecede psikolojik baskı ve strese maruz kalma riski altındadır(4). Salgınların belirli hassas grupların ruh sağlığı üzerindeki etkileri hakkında bilgi toplamak halk sağlığının korunması ve devamlılığı için esastır ve bu çıktılar pandeminin olumsuz etkilerini azaltacak uygun müdahalelerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır (5).

COVID-19 salgını ve beraberinde yaşanan karantina döneminde görüldü ki öğrencilerin yaşadıkları akut ve kronik stres, beklenmedik ölümler ile birlikte aileleri için endişelenmelerine, gelecekleri için kaygı duymalarına, sosyal izolasyon sonucunda da internet ve sosyal medya erişim sürelerinin artması gibi birtakım sorunların ortaya çıkmasına sebep olmuştur (6). Konu ile ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmada acil durumları takiben depresif bozukluklar gelişme olasılığının yüksek olduğu rapor edilmiştir. Örneğin doğal afet gibi durumlarda depresif bozuklukların gelişmesi iki katın üzerinde bir artışla ilişkilendirilirken, SARS ve H1N1 gibi salgınlardan etkilenenlerde uzun vadeli ruh sağlığı sıkıntıları ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir (7).

Sosyal medya, hernekadar bireylerin yaşam kalitesini artırsa da çeşitli zararlı alışkanlıkların gelişmesine sebep olarak psikolojik sorunlara zemin hazırlayabilmektedir (8). Özellikle internette çok fazla zaman geçiren bireylerde algılanan yaşam kalitesini düşüren nomofobi gibi teknolojiye bağlı semptomlar yaygın bir şekilde ortaya çıkabilmektedir. Literatürde bu durumun potansiyel olumsuz davranışlara yol açabildiği bildirilmektedir (9) (10).

COVID-19 pandemisinin gençler üzerindeki olumsuz etkilerinden bir diğeri ise sigaraya başlama ve/veya sigara kullanma alışkanlıkları üzerine olmuştur. Pandemi döneminde yapılan çalışmalarda pandemi sırasındaki sosyal izolasyonun psikolojik etkilerinin sadece sosyal medya bağımlılığını tetiklemediği aynı zamanda sigara kullanımında artışlara yol açtığı rapor edilmiştir (11). Stres sigara kullanımının başlaması ve devam etmesi için önemli bir risk faktörü olup sosyal izolasyon ve yaşam tarzı değişiklikleri, sigara kullanımını tetikleyebilir veya sigara kullananların sigara içme davranışlarını artırabilir (12). Bazı çalışmalarda pandeminin meydana getirdiği sosyal izolasyon ve insanlardan kaçınma gibi durumlar sonucunda, psikolojik çöküş yaşadıkları ve yalnızlık duygusu ile baş edebilmek için sigaraya başvurdukları ifade edilmektedir (13–15). Meksika gibi bazı gelişmekte olan ülkelerde ise pandemi sırasında sigarayı bırakmaya

çalışanların sayısında azalma olduğunu rapor etmişlerdir (16).

COVID-19 pandemisinin öğrencilerde sebep olduğu psikolojik değişimler ile ilgili olarak sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Salgınlar ve afetler sırasında yaşanan sorunların ortaya konması hem bu olaylar sırasında toplumun önemli bir kısmını oluşturan gençlerin sağlığının korunmasını hem de öğrencilerin ruh sağlığını destekleyecek stratejilerin uygulanmasında kolaylık sağlayacaktır. Bu araştırmanın birincil amacı, öğrencilerin COVID-19 pandemisi karşısında yaşadıkları anksiyete ile sigara ve sosyal medya kullanım alışkanlıkları arasındaki değişimi incelemektir. İkincil olarak ise araştırmada öğrencilerin genel anksiyete düzeyleri ile COVID-19 anksiyetesi arasındaki ilişki seviyesini incelemektir. Ayrıca sosyodemografik faktörlerin öğrencilerin genel ve COVID-19 anksiyeteleri, sigara ve sosyal medya kullanım alışkanlıkları üzerindeki etkileri de değerlendirmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ YÖNTEMLER

### Evren-Örneklem

Bu araştırma Ankara Medipol Üniversitesi Tıp, Diş ve Sağlık Bilimleri fakültelerinden olmak üzere 551 öğrenci üzerinde yapılmıştır. Araştırmanın evrenini Ankara Medipol Üniversitesi'nde Tıp, Diş Hekimliği ve Sağlık Bilimleri Fakülteleri'nde öğrenim görmekte olan 1200 birinci ve ikinci sınıf öğrencileri oluşturmaktadır. Anketin uygulandığı gün ve derste öğrencilerin okulda bulunmamasından dolayı evrenin tamamına ulaşılamamıştır.

### Etik Onay

Araştırmanın yapılabilmesi için Ankara Medipol Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan gerekli izinler alınmıştır (15.08.2022/karar: 151). Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmış ve çalışmaya katılan katılımcılardan "Bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

### Ölçümler

Araştırmada öğrencilerin sosyodemografik özelliklerine ek olarak genel anksiyete düzeylerini belirlemek için 'Beck Anksiyete Ölçeği', COVID-19 anksiyetesi için 'Koronavirüs Anksiyete Ölçeği', sigara kullanım alışkanlıklarını değerlendirmek için 'Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi' ve sosyal medya kullanım durumlarını değerlendirmek için 'sosyal medya bağımlılık ölçeği' kullanılmıştır.

### Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Aeron Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Anksiyete belirtilerinin sıklığını ve şiddetini ölçmektedir. 0'dan 3'e kadar puanlanan 4'lü likert tipi ("hiç" 0 puan, "hafif düzeyde" 1 puan, "orta düzeyde" 2 puan, "ciddi düzeyde" 3 puan) ölçek 21 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63 olup; 8-15 puan arası hafif, 16-25 puan arası orta ve 26-63 puan arası yüksek düzeyde anksiyete varlığını göstermektedir. Beck Anksiyete Ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

### Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ)

Lee (2020) tarafından geliştirilen Koronavirüs Anksiyete Ölçeği COVID-19 kriziyle ilişkili olası disfonksiyonel anksiyete vakalarını tanımlamayı amaçlamıştır, Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirliği Biçer ve

arkadaşları (2020) tarafından yapılmıştır (Biçer, 2020; Lee vd., 2020). Koronavirüsün yarattığı anksiyetinin ölçülmesinde 5 sorudan oluşan ölçekte 5'li Likert tipi bir ölçeklendirme kullanılarak 1-5 arası (1- Hiçbir zaman...5- Son 2 haftada neredeyse her gün) puanlanmıştır. Ölçekten 5-20 arası puan alınmaktadır. Ölçekten alınan en yüksek puan 20'dir. 9 ve üzeri puanlar anksiyete seviyesi yüksek olarak yorumlanabilir

#### Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)

Ölçek sigaraya olan fiziksel bağımlılığın derecesini saptamak amacıyla Fagerström (14) tarafından 1989 yılında geliştirilmiştir. Altı maddelik ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2004 yılında Uysal ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçeğin her bir maddesi 0, 1, 2, 3 olarak puanlanmakta ve ölçekten alınabilecek puan aralığı 0-10 arasında değişmektedir. Ölçekten alınan puanın artışı sigara bağımlılığının yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçekten alınan toplam puana göre sigara bağımlılığı çok hafif (0-2 puan), hafif (3-4 puan), orta (5 puan), yüksek (6-7 puan) ve çok yüksek (8-10 puan) olarak beş grupta derecelendirilmektedir (14, 15).

#### Sosyal Medya Bağımlılık Ölçeği

Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği'nden elde edilen puanlar bağımlılığın seviyesini belirlemek amacıyla kullanılması için aralık hesaplamaları yapılmış ve 5'li dereceleme ölçeğine uygun olarak aralık katsayıları hesaplanmıştır. SMBÖ'den alınabilecek en düşük puan 41, en yüksek puan ise 205'tir. En yüksek puanın en düşük puandan çıkartılması sonucunda elde edilen aralık uzunluğu, ölçme aracı 5'li derecelendirildiğinden dolayı 5'e bölünerek aralık katsayıları elde edilmiştir. Buna göre, 41-73 arası: "Bağımlılık yok", 74-106 arası: "Az bağımlı", 107-139 arası: "Orta bağımlı", 140-172 arası: "Yüksek bağımlı", 173-205 arası: "Çok yüksek bağımlı"

#### İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Normallik analizi (kolmogorov smirnov ve shapiro wilk) yapılmıştır. Veriler normal dağıldıkları için parametrik testler (2'li değişkenler için independent t testi, 3 ve daha fazla olan değişkenler için One way Anova testi) kullanılmıştır. Ölçekler arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile test edilmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  kabul edildi.

#### BULGULAR

Araştırmaya 300 kadın (%54,4), 251 erkek (%45,6) öğrenci dahil edilmiştir. Kadın ve erkek katılım oranı birbirine yakındır. Katılımcıların %46,6'sı tıp fakültesi öğrencisi iken %30,9'nun sağlık bilimleri öğrencisi oldukları tespit edilmiştir. COVID-19 sağlık sorunu ile ilişkili olarak çalışmaya sağlık branşlarında eğitim alan öğrenciler çalışmaya dahil edilmiştir. Öğrencilerin çoğunun ikamet ettikleri yere yakın bir üniversite tercih etmesinden ötürü %85,5'nin ailesinin yanında yaşadıkları görülmüştür. COVID-19'dan bağımsız olarak %28,7'lik bir oranla katılımcıların küçük bir kısmının şuan sigara kullandığı saptanmıştır. Öğrencilerin %72,4'ü sigaranın COVID-19 riskini arttırdığını ve %77,0'si sigaranın

COVID-19'dan ölüm riskini arttırdığını düşündüklerini bildirmişlerdir. COVID-19'un direkt akciğerler üzerindeki hasarından ve öğrencilerimizin sağlık branşlarıyla olan ilişkisinden dolayı böyle bir yüksek oranın çıkması beklenilir bir durumdur. Ayrıca günümüzde sosyal medyanın her alanda geniş bir yelpazede yer almasından ötürü öğrencilerimizin %76 'lık gibi büyük bir kısmının günde 4-6 saat sosyal medyada vakit geçirdikleri tespit edilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Katılımcıların genel özellikleri

		n	%
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	300	54,4
	Erkek	251	45,6
<b>Fakülte</b>	Tıp	257	46,6
	Diş	124	22,5
	Sağlık bilimleri fak	170	30,9
<b>İkamet yeri</b>	Öğrenci evi	35	6,5
	Yurt	39	7,1
	Aile yanı	477	85,5
<b>Pandemi öncesinde sigara kullanımı</b>	Evet	100	18,1
	Hayır	451	81,9
<b>Sigara kullanımı</b>	Evet	158	28,7
	Hayır	393	71,3
<b>Covid geçirme öyküsü</b>	Evet	254	46,1
	Hayır	297	53,9
<b>Sigara covid riskini attırır mı?</b>	Evet	399	72,4
	Hayır	152	27,6
<b>Sigara coviddan ölüm riskini attırır mı?</b>	Evet	424	77,0
	Hayır	127	23,0
<b>Sosyal medya günlük bağlanma süresi</b>	1-3 saat	62	11,3
	4-6 saat	419	76,0
	7 saat ve üzeri	70	12,7

Katılımcıların ölçeklerden aldıkları puanlar tablo 2'de verilmiştir. Tablo'ya göre katılımcıların BAÖ ortalama puanının 13,48 $\pm$ 8,86, KAÖ ortalama puanının 5,56 $\pm$ 1,10, FNBT ortalama puanının 3,26 $\pm$ 3,33 ve SMBÖ toplam ortalama puanının 88,75 $\pm$ 5,18 olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 2.** Katılımcıların ölçeklerden aldıkları puanlara ilişkin istatistikler puanların dağılımı

	N	Minimum	Maximum	Ortalama $\pm$ SS n
<b>BAÖ</b>	551	5,00	34,00	13,48 $\pm$ 8,86
<b>KAÖ</b>	551	1,00	9,00	5,56 $\pm$ 1,10
<b>FNBT</b>	158	,00	10,00	3,26 $\pm$ 3,33
<b>SMBÖ meşguliyet</b>	551	28,00	48,00	31,43 $\pm$ 2,09
<b>SMBÖ duygudurum</b>	551	10,00	20,00	12,24 $\pm$ 1,81
<b>SMBÖ çatışma</b>	551	31,00	69,00	35,59 $\pm$ 3,40
<b>SMBÖ tekrarlama</b>	551	6,00	18,00	9,47 $\pm$ 2,52
<b>SMBÖ toplam</b>	551	83,00	147,00	88,75 $\pm$ 5,18

SS: Standart sapma, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, FNBT: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi, KAÖ: Koronavirüs Anksiyete Ölçeği, SMBÖ: Sosyal Medya Bağımlılık Ölçeği

**Tablo 3.** Ölçeklerden elde edilen puanların sosyodemografik özelliklere göre değişimi Sosyodemografik değişkenler ile ölçekler arasındaki ilişki

Parametreler	BAÖ	FNBT	KAÖ	SMBÖ- Meşguliyet	SMBÖ duygudurum	SMBÖ tekrarlama	SMBÖ çatışma	SMBÖ toplam
Cinsiyet								
Erkek	8,03±3,87	4,83±3,83	5,52±1,01	30,07±2,19	11,93±2,00	11,27±1,77	37,04±3,36	90,33±5,40
Kadın	20,00±8,74	1,65±1,51	5,61±1,11	32,57±1,09	12,56±1,58	7,97±2,02	34,38±2,93	87,44±4,61
t/p	<b>21,33/&lt;0,001</b>	<b>6,82/&lt;0,001</b>	1,06/0,41	<b>3,72/&lt;0,001</b>	<b>17,26/&lt;0,001</b>	<b>20,09/&lt;0,001</b>	9,94/0,19	6,78/0,41
Fakülte								
Tıp (1)	12,60±8,97	2,34±3,56	5,57±1,05	31,26±1,92	12,23±1,78	9,68±2,43	34,48±2,06	87,66±3,68
Diş(2)	12,04±8,87	3,61±3,56	5,48±0,98	31,37±1,91	12,14±1,75	9,40±2,54	34,37±2,04	87,29±3,70
Sağlık(3)	15,86±8,24	4,32±2,59	5,61±1,25	31,75±2,41	12,34±1,89	9,21±2,55	38,16±4,31	91,48±6,80
t/p	<b>9,30/&lt;0,001</b> <b>(1-3,2-3)</b>	<b>6,63/&lt;0,001</b> <b>(1-3)</b>	0,49/0,61	2,99/0,05	0,43/0,64	1,82/0,16	<b>93,66/&lt;0,001</b> <b>(1-3)</b>	<b>38,76/&lt;0,001</b> <b>(1-3,2-3)</b>
İkamet								
Yurt	15,00±8,64	4,05±3,20	5,48±1,21	31,69±3,34	12,00±1,74	9,07±2,36	35,41±2,76	88,17±4,29
Öğrenci evi	17,17±8,60	4,71±3,19	6,28±0,62	31,25±2,40	12,42±2,52	9,71±2,19	36,74±2,63	90,14±4,82
Aile yanı	13,09±8,82	3,08±3,31	6,59±1,10	31,43±2,09	12,24±1,81	9,49±2,52	35,52±3,48	88,70±5,27
t/p	<b>4,11/0,012</b> <b>(2-3)</b>	1,37/0,25	1,35/0,24	0,41/0,65	0,54/0,58	0,65/0,36	2,15/0,11	1,51/0,22
Sigara kullanma								
Evet	14,48±8,64	-	6,88±1,43	31,39±2,52	12,27±1,87	9,71±2,53	36,20±4,24	89,58±6,73
Hayır	13,08±8,659	-	5,43±0,90	31,45±1,89	12,23±1,86	9,38±2,51	35,51±2,97	88,42±4,38
F/p	<b>3,90/0,04</b>		<b>20,80/&lt;0,001</b>	3,34/0,06	2,15/0,14	1,90/0,16	<b>7,40/0,001</b>	<b>5,00/0,02</b>
Covid geçirme								
Evet	18,94±9,58	-	6,48±1,11	30,36±2,35	11,55±1,84	9,69±2,12	<b>37,11±3,63</b>	<b>88,64±5,58</b>
Hayır	8,81±4,47	-	5,62±1,09	32,36±1,26	12,84±1,54	9,35±2,81	<b>34,29±2,65</b>	<b>88,84±4,38</b>
t/p	<b>16,34/&lt;0,001</b>		<b>1,78/0,05</b>	<b>12,67/&lt;0,001</b>	<b>8,91/&lt;0,001</b>	<b>1,24/0,001</b>	<b>10,62/&lt;0,001</b>	0,45/0,34
Sosyal medya bağlanma süresi								
1-3 saat	12,61±9,08	2,50±2,82	5,87±1,06	31,24±1,97	12,14±1,79	9,62±2,55	35,95±3,37	88,96±4,83
4-6 saat	12,99±8,66	3,11±3,52	6,53±1,11	31,42±2,00	12,25±1,82	9,45±2,32	34,84±2,76	88,00±4,96
7 fazla	17,17±9,10	4,42±2,43	5,56±1,10	31,72±2,68	12,27±1,82	9,27±2,45	39,80±2,56	93,07±4,68
f/p	<b>7,14/&lt;0,001</b> <b>(1-3)</b>	2,14/0,12	2,76/0,06	0,95/0,38	0,11/0,89	0,34/0,70	<b>83,17/&lt;0,001</b> <b>(1-2,3; 2-3)</b>	<b>31,84/&lt;0,001</b> <b>(1-2,3; 2-3)</b>

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, FNBT: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi, KAÖ: Koronavirüs Anksiyete Ölçeği, SMBÖ: Sosyal Medya Bağımlılık Ölçeği

Tablo 3'te Ölçeklerden elde edilen puanların sosyodemografik özelliklere göre değişimi sosyodemografik değişkenler ile ölçekler arasındaki ilişki verilmiştir. Tablo'ya göre cinsiyet, fakülte ve COVID-19 enfeksiyonu geçirme demografik özellikleri ile ölçeklerden alınan puanlar arasında anlamlılık olduğu görülmektedir. BAÖ'de kadınların ortalama puanları (20±8,7), erkeklerin ortalama puanlarından (8,03±3,87) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Kadınların erkeklerle göre daha irdeleyici bir yapıya sahip olması anksiyete durumunda artışa sebep olabilir. FNBT ile SMBÖ (tekrarlama) anket sonuçları erkeklerde sırasıyla 4,83±38 ve 11,27±1,77 olup kadınlardan yüksektir (p<0,001). Sigara kullanımını ve sosyal medya kullanımını sınırlama ve kontrol etme konusunda erkeklerin kadınlara göre iradelerinin daha düşük olduğu anlaşılmaktadır. SMBÖ meşguliyet ve duygudurum sonuçları ise kadınlarda 12,56±1,58 ve 11,27±1,77 ortalama puanları ile erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Kadınların erkeklerle kıyasla daha duygusal bir yapıya sahip olmasından ötürü sosyal medyanın kişinin zihnini, zamanını ne derece meşgul ettiğini sorgulayan SMBÖ meşguliyet ve duygusal değişime bağlı olarak genellikle olumsuz düşüncelerden bir kaçış olarak sosyal medyanın kullanım düzeyini belirlemeyi hedefleyen SMBÖ duygudurum ortalama puanları kadınlarda erkeklerle göre daha yüksek bulunmuştur. Sağlık bilimleri fakültesindeki öğrencilerin BAÖ (15,86±8,24), FNBT (4,32±2,59), SMBÖ çatışma (38,16±4,31) ve SMBÖ toplam (91,48±6,80) ortalama puanlarının daha yüksek olduğu belirlendi (p<0,001). Tıp ve diş hekimliği öğrencilerinin hekim olmanın ciddi sorumluluğun farkında olmasından ötürü hem bağımlılık ölçeklerinde hem de kişinin günlük yaşamında sosyal, mesleki ve ailesel yaşamı üzerinde sosyal medyanın etkisini sorgulayan SMBÖ çatışma puanında diğer fakültede yer alan öğrencilerin daha yüksek puan alması beklenilir bir sonuçtur. Sigara kullananların BAÖ (14,48±8,64), SMBÖ toplam (89,58±6,73) SMBÖ çatışma (36,20±4,24) ve KAÖ (6,88±1,43) ortalama puanlarının içmeyenlerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 7 saatten fazla sosyal medya kullananların BAÖ, SMBÖ çatışma ve SMBÖ toplam puanlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,001).

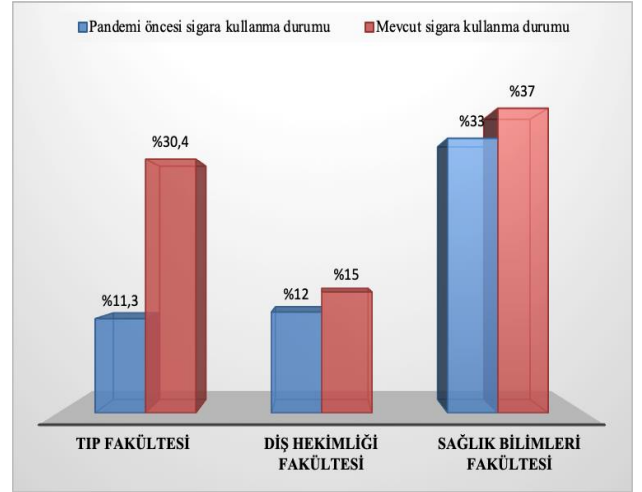
Sigaranın bağımlılık yaratan ciddi bir sorun olması, bağımlılık ölçeklerinde sigara içenlerdeki bu yüksek puanları açıklamaktadır. Stres ve anksiyete altında kişilerde daha fazla sigara kullanımı, strese bağlı yeme durumu, sosyal medya bağımlılığı gibi duygusal cevaplar göz önüne alındığında sigara içenlerde de anksiyete puanlarının yüksek çıkması bu duruma uygun niteliktedir. Çalışma kapsamında kullanılan ölçek ve testlerin birbirleri ile korelasyonları incelendiğinde SMBÖ puanı ile KAÖ puanı arasında pozitif yönlü zayıf (r=0,26, p<0,05), FNBT puanı ile BAÖ puanı arasında (r=0,87, p<0,001) pozitif yönlü yüksek, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

Pandemi öncesi ile şu an sigara kullanma arasındaki farka bakıldığında sadece Tıp fakültesi öğrencilerinde önemli oranda sigara kullanmanın arttığı tespit edilmiştir (p<0,05) (Şekil 1 ve Şekil 2), (Tablo 5, Tablo 6).

**Tablo 4.** Ölçek puanları arasındaki ilişki Ölçek puanları arasındaki korelasyon

		BAÖ	KAÖ	FNBT	SMBÖ_toplam
KAÖ	r	-0,023	1		
	p	0,587			
FNBT	r	0,879**	-0,013	1	
	p	<0,001	0,872		
SMBÖ_toplam	r	0,027	0,263**	-0,042	1
	p	0,527	<0,001	0,597	

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, FNBT: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi, KAÖ: Koronavirüs Anksiyete Ölçeği, SMBÖ: Sosyal Medya Bağımlılık Ölçeği



**Şekil-1.** Pandemi öncesi ve şu anki durumda eğitim görülen fakülte ile sigara kullanma durumu arasındaki değişim "Farklı fakültelerde öğrenim gören ve sigara kullanan öğrenci oranının pandemi öncesi ve günümüzdeki süreçte değişimi"

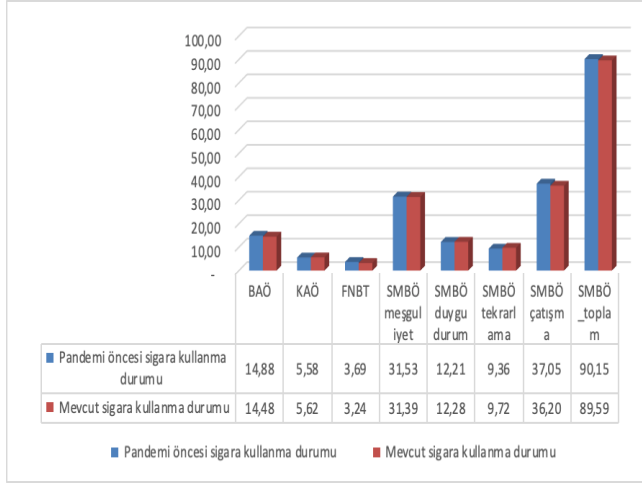
**Tablo 5.** Pandemi öncesi ve günümüzdeki süreçte, sigara kullanımında öğrenci sayısındaki değişimi

	Pandemi Öncesi % (n)	Günümüz % (n)
Tıp Fakültesi	11,3 (29)	30,4 (70,8)
Diş Hekimliği Fakültesi	12,1 (15)	15 (19)
Sağlık Bilimleri Fakültesi	33 (56)	37 (62)

**Tablo 6.** Ölçeklerden elde edilen ortalama puanların pandemi öncesi ve günümüzdeki dönemde değişimi

	BAÖ	KAÖ	FNBT	SMBÖ- Meşguliyet	SMBÖ- Duygudurum	SMBÖ- Tekrarlama	SMBÖ- Çatışma	SMBÖ- Toplam
Pandemi Öncesi	14,88±0,32	5,58±0,33	3,69±,56	31,53±3,78	12,21±1,90	9,36±2,54	37,05±4,32	90,15±7,45
Mevcut durum	14,48±0,24	5,62±0,26	3,24±,32	31,39±3,99	12,28±1,43	9,72±1,89	36,20±5,78	89,59±6,78

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, KAÖ: Koronavirüs Anksiyete Ölçeği, FNBT: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi, SMBÖ: Sosyal Medya Bağımlılık Ölçeği



**Şekil 2.** Pandemi öncesi ve mevcut sigara kullanma durumu ile ölçekler arasındaki ilişki Pandemi öncesi ve mevcut sigara kullanma durumunun ölçeklere göre dağılımı

## TARTIŞMA

COVID-19'un etkisini azaltmaya başlaması ile birlikte araştırmacılar, pandeminin halk sağlığı üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerini incelemeye yönelmiş, özellikle gençlerin bu süreçte çok ciddi psikolojik sorunlar ile yüz yüze geldiklerinden dolayı derin endişe duyduklarını rapor etmişlerdir (17–19) Bu araştırmada, öğrencilerin hafif düzeyde anksiyete yaşadıkları, koronavirüs anksiyetelerinin olmadığı yada önemsiz derecede olduğu, nikotin bağımlılıklarının hafif düzeyde ve sosyal medya bağımlılıklarının ise düşük seviyede (az bağımlı) olduğu tespit edildi.

Sosyodemografik faktör sonuçlarına bakıldığında, araştırmamızda kadınların erkeklerden daha fazla kaygı yaşadıkları, erkeklerin ise nikotin ve sosyal medya alışkanlıklarının kadınlardan daha fazla olduğu, sağlık bilimleri öğrencilerinin anksiyetelerinin daha yüksek ve sigara kullanan öğrencilerde hem anksiyete hem koronavirüs anksiyetesi hem de sosyal medya bağımlılığının daha fazla olduğu belirlendi. Literatürde gençlerin çoğunluğunun 1-3 saat arasında sosyal medyada vakit geçirdikleri, erkeklerin kadınlardan daha fazla sosyal medya bağımlısı oldukları ve ailesinin yanında yaşayan gençler ile sigara kullananlarda sosyal medya bağımlılığının ya da uzun süreli sosyal medya kullanımının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (20,21). Akundi ve ark. (22), Sosyal siteleri gün içinde sık kullanan öğrencilerin daha fazla anksiyete yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Biz araştırmamızda da benzer sonuçlara

ulaştık. Ancak biz, gençlerin %76'nın günde 4-6 saat sosyal medya kullandıklarını ve SMBÖ çatışma puanlarının 1-3 saat kullananlardan daha fazla olduğunu tespit ettik. Ayrı ve ark. (11), erkeklerde nikotin bağımlılığı olasılığı kadınlara göre daha yüksek ancak kadınların da daha fazla kaygı yaşadıklarını bildirmişlerdir. Yakar ve ark. (24), COVID-19 pandemisi sırasında kadın tıp öğrencilerinin erkeklere göre daha fazla kaygı yaşadıklarını ancak erkeklerdeki sigara kullanımının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Wu et al. (25), ayrıca Çinli kadın üniversite öğrencilerinin COVID-19 pandemisi sırasında erkeklerden daha fazla kaygı yaşadıklarını rapor etmişlerdir. Kadınlar ve erkekler arasındaki genetik duyarlılık, hormon ve kortizol

seviyeleri gibi fizyolojik farklılıklar nedeniyle kadınlar erkekler için daha duygusaldır (14). Bu farklılıklar nedeniyle, kadınlar erkekler için strese ve acıya karşı daha savunmasız olduklarından daha fazla üzüntü ve kaygı yaşayabilirler. Erkeklerinde de yaşadıkları sıkıntıları sigara veya sosyal medyada vakit geçirerek atmaya çalıştıklarını düşünmekteyiz. Ayrıca literatürde ailelerinin yanında kalan öğrencilerin pandemiden daha az etkilendikleri ifade edilmektedir (26–28). Bizim araştırmamızda da yurttan kalan öğrencilerin aile evinde yaşayanlara göre daha fazla anksiyete yaşadıkları ortaya çıktı. Yurttan kalan öğrencilerin pandemi şartlarına ek olarak ailelerinden uzak olmaları daha fazla anksiyete yaşamalarına sebep olabilir.

Pandemi, endişeler, depresyon ve ikincil travma gibi zihinsel sağlık üzerindeki zararlar da dahil olmak üzere virüsün belirli görünmez zararlarını belirlemek için hayatlarımıza büyük zorluklar getirdi. Yapılan çalışmalarda salgın ve sağlık krizinden sonra depresyon, anksiyete belirtilerinde önemli oranda artış olduğu, ikincil travma gibi gizli hasarları ortaya çıktığı ve toplumlarda ki depresyon-anksiyete oranında %10-25 arasında artış olduğu rapor edilmiştir (27,29). Bizim araştırmamızda öğrencilerin koronavirüs anksiyetesinin önemli derecede olmadığı ancak genel anksiyetelerinin hafif düzeyde olduğu belirlendi. Çalışmamızın örneklemini oluşturan öğrencilerin 2022-2023 eğitim-öğretim yılında eğitim aldıkları göz önüne alındığında, COVID-19'un 2020 yılında başlamasından yana geçen süre ile öğrencilerin bu yeni yaşam koşullarını benimsemesinden kaynaklı anksiyete düzeylerinin düşük olduğunu düşünmekteyiz. COVID-19 pandemisi nedeniyle Hindistan'da evde kalan üniversite düzeyindeki öğrencilerin ruh sağlığı durumunun değerlendirildiği Majumdar ve ark., öğrencilerin %4.32'si hafif, %72.7'sinin orta seviyede anksiyete yaşadıklarını ve bu öğrencilerin pandemi döneminde sosyal medyayı kullanımını ile sigara içme alışkanlığını artırdığını ve bu durumun öğrencilerin ruh sağlığı dengesizliklerini

artırdığını bildirmişlerdir (27). Ayran ve ark., pandemi döneminde üniversite öğrencilerinde %51, Rahmanov ve ark., %72, Zhao ve ark. ise %24 kaygı oranı bildirmişlerdir (11,30,31). Araştırma grubundaki gençlerde sosyal medya kullanımının bu kadar yüksek olmasının pandemi döneminin vermiş olduğu alışkanlıklardan kaynaklandığını, pandemi dönemindeki zorunlu sosyal izolasyonun gençlerde alışkanlık haline geldiğini düşünmekteyiz.

COVID-19 ile ilgili duygusal tweet'ler ve sosyal medya haberleri "duygusal durumların başkalarına aktarılması ve aynı duyguları paylaşımlarla aynı duyguları yaşamalarına yol açması" olarak tanımlanan bulaşıcı paradigmaya dayalı olarak kaygı ve depresyon duygularını artırabilir (32). Ancak konu ile ilgili yapılan çalışmalarda sosyal medya kullanmanın bireyleri kısmen yalnızlıktan kurtararak depresyone girmelerini engellediği bildirilmektedir (4,33). Cauberghe ve ark., (34) gençlerin pandemi ile aktif olarak yüzleşmek için sosyal medyayı ve sigara kullanma eğilimine gittikleri, bu durumun onların sıkıntı ve endişe duygularını bir dereceye kadar rahatlatıp mutluluk duygularını artırdığını ifade etmektedirler. Fakat sosyal medya kullanımının gençlerde hızla bağımlılığa dönüştüğü ve hem olumsuz davranışlar sergilemeye başladıkları hem de akademik başarılarının düştüğü çok sayıdaki çalışmada rapor edilmiştir (24,29,35,36). Bizde pandemi ile birlikte gençlerde sosyal medya kullanım alışkanlıklarının bağımlılığa dönüşme için bir zemin oluşturduğunu düşünmekteyiz.

COVID-19'un ortaya çıkışı gençlerin yalnızlık, ölüm ve hastalık gibi birçok duyguyu yoğun bir şekilde yaşamalarına ve bu durumdan kaçmak için ise aşırı sosyal medya ve sigara kullanımı gibi durumların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ancak COVID-19 ve sigara arasındaki fizyolojik ilişkiden dolayı sigara kullanımının pandemiden nasıl etkilendiği ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Konu ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda sigara kullanımında artış olduğu bildirilmiş iken Al Ghadban ve ark. (37), katılımcıların %3'ünde sigara içmede azalma olduğunu, bir başka bir çalışmada ise katılımcıların dörtte birinin sigara kullanımını azalttığı daha da önemli olarak üçte birinden fazlasının bırakmaya motive oldukları ifade edilmiştir. Üniversite öğrencilerinin sigara bağımlılıklarının araştırıldığı çalışmalarda öğrencilerin %50-75 oranında nikotin bağımlısı oldukları ve bu oranın erkeklerde daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (3,22,31,38). COVID-19 Sırasında Depresyon, Anksiyete ve Stres: Avustralyalı Yetişkinlerde Fiziksel Aktivite, Uyku, Tütün ve Alkol Kullanımındaki Değişiklikleri araştıran Stanton ve ark. (36), Katılımcıların neredeyse %93'ünün COVID-19 pandemisinin başlangıcından bu yana sigara içme durumunda herhangi bir değişiklik veya olumlu bir değişiklik (düşüş) olmadığını bildirmişlerdir. Bizim araştırmamızda da pandemi öncesi ile günümüz kıyaslamasında gençlerin sigara alışkanlıklarında önemli bir değişiklik olmadığı sadece Tıp fakültesi öğrencilerinde sigara kullanımlarında artış olduğu belirlendi.

Bu araştırma, küresel bir sağlık krizi görünümünde gençlerin olumsuz alışkanlıklara yönelimlerinin ortaya çıktığını ve anksiyete yaşama ihtimallerinin artabileceğini ortaya koymuştur. Bir pandemi veya salgın durumunda toplumsal olarak standart bir önlem almak zordur. Sıradan

yöntemlerle başa çıkmak, yeni stres faktörleriyle başa çıkmaya yardımcı olabilirken, bazı insanlar katı bir dayanıklılık duygusunu güçlendirmeye çalışabilir.

Sosyal medya bağımlılığı ile koronavirüs anksiyetesi arasında pozitif aynı şekilde nikotin bağımlılığı ile anksiyete arasında da yine pozitif ilişki vardı. Bulgularımız üniversite öğrencilerindeki anksiyete, sigara ve sosyal medya kullanma alışkanlıklarının cinsiyete, eğitim görülen bölüme, ikamet ettiği yere, sigara kullanma durumuna ve sosyal medya kullanma süresine göre değiştiğini ortaya koymuştur. Afet sonrası önceki araştırmalardan alınan dersler, pandeminin daha kötü ruh sağlığı etkilerini azaltmak için sigara ve sosyal medya bağımlılığı gibi durumlara karşı erken müdahalenin göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

## TEŞEKKÜR

Ankara Medipol Üniversitesi Üniversitesi öğrencilerine katkılarından ötürü teşekkür ederiz.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: F.K.; Tasarım: B.T.D; Veri Toplama ve/veya İşleme: H.M.A., B.T.D.; Analiz ve/veya Yorum: F.K., B.T.D., H.M.A. ; Literatür Taraması: F.K., B.T.D.; Makale Yazımı: F.K., B.T.D., H.M.A.; Eleştirel İnceleme: B.T.D, F.K.

## KAYNAKLAR



1. Patterson ZR, Gabrys RL, Prowse RK, Abizaid AB, Hellems KGC, McQuaid RJ. The Influence of COVID-19 on Stress, Substance Use, and Mental Health Among Postsecondary Students. *Emerging Adulthood*. 2021; 9(5): 516-30.
2. Chen W, Liang Y, Yin X, Zhou X, Gao R. The Factor Structure and Rasch Analysis of the Fear of COVID-19 Scale (FCV-19S) Among Chinese Students. *Front Psychol*. 2021;12.
3. Chinwong D, Mookmanee N, Chongpornchai J, Chinwong S. A Comparison of Gender Differences in Smoking Behaviors, Intention to Quit, and Nicotine Dependence among Thai University Students. *J Addict*. 2018; 24: 1-8.
4. Miri SM, Roozbeh F, Omranirad A, Alavian SM. Panic of buying toilet papers: A historical memory or a horrible truth? systematic review of gastrointestinal manifestations of COVID-19. Vol. 20, *Hepatitis Monthly*. Kowsar Medical Institute; 2020.
5. Al-Tammemi AB, Akour A, Alfalah L. Is it just about physical health? an online cross-sectional study exploring the psychological distress among university students in Jordan in the midst of COVID-19 pandemic. *Front Psychol*. 2020; 11: 562213.
6. Guessoum SB, Lachal J, Radjack R, Carretier E, Minassian S, Benoit L, et al. Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. *Psychiatry Res*. 2020; 291: 113264.
7. Capasso A, Jones AM, Ali SH, Foreman J, Tozan Y, DiClemente RJ. Increased alcohol use during the COVID-19 pandemic: The effect of mental health and age in a cross-sectional sample of social media users in the U.S. *Prev Med (Baltim)*. 2021; 145: 106422.



8. Matar Boumosleh J, Jaalouk D. Depression, anxiety, and smartphone addiction in university students- A cross sectional study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182239.
9. Islam MS, Sujan MSH, Tasnim R, Ferdous MZ, Masud JHB, Kundu S, et al. Problematic internet use among young and adult population in Bangladesh: Correlates with lifestyle and online activities during the COVID-19 pandemic. *Addictive Behaviors Reports*. 2020; 12: 100311.
10. Majumdar P, Biswas A, Sahu S. COVID-19 pandemic and lockdown: cause of sleep disruption, depression, somatic pain, and increased screen exposure of office workers and students of India. *Chronobiol Int*. 2020; 37(8): 1191-200.
11. Ayran G, Köse S, Küçüköğlü S, Aytekin Özdemir A. The effect of anxiety on nicotine dependence among university students during the COVID-19 pandemic. *Perspect Psychiatr Care*. 2022; 58(1): 114-23.
12. Stanton R, To QG, Khalesi S, Williams SL, Alley SJ, Thwaite TL, et al. Depression, anxiety and stress during COVID-19: Associations with changes in physical activity, sleep, tobacco and alcohol use in Australian adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(11): 1-13.
13. Nekliudov NA, Blyuss O, Cheung KY, Petrou L, Genuneit J, Sushentsev N, et al. Excessive media consumption about COVID-19 is associated with increased state anxiety: Outcomes of a large online survey in Russia. *J Med Internet Res*. 2020; 1: 22(9).
14. Evren C, Evren B, Dalbudak E, Topcu M, Kutlu N. Measuring anxiety related to COVID-19: A Turkish validation study of the Coronavirus Anxiety Scale. *Death Stud*. 2022; 46(5): 1052-8.
15. Kontos EZ, Emmons KM, Puleo E, Viswanath K. Communication inequalities and public health implications of adult social networking site use in the United States. *J Health Commun*. 2010; 15(SUPPL. 3): 216-35.
16. Tarı Selçuk K. , Avcı D. , Mercan Y. Smoking Addiction among University Students and the Willingness and Self- Efficacy to Quit Smoking. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2018; 8(1): 36-43.
17. Al Ghadban Y, Zgheib N, Romani M, Akl IB, Nasr R. Impact of the COVID-19 pandemic on smoking behavior and beliefs among the American University of Beirut community. *Tob Prev Cessat*. 2022; 8: 02.
18. Islam MS, Sujan MSH, Tasnim R, Mohona RA, Ferdous MZ, Kamruzzaman SK, et al. Problematic smartphone and social media use among bangladeshi college and university students amid COVID-19: The Role of Psychological Well-Being and Pandemic Related Factors. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 647386
19. Saadeh H, Saadeh M, Almobaideen W, al Refaei A, Shewaikani N, al Fayez RQ, et al. Effect of COVID-19 quarantine on the sleep quality and the depressive symptom levels of university students in Jordan during the spring of 2020. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 605676.
20. Roberts JA, Yaya LHP, Manolis C. The invisible addiction: Cell-phone activities and addiction among male and female college students. *J Behav Addict*. 2014; 3(4): 254-65.
21. Aljomaa SS, Mohammad MF, Albursan IS, Bakhiet SF, Abduljabbar AS. Smartphone addiction among university students in the light of some variables. *Comput Human Behav*. 2016; 61(5): 155-64.
22. Akundi A, Tseng B, Jiamin W, Smith E, Subbalakshmi M, Francisco A. Text mining to understand the influence of social media applications on smartphone supply chain. *Procedia Computer Science*. 2018; 4(9): 87-94.
23. Aoike M, Mori Y, Aoyama Y, Tanaka M, Kozai H, Shigeno Y, et al. Nicotine dependence among college students uninterested in smoking cessation during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(6): 5135.
24. Yakar B, Öztürk Kaygusuz T, Pirinççi E, Önalın E, Ertekin YH. Tıp fakültesi öğrencilerinin Türkiye'deki mevcut COVID-19 salgını hakkında bilgi, tutum ve kaygıları. *Family Practice And Palliative Care*. 2020; 22: 36-44.
25. Wu JH, Du JK, Lee CY, Lee HE, Tsai TC. Effects of anxiety on dental students' noncognitive performance in their first objective structured clinical examination. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2020; 36(10): 850-6.
26. Jenaro, CF, Noelia V, Gonzalez-Gil M, Francisca C, Cristina. F. Problematic Internet and cell-phone use: Psychological, behavioral, and health correlates. *Addict Res Theory*. 2009; 15: 309-320.
27. Majumdar P, Biswas A, Sahu S. COVID-19 pandemic and lockdown: cause of sleep disruption, depression, somatic pain, and increased screen exposure of office workers and students of India. *Chronobiol Int*. 2020; 1191-200.
28. Ustun G. Determining depression and related factors in a society affected by COVID-19 pandemic. *International Journal of Social Psychiatry*. 2021; 67(1): 54-63.
29. Abbas J, Wang D, Su Z, Ziapour A. The role of social media in the advent of covid-19 pandemic: Crisis management, mental health challenges and implications. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021; 14: 1917-32.
30. Rakhmanov O, Dane S, Knowledge and anxiety levels of african university students against COVID-19 during the pandemic outbreak by an online survey, *J Res Med Dent Sci*, 2020; 8(3): 53-6.
31. Zhou SJ, Zhang LG, Wang LL. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020; 29(6): 749-58.
32. Throuvala MA, Griffiths MD, Rennoldson M, Kuss DJ. Motivational processes and dysfunctional mechanisms of social media use among adolescents: A qualitative focus group study. *Comput Human Behav*. 2019; 93(1): 164-75.
33. Chao M, Xue D, Liu T, Yang H, Hall BJ. Media use and acute psychological outcomes during COVID-19 outbreak in China. *J Anxiety Disord*. 2020; 74: 102248.

34. Cauberghe V, van Wesenbeeck I, de Jans S, Hudders L, Ponnet K. How adolescents use social media to cope with feelings of loneliness and anxiety during COVID-19 lockdown. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2021; 24(4): 250-7.
35. Akdeniz G, Kavakci M, Gozugok M, Yalcinkaya S, Kucukay A, Sahutogullari B. A survey of attitudes, anxiety status, and protective behaviors of the university students during the COVID-19 outbreak in Turkey. *Front. Psychiatry.* 2020; 11: 695.
36. Stanton R, To QG, Khalesi S, Williams SL, Alley SJ, Thwaite TL, et al. Depression, anxiety and stress during COVID-19: Associations with changes in physical activity, sleep, tobacco and alcohol use in Australian adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(11): 1-13.
37. Al Ghadban Y, Zgheib N, Romani M, Akl IB, Nasr R. Impact of the COVID-19 pandemic on smoking behavior and beliefs among the American University of Beirut community. *Tob Prev Cessat.* 2022; 8: 02.
38. Provenzano S, Santangelo OE, Grigis D, Giordano D, Firenze A. Smoking behaviour among nursing students: Attitudes toward smoking cessation. *J Prev Med Hyg.* 2019; 60(3): E203-10.

## Sociodemographic and Clinical Characteristics of Children and Adolescents Applying to the Child Psychiatry Outpatient Clinic in Düzce

Büşra ÖZ <sup>1</sup>, Asil Can KIVRAK <sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** In our study, it was aimed to examine the sociodemographic characteristics, symptoms, psychiatric disorders of children and adolescents who applied for the first time to a university hospital child and adolescent psychiatry outpatient clinic.

**Material and Methods:** The files of 724 children and adolescents who applied to our outpatient clinic were reviewed retrospectively. 211 patients evaluated for the first time in our outpatient clinic were included in the study. Sociodemographic characteristics, first admission complaints, psychiatric diagnoses and treatments of the patients were evaluated.

**Results:** The mean age of the patients included in the study were 9.90±4.07 years. It was determined that 117 (55.5%) of the patients had a previous psychiatric diagnosis. The most common complaints at presentation were attention deficit/hyperactivity (45%), irritability (20.4%), and fear-anxiety (15.2%). It was determined that 191 (90.5%) of the patients had at least one psychiatric disorders and 49 (23.2%) had at least two psychiatric disorders. The most common psychiatric disorders were ADHD (54.9%), AD (20.4%), BD (10.4%) and MDD (8.3%). It was determined that 46% of the patients received psychiatric treatment, and methylphenidate (62.9%) was the most common use.

**Conclusion:** In our study, the most common complaint of the patients was attention deficit/hyperactivity, and the most common diagnosis was ADHD. Our results are similar to other studies. The presence of comorbidity increases the severity of the disorders and causes serious deterioration in psychosocial functionality. Diagnoses between genders and comorbidities should be carefully evaluated in patients applying to child and adolescent psychiatry.

**Keywords:** Child and adolescent psychiatry; diagnoses; sociodemographic characteristics; symptoms.

## Düzce İli'nde Çocuk ve Ergen Psikiyatri Polikliniğine Başvuran Çocuk ve Ergenlerin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda, bir üniversite hastanesi çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine ilk kez başvuran çocuk ve ergenlerin semptomları, psikiyatrik tanıları ve sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Polikliniğimize başvuran 724 çocuk ve ergenin dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Polikliniğimizde ilk kez değerlendirilen 211 hasta çalışmaya alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, ilk geliş şikayetleri, psikiyatrik tanıları ve tedavileri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 9,90±4,07 yıl idi. En sık başvuru şikayetleri dikkat eksikliği/hiperaktivite (%45), sinirlilik (%20,4) ve korku-kaygı (%15,2) olarak bulundu. Olguların 191 (%90,5)'nde en az bir psikiyatrik tanı, 49 (%23,2)'unda en az iki psikiyatrik tanı olduğu saptanmıştır. En sık görülen psikiyatrik bozukluklar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (%54,9), anksiyete bozukluğu (%20,4), davranış bozuklukları (%10,4) ve majör depresif bozukluk (%8,3) idi. Olguların %46'sının psikiyatrik tedavi aldığı, en sık metilfenidat (%62,9) kullanımı olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda hastaların en sık başvuru şikayeti dikkat eksikliği/hiperaktivite, en sık aldığı tanı DEHB bulunmuştur. Sonuçlarımız yapılan diğer çalışmalarla benzer niteliktedir. Eşit varlığı hastalığın şiddetini artırmakta ve psikososyal işlevsellikte ciddi bozulmalara sebep olmaktadır.

1 Duzce University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Diseases, Duzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Busra OZ, e-mail: drozbusra@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 02.11.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 23.03.2023

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk ve ergen psikiyatrisi; sosyodemografik özellikler; semptomlar; tanılar.

## INTRODUCTION

Epidemiological studies investigating the prevalence of childhood psychiatric disorders in the world have shown that psychiatric disorders are seen in approximately 13% of children and adolescents (1). Psychiatric disorders can significantly impair the familial, social and academic functionality of individuals. Loss of functionality due to psychiatric disorders can adversely affect the adulthood of children and adolescents (2). The first symptoms of many psychiatric disorders begin in childhood or adolescence, and delayed diagnosis, follow-up and treatment of these disorders has been associated with poor prognosis. Therefore, it is important to make psychiatric evaluations in childhood and adolescence and to regulate treatments (3,4). However, in our country, it is observed that there is not enough interest in child and adolescent psychiatry, families are reluctant to take their children to child and adolescent psychiatry outpatient clinics, or they refer to child and adolescent psychiatry outpatient clinics long after the symptoms develop (5). On the other hand, timely and appropriate evaluation of psychopathologies detected in this period and arranging treatments will prevent future problems (6).

The conditions that cause psychiatric disorders in children and adolescents, clinical symptoms and the way they apply to the outpatient clinic differ both between countries and within countries themselves. Regional, religious, cultural and language-related differences can be effective in the evaluation and treatment processes of accompanying problems (7).

Psychiatric disorders observed in children and adolescents aged 1-17 years may differ between cultures. Studies that determine the environmental factors that may affect the development of psychiatric disorders in children and adolescents and investigate the prevalence and distribution of psychiatric disorders will contribute to the identification of areas that require treatment and to take necessary preventive measures (8).

In our study, it was aimed to investigate the sociodemographic characteristics, presentation complaints, psychiatric disorders and treatment distributions of the patients aged 1-17 years who applied to the Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic of Düzce University Faculty of Medicine. Our study is the first to retrospectively examine the sociodemographic characteristics of the cases who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic in Düzce.

## MATERIAL AND METHODS

In our study, the files of 724 children and adolescents aged 1-17 who applied to Düzce University Faculty of Medicine Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic between November and December 2021 were evaluated retrospectively. Among the scanned cases, 211 patients who applied to our clinic for the first time were included in the study. Sociodemographic characteristics of the patients, family characteristics, admission complaints, psychiatric diagnoses and treatments obtained as a result of the evaluation according to DSM-5 diagnostic criteria were evaluated. This study was approved by Düzce

University Faculty of Medicine Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (dated 18.10.2021 and protocol number 2021/215).

## Statistical Analysis

Descriptive statistics are given as mean±standard deviation, minimum-maximum for numerical variables, and numbers and percentages for categorical variables. Categorical variables were analyzed with Pearson chi-square, Fisher's exact or Fisher-Freeman-Halton tests, depending on the expected value rule. Statistical analyzes were made with the SPSS v.22 package program and the significance level was taken into account as 0.05.

## RESULTS

In this study, the files of 211 patients who applied to our clinic for the first time were reviewed retrospectively. The mean age of the subjects participating in the study was 9.90±4.07 years. The number of girls participating in the study was 88 (41.7%) and the number of boys was 123 (58.3%) (Table 1).

The mean age of the mothers of the patients was 38.17±6.51 years, and the mean age of the fathers was 41.74±6.88 years. While 28 (13.3%) of the mothers and 34 (16.4%) of the fathers were university or college graduates, 79 (37.4%) of the mothers and 61 (29.5%) of the fathers were primary school graduates. It was determined that 39 (18.5%) of the patients were an only child in the family. There were a family history of psychiatric illness in 89 (42.2%) of the patients. It was determined that 30 (14.2%) of the patients had other known chronic diseases, and they were diagnosed with epilepsy most frequently (23.3%). The results are shown in Table 1 in detail.

It was found that 117 (55.5%) of the patients evaluated had previously applied to a child and adolescents psychiatry outpatient clinic. The most common complaints in the patients included in the study were attention deficit/hyperactivity (45%), irritability (20.4%), fear-anxiety (15.2%), and speech delay (5.7%). As a result of the psychiatric examination, it was determined that 191 (90.5%) of the patients had a psychiatric disorder. It was determined that 49 (23.2%) of the patients had at least two psychiatric diagnoses. The most common psychiatric disorders were attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) (54.9%), anxiety disorders (AD) (20.4%), behavioral disorders (BD) (10.4%), and major depressive disorder (MDD) (8.3%). It was found that 112 (53.1%) of the patients received psychiatric pharmacotherapy. The most commonly used psychiatric drugs were found to be methylphenidate (61.6%), antipsychotic (18.7%) and selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) (19.6%). The results are shown in Table 2 in detail.

The distribution of the patients' complaints and psychiatric diagnoses by gender is shown in Table 3. When the complaints were evaluated, it was found that the complaints of irritability (26.1%) and fear-anxiety (19.3%) were higher in girls, while the complaints of attention deficit/hyperactivity (35.2%) and speech delay (7.3%) were found to be higher in boys. No statistically significant difference was found between girls and boys when their complaints were evaluated.

**Table 1.** Sociodemographic characteristics of patients and their families

Features	(n=211)	%
Age (years), mean±SD [min-max]	9.90±4.07 [1-17]	-
Sex		
Girls	88	41.7
Boys	123	58.3
Place of residence		
Village	13	6.2
District	97	46.0
Province	101	47.9
School status		
No	18	8.5
Preschool	15	7.1
Primary school	79	37.4
Secondary school	54	25.6
High school	45	21.3
Father's age (years), mean±SD [min-max]	41.74±6.88 [27-65]	-
Farther's education (n=207)		
Illiterate	1	0.5
Primary school	61	29.5
Secondary school	35	16.9
High school	76	36.7
University	34	16.4
Mother's age (years), mean±SD [min-max]	38.17±6.51 [23-55]	-
Mother's education		
Illiterate	3	1.4
Literate	1	0.5
Primary school	79	37.4
Secondary school	34	16.1
High school	66	31.3
University	28	13.3
Presence of Parental Kinship		
Yes	25	11.8
No	186	88.2
Cohabitation of parents,		
Together	172	81.5
Married but living separately	8	3.8
Mother/Father died	6	2.8
Divorced	25	11.8
Number of siblings		
Only child	39	18.5
2 children	92	43.6
3 children and more	80	37.9
Family type		
Core	170	80.6
Large	41	19.4
Birth Complication		
Yes	29	13.7
No	182	86.3
Smoking during pregnancy		
Yes	38	18.0
No	173	82.0
Parental psychopathology		
Yes	89	42.2
No	122	57.8
Presence of other known chronic disease		
Yes	30	14.2
No	181	85.8
Diagnosis of chronic disease		
Epilepsy	7	23.3
Cerebral palsy	3	10.0
Diabetes mellitus	3	10.0
Other	17	56.7

SD: standard deviation

**Table 2.** Patients' complaints at admission, psychiatric diagnoses and treatments

Features	n	%
Previous Child Psychiatry Application History		
Yes	117	55.5
No	94	44.5
Application complaint		
Irritability	43	20.4
Attention defisit/hyperactivity	95	45.0
Fear-anxiety	32	15.2
Speech delay	12	5.7
Other	29	13.7
Psychiatric diagnosis status		
Yes	191	90.5
No	20	9.5
Psychiatric disorders (n=191)		
ADHD	105	54.9
ASD	9	4.7
ODD	2	1.0
BD	20	10.4
Speech Disorders	7	3.6
AD	39	20.4
PTSD	3	1.5
OCD	3	1.5
Social phobia	2	1.0
MDD	16	8.3
Tic disorders	5	2.6
Enuresis	1	0.5
SLD	10	5.2
ID	8	4.1
Others	10	5.2
Status of psychiatric comorbidity		
Yes	49	23.2
No	162	76.8
Treatment method		
Follow-up	84	39.8
CBT	15	7.1
Pharmacotherapy	97	46.0
CBT+pharmacotherapy	15	7.1
Type of treatment used (n=112)		
Methylphenidate	69	61.6
antipsychotic	21	18.7
Atomoxetine	3	2.6
SSRI	22	19.6
Other	3	2.6

ADHD: attention deficit and hyperactivity disorder, AD: anxiety disorders, BD: behavioral disorders, MDD: major depressive disorder, ODD: oppositional defiant disorder, PTSD: post traumatic stress disorders, OCD: obsessive compulsive disorder, SLD: specific learning disorders, ID: Intellectuel disability, CBT: Cognitive Behavioral Therapy, SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

**Table 3.** Distribution of patients' complaints and psychiatric diagnoses according to gender

	Girls (n=88)	Boys (n=123)	P value
Application complaint (%)			
Irritability	23 (26.1)	20 (16.3)	0.054
Attention defisit/hyperactivity	31 (35.2)	64 (52.0)	
Fear-anxiety	17 (19.3)	15 (12.2)	
Speech delay	3 (3.4)	9 (7.3)	
Other	14 (15.9)	15 (12.2)	
Psychiatric diagnosis status (%)			
Yes	79 (89.8)	112 (91.1)	0.754
No	10 (10.2)	11 (8.9)	
Psychiatric disorders, (n=79 vs 112) (%)			
ADHD	33 (41.7)	<b>72 (64.2)</b>	<0.001
ASD	0 (0.0)	<b>9 (8.0)</b>	
BD	6 (7.5)	<b>14 (12.5)</b>	
AD	<b>23 (29.1)</b>	16 (14.2)	
MDD	<b>13 (16.4)</b>	3 (2.6)	
Other	20 (25.3)	31 (27.6)	

ADHD: attention deficit and hyperactivity disorder, ASD: autism spectrum disorder, AD: anxiety disorders, BD: behavioral disorders, MDD: major depressive disorder

Psychiatric disorders were diagnosed in 89.8% of the girls and 91.1% of the boys ( $p>0.05$ ). The diagnoses of AD and MDD in girls were statistically significantly higher than boys ( $p<0.001$ ). The diagnoses of ADHD, autism spectrum disorders (ASD) and BD were found to be statistically significantly higher in boys than in girls ( $p<0.001$ ). Other psychiatric disorders were not included in the statistical evaluation since they were found to be less in numbers in girls and boys.

## DISCUSSION

In studies evaluating the patients who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic in Turkey, it was shown that 60.2%-66.9% of the patients were boys. In a study conducted in Tekirdağ in 2019, it was shown that the rate of boys was 58.2% (9). In a study conducted in Spain, it was found that 53.2% of the patients admitted to the child and adolescent psychiatry clinic were boys (10). In another study conducted in the USA, it was found that 60.8% of the patients were boys (11). In our study, it was found that boys (58.3%) were more common in patients who applied to our outpatient clinic. Our results support the literature in this respect. The reason for the high number of boys is thought to be that neurodevelopmental disorders such as ASD and ADHD are more common in boys than girls.

In a study conducted in Trabzon, it was reported that 6.42% of the patients who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic were only children (12). In another study conducted in İzmir, it was shown that 33.4% of the patients were only children (13). In another study conducted in Isparta, 20.4% of the patients were found to be an only child (14). In our study, it was found that 18.5% of the patients were only children. The reason for the differences between previous studies may be the different times, geographical regions and cultural structures of the studies.

In a study conducted in Trabzon, it was determined that 51% of the mothers and 52% of the fathers of the patients who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic were primary school graduates (12). In another study conducted in Isparta, it was shown that 47.8% of the mothers were primary school graduates and 57.4% of the fathers were high school and university graduates (14). In our study, it was determined that 37.4% of the mothers were primary school graduates and 36.7% of the fathers were high school graduates. The reason for this difference between the studies may be the socio-cultural characteristics of the provinces where the study was conducted and the time period in which the study was conducted.

Genetic transfer is at the forefront in the development of psychopathology in children with parental psychopathology. In addition, problematic parent-child relationship, parent conflict and early life stress increases and the risk of developing psychopathology in children increases. Children with psychopathology in their parents; neglect, risk of abuse, attachment problems, social, internal pulse/outdoor disorders, cognitive and physical problems are higher (15). As a result of our study, 42.2 % of the patients were diagnosed with psychopathology in their parents. The presence of psychiatric disorders in

parents may pose a risk for psychiatric disorders developing in childhood.

In a study evaluating patients who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic, the complaints at presentation were reported as irritability, attention deficit/hyperactivity, speech delay, and fear/anxiety, respectively (16). In our study, the most common complaints of patients who applied to our outpatient clinic for the first time were found to be attention deficit/hyperactivity and irritability. Our results are also compatible with the results of other studies conducted in Turkey (13,17,18).

The most common diagnoses of patients admitted to the child and adolescent psychiatry clinic were ADHD, behavioral disorders, adjustment disorders, depression and anxiety disorders (19). In another study, ADHD, depression and anxiety disorders were determined most frequently (11). In studies conducted in various regions of our country, it was determined that those who applied to the child and adolescent psychiatry clinic were most frequently diagnosed with ADHD (9,17,20). Similarly, in our study, ADHD was found to be the most common diagnosis in patients who applied to the child and adolescent psychiatry clinic. ADHD diagnosis is followed by AD, BD and MDD diagnoses, respectively. In this respect, our results are consistent with the literature.

In a study comparing the distribution of diagnoses between genders in patients who applied to a child and adolescent psychiatry clinic, it was reported that depression and anxiety disorders were more common in girls, and expression disorders such as ADHD, oppositional defiant disorder (ODD), and BD were more common in boys (21). In our study, the diagnosis of anxiety disorder and depression was higher in girls and ADHD in boys, which is consistent with the literature. However, when the patients who applied to the outpatient clinic were evaluated, it was found that ADHD was the most common diagnosis in both girls and boys. This result is compatible with the results of some studies conducted in Turkey. (17,20) In conclusion, it can be thought that the distribution of diagnosis in girls who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic started to change over time.

In a study conducted in our country evaluating the treatment methods used in patients who applied to the outpatient clinic, it was shown that the combination of psychotherapy and psychopharmacological treatments was the most frequently preferred method in the treatment of cases (9). In our study, psychopharmacological treatment was the most commonly used method. The reason why the psychotherapy method is used less is considered to be insufficient outpatient conditions, high patient density in our outpatient clinic, and limited time allocated to patients. The fact that our study is a retrospective file scan, therefore data loss cannot be avoided, that it is a cross-sectional study and covers a short period of two months prevents the results of our study from being generalizable. Since many different scales were used in the evaluation of the patients, the scales could not be evaluated. These situations constitute the limitations of our study.

## CONCLUSION

In conclusion, in our study, it was found that males were more common than females in patients who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic. Psychiatric comorbidity was found in approximately one fourth of the patients. It has been shown that neurodevelopmental disorders such as ADHD and ASD are more common in boys. Although ADHD was diagnosed most frequently in girls, AD and MDD were shown to be more common than boys. It was determined that 14.2% of the patients had other known chronic diseases. For this reason, it is important that experts from different disciplines work in cooperation during the diagnosis and treatment process of the cases. Our findings will be beneficial in terms of revealing the most common symptoms and diagnoses according to gender in the child and adolescent psychiatry outpatient clinic and understanding the regional differences in organizing the services provided in the outpatient clinic.

## Acknowledgements

We are grateful to all the children and adolescents, and their mothers who participated in the study.

**Authors's Contributions:** Idea/Concept: B.Ö.; Design: B.Ö., A.C.K.; Data Collection and/or Processing: B.Ö., A.C.K.; Analysis and/or Interpretation: B.Ö.; Literature Review: B.Ö.; Writing the Article: B.Ö., A.C.K.; Critical Review: B.Ö.

## REFERENCES

- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015; 56(3): 345-65.
- Çeri V, Özer Ü, Layık ME, İz FBA. Bir çocuk psikiyatri ayaktan tedavi ünitesine başvuran çocuk ve ergenlerde gözlenen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg*. 2018;25(4): 520-6.
- Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Third ed., Cambridge: Cambridge University Press. 2008; 327-667.
- Çuhadaroğlu Çetin F, Coşkun A, İşeri E. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2008; 293-312.
- Çeri V. Göçün Çocuk Ruh Sağlığı ve Benlik Saygısı Üzerine Etkisinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi 2014.
- Uçar HN, Vural AP, Kocael Ö, Köle İH, Dağdelen F, Kırtıl İY. Bir çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastaların yakınma, tanı ve ilaç uygulamaları karakteristiklerinin değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2014; 40(2): 75-83.
- Verhulst FC, Achenbach TM, van der Ende J, Erol N, Lambert MC, Leung PW et al. Comparisons of problems reported by youths from seven countries. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(8): 1479-85.
- Offord DR, Bennett KJ. *Epidemiology and prevention. Child and Adolescent Psychiatry-A Comprehensive Textbook* (third edition) içinde. Editör: Lewis M. USA: Lippincott Williams Wilkins 2002; s:1320-35.
- Meriçli M, Yıldız T, Baykal S. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran olgularda sosyodemografik özellikler, semptom ve tanı dağılımı. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. 2019; 7(2): 140-5.
- Recart C, Castro P, Alvarez H, Bedregal P. Characteristics of children and adolescents attended in a private psychiatric outpatient clinic. *Rev Med Chil*. 2002; 130(3): 295-303.
- Harpaz-Rotem I, Rosenheck RA. Changes in outpatient psychiatric diagnosis in privately insured children and adolescents from 1995 to 2000. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2004; 34(4): 329-40
- Tanrıöver, S. KTÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği'ne iki yıl içinde başvuran çocukların demografik özellikleri ve başvuru yakınmaları. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Derg*. 1996; (2): 69-72.
- Aras Ş, Ünlü G, Taş FV. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirtiler, tanılar ve tanıya yönelik incelemeler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2007;10(1): 28-37.
- Aktepe E, Demirci K, Çalışkan AM, Sönmez Y. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirti ve tanı dağılımları. *Düşünen Adam-Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Derg*. 2010; 23(2): 100-8.
- Otowa T, Gardner CO, Kendler KS, Hettema JM. Parenting and risk for mood, anxiety and substance use disorders: a study in population-based male twins. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013; 48(11): 1841-9.
- Demirkaya SK, Aksu H, Yılmaz N, Özgür BG, Eren E, Avcil SN. Bir Üniversite hastanesi çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran olguların tanılar ve sosyodemografik özellikleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2015; 16(1): 4-8.
- Sarı BA. Batman'da çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirti ve tanı dağılımları. *Klinik Psikiyatri Derg*. 2013; 16: 7-17.
- Akdemir D, Çetin F. Çocuk ve ergen psikiyatri bölümüne başvuran ergenlerin klinik özellikleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2008; 15: 5-14.
- Recart C, Castro P, Alvarez H, Bedregal P. Characteristics of children and adolescents attended in a private psychiatric outpatient clinic. *Rev Med Chil*. 2002; 130: 295-303.
- Durukan İ, Karaman D, Kara K, Türker T, Tufan AE, Yalçın Ö, et al. Diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry out patient clinic. *Düşünen Adam*. 2011; 24(2): 113-20.
- Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49(10): 980-9.



## The Frequency of Pancreatic Enzyme Elevations and Effect on Disease Severity in COVID-19

Sevil ALKAN <sup>1</sup>, Oruç Numan GÖKÇE <sup>2</sup>, Havva Yasemin ÇİNPOLAT <sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate the frequency of pancreatic enzyme elevations in COVID-19-infected patients and to examine the effect on disease severity.

**Material and Methods:** A total of 1249 patients who hospitalized with COVID-19 infection were included. The frequency of pancreatic enzyme elevations and the effect on disease severity in patients infected with COVID-19 were investigated.

**Results:** The pancreatic enzyme elevations (amylase/lipase or both) were detected in 32 of 1249 patients (incidence 2.96%). 32 cases with a mean age of 64.97±5.63 years were included in this study. 30 (93.75%) of the cases were men's gender. 31 (96.87%) of them had elevated amylase levels, 26 (81.25%) had elevated lipase levels and 25 (78.12%) of them had elevated both amylase and lipase levels. Only 10 (31.25%) of them tested radiological for acute pancreatitis (AP) and there was no radiological finding compatible with AP in any of the limited numbers of abdominal computerized tomography scans performed. 18 (56.25%) of the patients were transferred to the intensive care unit due to clinical worsening and mortality developed in 13 (40.62%) patients. The mean age of the deceased cases was 66.4±6.6 years and there was no statistically significant difference between deceased and survived COVID-19 patients (>0.05).

**Conclusion:** The median lymphocyte count was lower, and the median AST, ALT, and lipase levels were higher in the deceased group. Perhaps close clinical follow-up of patients with pathological findings in these values and radiological imaging, if necessary, may be beneficial in the method of the disease.

**Keywords:** COVID-19; disease severity; pancreatic enzyme elevations.

### COVID-19'da Pankreatik Enzim Yükselmelerinin Sıklığı ve Hastalık Şiddeti Üzerindeki Etkisi

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, COVID-19 ile enfekte hastalarda pankreatik enzim yükselmelerinin sıklığını değerlendirmek ve hastalık şiddetine etkisini incelemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan toplam 1249 hasta dahil edildi. COVID-19 ile enfekte hastalarda pankreatik enzim yükselmelerinin sıklığı ve hastalık şiddeti üzerindeki etkisi araştırıldı.

**Bulgular:** 1249 hastanın 32'sinde pankreatik enzim yükselmeleri (amilaz/lipaz veya her ikisi) tespit edilmiştir (insidans %2,96). Bu çalışmaya yaş ortalaması 64,97±5,63 yıl olan 32 olgu dahil edilmiştir. Olguların 30'u (%93,75) erkek cinsiyetteydi. 31'inde (%96,87) amilaz, 26'sında (%81,25) lipaz, 25'inde (%78,12) hem amilaz hem de lipaz yüksekliği saptanmıştır. Bunların sadece 10'u (%31,25) akut pankreatit (AP) için radyolojik test yaptı ve yapılan sınırlı sayıdaki abdominal bilgisayarlı tomografi taramalarının hiçbirinde AP ile uyumlu radyolojik bulguya rastlanmamıştır. Hastaların 18'i (%56,25) klinik kötüleşme ve 13 (%40,62) hastada gelişen mortalite nedeniyle yoğun bakıma alınmıştır. Exitus vakalarının ortalama yaşı 66,4±6,6 yıldır; eksitus ve hayatta kalan COVID-19 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

1 Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Canakkale, Turkey

2 Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Canakkale, Turkey

3 Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine Department of Medical Biochemistry

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sevil ALKAN , e-mail: s-ewil@hotmail.com

\*Bu verilerin bir kısmı KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU, İstanbul, Türkiye, 10 Eylül 2021'de poster sunum olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi / Received: 03.11.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 23.03.2023

**Sonuç:** Exitus grupta medyan lenfosit sayısı daha düşük, medyan AST, ALT ve lipaz seviyeleri daha yüksekti. Bu değerlerde patolojik bulguları olan hastaların yakın klinik takibi ve gerekirse radyolojik görüntüleme hastalığın yönetiminde faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; pankreatik enzim artışları; hastalık şiddeti.

## INTRODUCTION

Acute pancreatitis (AP) is a very lethal inflammatory condition that affects the pancreatic tissue in a variety of ways, from mild edematous pancreatitis to severe necrotizing pancreatitis (1). AP in adults develops as a result of many different etiologies. It has been reported that it often develops as a result of the passage or compression of gallbladder stones. Other etiological factors are some viral infections, some metabolic-autoimmune diseases, alcoholism, drugs, and toxins (2). Viral pancreatitis has been most frequently associated with Mumps, Cocksaki, Epstein-Barr virus, Measles, and rarely Hepatitis-A virus infections in the literature (3). Also, AP cases thought to be associated with the H1N1 Influenza virus have also been reported (4,5).

The Coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic has now killed more than 6 million people worldwide (6). The disease causes a wide range of symptoms, from asymptomatic infection to death. Although it mostly affects the respiratory system, it can also cause gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, and diarrhea. One of the symptoms known to be linked to COVID-19 disease is gastrointestinal pain. The emergence of pancreatic enzyme elevation as a symptom of severe COVID-19 infection is poorly understood. Pancreatic enzyme elevations and, although rare, acute pancreatitis may develop in some COVID-19 patients and have been reported to be associated with particularly serious clinical outcomes (7-9). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2), a receptor for SARS-CoV, has been detected at a high rate in pancreatic islet cells, and it has been reported that this infection causes islet damage (9). Again, in a case series of 52 COVID-19 patients published in China, it was suggested that COVID-19 infection has a direct effect on pancreatic tissue, and pancreatic damage and lipase elevation were identified in 17% of active COVID-19 cases (10). McNabb-Baltar et al. (11) investigated lipase elevation and the presence of pancreatitis in 71 polymerase chain reaction (PCR)-confirmed COVID-19 patients in the United States (USA) and found hyperlipazemia in nine (12.1%) patients and lipase values three times higher than normal in two (2.8%) patients. However, none of the patients developed AP, and hyperlipazemia was not associated with a poor prognosis. It is stated that pancreatic organ damage in COVID-19 may result from direct viral involvement or from enzyme abnormalities in severe clinical conditions without significant pancreatic damage. Studies to date have not been able to definitively determine whether SARS-CoV-2 can cause pancreatic cell damage that leads to acute pancreatitis (12). The current consensus for the diagnosis of acute pancreatitis is as follows. The diagnosis can be made if two of these three requirements—abdominal pain that is consistent with AP, serum amylase/lipase counts that are larger than three times the upper limits of normal, and specific imaging findings are

fulfilled (13). Possible AP mechanisms proposed in COVID-19 are as below;

a) Direct viral involvement: A moderate clinical picture of pancreatitis was identified as a consequence of respiratory failure or pancreatic damage caused by a cytopathic effect mediated directly by local SARS-CoV-2 replication or indirectly by a secondary systemic response, or as a result of an unfavorable immune response caused on by SARS-CoV-2 infection (10).

b) Enzymatic increase based on clinical parameters: pseudo pancreatitis, pancreatitis-like clinical syndrome: Secondary enzyme increases can be seen in this scenario (10).

c) Pancreatitis caused by drugs used in the treatment of drug-associated pancreatitis: Pancreatic damage can be seen in this clinical picture. Antipyretics are one of the agents found particularly guilty. Lopinavir and ritonavir used in the treatment are substrates of the p450 enzyme system, so they can cause many drug-drug interactions. Hepatitis or pancreatitis may develop as a result of the patient's drug regimen or as a side effect of the drug(s) (14–16). Methylprednisolone and dexamethasone, which are used in the treatment of COVID-19, can cause pancreatitis, albeit rarely (14-16). A link between AP and COVID-19 has been identified in case reports and retrospective cohort studies (14-17). Given that the pancreas expresses SARS-CoV-2 receptors and endothelial damage might result, this association is likely. However, this idea has several biases and requires additional examination (17).

In this study, we intended to identify the incidence of increased pancreatic enzymes in people with COVID-19 infection and to explore how this would impact the disease's severity.

## MATERIAL AND METHODS

In this retrospective cohort study, patients hospitalized with the diagnosis of COVID-19 from 10 March 2020 to 01 July 2021, in the Infectious Diseases Clinic COVID-19 ward of our pandemic hospital were retrospectively analyzed. Our hospital is a tertiary care hospital in the northwest of Turkey. Having 220 beds dedicated solely to care for COVID-19 since March 23, 2020, the hospital was the main treatment for patients infected with SARS-CoV-2 in our region. In this retrospective study, hospitalized COVID-19 patients who met all inclusion criteria were included and those with elevated pancreatic enzymes were examined. Therefore, the sample size was not calculated. The Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine's institutional review board approved this study (Approval Number: 04, KAEK-27/2022-2200053425). Because of the retrospective research design and the fast onset of this infectious illness, informed consent was waived.

## Patients

The following were the inclusion criteria:

1. Age over 18 years;
2. Positive test result for SARS-CoV-2 by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) of nasal and pharyngeal swab samples;

3. No missing medical records and computerized tomography (CT) scan records;
4. The hospitalized patients.

And also the following were the exclusion criteria:

1. Negative PCR test results for COVID-19;
2. Outpatients;
3. Pregnants;
4. Patients under the age of 18,
5. Missing data;
6. The patients who were previously treated at home due to COVID-19 were excluded.

The patients' demographic data, such as age, gender, length of hospital stay, treatments and duration of treatment, underlying conditions (previous operation, steroid use, non-steroidal immunosuppressive drug use, solid tumor, hematological tumor, diabetes mellitus, renal failure), neutropenia, history of liver disease, trauma, and so on), and physical examination findings were elevated. The outcome was defined as 30-day mortality after hospital admission. This information was transferred to case forms designed by the researchers.

The following tests were performed: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), urea, creatinine, albumin, amylase, lipase, and findings compatible with pancreatitis if any, recovery, and mortality/complications of the patient's developmental status. At the time of admission, laboratory values were collected from every patient who met inclusion criteria and examined.

The Real-Time (RT)-PCR assays for SARS-CoV-2 were carried out using kits provided by Turkey's Ministry of Health. All RT PCR analyses and biochemistry tests were performed by expert academics in the microbiology and biochemistry laboratories of our hospital. Leukocyte count, lymphocyte count, eosinophil, monocytes, hemoglobin, thrombocyte count, and MPV were studied in a complete blood count device (DXH800, Beckman Coulter, Miami, FL). ESR was measured by the Westergren method in the Vacuplus ESR120 device (Sistat, Ankara, Turkey). CRP was studied with the nephelometric method on the Image 800 device (Beckman Coulter, Miami, FL). Other biochemistry parameters were studied on the Cobas 6000 device (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

### Data Collection Tools

All information was obtained from the hospital information automation system and the patient's epicrisis.

### Diagnosis of acute pancreatitis

The updated Atlanta criteria are used to make the diagnosis of AP (18).

The fulfillment of at least two of the three criteria provided as the diagnosis of AP.

1. Abdominal pain that resembled AP,
2. High amylase and/or lipase levels that are >3 times the upper limits of the normal range,
3. Radiological imaging of the findings

### Statistical Analysis

The SPSS 20.0 packet software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp. IBM Corp. Released 2012) was used to analyze the data. The Shapiro-Wilk normality test was used to determine whether the data were normally distributed. Descriptive statistics of the data were presented as n (%) and mean±standard deviation if the variable is normally distributed and median (minimum-maximum) otherwise. We used Student's t-test for comparisons of variables with normal distribution. Mann-Whitney U test was used for pairwise comparisons of variables that did not fit a normal distribution. The Kruskal-Wallis test was used to compare data belonging to more than one group. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

### RESULTS

This retrospective, observational study was conducted in Canakkale Province, Turkey. A total of 1249 hospitalized COVID-19 patients were evaluated retrospectively during the study period. 30 (93.75%) of the cases were men's gender. 31 (96.87%) of them had elevated amylase levels, 26 (81.25%) had elevated lipase levels and 25 (78.12%) of them had elevated both amylase and lipase levels. Only 10 (31.25%) of them tested radiological for acute pancreatitis (AP) and there was no radiological finding compatible with AP in any of the limited numbers of abdominal computerized tomography scans performed. Table 1 provides a summary of the patient's demographic, clinical, and radiological characteristics.

In the study, 18 (56.25) of the patients were transferred to the intensive care unit due to clinical worsening and mortality developed in 13 (40.62) patients. The mean age of the deceased cases was 66.4±6.6 years and there was no statistically significant difference between deceased and survived COVID-19 patients (p= 0.324). The median lymphocyte count was lower, and the median AST, ALT, and lipase levels were higher in the deceased group (Table 2, Graphic 1, Graphic 2, and Graphic 3).

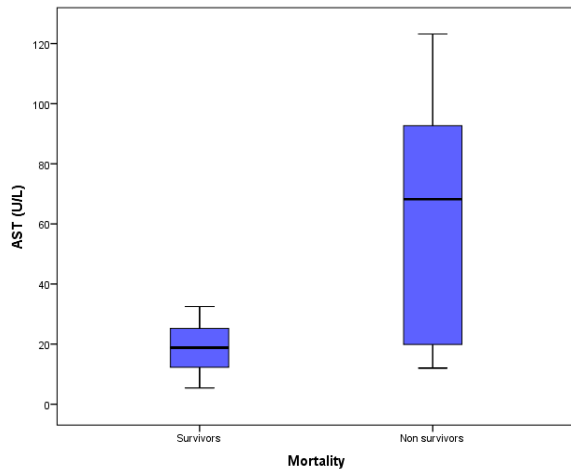
**Table 1.** The summary of the demographic, clinical and radiological features of the COVID 19 related AP cases

Variables	n (%)
Age (mean ± sd) (± years)	64.97±5.63
Gender (male)	30 (93.75)
Infiltration in thorax CT	32 (100)
Bilaterally infiltration in thorax CT	31 (96.87)
DM	11 (34.37)
HT	7 (21.87)
BMI >30	8 (25)
Elevation of amylase levels	31 (96.87)
Elevation of lipase levels	26 (81.25)
Elevation of both amylase and lipase levels	25 (78.12)
Abdominal pain resembling AP	26 (81.25)
Radiological evidence of AP	Not tested 27 (84.37) Tested, but no pathological findings 10 (31.25) Tested, detected pathological findings 0 (0)
Intubation	16 (50)
Transfer to intensive care unit	18 (56.25)
Mortality	13 (40.62)

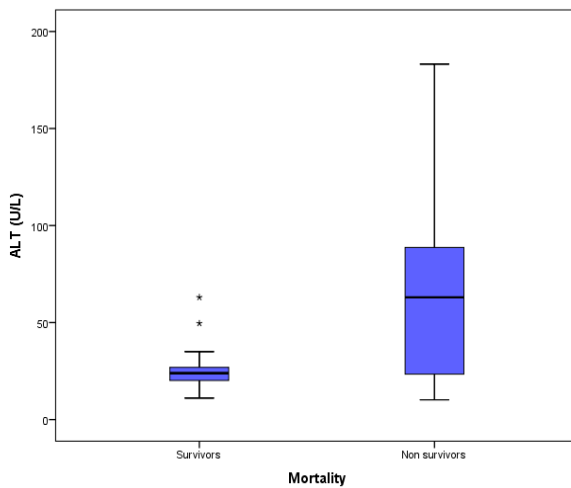
\*mean ± sd: mean ± standard deviation, AP: acute pancreatitis, BMI: Body mass index, DM: diabetes mellitus, HT: hypertension.

**Table 2.** The comparison of survivors and non survivors

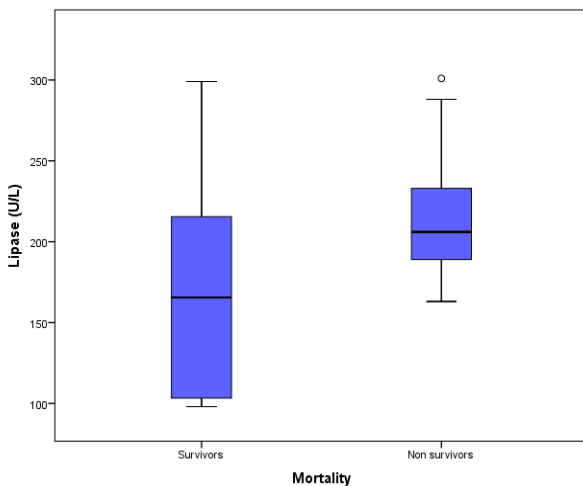
	Survivors (n=19)	Deceased (n=13)	p-value
Age (mean ± sd)	62.47±4.93	66.4±6.6	0.324
White blood cell count, 10 <sup>9</sup> cells per L (min-max)	7.84 (4.1-11.3)	8.40 (3.7-18.9)	0.729
Lymphocyte count, 10 <sup>9</sup> cells per L(min-max)	1.49 (0.41-1.83)	0.94 (0.5-1.12)	<b>0.001</b>
Haemoglobin, g/dL(min-max)	14.91 (11.2-16.1)	14.75 (11.7-15.9)	0.742
Lactate dehydrogenase, units per L (min-max)	313 (285-388)	348.5 (299-424)	0.364
INR (s) (min-max)	1.13 (0.9-1.78)	1.10 (0.7-1.52)	0.678
Platelet count (×10 <sup>9</sup> /L) (min-max)	227 (211-283)	202.5 (158-330.25)	0.556
D-dimer (µg/mL) (min-max)	185 (124-440)	246 (137-542.75)	0.143
ALT(IU/ml) (min-max)	23.90 (20-27.35)	63 (22.20-106.85)	<b>0.031</b>
AST (IU/ml) (min-max)	18.80 (12.25-25.25)	68.20 (17.90-93.35)	<b>0.009</b>
CRP (mg/dl) (min-max)	3.34 (0.68-9.11)	3.54 (0.65-5.9)	0.824
Glucose (mg/dl) (min-max)	113 (87.1141.2)	103.25 (84.68-131.35)	0.567
D.bilirubin (mg/dl) (min-max)	0.425 (0.212-0.708)	0.33 (0.25-0.58)	0.277
T.bilirubin (mg/dl) (min-max)	0.98 (0.66-1.11)	0.83 (0.68-1.22)	0.161
Magnezyum mg/dl (min-max)	1.98±0.20 (1.2-2.34)	2.03 (1.3-3.5)	0.348
Calcium (mg/ml) (min-max)	8.90 (7.6-9.1)	8.84 (7.2-10.4)	0.817
GGT U\L(min-max)	39 (13-52)	22 (12.75-24.75)	0.197
Amylase U\L (min-max)	222 (189-241)	204 (200.25-227.5)	0.811
Lipase U\L (min-max)	122.3 (102.3-203)	204 (187.75-235.75)	<b>0.014</b>
Albumin g/dl (min-max)	3.90 (3.38-4.24)	3.77 (3.28-4.05)	0.531
Triglycerid mg/ dl (min-max)	122.4 (84-190)	181.2 (127.95-234.93)	0.436



**Graphic 1.** The comparison of AST levels between survivors and non survivors.



**Graphic 2.** The comparison of ALT levels between survivors and non survivors.



**Graphic 3.** The comparison of lipase levels between survivors and non survivors.

**DISCUSSION**

Despite advances in diagnostics and therapeutics, AP remains the greatest contributor to total medical costs and the 6th largest cause of in-hospital fatalities (19). Also, in the available literature, an increasing number of cases of pancreatitis occurring during or after COVID-19 infection have been described (2,9-14). In COVID-19 patients, pancreatic damage has been shown to occur in parallel with the severity of the illness (20-22). In this study, we aimed to evaluate the frequency of pancreatic enzyme elevations in COVID-19-infected patients and to examine the effect on disease severity.

According to a report, 17% of people with severe COVID-19 and 2% of patients with mild COVID-19 both have pancreatic damage (20). Amylase and lipase increases in COVID-19 patients were shown to range from 8.5-17.3% in another report (11,21). In our study, pancreatic enzymes were elevated (amylase, lipase, or both) in 32 out of 1249 patients (an incidence of 2.96%). All of the patients were mild COVID-19 patients. Due to the design of our study, patients with elevated pancreatic enzymes (amylase, lipase, or both) on the day of hospitalization were included in our study. Our reason for including patients on the day of hospitalization was to exclude pancreatitis caused by drugs used to treat drug-induced pancreatitis. Because it has been reported in previous studies that drugs such as favipiravir or steroid treatments used in our country in the treatment of COVID-19 can cause pancreatic enzyme elevation.

It is still unclear whether pancreatic enzyme elevations are associated with clinical pancreatitis. In previous autopsy series, localized pancreatitis was found in a large majority of COVID-19 cases (23,24). According to the Atlanta criteria, pancreatitis was diagnosed in just six (percentage of 1.89) of these patients in a similar study from Turkey (25). In this study, elevated amylase levels were shown to be substantially linked with the severity of COVID-19 in both univariate and multivariate models. Diabetes mellitus, renal failure, liver damage, hypotension, and sepsis were also observed to be linked with COVID-19 mortality (25). In our study, the pancreatic enzyme elevations (amylase/lipase or both) were detected in 32 of 1249 patients (incidence 2.96%). 31 (96.87%) of them had elevated amylase levels, 26 (81.25%) had elevated lipase levels and 25 (78.12%) of them had elevated both amylase and lipase levels. Also, mortality developed in 13 (40.62%) patients in our study.

In two previous autopsy studies, focal pancreatitis with hemorrhagic and necrotic alterations in the pancreas was found in five of eleven (45.5%) and two of eight (25%) patients, respectively (23,24). But in our study, only 10 (31.25%) of them tested radiological for AP and there was no radiological finding compatible with AP.

Despite the possibility that elevated amylase and lipase levels have clinical significance, it seems highly unlikely that these measurements will be used as prognostic indicators in clinical practice. This is because enzyme elevation takes place during the intensive care period when the disease is advanced and mechanical ventilation is necessary, and this is when the disease may have clinical significance.

The majority of patients at this stage need vasopressor therapy due to single- or multi-organ failure (25).

In our study, only admission day's pancreatic enzymes were evaluated and their effects on the clinical course were investigated. There is no similar study in this context. The median lymphocyte count was lower, and the median AST, ALT, and lipase levels were higher in the deceased group, in our study. Perhaps close clinical follow-up of patients with pathological findings in these values and radiological imaging, if necessary, may be beneficial in the method of the disease.

## CONCLUSION

In conclusion, despite the fact that ACE-2 receptors are widely expressed in pancreatic tissue, pancreatic enzyme increases associated with COVID-19 infection may be related to disease severity and hemodynamic instability. If the converse were true, we would have seen far too many cases of pancreatitis, owing to the pancreas's ACE-2 receptors. Even though the number of COVID-19 patients increasing, pancreatitis has remained in limited case reports.

**Authorship Contributions:** Concept: S.A., O.N.G.; Design: O.N.G. S.A.; Supervision: S.A., O.N.G, H.Y.C.; Resource: G O.N.G., S.A.; Data: S.A., O.N.G, H.Y.C.; Analysis: H.Y.C.; Literature search: S.A., O.N.G, H.Y.C.; Writing: S.A.; Critical revision: O.N.G, H.Y.C.

## REFERENCES

- Kutlu O, Bilgiç Y, Bahri E, Atayan Y, Çağın YF. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı rekürren akut pankreatit için bir risk faktörü müdür? *Fırat Tıp Derg.* 2020; 25(3): 135-9.
- Mazrouei SSA, Saeed GA, Al Helali AA. COVID-19-associated acute pancreatitis: a rare cause of acute abdomen. *Radiol Case Rep.* 2020;15(9):1601-3. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.06.019>.
- Kottanattu L, Lava SAG, Helbling R, Simonetti GD, Bianchetti MG, Milani GP. Pancreatitis and cholecystitis in primary acute symptomatic Epstein-Barr virus infection-systematic review of the literature. *J Clin Virol.* 2016; 82: 51-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.06.017>.
- Agzarian AE, Agzarian AY. Influenza A as a cause of acute pancreatitis: a case report. *Proceedings of UCLA Healthcare.* 2016; 20: 1-2.
- Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(1): 64-76. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0588>.
- <https://covid19.who.int/who> –Corona virüs disease (COVID-19) dashboard. Access date: January, 2021.
- Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 577-83. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382(10): 929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
- Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010; 47(3): 193-9. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>.
- Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 367-70. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055>
- McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, et al. Lipase Elevation in Patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(8): 1286-8. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000732>.
- Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(9): 2128-30.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62(1): 102-11. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
- Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, Pedersen UG, Karstensen JG, Novovic S, et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatol.* 2020; 20(4): 665-7.
- İnkaya AÇ, Taş Z, Akova M. COVID-19'un güncel tedavisi. Yalçın Ş, Özet A, editörler. *Kanser ve COVID-19 Pandemisi. 1. Baskı.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.27-37.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(1): 3-4. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00389-y>.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62(1): 102-11. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
- Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386:85–96. Erratum in: *Lancet.* 2015; 386: 2058.
- Furong L, Xin L, Bixiang Z, Wanguang Z, Xiaoping C, Zhanguo Z. ACE2 Expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 2128-30.
- Bruno G, Fabrizio C, Santoro CR, Buccoliero GB. Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a not-so-rare occurrence. *J Med Virol.* 2021; 93: 74-5.
- Ebik B, Bacaksiz F, Ekin N. Does COVID-19 cause Pancreatitis? *Arq Gastroenterol.* 2022; 59(1): 71-4. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202200001-13>.

23. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020; 1: e245-e253.
24. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020; 173: 350-61.
25. Bacaksız F, Ebik B, Ekin N, Kılıc J. Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? *Int J Clin Pract*. 2021; 75(10): e14692. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14692>.

## Türkiye'nin Kuzeybatı Bölgesinde Yaşayan Bir Grup Popülasyonda Taurodontizm Prevalansının Araştırılması

Gizem ÇOLAKOĞLU<sup>1</sup>, Enes YOL<sup>2</sup>, Süleyman Emre MEŞELİ<sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Bu retrospektif çalışmanın amacı, Türkiye'nin kuzeybatısında yaşayan bir grup Türk popülasyonunun büyük azı dişlerindeki taurodontizm (TD) prevalansını tespit etmek, cinsiyetler ile çeneler ve dişler arasındaki dağılımını belirlemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Dijital panoramik radyografi (OPG) görüntüleri üzerinde, Shifman ve Chanannel tarafından geliştirilen TD indeksindeki kriterler dikkate alınarak üst ve alt birinci ve ikinci büyük azı dişlerindeki TD varlığı ve tipi araştırılmıştır. Pearson Ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton-Exact testleri istatistik için kullanılmıştır ve istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmada 602 hastanın (340 kadın, 262 erkek) toplam 4708 adet büyük azı dişi (2362 üst, 1184 alt büyük azı) incelenmiştir. TD prevalansı, üst çenedeki dişlerde (%66,02) alt çenedekilere (%33,98) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmakla ( $p<0,05$ ) birlikte tüm dişlerde %12,06'dır. TD, üst çenede en çok birinci büyük azı dişlerinde (%51,20) ( $p>0,605$ ); alt çenede ise ikinci büyük azı dişlerinde (%77,72) ( $p<0,025$ ) görülmüştür. Hipo-TD en çok tespit edilen tip olurken (%89,61), bunu sırasıyla mezo-TD (%8,10) ve hiper-TD (%2,29) izlemiştir ( $p<0,001$ ). Ayrıca hastaların %33,06'sında TD bulunurken, cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışma bulguları, TD'nin Türk popülasyonunda yaygın olarak karşılaşılabilecek bir anatomik varyasyon olduğunu göstermektedir. Bu yüzden diş hekimleri hastalarını, TD varlığı ile TD'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ya da eşlik edebilecek dental anomaliler ve sendromlar açısından dikkatle değerlendirmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Taurodontizm; azı dişi; panoramik radyografi.

## Investigation of the Prevalance of Taurodontism in a Group of Population in Northwestern Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this retrospective study was to investigate the prevalance of taurodontism (TD) in molar teeth of a grup of Turkish population living in Northwestern Turkey and to determine its distribution among genders, jaws and teeth.

**Material and Methods:** The presence and type of TD were investigated on maxillary and mandibular first and second molars according to the criteria of TD index described by Shifman and Chanannel on digital panoramic radiographies (OPGs). Pearson chi-square and Fisher-Freeman-Halton-Exact tests were used for statistics and statistical significance was set to  $p<0,05$ .

**Results:** A total of 4708 molars (2362 maxillary, 1184 mandibular molars) of 602 patients (340 female, 262 male) were evaluated in the study. The prevalance of TD in all teeth was 12.06%, which was statistically higher in the maxilla (66.02%) than in the mandibula (33.98%) ( $p<0.05$ ). TD was detected mostly in maxillary first molars (51.20%) ( $p>0.605$ ) and mandibular second molars (77.72%) ( $p<0,025$ ). The most common type of TD was hipo-TD (89.61%), followed by meso-TD (8.10%) and hyper-TD (2.29%), respectively ( $p<0,001$ ). Also, the prevalance of TD in patients was 33.06% which was statistically nonsignificant between genders ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The findings of the study reveal that TD is a common anatomic variation of Turkish population. Therefore, dentists should carefully evaluate their patients regarding the presence of TD, the complications of TD or concomitant dental anomalies or syndromes.

**Keywords:** Taurodontism; molar; panoramic radiography.

<sup>1</sup> İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye



## GİRİŞ

Dişin kök ve/veya kuron kısmında meydana gelen morfolojik değişiklikler ile diş hekimliğinde oldukça sık karşılaşılmaktadır. Dişlerin sayısı, boyutu, şeklini ve diş oluşturulan sert ve yumuşak dokuları etkileyen değişiklikler dental anomaliler olarak tanımlanır. Dental anomaliler, genetik ve çevresel faktörler, sistemik veya lokal değişiklikler sonucu veya hepsinin bir kombinasyonu olarak ortaya çıkabilir (1).

Dental anomalilerin en önemlilerinden biri olan taurodontizm (TD), dişin anatomik yapısında meydana gelen, tek başına ya da bazı genetik bozuklukların bir bulgusu olarak ortaya çıkabilen gelişimsel bir varyasyondur (1,2). TD, pulpa odasının apiko-okluzal yönde genişlemesini ifade etmektedir. Dişin mine-sement sınırı (MSS) ile furkasyon çatısı arasındaki mesafe artmıştır ve normalde MSS'de olan daralma bu dişlerde gözlenmemektedir. TD, sıklıkla daimi dişleri etkilese de, süt dişlerinde de görülebilen bir durumdur. TD görülen olgularda tek bir büyük azı dişi etkilenebildiği gibi tüm büyük azı dişlerinde ya da dentisyonda mevcut tüm dişlerde de bu anomaliye rastlanılabilir (1-4).

TD, pulpa odasında oluşan bir anatomik farklılık olması nedeni ile bu anomaliye sahip dişler başta endodontik açıdan dikkatle değerlendirilmelidir. Hem pulpa odasının apiko-okluzal yönde genişlemesi hem de bu dişlerin kök kanal sisteminde karşılaşılan morfolojik varyasyonlar sebebi ile kök kanallarının uygun şekilde genişletilmesi, şekillendirilmesi ve doldurulması zorlaşmaktadır (5-7). Buna ek olarak, TD görülen çok köklü dişlerde furkasyon çatısının apikalde olan konumu, dişin kemik içinde kapladığı yüzey alanının azalmasına neden olur. Periodontal doku desteğinin etkilenmesi bu dişlerin dayanıklılığını ve stabilitesini azaltmakta ve protetik ya da ortodontik açıdan bu dişlerde klinik uygulamalarda zorlukların yaşanmasına neden olmaktadır (7-9). Ayrıca destek kemik kaybı görülmeden ancak çekim endikasyonu olan durumlarda işlemi komplike hale getirebilmektedir (5,7). Bunların yanı sıra, TD'nin ayırt edici bir özellik olması adli diş hekimliğinde kimliklendirme gereken durumlarda büyük öneme sahiptir (10).

Diş hekimliği pratiğinde bahsi geçen özellikleri ile önemli bir yere sahip olan TD'nin popülasyonlara göre prevalansının büyük farklılıklar gösterdiği bildirilmekle birlikte genel popülasyondaki prevalansı %0,1 ile %60 arasında değişmektedir (11). Prevalanstaki bu geniş aralık Türk toplumunda yapılan çalışmalarda da göze çarpmaktadır (12-18). Bu çalışmanın amacı; panoramik radyografi (OPG) görüntüleri üzerinde, TD'nin Türkiye'nin kuzey batısında yaşayan bir grup Türk popülasyonundaki ve büyük azı dişlerindeki prevalansını tespit etmek, cinsiyetler ile çeneler ve dişler arasındaki dağılımını belirlemektir.

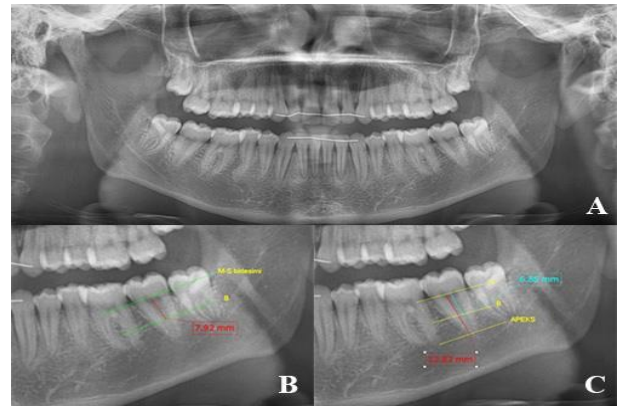
## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel retrospektif çalışma, İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınarak (Protokol no: B.30.2.AYD.0.00.00-050.06.04/151) ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uyularak yürütülmüştür.

İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na, Ocak 2019-

Aralık 2021 yılları arasında çeşitli dental şikayetler ile başvuran 928 hastaya ait OPG görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Radyografi işlemi öncesi her hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmaktadır. Çalışmaya radyografik olarak, kök gelişimi tamamlanmış, birinci ve ikinci büyük azı dişlerinde eksiklik bulunmayan, 18 yaş üstü sistemik olarak sağlıklı hastaların OPG görüntüleri dahil edilmiştir. Koronal harabiyeti fazla olan, endodontik tedavi görmüş, kök rezorpsiyonu, periapikal patolojisi ya da fraktürü olan büyük azı dişlerinin olduğu ve görüntü kalitesi düşük, furkasyon bölgesinin net olarak izlenemediği OPG görüntüleri çalışma dışı bırakılmıştır. Dahil edilme kriterlerinin hepsini karşılayan 602 hastaya ait OPG görüntüleri ile çalışma grubu oluşturulmuştur.

Tüm OPG görüntüleri, Morita Veraviewpocs 2D (J. Morita, Kyoto, Japonya) dijital OPG cihazı kullanılarak 70 kV, 5 mA, 7,4 sn ile standart baş pozisyonunda ve ayakta elde edilmiştir. Görüntüler, karanlık odada, i-Dixel 2.0 (J. Morita, Kyoto, Japonya) yazılım programı ile 2560x1600 piksel çözünürlükte 30 inç flat panel ekran (DELL U3014 Ultrasharp, Amerika) üzerinde, bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Öncelikle birinci ve ikinci büyük azı dişleri radyografiler üzerinde görsel olarak incelenerek TD olduğundan şüphe edilen dişler belirlenmiştir. Sonrasında bu dişler, Shifman ve Chanannel tarafından geliştirilen TD indeksindeki kriterler esas alınarak, bir kere daha değerlendirmeye alınmıştır (19). Kullanılan OPG cihazının magnifikasyon oranı 1,3'tür. Bu oran OPG'lerin değerlendirildiği yazılım içerisine kaydedilmiş olup, görüntülerin program aracılığı ile kalibrasyonu yapıldıktan sonra ölçüm işlemine geçilmiştir. İndekse göre değerlendirme yapabilmek için, ilgili dişlerin OPG görüntülerinde dört referans noktası belirlenmiştir. Bu referans noktaları ilgili dişin; pulpa odasının okluzal sınırının en alçak noktası (A), pulpa odasının apikal sınırının en üst noktası (B), MSS ve en uzun kökünün apikal noktasıdır (Apeks). Bu referans noktalarına göre; A noktasından B noktasına kadar olan mesafenin, A noktasından apekse kadar olan mesafeye oranı  $\geq 0,2$  mm ve B noktası ile MSS arasındaki mesafe  $\geq 2,5$  mm ise diş TD olarak kabul edilmiştir. Ayrıca TD indeksindeki formüle göre hesaplanarak, TD indeksi %20-29,9 arasında ise hipo-TD, %30-39,9 ise mezo-TD ve %40-75 arasında ise hiper-TD olarak dişler sınıflandırılmıştır (A-B/A-Apeks x100) (Resim 1).



**Resim 1.** A. OPG görüntüsünde sol alt ikinci büyük azı dişi hiper-TD; B, C. Aynı dişin OPG görüntüsünde TD indeksindeki referans noktalarının belirlenmesi ve ilgili ölçümlerin yapılması (M-S: Mine-Sement, TD: Taurodontizm)

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın örneklem büyüklüğü benzer metodolojideki bir araştırmanın verileri göz önüne alınarak G-Power 3.1 programında hesaplanmıştır (13). Analiz sonucuna göre etki büyüklüğü 0,22, tip I hata 0,05 ve 0,90 güçte örneklem büyüklüğü 358 olarak bulunmuştur. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için, IBM SPSS 22.0 programı (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Şikago, ABD) kullanılmıştır. Araştırmada verilerin tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde ile, tek sayısal değişken olan yaş değişkeninde ise ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. TD'nin; cinsiyet, çeneler ve diş tiplerine göre dağılımını belirlemek için 2X2 tablolarda Pearson Ki-kare testi uygulanarak istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  seviyesinde değerlendirilmiştir. TD tiplerinin çeneler ve diş tiplerine göre dağılımını belirlemek için ise 3X2 ve 2X2 tablolarda Fisher-Freeman-Halton-Exact testi uygulanmıştır. TD tiplerinin verilerinin istatistiksel anlamlılık seviyesi 3X2 tablo analizlerinde  $p<0,05$  seviyesinde değerlendirilirken; 2X2 tablo analiz sonuçları Bonferroni düzeltmesiyle  $p<0,017$  seviyesinde yorumlanmıştır.

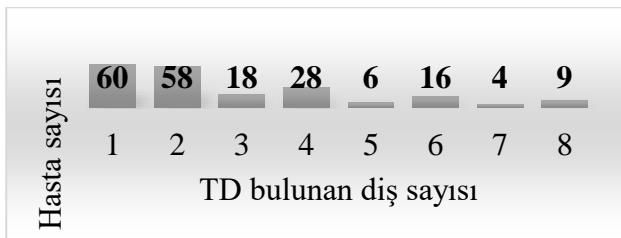
### BULGULAR

Çalışma grubunu, yaşları 18-71 ( $25 \pm 8,13$ ) arasında değişen, 340'ı (%56,48) kadın ve 262'si (%43,52) erkek olan 602 hastanın toplam 4708 adet büyük azı dişi oluşturmaktadır. Hastalara göre TD prevalansı %33,06 ( $n=199$ ) olarak belirlenmiştir. Tablo 1'de TD görülen dişlerin cinsiyete göre dağılımı yer almaktadır. Buna göre aralarda anlamlı bir fark bulunmayan TD görülme oranları ( $p=0,704$ ) kadın ve erkeklerde sırasıyla %33,24 ve %32,82'dir. TD bulunan büyük azı diş sayısına göre hastaların dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre, dahil edilen 60 hastanın sadece tek bir büyük azı dişinde TD teşhis edilirken, iki veya daha fazla dişinde TD bulunan hasta sayısı 139'dur.

**Tablo 1.** TD'nin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	TD				Toplam	
	Var		Yok		n	%
	n	%	n	%		
<b>Toplam</b>	199	33,06	403	66,94	602	100
<b>Erkek</b>	86	32,82	176	67,18	262	100
<b>Kadın</b>	113	33,24	227	66,76	340	100
<b>p*</b>	0,704					

n: Sayı, %: Yüzde, TD: Taurodontizm,  $p<0,05$ , \*Pearson Ki-kare testi



**Şekil 1.** Hastalara göre TD'li diş sayılarının dağılımı (TD: Taurodontizm)

Çalışma grubunu oluşturan büyük azı dişlerinin yalnızca %12,06'sında ( $n=568$ ) TD tespit edilmiştir (Tablo 2). Üst büyük azı dişlerinde TD görülme oranı ( $n=375$ , %66,02), alt büyük azı dişlerine ( $n=193$ , %33,98) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). TD üst çenede en çok birinci büyük azı dişlerinde ( $n=192$ , %51,20) görülmüştür ancak üst çene ikinci büyük azı dişlerindeki ( $n=183$ , %48,80) tespit oranıyla istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,605$ ). Diğer yandan alt çenede ikinci büyük azı dişlerinde ( $n=150$ , %77,72) TD daha sık tespit edilmiş ve birinci büyük azılarda tespit edilme oranından ( $n=43$ , %22,28) anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,025$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** TD'nin dişlere ve çenelere göre dağılımı

Dişler	TD				Toplam		
	Var		Yok		n	%	
	n	%	n	%			
<b>Toplam</b>	568	12,06	4140	87,94	4708	100	
<b>Üst çene</b>	Birinci büyük azı	192	16,47	974	83,53	1166	100
	İkinci büyük azı	183	15,30	1013	84,70	1196	100
<b>Alt çene</b>	Birinci büyük azı	43	3,73	1111	96,27	1154	100
	İkinci büyük azı	150	12,58	1042	87,42	1192	100
<b>p</b>	* $<0,001$ ; **, $0,605$ ; ***, $0,025$						

n: Sayı, %: Yüzde, TD: Taurodontizm,  $p<0,05$ ; Pearson Ki-kare testi \*çeneler arası, \*\*üst çene dişler arası; \*\*\*alt çene dişler arası

TD tiplerinin çeneler ve dişler arası dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur. Buna göre popülasyonda TD tespit edilen büyük azı dişlerinin büyük bir çoğunluğunda hipo-TD ( $n=509$ , %89,61) gözlenirken, bunu sırasıyla mezo-TD ( $n=46$ , %8,10) ve hiper-TD ( $n=13$ , %2,29) izlemektedir. Tespit edilen hipo-TD'li diş sayısı diğer iki TD tipinden anlamlı olarak hem üst ( $p<0,001$ ) hem de alt çenede ( $p<0,001$ ) yüksektir. Alt çenede tespit edilen TD tiplerinin hepsi ikinci büyük azılarda birinci büyük azılardan anlamlı derecede daha çoktur (tüm tipler için  $p<0,001$ ) (Tablo 3). Üst çenede ise tespit edilen TD'li dişlerden sadece mezo-TD'li diş sayısı ikinci büyük azı dişlerinde birinci büyük azıya kıyasla anlamlı derecede daha fazladır ( $p<0,001$ ). TD'li diş sayısı üst çenede ikinci büyük azılarda birinci büyük azılardan anlamlı derecede fazla sayıda tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** TD tiplerinin dişlere ve çenelere göre dağılımı

TD tipleri	Üst çene				Alt çene				Toplam	
	Birinci büyük azı		İkinci büyük azı		Birinci büyük azı		İkinci büyük azı		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b>Toplam</b>	192	33,80	183	32,22	43	7,57	150	26,41	568	100
<b>Hipo-TD</b>	186	96,86	166	90,71	43	100	114***	76,00	509	89,61
<b>Mezo-TD</b>	6	3,14	16***	8,74	0	0	24***	16,00	46	8,10
<b>Hiper-TD</b>	0	0	1	0,55	0	0	12***	8,00	13	2,29
<b>*p</b>	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001			
<b>**p</b>	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001			

n: Sayı, %: Yüzde, TD: Taurodontizm,

p<0,05; \*Fisher Freeman Halton Exact testi \*\*Bonferroni düzeltmeli Fisher Freeman Halton Exact Testi ile hipo-TD'li diş sayısının diğer TD'li diş sayılarına diş tipi bazında kıyaslaması;

p<0,001 \*\*\*Pearson Ki-Kare testi her iki çenede tespit edilen TD gruplarındaki diş sayılarının diş tipi bazında kıyaslaması

### TARTIŞMA

İlk zamanlarda TD'nin sadece eski çağlarda yaşamış insanların morfolojik bir özelliği olarak antropolojik öneme sahip olduğu düşünülürken yapılan çalışmalar sonucu günümüzde normal popülasyonda da ortaya çıkabilen, sağlıklı ya da farklı sendromlu hastalarda gözlenebilen anatomik bir varyasyon olduğu kabul edilmektedir (1,11,20).

Literatürde TD prevalansını, farklı popülasyonlarda inceleyen çalışmalarda sonuçlar, birbirinden farklılıklar göstermektedir. Prevalanstaki farklılıkların, popülasyonların etnik ve genetik olarak farklılıklarının bir sonucu olabileceği rapor edilmekle beraber, söz konusu çalışmalarda tercih edilen TD tanı kriterleri, TD'yi tespit etmede kullanılan yöntem ve incelenen diş türü ve sayısının da sonuçlar üzerinde etkisi göz ardı edilmemelidir (12,13,20).

Dünya genelinde TD'nin en sık görüldüğü toplumlar %48,00 ile Senegal, %46,43 ile Çin, %42,83 ile Brezilya ve %22,81 ile Türkiye olmuştur (10,13,21,22). Bu çalışmada da, Topçuoğlu ve ark.'nın çalışma sonuçlarına paralel olarak, TD prevalansı %33,06 olarak bulunmuştur (13). Ancak bu oran Türk toplumunda yapılan diğer çalışmalara kıyasla oldukça yüksektir (12,14-18).

Çalışma popülasyonunda TD prevalansı, literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak, kadın ve erkek hasta grubunda birbirine oldukça yakındır ve cinsiyetler arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (12,13,20,23-25). Ancak hem Türk toplumunda hem de diğer toplumlarda yapılan bazı çalışma sonuçları, bulgularımızın aksine, TD'nin kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmektedir (10,15,18,22,26). Söz konusu bu araştırmaların bulgularının aksine, Tercanlı Alkış ve ark.'nın Türk toplumunda yürüttükleri araştırma bulguları, erkeklerde daha sık TD tespit edildiğini göstermektedir (17). Klinefeller's sendromu gibi ekstra X kromozomuna sahip olan hastalar ile yapılan bazı genetik çalışmalar, TD'nin X kromozomu ile ilişkili olabileceğini düşündürse de diğer çalışmaların sonuçlarındaki cinsiyet farklılıkları bu yatınlıkta başka genetik veya çevresel faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir (3,8,25,27). Bu bağlamda konu ile ilgili araştırma sonuçlarının tutarsızlığı,

TD epidemiyolojisini araştırmaya açık bir konu olarak karşımıza çıkarmaktadır.

TD, genellikle daimi dişlerde ve sıklıkla büyük azı, nadiren de küçük azı dişlerinde teşhis edilen bir dental anomalidir (1,28). OPG'nin, merkezi ışın oryantasyonunun bukkolingual yönde olması dolayısıyla meziodistal yönde köklere sahip büyük azı dişlerini göstermede daha başarılı olması ve küçük azı bölgesinde genellikle superpozisyon ve distorsiyonlara rastlanması sebebi ile küçük azı dişleri ve sıklıkla gömülü kalarak değerlendirmeyi zorlaştıran üçüncü büyük azı dişleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmada büyük azı dişlerinde TD prevalansı %12,06 olarak tespit edilmiştir. Jamshidi ve ark. ile Nalçacı ve ark. büyük azı dişlerinde TD görülme oranını sırasıyla %8,84 ve %22,13 olarak bildirmişlerdir (12,25). Çalışmamızda büyük azı dişlerinde tespit edilen TD prevalansı daha önce rapor edilen bu iki çalışmanın prevalans değerlerinin sınırlandırdığı aralıkta kalmaktadır.

TD, bir ya da bir grup dişi ilgilendirebildiği gibi her iki çeneyi birden de etkileyebilmektedir (1,13,29). Bu çalışmada TD, üst çenede (%66,02) alt çeneye (%33,98) göre anlamlı derecede yüksek oranda tespit edilmiştir. Türk toplumunda yapılan birçok çalışmanın sonuçları, bulgularımızın aksine, alt çenede daha fazla TD görüldüğünü bildirmektedir (15-17,23). Yalnızca Nalçacı ve ark., Topçuoğlu ve ark. ile Darwazeh ve ark., Jamshidi ve ark., bu çalışma ile benzer şekilde, üst çenede daha fazla TD tespit etmişlerdir (3,12,13,25). Çalışmada en fazla etkilenen diş tipleri ise sırasıyla, üst birinci büyük azı (n=192), üst ikinci büyük azı (n=183), alt ikinci büyük azı (n=150) ve alt birinci büyük azı dişleridir (n=43). Literatürdeki benzer çalışmalarda diş tiplerine göre TD dağılımı, bulgularımızla paralel değildir. Nalçacı ve ark. üst ikinci büyük azıları, alt ikinci büyük azıların takip ettiği belirtmiştir (12). Jamshidi ve ark. ise öncelik üst çenede olmak üzere her iki çenede ikinci büyük azılarda, daha sonra yine aynı sıralama ile birinci büyük azılarda daha fazla TD tespit etmişlerdir (25). Üçüncü büyük azı dişlerinin dahil edildiği çalışmalarda ise her iki çenede de ikinci büyük azı dişlerinde TD en sık gözlenirken, Darwazeh ve ark. birinci büyük azı dişlerini, Topçuoğlu ve

ark. ise üçüncü büyük azı dişlerini ikinci sırada bildirmişlerdir (3,13). Diş tipleri açısından sonuçların bu kadar farklılık göstermesi, çalışmalarda değerlendirilen diş sayıları ile diş türlerinin farklı olmasına bağlanabilir.

TD tipleri içinde hipo-TD en sık gözlemlendiği bildirilen alt tiptir. Bu çalışmada da, literatür ile uyumlu olarak, en fazla hipo-TD'ye, daha sonra sırasıyla mezo-TD ve hiper-TD'ye rastlanılmıştır (13,15,25,26). Bu çalışma ile aynı TD değerlendirme yöntemini kullanan benzer çalışmalarda TD tipleri açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir (16, 17). Tercanlı ve ark., mezo-TD'nin hipo-TD'yi izlediği çalışmalarında hiper-TD'li hiçbir diş tespit edememişlerdir (17). Bunların aksine, Umar ve ark. ise en çok hiper-TD teşhis ederken, en az hipo-TD saptamışlardır (16).

TD'nin dişin pulpa boşluğu ve kök morfolojisinde meydana gelen bir varyasyon olduğundan, teşhisinde radyografik değerlendirme oldukça önemlidir. Bu yüzden konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, teşhis aracı olarak, çoğunlukla diş hekimliği klinik uygulamalarında en sık tercih edilen yöntemler olan periapikal radyografi ve OPG kullanılmıştır (3,12,13,15-17,20,23-26). Bu retrospektif çalışmada da, aynı hastanın bütün büyük azı dişlerini incelemek amaçlandığından, literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi OPG görüntüleri tercih edilmiştir (3,13,15-17,24,26). TD'nin objektif kriterleri temel olarak teşhis edilmesi ve sınıflandırılması için birçok araştırmacı tarafından çeşitli radyografik yöntemler literatüre kazandırılmıştır. Bu çalışmada söz konusu radyografik yöntemler arasında en güvenilir yöntem olarak kabul edilen ve en yaygın kullanıma sahip olan Shifman ve Chanannel yöntemi tercih edilmiştir (19).

Çalışmanın en büyük limitasyonu, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların ilgili büyük azı dişlerinin mevcut klinik durumlarının değerlendirilememiş olmasıdır. TD'nin tanısında yalnızca radyografik olarak değerlendirme yapmak, pulpa odasının genişlediği bazı hastalıkların varlığında yanıltıcı olabilir. Ayrıca atrisyon ve aşınmaya bağlı olarak dişlerde sekonder dentin yapımının artması ile pulpa odasının genişliği azalabilir ve TD maskelenebilir. Bu yüzden, diş hekimleri aşınmanın ileri derecede olduğu dişlerde TD değerlendirirken dikkatli davranmalıdır (30).

Çalışmanın diğer bir limitasyonu olan çalışma grubundaki hasta ve diş sayısının nispeten azlığı, çalışma sonuçlarının Türk popülasyonu için genellenemeyeceğini, yalnızca ileride yapılacak çalışmalara ışık tutabileceğini göstermektedir. Bu yüzden küçük azı ve üçüncü büyük azı dişlerinin de dahil edilerek ve sayı artırılarak yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ

Elde edilen bulgular ışığında, yapılan diğer çalışmaların aksine, TD'nin Türk popülasyonunda yaygın olarak karşılaşılabilecek bir anatomik varyasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Elde edilen bu sonuç, TD prevalansı açısından daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, diş hekimleri hastalarını, TD varlığı ile tedavi sırasında TD yüzünden gelişebilecek komplikasyonlar ya da TD'ye eşlik edebilecek dental anomaliler ya da sendromlar açısından hem klinik hem de radyografik olarak dikkatle değerlendirmelidir.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: G.Ç.; Tasarım: G.Ç., S.E.M., E.Y.; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.Ç., E.Y.; Analiz ve/veya Yorum: G.Ç., S.E.M., E.Y.; Literatür Taraması: G.Ç., E.Y.; Makale Yazımı: G.Ç., S.E.M.; Eleştirel İnceleme: S.E.M.

## KAYNAKLAR

- White SC, Pharoah MJ, editors. Dental anomalies. In: Oral radiology: principles and interpretation. 7. Ed. Mosby, USA: Elsevier Health Sciences; 2013. p. 589-91.
- Chetty M, Roomaney IA, Beighton P. Taurodontism in dental genetics. *BDJ Open*. 2021; 7(1): 25.
- Darwazeh AM, Hamasha AA, Pillai K. Prevalence of taurodontism in Jordanian dental patients. *Dentomaxillofac Radiol*. 1998; 27(3): 163-5.
- Bhat SS, Sargod S, Mohammed SV. Taurodontism in deciduous molars-a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2004; 22(4): 193-6.
- Manjunatha BS, Kovvuru,S.K. Taurodontism.A Review on its etiology,prevalence and clinical considerations. *J Clin Exp Dent*. 2010; 2(4): 187-90.
- Arıcıoğlu B, Tomrukçu DN, Köse TE. Taurodontism and C-shaped anatomy: is there an association? *Oral Radiol*. 2021; 37(3): 443-51.
- Pach J, Regulski PA, Tomczyk J, Strużycka I. Clinical implications of a diagnosis of taurodontism: A literature review [published online as ahead of print on August 24, 2022]. *Adv Clin Exp Med*. 2022.
- Yeh SC, Hsu TY. Endodontic treatment in taurodontism with Klinefelter's syndrome: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 88(5): 612-5.
- Guttal KS, Naikmasur VG, Bhargava P, Bathi RJ. Frequency of developmental dental anomalies in the Indian Population. *Eur J Dent*. 2010; 4(3): 263-9.
- MacDonald-Jankowski DS, Li TT. Taurodontism in a young adult Chinese population. *Dentomaxillofac Radiol*. 1993; 22(3): 140-4.
- Hasan M. Taurodontism part 1: history, aetiology and molecular signalling, epidemiology and classification. *Dental Update*. 2019; 46(2):158-65.
- Nalçacı R, Görgün S, Karakaya M. Türk toplumunda taurodontizm görülme sıklığının araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci*. 2000; 6(3): 178-82.
- Topcuoglu HS, Karataş E, Arslan H, Koseoglu M, Evcil MS. The frequency of taurodontism in the Turkish population. *J Clin Exp Dent*. 2011; 3(4): e284-8.
- Keles A, Ocak S, Bulut T, Altun O, Akbulut Ö. İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvuran yetişkin bir popülasyonda diş gelişim bozukluklarına sahip bireylerin oranı: bir retrospektif çalışma. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2012; 18(3):264-8.
- Uzun İ, Keskin C, Gündüz K, Kalyoncuoğlu E, Güler B. Ondokuz Mayıs Ünivesitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvuran yetişkin popülasyonda taurodontizm prevelansının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Derg*. 2013; 14(2): 15-20.
- Umar E, Altun O, Dedeoğlu N. İnönü Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesine başvuran hastalarda taurodontizm görülme prevelansının retrospektif

- olarak değerlendirilmesi. Cumhuriyet Dent J. 2014; 17(3): 235-43.
17. Tercanlı Alkış H, Çiftçi M, Tozoğlu Ü, Günen Yılmaz S, Yılmaz AB. Türk Populasyonunda Taurodontizm Görülme Sıklığının ve Radyografik Özelliklerinin Panoramik Radyograflarda Değerlendirilmesi: Antalya Bölgesi. Dicle Diş Hekimliği Dergisi. 2016; 17(1): 39-43.
  18. Kırız G, Kurnaz S. Türk popülasyonunda taurodontizm prevalansinin radyografik olarak incelenmesi. Selcuk Dental Journal. 2021; 8(2):436-42.
  19. Shifman A, Chananel I. Prevalence of taurodontism found in radiographic dental examination of 1,200 young adult Israeli patients. Community Dent Oral Epidemiol. 1978; 6(4): 200-3.
  20. Benzahya M. Analysis of the occurrence of taurodontism in patients attending the Tygerberg Oral Health Centre. [Master Thesis]. Bellville: University of the Western Cape; 2015.
  21. Sarr M, Toure B, Kane A, Fall F, Wone M. Taurodontism and the pyramidal tooth at the level of the molar. Prevalence in the Senegalese population 15 to 19 years of age. Odontostomatol Trop. 2000; 23(89): 31-4.
  22. Weckwerth GM, Santos CF, Brozoski DT, Centurion BS, Pagin O, Lauris JR, et al. Taurodontism, Root Dilaceration, and Tooth Transposition: A Radiographic Study of a Population With Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate. Cleft Palate Craniofac J. 2016; 53(4): 404-12.
  23. Çolak H, Tan E, Bayraktar Y, Hamidi MM, Çolak T. Taurodontism in a central anatolian population. Dent Res J (Isfahan). 2013; 10(2): 260-3.
  24. Patil S, Doni B, Kaswan S, Rahman F. Prevalence of taurodontism in the North Indian population. J Clin Exp Dent. 2013; 5(4): e179-82.
  25. Jamshidi D, Tofangchiha M, Pozve NJ, Mohammadpour M, Nouri B, Hosseinzadeh K. Prevalence of Taurodont Molars in a Selected Iranian Adult Population. Iran Endod J. 2017; 12(3): 282-7.
  26. Bronoosh P, Haghnegahdar A, Dehbozorgi M. Prevalence of taurodontism in premolars and molars in the South of Iran. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2012; 6(1): 21-4.
  27. Dineshshankar J, Sivakumar M, Balasubramaniam AM, Kesavan G, Karthikeyan M, Prasad VS. Taurodontism. J Pharm Bioallied Sci. 2014; 6(1):13-5.
  28. Llamas R, Jimenez-Planas A. Taurodontism in premolars. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993; 75(4):501-5.
  29. Gedik R, Çimen M. Multiple taurodontism: report of case. ASDC J Dent Child. 2000; 67(3): 216-7.
  30. Constant DA, Grine FE. A review of taurodontism with new data on indigenous southern African populations. Arch Oral Biol. 2001; 46(11): 1021-9.

## Estimation of Birth Weight from HbA1c and Glucose Levels in Diabetic Pregnancies

Kamuran SUMAN <sup>1</sup>, Ebru GÖK <sup>2</sup>, Zafer BÜTÜN <sup>3</sup>, Pınar BÜTÜN <sup>3</sup>,  
Musa BÜYÜK <sup>4</sup>, Murat SUMAN <sup>5</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to investigate the sensitivity of baby birth weight estimation in relation to HbA1c levels of pregnant women diagnosed with pre-gestational diabetes mellitus (PGDM) and gestational diabetes mellitus (GDM).

**Material and Methods:** 105 patients who met the criteria agreed to participate in our study, of whom 7 were type 1 DM and 32 were type 2 DM. The pregnancy history of the patients who agreed to participate was obtained with a lot of demographic information as well as weight gains during pregnancy, HbA1c and fasting blood glucose levels.

**Results:** Fasting glucose values were measured at 28 and 32 weeks of gestation. The blood glucose values that we measured one hour after satiation and HbA1c were higher in the PDGM group than in the GDM group. There was no significant difference between weight gain and BMI values. We used ROC curve analysis to test the predictive power of fasting and postprandial blood glucose levels or weight gain during pregnancy in our patients with GDM for LGA babies (LGA) (AUC: 0.663, %95 CI [0.526, 0.800], AUC: 0.678, %95 CI [0.540, 0.816], AUC: 0.677, %95 CI [0.548, 0.805], respectively). In addition, ROC analysis was used in evaluating fasting blood glucose measurements, 1-hour postprandial blood glucose measurements, and HbA1c levels to predict LGA. (AUC: 0.889, %95 CI [0.782, 0.996], AUC: 0.893, %95 CI [0.737, 1.000], AUC: 0.931, %95 CI [0.807, 1.000], respectively).

**Conclusion:** In both healthy people and pregnant women, it is important to keep blood glucose levels within normal limits. In pregnant women diagnosed with PDGM or GDM, this is even more important as the welfare of the baby is considered. LGA deliveries can be avoided in pregnant women with PDGM by close monitoring of postprandial blood glucose and HbA1c levels. Close monitoring of GWG is also beneficial in the follow-up of pregnant women diagnosed with GDM.

**Keywords:** HbA1c; fasting glucose level; postprandial glucose level; birth weight.

### Diyabetik Gebelerde HbA1c ve Glukoz Düzeylerinin Doğum Ağırlığı Tahmininde Kullanılması ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, pregestasyonel diyabet mellitus (PGDM) ve gestasyonel diyabet mellitus (GDM) tanısı konan hamilelerin HbA1c düzeyleri ile ilişkili olarak bebek doğum ağırlığı tahmininin duyarlılığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Kriterleri karşılayan 105 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların 7'si tip 1 DM ve 32'si tip 2 DM idi. Katılmayı kabul eden hastaların gebelik öyküleri, demografik bilgilerinin yanı sıra gebelik süresince kilo alımları, HbA1c ve açlık kan şekeri düzeyleri de dahil olmak üzere kayıt edildi.

**Bulgular:** Açlık glukoz değerleri, gebeliğin 28 ve 32. haftalarında ölçüldü. Tokluk sonrası bir saatte ölçtüğümüz kan glukoz değerleri ve HbA1c, PDGM grubunda GDM grubuna göre daha yüksekti. Kilo alımı ve BMI değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. GDM'li hastalarımızda açlık ve tokluk sonrası kan glukoz seviyeleri veya gebelik sırasında kilo alımının LGA bebekleri (LGA) öngörmedeki tahmin gücünü test etmek için ROC eğrisi analizi kullandık (sırasıyla AUC: 0.663, %95 CI [0.526, 0.800], AUC: 0.678, %95 CI [0.540, 0.816], AUC: 0.677, %95 CI [0.548, 0.805]). Ayrıca, LGA'yı öngörmek için açlık kan glukoz ölçümleri, 1 saatlik tokluk sonrası kan glukoz ölçümleri ve HbA1c düzeylerini değerlendirmede ROC analizi kullanıldı (sırasıyla AUC: 0.889, %95 CI [0.782, 0.996], AUC: 0.893, %95 CI [0.737, 1.000], AUC: 0.931, %95 CI [0.807, 1.000]).

**Sonuç:** Sağlıklı insanlarda ve gebelerde kan glukoz seviyelerinin normal sınırlar içinde tutulması önemlidir. PDGM veya GDM tanısı konan gebelerde ise bebek sağlığı göz önünde bulundurularak bu daha da önemlidir. PDGM'li gebelerde tokluk sonrası kan glukoz ve HbA1c seviyelerinin yakın takibiyle LGA doğumları önlenebilir. GDM tanısı konan gebelerin takibinde de GWG'nin yakın takibi faydalıdır.

1 Afyonkarahisar State Hospital, Department of Perinatology, Afyonkarahisar, Turkey

2 Erciyes University, Department of Pediatrics, Kayseri, Turkey

3 Eskişehir City Hospital, Department of Pediatrics, Kayseri, Turkey

4 Cay State Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Afyonkarahisar, Turkey.

5 Cay State Hospital, Department of Pediatrics, Afyonkarahisar, Turkey.

**Anahtar Kelimeler:** HbA1c; açlık glukoz düzeyi; doğum ağırlığı, tokluk glikozu.

## INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM), which affects a significant portion of women of reproductive age, is defined as an increase in blood glucose level due to insufficient insulin production or the ineffectiveness of insulin. Hyperglycemia in pregnancy (HIP) is a metabolic disorder and may lead to gestational diabetes mellitus (GDM) or pregestational diabetes mellitus (PGDM) (1). HIP has been reported as 15.8% globally (2). PGDM refers to type 1 DM and type 2 DM diagnosed before pregnancy. While PGDM accounts for approximately 13-21% of DM in pregnancy, GDM accounts for the remaining proportion. Maternal, fetal and neonatal sequelae including polyhydramnios, high gestational age (LGA), fetal growth restriction (FGR), stillbirth and neonatal hypoglycemia, polycythemia, hyperbilirubinemia and respiratory distress are increased in DM (3). The main cause of these risks is hyperglycemia (4). Fetal hyperinsulinemia due to maternal hyperglycemia leads to fetal weight gain. Insulin is one of the most important factors in fetal growth and has a mitogenic effect by stimulating food intake in insulin-sensitive tissues. High birth weight, which is common in neonates of diabetic pregnant women, may cause birth trauma such as shoulder dystocia and also increases the cesarean delivery (5). The aim of this study was to investigate the sensitivity of baby birth weight estimation in relation to HbA1c levels of pregnant women diagnosed with pre-gestational diabetes mellitus (PGDM) and gestational diabetes mellitus (GDM).

## MATERIAL AND METHODS

In our clinic, a two-step approach is used in the diagnosis of GDM(6). American College of Obstetricians and Gynecologists recommends an oral 100-g glucose tolerance test (OGTT) performed one hour after the 50-g glucose challenge test (GCT) in pregnant women whose serum glucose is 140 mg/dl or more (24 to 28 weeks) (7). Carpenter and Coustan criterias are used for GDM diagnosis. OGTT is performed in pregnant women is 100 g after at least eight hours fasting (8). For fasting 95 mg/dl, for one hour 180 mg/dl, 155 mg/dl for two hours, and for three hours 140 mg/dl, at least two values above these thresholds diagnose the GDM (9). Conditions such as fetal anomalies diagnosed with maternal systemic disease or maternal smoking that could prevent us from obtaining healthy outcomes were our exclusion criteria. In addition, multiple pregnancies, which we thought might affect outcomes, were also excluded from the study. 105 pregnant women who met the criteria were included in our study. Of these 105 patients, 39 had PDGM and 66 had GDM. In this population, which formed our study group, The demographics of the patients were meticulously recorded. In addition, values such as weeks of gestation, fasting blood glucose and first hour postprandial blood glucose, week of gestation at delivery, HbA1c level, body mass index (BMI), and pregnancy weight gain (GWG) were used in our records. We also used our records such as first and fifth-minute Apgar score, newborn weight, and percentiles of our babies. Birth weight greater than 90th percentile leads to the definition of LGA and warns us to watch for possible complications (10). Data from this

multicenter study were obtained by our colleagues by performing file scans over a 6-month period between March and August 2021. The study was conducted with the consent of other centers of the city hospital, which is one of the centers included in our study, after obtaining the approvals of the local Ethics Committee (Ethics Committee num.17-22-E3).

## Statistical Analysis

The sample size was calculated using G Power software (version 3.1; Franz Foul, Kiel College of Applied Sciences, Kiel, Germany). The effect size was 0.80 (large) for the sample size, the p-value was 0.05, and the power was 95%. It was planned to include at least 74 patients, 37 cases for each group. Statistical analyzes were performed with SPSS 26 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, United States). Descriptive statistics such as mean, standard deviation, median, descriptive frequency, percentage, and interquartile ranges (IQR) are expressed the quantitative data. The normal distribution of variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical comparisons between groups were performed with independent t-test for normally distributed variables. For variables that did not have a normal distribution, the Mann-Whitney U test was used. The chi-square test and Fisher's exact test were used to compare categorical data. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to predict neonatal birth weight. The p-value < 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

Sociodemographic and clinical characteristics, biochemical data, and perinatal outcomes are listed in Table 1-2;with a close look at the tables HbA1c, Fasting glucose (mg/dl) and 1st-hour p.glucose (mg/dl) results show statistically significance. When we compared the groups in terms of LGA frequency, we found that 25 neonates were in the GDM group and 18 neonates were in the PGDM group. We have tried to summarize these results in Tables 3 and 4, there was no significance with GDM mother results in table 3 but when it comes to the results of PGDM mothers in table 4 there is an obvious significance as shown in the table.

**Table 1.** Sociodemographic results of mothers

	GDM	Mean+ SD	PGDM	Mean+ SD	p value
Age (years)	33	±6	31	±5	0.085*
Gravidity	3	±1	3	±1	0.364*
Parity	1	±1	1	±1	0.245*
Gestational age (Weeks)	30.6	±1.4	30.2	±1.8	0.687*
Pre-preg.BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.1	±4.8	28.4	±3.7	0.074*
GWG (kg)	9	±3	10	±4	0.452*
HbA1c (%)	5.8	±0.7	6.9	±1.5	<0.001*
Fasting glucose (mg/dl)	85	±16.5	99.2	±25	<0.001*
1st-h p.glucose (mg/dl)	138.1	±28.9	145	±45	<0.001*
GA at delivery (weeks)	37	±2	37	±2	0.775*

\* Independent t-test

**Table 2.** Birth characteristics and results of newborn

	GDM	Mean+SD	PGDM	Mean+SD	P val.
Birth weight (grams)	3157	±590	3422	±656	0.087*
Birth weight (percentile)	69.3	±25.6	75	±23.3	0.154*
LGA	25	(37.9%)	18	(46.2%)	0.405†
1st minute APGAR score	7	(7-8)	7	(7-8)	0.645‡
5th minute APGAR score	9	(9-10)	9	(9-9)	0.795‡

\* Independent t-test

† Chi-square test

‡ Mann Whitney U tes

**Table 3.** GDM pregnancies and LGA& AGA results

	LGA (n=25)	Median IQR*	AGA (n=41)	Median IQR*	p val.
HbA1c (%)	7.6	(7.2-8.7)	5.7	(5.1-6.3)	0.327‡
Fasting glu.(mg/dl)	114	(94-126)	88	(78-93)	0.027‡
1st-hour p.glu. (mg/dl)	167	(157-212)	114	(111-127)	0.016‡
Pre-preg.BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4	(27.7-32.2)	28.3	(26.9-30.4)	0.247‡
GWG (kg)	10	(9-12)	9	(8-10)	0.015‡

\*(IQR (Inter Quartile Range))

‡ Mann Whitney U test

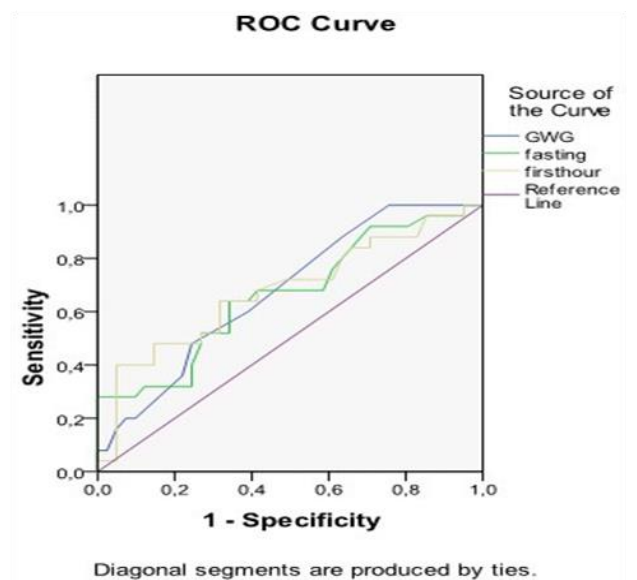
**Table 4 .** PGDM pregnancies and LGA& AGA results

	LGA (n=18)	Median IQR*	AGA (n=21)	Median IQR*	p val.
HbA1c (%)	7.6	(7.1-8.9)	5.8	(5.3-6.7)	<.001‡
Fasting glu.(mg/dl)	114	(94-126)	88	(78-93)	<.001‡
1st-hour p.glu. (mg/dl)	167	(157-212)	114	(111-127)	<.001‡
Pre-preg.BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.6	(25.2-29.7)	27.7	(26.5-30.4)	0.364‡
GWG (kg)	11	(8-12)	12	(8-12)	0.813‡

\*(IQR (Inter Quartile Range))

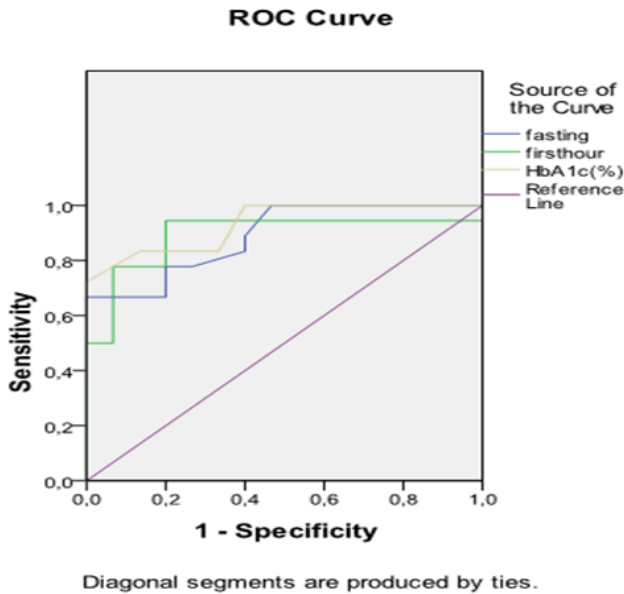
‡ Mann Whitney U test

We used ROC curves to estimate LGA in groups and tried to summarize them in Figures 1 and 2. We examined values such as fasting and postprandial glucose levels and GWG for our LGA estimates in pregnant women with GDM using ROC analysis. (AUC: 0.663, %95 CI [0.526, 0.800], AUC: 0.678, %95 CI [0.540, 0.816], AUC: 0.677, %95 CI [0.548, 0.805], respectively). ROC curve analysis was also used to determine fasting glucose, first-hour postprandial glucose, and HbA1c to predict LGA in the PGDM group (AUC: 0.889, %95 CI [0.782, 0.996], AUC: 0.893, %95 CI [0.737,1.000], AUC: 0.931, %95 CI [0.807, 1.000], respectively).



**Figure 1.** GDM group’s Fasting glucose, 1st-hour postprandial glucose, and GWG estimating the LGA





**Figure 2.** PGDM group's Fasting glucose, 1st-hour postprandial glucose, and GWG estimating the LGA

## DISCUSSION

The present study showed that, first-hour postprandial glucose, fasting glucose and HbA1c levels were higher in the PGDM group than in the GDM group, whereas GWG and BMI levels before pregnancy were similar. In addition, HbA1c, blood glucose in the first hour, and fasting blood glucose to predict LGA were higher in the PGDM group. First-hour postprandial glucose, GWG, and fasting glucose ability to predict LGA were higher in the GDM group. Glucose tests are inexpensive and easy to use. They also reflect immediate changes in blood glucose levels. One study comparing type 1 DM with a control group found that levels of postprandial glucose measured in the third trimester were the strongest predictor of macrosomia (11). Other studies have similarly demonstrated the importance of postprandial blood glucose levels. The present study showed that for the predictive power of LGA of first-hour postprandial glucose, a sensitivity of 64% and a specificity of 68% were achieved with a cut-off value of 140.5 mg/dl in the GDM group. Moreover, for the predictive power of LGA of first-hour postprandial glucose, a sensitivity of 94% and a specificity of 80% were achieved with a cut-off value of 128.5 mg/dl in the PGDM group. In contrast, a sensitivity of 78% and a specificity of 80% at a cut-off value of 93.5 mg/dl in the PGDM group were achieved for fasting glucose. Our study showed that postprandial blood glucose significantly predicted LGA, especially in PGDM compared with the GDM group. We also showed that postprandial blood glucose significantly predicted LGA compared with fasting blood glucose in the PGDM group. HbA1c is a commonly used test for chronic glycemic control that reflects the average blood glucose level over the past one to two months, especially in pregnant women with PGDM. Because of increased hemodilution and the rate of erythrocyte destruction during pregnancy, levels of HbA1c are lower in pregnant women than in non-pregnant. The use of the HbA1c test, performed every 4-5 weeks in pregnant women with GDM, has not been shown to be useful as a parameter for glycemic control. Birth weight

correlated significantly with HbA1c level measured at different time points in the PGDM group. For example, in a prospective study, HbA1c measured in the third trimester was the strongest predictor of macrosomia in 289 pregnant women with type 1 DM (12). Abnormalities in serum glucose levels less occur in the GDM group than in the PGDM group. For this reason, the evidence for an association between HbA1c and birth weight is weaker in the GDM group. Many studies have examined HbA1c levels at the time of OGTT (13). There is no clear association between HbA1c levels and infant birth weight in the early period. However, the association between HbA1c levels and macrosomia has been more clearly demonstrated. Therefore, the HbA1c level just before birth can be measured to predict birth weight in the GDM group. Similarly, in our study, HbA1c strongly predicted LGA in the PGDM group (14). The present study showed that the predictive power of HbA1c for LGA at a cut-off value of 6.55 in PGDM had a sensitivity of 93% and a specificity of 87%. Because the HbA1c level has weak predictive power for LGA in the GDM group, measurement of the HbA1c level can be planned just before delivery, especially in the GDM group. The risk of GDM is increased, especially in overweight or obese women before pregnancy, and GWG should be carefully monitored (15). In studies, excessive GWG has been associated with cesarean section, hypertension, LGA, inability to lose weight gained after delivery, and increased risk of diabetes. The present study showed that the predictive power of GWG for LGA, which is sensitivity of 60% and specificity of 61% was performed at a cut-off weight of 11.5 kg for GDM. In contrast, fasting glucose had a sensitivity of 64% and specificity of 66% at a cut-off value of 84.5 mg/dl for GDM. Our study demonstrated that GWG is more valuable than fasting glucose and HbA1c for predicting LGA in pregnant women with GDM. In addition, glycemic control and GWG should be closely monitored.

One of the study's limitations is its design which is retrospective and the calculation of the BMI of the pregnant women before pregnancy based on their self-reported body weight. In addition, maternal blood glucose markers were measured only once and there were no repeated measurements. In addition, the number of pregnant women with type 1 DM in the study was very small (n=7).

## CONCLUSION

Glycemic control is critical in pregnant women with PGDM and GDM. The risk of LGA may diminish by monitoring of HbA1c better and postprandial glucose in PGDM and GWG in GDM. Better control of fetal overgrowth may have a positive impact on the risk of childhood obesity and related metabolic syndrome. This positive impact may develop in the long term, and improve the cardiometabolic profile. For this reason, the parameters that can predict LGA in the early stages of pregnancy are very valuable.

**Authors's Contributions:** Idea/Concept: K.S., E.G., M.S.; Design: K.S., E.G., M.B., M.S.; Data Collection and/or Processing: H.S., K.A., M.B.; Analysis and/or Interpretation: Z.B., P.B., M.B.; Literature Review: Z.B., P.B.; Writing the Article: K.S., E.G., M.S.; Critical Review: Z.B., P.B.

## REFERENCES

1. Kansu-Celik H, Ozgu-Erdinc AS, Kisa B, Eldem S, Hancerliogullari N, Engin-Ustun Y. Maternal serum glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose predicts gestational diabetes at the first trimester in Turkish women with a low-risk pregnancy and its relationship with fetal birth weight; a retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021; 34(12): 1970-7.
2. Immanuel J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, Adelantado JM, Devlieger R, et al. Performance of early pregnancy HbA1c for predicting gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in obese European women. *Diabetes research and clinical practice*. 2020; 168: 108378.
3. Abdelsttar MM, Omarah MA, Abdelgaied AM, El-Sharkawy MA. Role of glycosylated hemoglobin in prediction of birth weight and amniotic volume in gestational diabetes. *Menoufia Medical Journal*. 2018; 31(4): 1258.
4. Fayez Mohamed Fathi M, Mohammed Moustafa T, Ramadan Alsawy Rady I. The role of umbilical cord thickness and glycated hemoglobin (hba1c) levels for prediction of fetal macrosomia in patients with gestational diabetes mellitus. *Al-Azhar Medical Journal*. 2020; 49(4): 1741-52.
5. Kumar N, Kumar P, Harris N, Monga R, Sampath V. Impact of maternal HbA1c Levels  $\leq$  6% and race in nondiabetic pregnancies on birthweight and early neonatal hypoglycemia. *The Journal of pediatrics*. 2020; 227: 121-7. e3.
6. Belay DM, Bayih WA, Alemu AY, Sinshaw AE, Mekonen DK, Ayele AS, et al. Macrosomia and its predictors in pregnant women with diabetes in Ethiopia. *Tropical Medicine & International Health*. 2021;26(12):1539-52.
7. Wojtyla C, Stanirowski P, Gutaj P, Ciebiera M, Wojtyla A. Perinatal outcomes in a population of diabetic and obese pregnant women-the results of the polish national survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(2): 560.
8. Abolfathi M, Ashtarian H, Eskandari S, Irandoost SF, NeJhaddadgar N, Mirzaei N. Evaluation of quality of life in diabetic pregnant women. *Primary Care Diabetes*. 2022; 16(1): 84-8.
9. Lorusso L, Kato DMP, Dalla Costa NRA, Araujo Junior E, Bruns RF. Performance of local reference curve on the diagnosis of large for gestational age fetuses in diabetic pregnant women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022; 35(10): 1899-906.
10. Hong JGS, Fadzleeyanna MYN, Omar SZ, Tan PC. HbA1c at term delivery and adverse pregnancy outcome. *BMC pregnancy and childbirth*. 2022; 22(1): 1-9.
11. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Pedro-Botet J, Gortazar L, Chillarón JJ, Llaurado G, et al. Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 234: 79-84.
12. Zhang X, Xiao Y, Fan Y. Investigating the reliability of HbA1c monitoring for blood glucose control during late pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) with and without  $\beta$ -thalassemia minor. *Diabetes Therapy*. 2018; 9(6): 2305-13.
13. Kaur N, Goel P, Mehra R, Kaur J. Correlation of HbA1c levels in late pregnancy with maternal and perinatal outcome in patients with gestational diabetes mellitus. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2019; 8(9): 3664-71.
14. Mendes N, Alves M, Andrade R, Ribeiro RT, Papoila AL, Serrano F. Association between glycated haemoglobin, glycated albumin and fructosamine with neonatal birthweight and large-for-date status infants in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019; 39(6): 768-73.
15. Bozkurt L, Göbl CS, Leitner K, Pacini G, Kautzky-Willer A. HbA1c during early pregnancy reflects beta-cell dysfunction in women developing GDM. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020; 8(2): e001751.

## Anticancer Activity of Endemic *Phlomis* Extracts in HCT116 Human Colon Cancer Cells

Yener KURMAN <sup>1</sup>, Özge PASİN <sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** Previous studies have reported that *Phlomis russeliana* shows cytotoxic effects against several cancer cell lines; however, its anti cancer activity on HCT-116 cancer cells has not yet been investigated. Therefore, the present study is designed to explore anti-cancer properties of *Phlomis russeliana* against HCT-116 human colon cancer cell line and HUVEC normal cell line.

**Material and Methods:** HCT-116 cells and HUVECs treated with different concentrations of *Phlomis russeliana* (2, 4, 6, 8 and 10 mg/ml) and cell viability evaluated by the MTT assay. Anti-migratory and anti-colonigenic effects of *Phlomis russeliana* were assessed with wound healing and colony formation assays respectively. Quantitative determination of total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and caspase-3 activation were performed with colorimetric Elisa kits.

**Results:** *Phlomis russeliana* significantly decreased cell viability of HCT-116 cells in a concentration dependent and showed weaker toxicity against normal HUVECs. *Phlomis russeliana* significantly inhibited migration and colony formation potential of HCT-116 cells. A significant increase in caspase-3 activation was observed after treatment with *Phlomis russeliana*. *Phlomis russeliana* did not significantly affect the TAS and TOS level in HCT-116 cells.

**Conclusion:** These results revealed that *Phlomis russeliana* showed anti-cancer activity in human colon cancer cells, through the suppression of colony formation, inhibition of migration and induction of caspase-3 activation. *Phlomis russeliana*, could be a promising source for the development of new anti-cancer agents against cancer.

**Keywords:** *Phlomis russeliana*; HCT-116 cells; migration; caspase-3 activation; colony formation.

### HCT116 İnsan Kolon Kanseri Hücrelerinde Endemik *Phlomis* Ekstraktlarının Antikanser Aktivitesi

#### ÖZ

**Amaç:** Önceki çalışmalar, *Phlomis russeliana*'nın çeşitli kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkiler gösterdiğini bildirmiştir; ancak, HCT-116 kanser hücreleri üzerindeki anti kanser aktivitesi henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışma *Phlomis russeliana*'nın HCT-116 insan kolon kanseri hücre dizisi ve HUVEC normal hücre dizisine karşı anti-kanser özelliklerini araştırmak üzere tasarlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** HCT-116 ve HUVEC hücreleri *Phlomis russeliana*'nın farklı konsantrasyonları (2, 4, 6, 8 ve 10 mg/ml) ile muamele edildi ve hücre canlılığı MTT yöntemi ile değerlendirildi. *Phlomis russeliana*'nın anti-migrasyon ve anti-kolonijenik etkileri, sırasıyla yara iyileşmesi ve koloni oluşumu analizleri ile değerlendirildi. Kolorimetrik Elisa kitleri ile toplam antioksidan durumunun (TAS), toplam oksidan durumunun (TOS) ve kaspaz-3 aktivasyonunun kantitatif tespiti yapıldı.

**Bulgular:** *Phlomis russeliana*, konsantrasyona bağlı olarak HCT-116 hücrelerinin canlılığını önemli ölçüde azalttı ve normal HUVEC'lere karşı daha zayıf toksisite gösterdi. *Phlomis russeliana*, HCT-116 hücrelerinin göçünü ve koloni oluşturma potansiyelini önemli ölçüde engelledi. *Phlomis russeliana* ile tedaviden sonra kaspaz-3 aktivasyonunda önemli bir artış gözlemlendi. *Phlomis russeliana*, HCT-116 hücrelerinde TAS ve TOS seviyesini önemli ölçüde etkilemedi.

**Sonuç:** Bu sonuçlar; *Phlomis russeliana*'nın koloni oluşumunun baskılanması, migrasyonun engellenmesi ve kaspaz-3 aktivasyonunun indüklenmesi yoluyla insan kolon kanseri hücrelerinde anti-kanser aktivitesi gösterdiğini ortaya koydu. *Phlomis russeliana*, kansere karşı yeni anti-kanser ajanlarının geliştirilmesi için umut verici bir kaynak olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Phlomis russeliana*; HCT-116 hücreleri; migrasyon; kaspaz-3 aktivasyonu; koloni oluşumu.

1 Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Duzce, Turkey

2 Bezmialem University, Biostatistics Department, Istanbul, Turkey

## INTRODUCTION

According to Global 2020 data sources, colorectal cancer is the 3rd most frequently diagnosed cancer type in the world and the 2nd cause of cancer-related death among cancer types (1). Colorectal cancer is a major disease that results from the progressive accumulation of genetic and epigenetic changes (2). Chemotherapy and surgery are the most common existing treatment options for colon cancer but effects of these treatments are still unsatisfactory because development of drug resistance and terrible side effects (3). Therefore, the discovery and identification of new anti-tumor agents are urgently needed. Many studies stated the anti-cancer effects of plants against cancer (3). For centuries, herbal products have been used in the treatment of various human diseases (3). Numerous anti-cancer drugs derived from plants have demonstrated good pharmacological effects and currently have been administered around the world (3,4).

*Phlomis* L. species of Lamiaceae family generally have aromatic properties. The *Phlomis* species are used for several treatment as immunosuppressive, anti-inflammatory, antimicrobial, and free radical scavenging activities, ulcers and haemorrhoids in Anatolian folk medicine. (5-7). Studies have stated that cytotoxic, cytostatic and antioxidant activities most of the phenylethanoid glycosides isolated from *phlomis* species (8-9). In a study, various phenylethanoid glycosides such as Forsythoside B, verbascoside, samioside, alyssonoside, isoverbascoside, martynoside in methanolic extracts of various *Phlomis* species which include *Phlomis russeliana* were identified by using HPLC method (5).

One of these *Phlomis* species is endemic Turkish plant *Phlomis russeliana* commonly named Turkish sage or Jerusalem sage (10). A previous study conducted by Alpay and co-workers showed cytotoxic effects of *Phlomis russeliana* methanol extracts against Caco-2 (10). Ghaffari and co-workers reported anti-proliferative effects of *Phlomis russeliana* leaf extracts on human breast cancer cell line (MCF-7) (11). To the best of our knowledge, the effects of *Phlomis russeliana* on HCT-116 cancer cells have not yet been investigated. In the present study, we aimed to investigate the antioxidant and antitumor activities of ethanol extracts obtained from *Phlomis russeliana* on colon cancer cell line HCT-116 in vitro.

## MATERIAL AND METHODS

### Reagents

RPMI 1640 medium, DMEM high glucose medium, fetal bovine serum (FBS), penicillin–streptomycin, phosphate-buffered solution (PBS), and 0.25% trypsin were purchased from Capricorn Scientific (Germany), MTT assay kit bought from Biotium (San Francisco, USA), caspase-3 assay kit purchased from Bt Lab (Shanghai, China).

### Collection and Ethanol Extraction of *Phlomis russeliana*

Aerial parts of the plant were collected from Bolu Province, Turkey, in August, 2021. The extraction was performed as described previously by Alpay et al. with some modifications (10). About 20g of dried aerial parts of plant were powdered and extracted with 150 ml ethanol (95%) extraction by a Soxhlet extractor. After, the

resultant dried extract was stored in sterile screw-capped bottles at 4 °C for further use (10).

### Cell Lines and Cell Culture

Colon cancer cell line HCT-116 was kindly supplied by Prof. Dr. Ferda Arı (Bursa Uludag University, Department of Biology) Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were kindly provided by Dr. C. Verda Bitirim (Ankara University Stem Cell Institute). HUVECs were cultured in 10% FBS-containing DMEM high glucose medium (Capricorn Scientific, Germany) and HCT-116 cells were cultured with RPMI-1640 medium (Capricorn Scientific, Germany) supplemented with L-glutamine, 10% inactivated fetal bovine serum (FBS, Capricorn Scientific, Germany), 1% penicillin–streptomycin (Capricorn Scientific, Germany). Cells were maintained in an incubator supply humidified atmosphere with 5% CO<sub>2</sub> at 37°C.

### Cell Viability

MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide) method was investigate the effects of *Phlomis russeliana* on HCT-116 and HUVEC cell viability. Cultured cells (HCT-116 and HUVEC) were seeded into 96-well cell culture plates at 5x10<sup>3</sup> cells per well and incubated for 24 h at 37°C and 5% CO<sub>2</sub>. After the incubation period, medium was removed and cells treated with 100 µL of the dilutions of the *Phlomis russeliana* concentrations (2, 4, 6, 8 mg/ml) were added to each well. Cells incubated with medium containing ethanol solvent (0.5%) were used as a control. Treated cells further incubated for 24h. After 24 hour of incubation, 10 µL of MTT solution (Biotium, San Francisco USA) was added and cells were incubated for 4 h at 37 °C. Then 200 µL DMSO was added to each well and formazan crystals were dissolved. Finally the absorbance of samples was measured spectrophotometrically at 570 nm wavelength using a microplate reader (BioRad, USA). Each experiment was tested in triplicate.

### Microscopic Observation of HCT-116 Cell Morphology

Morphological changes in response to different concentrations of *Phlomis russeliana* were observed by an inverted microscope (Euromex Arnhem, The Netherlands). Cells were cultured in a 6-well plate and incubated with different *Phlomis Russeliana* concentrations (4 mg/ml and 6 mg/ml). After an incubation period, morphological alterations were examined under an inverted microscope.

### Caspase-3 Assay

Caspase-3 ELISA Kit (Bt-lab, China) was used to detect caspase-3 levels in HCT-116 cells treated with *Phlomis russeliana* extracts. Caspase-3 activity was measured as per the manufacturer's protocol. Hct-116 cells treated with *Phlomis russeliana* extracts (4 mg/ml and 6 mg/ml) for 24 h. After treatment cells were harvested and transferred into the 15 mL conical tubes. Thereafter cells were centrifuged at 2,000 x g for 5 minutes at 4°C. The supernatant was discarded and cell pellet was dissolved in chilled RIPA lysis buffer. Cell suspension incubated on ice for 30 minutes and then centrifuged at 14000xg for 10 minutes. Supernatants were transferred to a new microcentrifuge and stored at -20°C. Optical density (OD value) of each well was measured with a microplate reader

(Epoch BioTeK, Agilent Technologies, U.S.A.) at 450 nm.

### Wound Healing

The influence of *Pholomis russeliana* extract on the cell migration of HCT-116 cells was analyzed by wound healing assay. HCT-116 cells ( $2 \times 10^5$ ) were plated in 6-well culture with RPMI-1640 medium and cells were incubated until they formed a confluent cell monolayer. A wound was generated with a sterile yellow pipette tip on the midline of the confluent cell monolayer in each well. And then cell debris was removed by PBS washing. Thereafter, the cells in each well were incubated with fresh medium containing different doses of *Pholomis russeliana* extracts (4 mg/ml and 6 mg/ml) incubated for 24 hours. Images of the migrating cells were photographed using an inverted microscope. The wound size was analyzed by ImageJ software.

### Colony Formation Assay

HCT-116 cells were seeded into 6-well plates at (~300 cells/well) and incubated for 24 hours to allow the cells to adhere to the surface. After that cells were treated with different concentrations of *Pholomis russeliana* extracts and incubated at 5% CO<sub>2</sub> and 37°C for 7 days. After incubation, the medium was removed and the cells were washed with 1X PBS. After washing, colonies were fixed with cold methanol solution for 30 minutes and stained with crystal violet (0.5%) for 30 minutes. Colonies containing more than 50 cells were counted and photographed under a light microscope.

### Measurement of intracellular TAS and TOS levels

TAS levels were analyzed with a commercial Elisa kit (Rel Assay Diagnostics, Turkey) and results were expressed as mmol Trolox Eq/L. TOS levels were measured by using a commercially available Elisa kit (BT Lab, Chine) and results were given as  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eq/L. TOS and TAS levels in cell lysed were measured spectrophotometrically (Epoch, BioTek) as per manufacturer's directions.

### Statistical Analyses

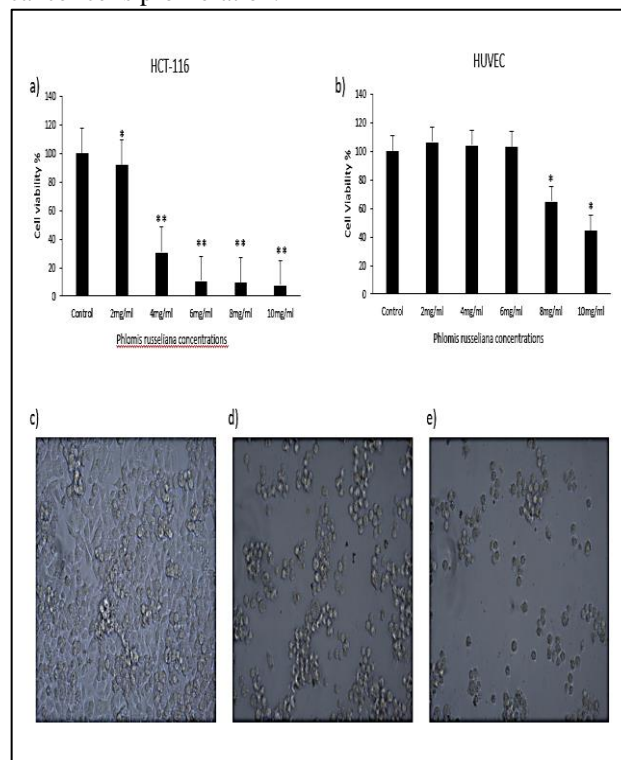
Descriptive statistics of the quantitative variables in the study are given as mean and standard deviation. The conformity of the variables to the normal distribution was examined using the Shapiro Wilk test. One way analysis of variance (one way anova) was used in the mean comparison of the groups with more than two categories, and the comparisons with the control group for the variables that differed were examined using the Dunnett test. Two way anova was used to evaluate the comparison of means for more than two periods and groups.  $P < 0.05$  was accepted as the statistical significance level. SPSS (version 28) and GraphPad Prism 9.4.1 were used in the analysis.

## RESULTS

### *Pholomis russeliana* inhibited proliferation of HCT116 colon cancer cells and showed lower cytotoxicity against normal HUVEC cells

Anti-proliferative and cytotoxic effects of ethanol extract of *Pholomis russeliana* were investigated on HCT-116 colon cancer cells and normal HUVEC cells by using the MTT assay. The cells were treated with various doses of *Pholomis russeliana* extract (2, 4, 6, 8, 10 mg/ml) for 24h. *Pholomis russeliana* significantly inhibited the cell

viability of HCT-116 cells in a dose-dependent manner as compared to control group. HCT-116 cell viability was detected %53 for 4 mg/ml administration dose. The highest inhibition of proliferation was observed at 10mg/ml (Figure 1(a)). There was no significant difference in cell viability among HUVEC cells treated with 2 and 4 mg/ml of *Pholomis russeliana* ethanol extract compared to the control group (Figure 1(b)). Although HUVEC cell viability was significantly reduced at higher doses of *Pholomis russeliana* extract, the cell viability of HUVECs was not decreased below 43%. These results indicated that *Pholomis russeliana* has low cytotoxic activity against normal HUVEC cells and selectively inhibited HCT-116 cancer cells proliferation.



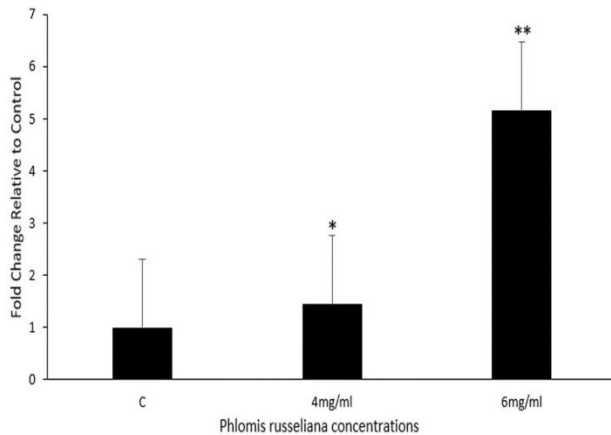
**Figure 1.** *Pholomis russeliana* inhibits the viability of HCT-116 cells. HUVEC (a) and HCT-116 (b) cells were incubated with different concentrations of *Pholomis russeliana* for 24 h, and then analysed by the MTT assay. *P. russeliana* exhibited little cytotoxicity on HUVECs compared with HCT-116 cells. Representative macroscopic images of morphological alterations in HCT16 cells following treatments of DMSO (c), 4mg/ml (d) and 6 mg/ml (e) doses of *P. Russeliana*. *P. Russeliana* decreased the HCT-116 cell density in a concentration-dependent manner and caused rounded cell shape compared to untreated control cells. \* $p=0,007$  \*\* $p<0,001$  vs. control group. Data were expressed as mean standard deviation (SD) of three independent experiments.

### *Pholomis russeliana* caused morphological alterations in HCT-116 cells

Following treatment with *Pholomis russeliana*, morphological changes were analyzed by an inverted microscope. As seen in the inverted microscope images (Figure 1(c) to (e)), *Pholomis russeliana* treatment reduced the number of HCT-116 cells and led more rounded cell shapes compared with the cells in the vehicle (control) treated group.

### *Phlomis russeliana* induce Caspase-3 activation in HCT116 cells

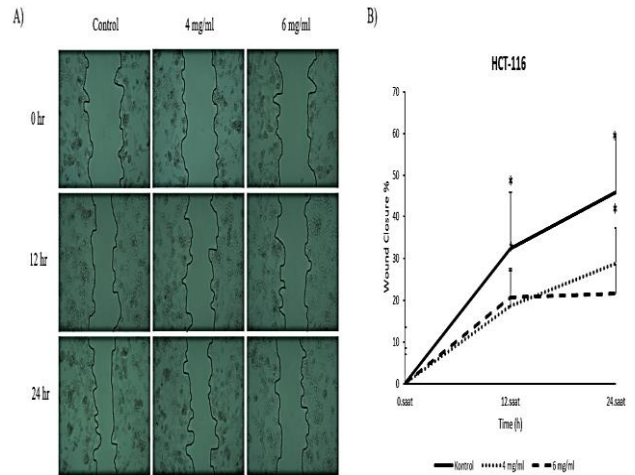
A colorimetric sandwich ELISA kit (E4804Hu) was used for the quantitative detection of human caspase-3 concentration in the HCT-116 cell lysates. Based on MTT data, two major cytotoxic concentrations of *P.russeliana* were selected for caspase-3 activity. Caspase-3 activity was measured after treated cells with 4 mg/ml and 6 mg/ml of *P.russeliana* extracts for 24h. Caspase-3 activity was significantly increased by the treatment of HCT116 cells with *Phlomis russeliana* extracts. Compared with control, caspase-3 activity was increased by 1,45 and 5,16 fold in HCT116 cells treated with 4 mg/ml and 6 mg/ml doses of *Phlomis russeliana* respectively. The changes found in caspase-3 activities after *P.russeliana* administration is presented in Figure 2.



**Figure 2.** Relative expression levels of caspase 3 in the HCT-116 cells treated with two concentrations (4 mg/ml and 6 mg/ml) of *Phlomis russeliana*. Treatment of HCT-116 cells with *P. russeliana* extracts led to a significant increased caspase-3 activity. Each treatment replicated in three times and the data were presented as the mean + standard deviation (SD) of three independent experiments, \* $p=0,020$ , \*\* $p < 0,001$ .

### *Phlomis russeliana* inhibited the HCT-116 cell migration

To investigate the effect of *Phlomis russeliana* on the migration potential of HCT-116 cancer cells we performed wound healing assay. After a wound was generated, HCT-116 cells were incubated with 4 mg/ml and 6 mg/ml of *Phlomis russeliana* extracts for 12 and 24 h. Images of scratch areas were photographed with an inverted microscope (magnification, x100) at 0, 12 and 24 h of *Phlomis russeliana*-treatment and results are shown in Figure 3. *Phlomis Russeliana*-treated cells covered less of the scratch area compared to untreated control cells. After 12 h, covered of the wound area in 4mg/ml and 6 mg/ml treated HCT116 wells were % 18,63 and % 20,67 respectively and %32,29 in the control group At 24 hours after treatment, these rates were found % 28,86 and %21,55 respectively in 4 mg/ml and 6 mg/ml treated groups and 45,84% in the control group. Our results showed that *Phlomis russeliana* significantly inhibited migration ability of HCT-116 cells.



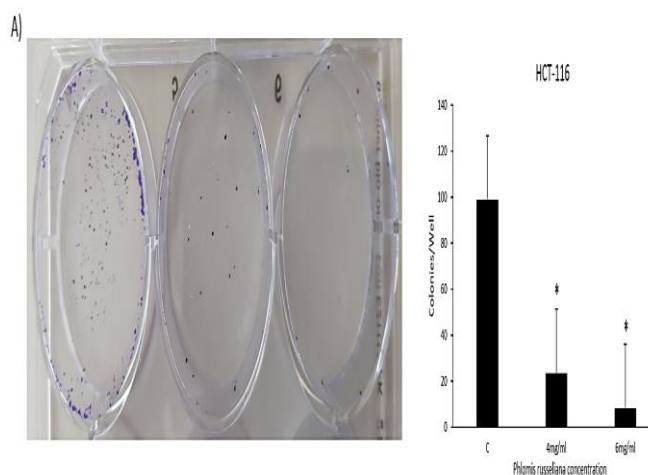
**Figure 3.** Lower migration rate was observed in treated HCT-116 wells compared to untreated cells. HCT-116 cells ( $2 \times 10^5$  cells/well) were seeded in a 6 well plate and incubated with denoted concentrations of *P. Russeliana* for 24h. Images of the relative wound closures at 0,12 and 24 h of *P. Russeliana* treatment were illustrated (magnification, x100) (A). The percentage of wound closure area at 0, 12 and 24 h of *P. Russeliana* treatment presented as graphs (B). Three repetitions of each treatment were made and results from each experiment were presented as mean standard deviation (SD) of three independent experiments. \*  $p < 0,05$  vs. control group.

### *Phlomis russeliana* inhibit the colony formation in HCT-116 cells

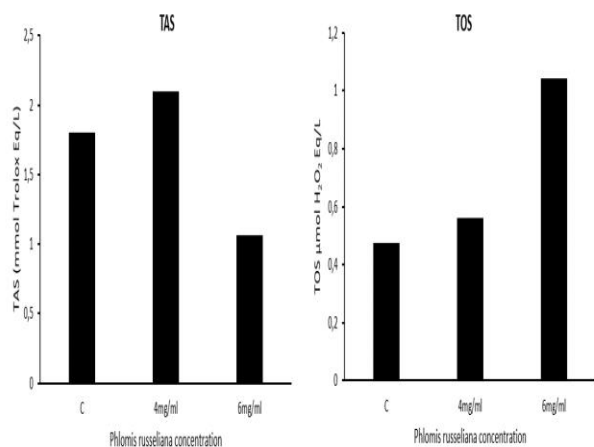
The colony formation ability of *Phlomis russeliana*-treated HCT 116 cells was determined by colony formation assay. *Phlomis russeliana* suppressed colony formation activity of HCT-116 cells in a dose dependent manner (Figure 4). *Phlomis russeliana* dropped the colony number to 23 at 4 mg/ml and to 8 at 6 mg/ml concentration significantly. The results revealed that *Phlomis russeliana* significantly inhibited colony formation of HCT-116 cells.

### *Phlomis russeliana* did not affect TAS and Tos levels in HCT-116 cells

TAS and TOS levels were investigated in HCT-116 cells after exposed to two different concentrations (4 mg/ml and 6 mg/ml) of *Phlomis russeliana* extracts. Compared with the control group, there was a slight increase in TAS levels after treatment with 4 mg/ml *P. Russeliana*, while a decrease was observed in TAS levels in HCT116 cells after treatment with 6mg/ml of *Phlomis Russeliana*. When we analyzed TOS levels, treatment of HCT116 cells with *P.russeliana* extracts caused a dose-dependent increase in TOS levels compared to the control group (Figure 5). However, these results were not statistically significant (all  $p > 0.05$ ).



**Figure 4.** Effect of *Phlomis russeliana* on the colony formation ability of HCT-116 cells. *Phlomis russeliana* significantly decreased the number of colonies of HCT-116 cells. The number of colonies of *Phlomis russeliana*-treated HCT-116 cells were significantly lower than non treated control group (A). Experiment were repeated three times and data are presented as the mean  $\pm$  SD. \* $p < 0,001$  vs. control group.



**Figure 5.** TAS and TOS levels in HCT-116 cells after treatment with *Phlomis russeliana*.

## DISCUSSION

For centuries, medicinal herbs have been used in traditional medicine for the treatment of many diseases (12). Herbal medicine has been an important source of drug discovery used in cancer therapy over the course of many years (12,13). One of the sources of these herbal medicinal products is the genus *Phlomis* has been used for many years in the treatment of various diseases such as diabetes (14) gastritis (15) and dermal infections (6). Cytotoxic activity of *Phlomis* species against different cancer cell lines has shown in previous studies (8,10-12). Saracoglu et al. found that herb compounds isolated from *Phlomis* species such as phenyl propanoid caffeic acid, phenyl ethyl alcohol show cytotoxic effects against different cancer cell lines (8). Ghaffari et al. investigated the anti-proliferative effects of *P.russeliana* in MCF-7 breast cancer cells (11). Our results are in agreement with

previous studies which showed that *Phlomis russeliana* induced cytotoxic effects on human cancer cell lines. Our findings revealed that *Phlomis russeliana* at lower doses showed a strong cytotoxic effect against colon cancer cells. However, *Phlomis russeliana* showed a lower cytotoxicity against normal HUVEC cells compared with HCT-116 cells. *Phlomis russeliana* extracts did not exhibit a cytotoxic effect on the tested cells at 2-6 mg/mL concentrations. Even though, inhibitory effect of *Phlomis Russeliana* significantly increased at higher concentrations (8 mg/ml and 10 mg/ml), the cell viability of HUVECs did not decrease below 44%. The obtained data revealed that *Phlomis Russeliana* exhibits a selective toxicity against HCT-116 cells. Ghaffari et al. investigated the anti-proliferative effects of *P.russeliana* in MCF-7 breast cancer cells (11). They tested *Phlomis Russeliana* on MCF-7 cancer cells at low but over a wider range of doses (0.001, 0.01, 0.1, 1 and 10  $\mu$ g/ml). They found that 0.001 and 0.01 mg/ml of *Phlomis russeliana* leaf extracts induced proliferation of MCF-7 cells but 1 and 10 mg/ml of doses led to a significant decrease in viability of MCF-7 cells (11). Alpay et al., investigated the antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of *Phlomis russeliana* ethanol extracts against Caco-2 colon cancer cell line (10). They used higher doses of *Phlomis russeliana* extracts (5, 10, 20, 40 and 80 mg/ml) on cancer cells compared to our study. They also found proliferation inhibition effect of the *Phlomis russeliana* on colon cancer cells (10). They also showed that proliferation inhibitory effect of the *Phlomis russeliana* on Caco-2 colon cancer cells. Unlike Alpay's study, in this study we investigated the caspase-3 activity, clonogenic and migratory potential of HCT-116 colon cancer cells treated with *Phlomis russeliana* extracts. Also, we didn't reach any study that examined these anti-cancer properties of the *Phlomis russeliana* on colon cancer cells in the literature.

Caspases are promoter of apoptosis and activated by intrinsic (mitochondria-mediated) and extrinsic (death receptor-mediated) apoptotic signaling pathways (16). Caspase-3 is well known effector caspase and it is at the center of both signaling pathways. When caspase-3 is activated a series of substrates in cells are specifically cleaved and finally cell death occurs (17). It is a key regulator of chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy-mediated apoptosis induction (18). Cancer therapy efficacy is generally evaluated according to increased caspase-3 activation (18).

In our study, *Phlomis Russeliana* significantly increased the caspase-3 activation in HCT-116 cells in a dose dependent manner. Our results suggest that *Phlomis russeliana* could induce caspase dependent cell death pathways in HCT-116 cells.

Cell migration is a tightly regulated process involved in many physiological events such as cell differentiation and proliferation. (19,20). Uncontrollable cell migration promotes anti-cancerogenic events such as cancer initiation, relapse and metastasis, leading to tumorigenesis (20). Therefore inhibiting the migration process is a substantial treatment strategy. According to our results, migration of HCT-116 cells across the wound area was significantly suppressed by *Phlomis russeliana* treatment. In this study, we demonstrated for the first time the

migration inhibition potential of *Phlomis russeliana* on HCT-116 cells.

Colony formation is an alternative in vitro technique used to evaluate survival and proliferation ability of cancer cells (21). This assay is helpful to evaluate survival and proliferation of cancer cells after treatment with cytotoxic agents (21, 22). In other words, it is the ability of cancer cells to form a colony from a single cell. (23). In our study we found that treatment with *Phlomis russeliana* significantly inhibited colony formation in HCT-116 cells. Oxidative stress is an important factor in cancer development (24) The total oxidant status (TOS) and the total antioxidant status (TAS) are used as biomarkers to assess oxidative stress status. (25). Alpay et al. reported that TOS levels were decreased in Caco-2 cells treated with *Phlomis Russeliana* extracts (10). In our study, decreases in TAS and increases in TOS levels according to different *Phlomis Russeliana* concentrations in HCT-116 cells were statistically insignificant. This result suggested that oxidative stress state is not an anti-cancer mechanism exerted by *Phlomis Russeliana* against HCT-116 cells.

### CONCLUSION

This is the first study to show anti-cancer activities (caspase-3 activation, anti-migration and anti-clonogenic) of *Phlomis russeliana* against HCT-116 colon cancer cells. Our findings revealed that *Phlomis russeliana* exhibited a strong anti-cancer effect against HCT-116 cells and a lower cytotoxic effect on normal cells. Our results might be important contributions to the development of new treatment approaches that can support further clinical research. Further studies are required to identify new molecular mechanisms underlying the anti-tumor effects of *Phlomis russeliana*.

**Authors's Contributions:** Idea/Concept: Y.K.; Design: Y.K.; Data Collection and/or Processing: Y.K.; Analysis and/or Interpretation: Y.K., Ö.P.; Literature Review: Y.K.; Writing the Article: Y.K.; Critical Review: Y.K., Ö.P.

### REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-49.
- Saif MW, Chu E. Biology of colorectal cancer. *Cancer J.* 2010; 16(3): 196-1.
- Bagheri E, Hajiaghaalipour F, Nyamathulla S, Salehen NA. Ethanolic extract of *Brucea javanica* inhibit proliferation of HCT-116 colon cancer cells via caspase activation. *RSC Adv.* 2018; 8(2): 681-89.
- Chen MB, Zhang Y, Wei MX, Shen W, Wu XY, Yao C, et al. Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) mediates plumbagin-induced apoptosis and growth inhibition in cultured human colon cancer cells. *Cell Signal.* 2013; 25(10): 1993-2.
- Kirmizibekmez H, Montoro P, Piacente S, Pizza C, Dönmez A, Calış I. Identification by HPLC-PAD-MS and quantification by HPLC-PAD of phenylethanoid glycosides of five *Phlomis* species. *Phytochem Anal.* 2005; 16(1): 1-6.
- Amor LBI, Boubaker J, Sgaier BM, Skandrani I, Bhourri W, Neffati A, et al. Phytochemistry and biological activities of *Phlomis* species. *J Ethnopharmacol.* 2009; 125(2): 183-2.
- Demirci B, Toyota M, Demirci F, Dadandi MY, Can Baser KH. Anticandidal pimaradiene diterpene from *Phlomis* essential oils. *Comptes Rendus Chim.* 2009; (12): 612-21.
- Saracoglu I, Inoue M, Calis I, Ogihara Y. Studies on constituents with cytotoxic and cytostatic activity of two Turkish medicinal plants *Phlomis armeniaca* and *Scutellaria salviifolia*. *Biol Pharm Bull.* 1995; 18(10): 1396-1400.
- Heilmann J, Calis I, Kirmizibekmez H, Schühly W, Harput S, Sticher O. Radical scavenger activity of phenylethanoid glycosides in FMLP stimulated human polymorphonuclear leukocytes: structure-activity relationships. *Planta Med.* 2000; 66(8): 746-8.
- Alpay M, Dulger G, Sahin, IE, Dulger B. Evaluating antimicrobial and antioxidant capacity of endemic *Phlomis russeliana* from Turkey and its antiproliferative effect on Human Caco-2 Cell Lines. *Anais da Academia Brasileira de Ciências.* 2019; 91(3): e20180404.
- Ghaffari K, Ahmadi R, Saberi B, Moulavi P. Anti-proliferative effects of *Ziziphus spina-christi* and *Phlomis russeliana* leaf extracts on HEK293 and MCF-7 Cell Lines and Evaluation of Bax and Bcl-2 Genes Expression Level in MCF-7 Cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021; 22(S1): 81-7.
- Sarkhail P, Sahranavard S, Nikan M, Gafari S, Eslami-Tehrani B. Evaluation of the cytotoxic activity of extracts from six species of *Phlomis* genus. *J Appl Pharm Sci.* 2017; 7(2): 180-4.
- Sahranavard S, Naghibi F, Mosaddegh M, Esmaeili S, Sarkhail P, Taghvaei M, et al. Cytotoxic activities of selected medicinal plants from Iran and phytochemical evaluation of the most potent extract. *Res Pharm Sci.* 2009; 4(2): 133-7.
- Ranjbar SH, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. *Archives of Medical Science.* 2008; 4(3): 285-92.
- Digrak M, Alma MH, Ilcim A, Sen S. Antibacterial and antifungal effects of various commercial plant extracts. *Pharmaceutical Biology.* 1999; 37(3): 216-20.
- Banerjee S, Uppal T, Strahan R, Dabral P, Verma SC. The Modulation of Apoptotic Pathways by Gammaherpesviruses. *Front Microbiol.* 2016; 7: 585.
- Xiang L, He B, Liu Q, Hu D, Liao W, Li R, et al. Antitumor effects of curcumin on the proliferation, migration and apoptosis of human colorectal carcinoma HCT-116 cells. *Oncol Rep.* 2020; 44(5): 1997-2008.
- Zhou M, Liu X, Li Z, Huang Q, Li F, Li CY. Caspase-3 regulates the migration, invasion and metastasis of colon cancer cells. *Int J Cancer.* 2018; 143(4): 921-30.
- Catalano M, D'Alessandro G, Lepore F, Corazzari M, Caldarella S, Valacca C, et al. Autophagy induction impairs migration and invasion by reversing EMT in glioblastoma cells. *Mol Oncol.* 2015; 9(8): 1612-25.
- Liang ZE, Yi YJ, Guo YT, Wang RC, Hu QL, Xiong XY. Inhibition of migration and induction of



- apoptosis in LoVo human colon cancer cells by polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Mol Med Rep*. 2015; 12(5): 7629-36.
21. Menyhart O, Harami-Papp H, Sukumar S, Schafer R, Magnani L, de Barrios O, et al. Guidelines for the selection of functional assays to evaluate the hallmarks of cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1866(2): 300-19.
  22. Raeisi F, Raeisi E, Heidarian E, Shahbazi-Gahroui D, Lemoigne Y. Bromelain inhibitory effect on colony formation: an in vitro study on human AGS, PC3, and MCF7 cancer cells. *J Med Signals Sens*. 2019; 9(4): 267-3.
  23. Kim A, Ma JY. Rhaponticin decreases the metastatic and angiogenic abilities of cancer cells via suppression of the HIF-1 $\alpha$  pathway. *Int J Oncol*. 2018; 53(3): 1160-70.
  24. Du XF, Zhang LL, Zhang DZ, Yang L, Fan YY, Dong SP. Clinical significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with operable and advanced gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 6767-75.

## Evaluation of Cerebrospinal Fluid Results in Patients Presenting with a Prediagnosis of Meningitis

Esra AKYÜZ ÖZKAN <sup>1</sup>, Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI <sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** It was aimed to determine the microorganisms and antibiotic susceptibilities obtained from cerebrospinal fluid samples (CSF).

**Material and Methods:** CSF samples of 138 patients who admitted with a prediagnosis of meningitis to Ondokuz Mayıs University Pediatric Emergency Department between 01/01/2021-01/01/2022 was included. CSF cultures, identification of bacteria and their antibiotic susceptibilities were evaluated by VITEK 2 (bioMeriux, France) automated identification system. If the growth was detected by blood culture system, the specimen was cultivated onto the 5% blood agar, Eosin Methylene Blue agar and chocolate agar. Also, CSF samples were studied for both viral and bacterial agents with the Smart Cycler (Cepheid, USA) device working with Real-Time PCR method. In this system, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex type-1*, *Herpes simplex type-2*, *Human herpes virus type-6 (HHV-6)*, *Varicella zoster virus* and *Epstein Barr virus* agents were detected.

**Results:** Of the 138 CSF samples, 50,88% were male and 49,12% were female. The mean age of the patients was 36 ± 55 months. Bacterial agents were detected in 18 (13,8%) of the CSF samples and viral agents in 12 (9,2%) samples. *Staphylococcus epidermidis* (64.6%), *Staphylococcus aureus* (7.7%) and *Streptococcus pneumonia* (6.9%) took the first three places in bacterial agents. Among the viral agents, *HHV-6* was the most common followed by *Enteroviruses*.

**Conclusion:** It has been observed that the profiles and resistance status of microorganisms frequently seen in CSF have changed over the years.

**Keywords:** Meningitis; cerebrospinal fluid; antimicrobial susceptibility; PCR.

## Menejit Ön tanısıyla Başvuran Hastalarda Beyin Omirilik Sıvı Sonuçlarının Değerlendirilmesi

### ÖZ

**Amaç:** Beyin omirilik sıvısı örneklerinden (BOS) elde edilen mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Acil Servisi'ne 01/01/2021-01/01/2022 tarihleri arasında menenjit ön tanısı ile başvuran 138 hastanın BOS örnekleri alındı. BOS kültüründe üreyen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları VITEK 2 (bioMeriux, Fransa) otomatik tanımlama sistemi ile değerlendirildi. Kan kültürü sisteminde üreme saptandıysa örnek %5 kanlı agar, Eosin Methylene Blue agar ve çikolatalı agarda ekildi. Ayrıca Real-Time PCR yöntemi ile çalışan Smart Cycler (Cepheid, ABD) cihazı ile BOS örnekleri hem viral hem de bakteriyel etkenler açısından incelendi. Bu sistemde *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Sitomegalovirüs*, *Herpes simpleks tip-1*, *Herpes simpleks tip-2*, *Human herpes virüsü tip-6 (HHV-6)*, *Varicella zoster virüsü* ve *Epstein Barr virüsü* ajanları tespit edildi.

**Bulgular:** 138 BOS örneğinin, %50,88'i erkek, %49,12'si kadındı. Hastaların yaş ortalaması 36 ± 55 ay idi. BOS örneklerinin 18'inde (%13,8) bakteriyel, 12'sinde (%9,2) viral etkenler saptanmıştır. Bakteriyel etkenlerde *Staphylococcus epidermidis* (%64,6), *Staphylococcus aureus* (%7,7) ve *Streptococcus pneumonia* (%6,9) ilk üç sırayı aldı. Viral ajanlar arasında en yaygın olanı *HHV-6* idi ve onu *Enterovirüsler* izlemiştir.

1 Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Pediatrics, Samsun, Türkiye

2 Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Microbiology, Samsun, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esra AKYUZ OZKAN, e-mail: uzdresra@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 11.11.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 10.04.2023

**Sonuç:** BOS'ta sıklıkla görülen mikroorganizmaların profillerinin ve direnç durumlarının yıllar içinde değiştiği gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Menenjit; beyin omurilik sıvısı; antimikrobiyal duyarlılık; PZR.

## INTRODUCTION

Meningitis is an acute inflammation of the membranes surrounding the brain caused by various microorganisms (1). Bacteria are usually detected as the causative agent in acute purulent meningitis; in acute aseptic meningitis, the causative agent is usually viruses. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenza* are responsible for 80-85% of acute bacterial meningitis cases, but the incidence of meningitis agents varies according to age and underlying condition (2). It has been reported that non-polio enteroviruses are responsible for 80-95% of aseptic meningitis cases (3).

In order to make a definitive diagnosis of acute bacterial meningitis, clinical symptoms and findings should be supported by laboratory findings. If there is no contraindication, lumbar puncture should be performed and cerebrospinal fluid (CSF) examination should be performed in every patient with suspected meningitis (4). Initiation of treatment as soon as CSF examination is performed in meningitis affects morbidity and mortality. Recognizing age groups, service characteristics, microorganisms frequently isolated in that region and their antibiotic resistance; will guide the clinician correctly in empirical treatment until culture results are obtained (5). For the diagnosis of central nervous system (CNS) infections; many methods such as cell count, Gram stain, bacterial culture and polymerase chain reaction (PCR) are used for nucleic acid detection. The most important advantage of PCR against bacterial culture is its high sensitivity, fast results and no need for live bacteria. For this reason, it has been the most frequently used method in recent years (6,7).

There may be a change in the profile of the agents of meningitis with the new vaccines that have been routinely applied in recent years (8). In this study, it was aimed to determine the microorganisms and antibiotic susceptibilities obtained from CSF samples sent from the pediatric emergency department of our hospital with a preliminary diagnosis of meningitis.

## MATERIAL AND METHODS

In current study, between 01/01/2021 and 01/01/2022 CSF samples of 138 patients hospitalized in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Pediatric Emergency Service with a preliminary diagnosis of meningitis was evaluated retrospectively. The clinical and laboratory findings of the patients were obtained from the automation system. Ethics committee approval was obtained for the study from the Institutional Review Board (OMU KAEK No: 2022/435, Date: 29/09/2022).

CSF samples were tested with The BioFire® FilmArray®Meningitis/Encephalitis (ME) Panel (Biomeriux, France) for both bacterial and viral agents. In this panel, *Escherichia coli K1*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitides*, *Varicella zoster virus (VZV)*, *Cytomegalovirus (CMV)*,

*Enterovirus (EV)*, *Herpes simplex virus 1 (HSV-1)*, *Human herpesvirus 6 (HHV-6)*, *Herpes simplex virus 2 (HSV-2)*, *Human parechovirus (HPEV)* and *Cryptococcus (C. neoformans/C. gattii)* were tested by nested PCR. CSF samples were tested according to the recommendations of the manufacturer.

CSF samples were also incubated in a BacT/Alert (Biomeriux, France) blood culture system. Cell count and Gram staining were also studied from the samples. If the growth was detected by the blood culture system, the specimen was cultivated onto the 5% blood agar, Eosin Methylene Blue (EMB) agar and chocolate agar and incubated at 36°C for 24 hours. Identification of bacteria was performed by Vitek MS (Biomeriux, France) and their antimicrobial susceptibility was tested by Vitek2 Kompakt (Biomeriux, France) automated systems.

## RESULTS

CSF samples of 138 patients were included in the study. Of the patients included in our study, 80 (58%) were male and 58 (42%) were female. The mean age of the patients was 36 ± 55 months. Of the patients diagnosed with meningitis, one was admitted with febrile convulsions and the others with fever and/or vomiting and headache. Biochemical (protein, glucose) and Gram stained microscopic examinations of the patients who were found to be positive were compatible with meningitis. While the agent was not isolated in 108 (78%) of the CSF samples sent to the laboratory, it was isolated in 30 (22%). Of these agents, 18 were bacterial (13.8%) and 12 were viral agents (9.2%). The distribution of bacterial and viral agents detected for growth is summarized in Table 1 and 2.

**Table 1.** The distribution of isolated bacterial agents.

	n
<i>S.epidermidis</i>	9
<i>S.pneumonia</i>	3
<i>Klebsiella</i>	1
<i>S.aureus</i>	4
<i>E.coli</i>	1

**Table 2.** The distribution of isolated viral agents.

	n
<i>Escherichia coli</i> DNA	
<i>Haemaphilus influenza</i> DNA	
<i>Listeria monocytogenes</i> DNA	
<i>Neisseria meningitidis</i> DNA	
<i>Streptococcus agalactiae</i> DNA	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> DNA	1
Cyto megalovirus (CMV) DNA	
Human herpes virus type 6 (HHV6) DNA	7
Human parechovirus DNA	
Herpes simplex 1 (HSV1) DNA	1
Herpes simplex 2 (HSV2) DNA	
Varicella zoster virus DNA	
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> DNA	
Enterovirus DNA	4

**Table 3.** The resistance to antibiotics in gram-positive bacteria isolated from cerebro spinal fluid (%)

	Clindamycin	Oxacillin	Vancomycin	Linezolid	Ceftriaxone
<i>S.epidermidis</i>	50	77	0	0	70
<i>S.aureus</i>	50	25	0	0	50
<i>S.pneumoniae</i>	66	66	0	0	50

**Table 4.** The resistance to antibiotics in gram-positive bacteria isolated from cerebro spinal fluid (%)

	Amikacin	Ampicillin	Meropenem	Ceftriaxone	Cefepime	Trimethoprim-sulfamethoxazole
<i>Klebsiella</i>	S	R	S	R	R	R
<i>E.coli</i>	S	R	S	R	R	R

R: Resistant, S: Susceptible

Accordingly, *Staphylococcus epidermidis* (64.6%), *Staphylococcus aureus* (7.7%) and *Streptococcus pneumoniae* (6.9%) took the first three places in bacterial agents. Among the viral agents, *HHV-6* was the most common followed by *Enteroviruses*.

10 patients had ventriculo-peritoneal shunt. *Staphylococcus epidermidis* was detected in six of them and *Staphylococcus aureus* in four of them.

Antibiotic resistance in gram-negative and gram-positive bacteria is shown in Table 3 and 4.

## DISCUSSION

Despite the advances in antimicrobial therapy and vaccines compared to the last century, meningitis continues to be a serious threat to global public health with high morbidity and mortality and can lead to important complications (9). The incidence of bacterial meningitis in developed countries is 5 cases per 100,000, and it is ten times higher in developing countries (10). Various bacteria can cause meningitis, but excluding the neonatal period, more than 80% of meningitis cases are caused by *Haemophilus influenzae type b*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* (8,11).

After the introduction of specific vaccines against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae type b* into the routine vaccination program, a decrease in the cases of meningitis caused by these microorganisms was observed (11,12). In this study, growth was detected in 30 samples (22%) and 18 (13%) were bacterial, 12 (8.7%) were viral out of 138 samples. *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* could not be isolated in any patient, and *S. pneumoniae* was isolated in only 3 cases (2.1%). In the study conducted by Özdemir et al. (13) in 2010, the rates of *Streptococcus pneumoniae* was 27%, 11% for *Haemophilus influenzae* and 11% for *Neisseria meningitidis* reported in patients with meningitis.

*Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of community-acquired bacterial meningitis (8). Its incidence tends to decrease in countries that include vaccination studies in the national immunization program. Conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine was introduced into routine vaccination in 2008 in our country (14). In the study of Akkaya et al. (6), *Streptococcus pneumoniae* was found to be the causative agent in 7 (3.5%) patients and ranked first among bacterial meningitis agents. In the current study *Streptococcus pneumoniae* was isolated in 2 female (9 and 15 years old) and 1 male (11 years old)

patients (2.1%). They did not have any underlying diseases and all three had fever and headache at presentation. Two of these three samples had penicillin resistance (66%). In the study of Duman et al. (13), *Streptococcus pneumoniae* strains were isolated in a three-year period and penicillin resistance was found at a rate of 18.2%. In various publications in our country, *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance has been reported as 3-38% (15,16). In the study performed by Sümer et al. (17), no agent could be isolated in 283 (68.5%) of the CSF samples, while *Coagulase-negative staphylococci (CNS)* (64.6%) took the first place in 130 CSF cultures. This was followed by *Acinetobacter spp* (7.7%) and *Enterococcus spp* (6.9%).

In studies where CSF samples were examined bacteriologically, Dadağlıoğlu et al. (18) detected *Neisseria meningitidis*, *Enterobacter* and *Escherichia coli*; Durmaz et al. (19) *E.coli*, *Klebsiella spp* and *Pseudomonas spp*; Ulusoy et al. (20) identified *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and Gram-negative rods in the first three rows. In the study of Yağcı et al. (21), while CNS took the first place, *Acinetobacter spp* took the third place. In the current study CNS took first and *Staphylococcus aureus* was second place. All patients with *Staphylococcus aureus* had ventriculo-peritoneal shunt. Methicillin resistant rate was 25% for *Staphylococcus aureus*. Yanık et al (22) reported 9% rate and 36% methicillin resistance for *Staphylococcus aureus*.

In various studies, CNS is isolated from CSF cultures between 14.9% and 64%, and the rate of methicillin-resistant CNS varies between 30% and 64% from hospital to hospital (17). In the study of Duman et al. (12), 25 (19.7%) CNS strains were isolated and 16 of the strains (64%) were found to be methicillin resistant. In the current study CNS was isolated in 9 patients (7%) and methicillin resistant rate was 77% similar to Duman et al. While Yağcı et al. (21) found methicillin resistance as 64.0%, Kocagöz et al. (23) reported it as 30.0%.

Sümer et al. (17) evaluated antibiotic susceptibilities of the agents and found no resistance to amikacin, vancomycin and netilmicin in CNS. In the current study, there was no resistance to vancomycin, 50% resistance to clindamycin and 70% resistance to ceftriaxone.

In our study, the most common viral agents were *HHV-6*, while *Enteroviruses* were the second most common viral agent. Akkaya et al. (6) reported that *Enteroviruses* were the first meningitis agents with a rate of 25%. In the study conducted by Sarinoglu et al. (24) in 2016, *HSV-1* was the most detected factor in 12 (34.2%) patients, followed by

*Enterovirus* detected in 8 (22.8%) patients. In the study of Soyler et al. (7), *EBV* had the highest percentage with a rate of 15% among viral agents. In the study of Çaycı et al. (25), the most common virus was *HSV-1* (20%) and the most common bacterial agent was *Streptococcus pneumoniae* (40%). In another study by Çiçek et al. (26), viruses were found to be the causative agent in 33% of patients diagnosed with acute meningitis, of which 22.5% were *Enterovirus*, 9.9% were *Herpes viruses*, and 8.1% were *West Nile virus*.

In conclusion; the profile and resistance of microorganisms isolated from CSF have been changed. It was aimed to investigate the change in meningitis agents isolated from CSF with the effect of vaccination and it was seen that the decrease in the most frequently isolated bacteria was at a significant level.

**Authors's Contributions:** Idea/Concept: E.A., Y.T.Ç.; Design: E.A., Y.T.Ç.; Data Collection and/or Processing: Y.T.Ç.; Analysis and/or Interpretation: E.A.; Literature Review: E.A.; Writing the Article: E.A.; Critical Review: E.A., Y.T.Ç.

## REFERENCES

- Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone. 2005; 1083-126.
- Gültepe B, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Çıkman A, Berktaş M. Investigation of bacterial and viral meningitis agents with different PCR methods at a university hospital. *Abant Med J*. 2015; 4: 125-9.
- Kılıç I, Altuğlu I, Çiçek C, Pullukçu H, Bayram N, Şirin H, et al. Santral sinir sistemi enfeksiyonu etkeni enterovirusların RT-PCR ve hücre kültür yöntemleri ile saptanması. *Mikrobiyol Bul*. 2011; 45: 468-77.
- Günaydın M. Bakteriyel menenjitlerin laboratuvar tanısı. *ANKEM Derg*. 1994; 8(3): 291-4.
- Gürses N. Bakteriyel menenjitlerde tedavi ve profilaksi. *ANKEM Derg*. 1994; 8(3): 299-304.
- Akkaya O, Güvenç Hİ, Güzelant A, Kaya M, Yüksekaya Ş, Opuş A, et al. Menenjit etkenlerinin real-time PCR yöntemiyle araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2017; 47(3): 131-7.
- Soyler M, Altuğlu İ, Sertöz R, Aydın D, Akkyun F, Zeytinoğlu A. Ege Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran santral sinir sistemi enfeksiyonu olgularında saptanan viral etkenler. *Ege Tıp Derg*. 2014; 53: 65-70.
- Duman Y, Yakupoğulları Y, Tekerekoğlu MS, Güçlüer N, Oltu B. Bir üniversite hastanesi laboratuvarında beyin omurilik sıvısında izole edilen mikroorganizmaların üç yıllık geriye dönük analizi. *Dicle Tıp Derg*. 2012; 39 (1): 70-4.
- World Health Organization: Initiative for vaccine research. *Bacterial Infections*. 2009 [[http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/soa\\_bacterial/en/index2.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_bacterial/en/index2.html)]. WHO, Geneva.
- Schut ES, Gans J, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults. Review. *Pract Neurol*. 2008; 8(1): 8-23.
- Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19(1): 142-64.
- Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003; 361(9375): 2139-48.
- Özdemir H, Tapısız A, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Çocuklarda akut bakteriyel menenjit. *Çocuk Enf Derg*. 2010; 4(1): 9-14.
- Esel D, Doğanay M, Alp E, Sumerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9(10): 1038-44.
- Yurdakul AS, Calisir HC, Atasever M, Ordulu L, Ogretensoy M. Resistance to penicillin among the *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur Respir J*. 2001; 18(2): 436.
- Fırat M, Ersoy Y, Esel D, Bayraktar M, Caylan R, Durmaz R. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of pneumococci strains isolated from meningitis patients. *Mikrobiyol Bult* 2006; 40(3): 169-77.
- Sümer Z, Bakıcı Z, Özüm Ü. Evaluation of the results of CCF samples investigated bacteriologically for one year in patients prediagnosed meningitis. *C. Ü. Tıp Fakültesi Derg*. 2000; 22(3): 127-30.
- Dadağlıoğlu S, Özbal Y. Menenjit ön tanılı hastalarda BOS'un bakteriyolojik incelenmesi. *Erciyes Tıp Derg*. 1992; 14(2): 236-43.
- Durmaz G, Bolatlı T, Kiraz N. Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi'nde 1982-1993 yılları arasında yapılan BOS kültürlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül*. 1994; 28(3): 223-7.
- Ulusoy S, Erdem İ, Dirim Ö, Karakartal G, Günhan C. Erişkinlerde akut bakteriyel menenjitler: 148 olgunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*. 1995; 9(1-2): 27-31.
- Yağcı A, Çıragil P, Topkaya A, Söyletir G. Marmara Üniver sitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1996 yılı analizi. *İnfeksiyon Derg*. 1999; 13(1): 39-42.
- Yanık K, Yılmaz H, Karadağ A. Infectious agents and antibiotic susceptibility isolated from CSF samples of the patients with prediagnosis of nosocomial and community-acquired meningitidis. *Int J Basic Clin Med*. 2014; 2(3): 131-7.
- Kocagöz S, Gür D, Uzun Ö. Türkiye'de stafilokoklarda metisilin direnci. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı, s: 776.
- Sarinoğlu RC, Sağlık İ, Mutlu D, Baysan ÖB, Ögünç D, Çolak D. Beyin omurilik sıvısı örneklerinden saptanan viral etkenler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2016; 46(4): 152-8.
- Çaycı YT, Daştan MSE, Vural DG, Bilgin K, Birinci A. Investigation of Agents by meningitidis panel in cerebrospinal fluid samples of patients with suspected meningitis. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2021; 5(2): 98-104.
- Çiçek C, Pullukçu H, Kalfaoğlu H, Kahraman H, Saz EU. Akut menenjit kliniği ile başvuran hastaların bos örneklerinde viral etkenlerin erken tanısı. *Flora*. 2015; 20(4): 174-81.

## Nurses' Moral Courage Scale: Adaptation, Validity and Reliability Study\*

Ebru AYZAZ<sup>1</sup>, Yeliz AKKUŞ<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** This study's aim was to evaluate the psychometric properties of the Turkish version of the Nurses' Moral Courage Scale. **Materials and Methods:** This was a methodological study. The study sample consisted of 250 nurses. Data were collected by using a socio-demographic characteristics form and the Nurses' Moral Courage Scale (NMCS). Turkish translation and content validity studies were conducted for scale validity, confirmatory factor analysis (CFA) was used to ensure construct validity and invalidity analysis, and Cronbach's  $\alpha$  coefficient was used to evaluate internal consistency in reliability analysis.

**Results:** The mean age of the participants was 29.02±4.76 years and 67.6% were women. The Kaiser-Meyer-Olkin was 0.934, for which the Bartlett's test of sphericity was significant (chi-square=3639.923, p=0.001). These values were evaluated as the sample size was sufficient and the data set was suitable for factor analysis. Some indices were used to examine the fit of the model of the Moral Courage Scale of Nurses. The chi-square/degrees of freedom, Groningen Frailty Indicator, Adjusted Composite Financial Index, Composite Financial Index, root mean square error of approximation, and standardized root mean square residual were 4.10, 0.98, 0.98, 1.00, 0.11, and 0.06, respectively. The results of the confirmatory factor analysis showed a good model fit. The total scale had a Cronbach's alpha of 0.952.

**Conclusion:** The results of this study indicate that the Turkish version of the Nurses' Moral Courage Scale is a valid and reliable scale. However, further studies are needed to refine its psychometric properties.

**Keywords:** Moral; courage; nursing; psychometric evaluation.

### Hemşirelerde Ahlaki Cesaret Ölçeği: Uyarlama, Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Hemşirelerde Ahlaki Cesaret ölçeğinin Türkçe psikometrik özelliklerinin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu metodolojik bir çalışmadır. Çalışmanın örneklemini 250 hemşire oluşturmuştur. Veriler sosyo-demografik özellikler ve Hemşirelerde Ahlaki Cesaret Ölçeği (HACÖ) ile toplanmıştır. Ölçek geçerliğine yönelik Türkçe çeviri ve kapsam geçerliği çalışmaları yapılmış, geçerlik analizinde yapı geçerliğinin sağlanmasında doğrulayıcı faktör analizi (DFA), güvenilirlik analizinde iç tutarlılığın değerlendirilmesinde Cronbach's  $\alpha$  katsayısı kullanılmıştır.

**Bulgular:** Hemşirelerin yaş ortalaması 29,02±4,76 yıl olup, çalışma süresi ortalama 68,24±56,89 aydır. Bu çalışmada Kaiser Mayer Olkin (KMO) değeri 0,934 ve Bartlett's Küresellik testi sonucu anlamlı bulunmuştur ( $\chi^2=3639,923$ ; p=0,001). Bulunan bu değerler örneklem büyüklüğünün yeterli ve veri setinin faktör analizi için uygun olduğu yönünde değerlendirilmiştir. Hemşirelerde Ahlaki Cesaret Ölçeğine ait model uyumunu incelemek için bazı indekslerden yararlanılmıştır. Söz konusu indekslerden;  $\chi^2/df$  (Ki-kare/Serbestlik derecesi değeri) 4,10, GFI (Groningen Frailty Index) 0,98, düzeltilmiş GFI 0,98, CFI (Composite Financial Index) 1,00, RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation) 0,11 ve SRMR (Standardized Root Mean Square Residual) 0,06 olarak saptanmıştır. İlgili uyum indeks değerlerinden RMSEA hariç, tümünün istenilen aralıkta olduğu görülmüştür. Cronbach  $\alpha$  katsayısı ölçeğin tümü için 0,952 olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak yapılan analizler neticesinde Hemşirelerde Ahlaki Cesaret Ölçeğinin Türk toplumunda geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ahlaki; cesaret; hemşirelik; psikometrik değerlendirme.

1 Kafkas University Health Science Institute, 36100, Kars, TURKEY

2 Kafkas University Faculty of Health Science, Nursing Department 36100 Kars, TURKEY

\*This study's data and results were produced from the master thesis prepared by Miss. Ebru AYZAZ under the supervision of Professor Yeliz AKKUŞ

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yeliz AKKUŞ, e-mail: yelizakkus@gmail.com

Geliş Tarihi / Received:08.07.2022 Kabul Tarihi / Accepted:11.04.2023

## INTRODUCTION

Clinical nurses face more complex professional and ethical dilemmas in their workplace today than they have in the past (1). They must possess certain values in order to be able to resolve those dilemmas. Moral courage is an important value that helps nurses develop professional and personal skills (1,2). Although there is no consensus on the definition of moral courage, it refers to the commitment to do the right thing, even in the face of criticism and skepticism from colleagues and threat of isolation (3,4). Moral courage is considered to be the greatest virtue and requires a commitment to basic ethical principles, despite potential risks, such as embarrassment, anxiety, isolation, retaliation, and loss of reputation and employment (4). Moral courage is a valuable asset and a virtue recognized in nursing care (5,6). Nurses are responsible for meeting the healthcare needs of the public. However, the provision of high-quality care in Turkey is negatively affected by inadequate education, role confusion among nurses, excessive bureaucracy in healthcare, and physician-nurse conflict. Nurses face ethical dilemmas and enormous amounts of pressure when it comes to making the right decisions. Therefore, nursing researchers have recently begun focusing more attention on the issues of ethics and moral development (7,8). Moral development enables nurses to achieve their goals, perform nursing interventions correctly and regularly, and meet individual and social needs accurately and sustainably (6). Care is received and provided by people, which makes moral development more urgent and significant (7,9).

In recent years, moral distress has become a major topic of discussion in nursing literature. Healthcare professionals must abide by codes of ethics. However, those who experience difficulty in making ethical decisions and are unable to practice their profession by their professional principles due to internal and external factors may end up suffering from moral distress (10). Nurses with moral courage have been found to solve ethical problems more easily and suffer less from moral distress. Kleemola et al. (11) argue that using personal skills to solve ethical problems affects the way nurses exercise moral courage and experience moral distress. Black et al. (12) also found that moral courage supports nurses against the negative consequences of moral distress. Nurses with moral courage can help patients share their concerns with other healthcare professionals, which improves the quality of care (6). In addition, assessment of moral courage can be included in training programs and interventions for nurses. Several scales have been used to assess moral courage. For example, Connor et al. (13) developed the Professional Moral Courage (PMC) scale, and Numminen et al. (14) developed the Nurses' Moral Courage Scale. Although health professionals, especially nurses, face ethical dilemmas, there are very few studies on the role of moral courage in healthcare in Turkey. The aims of this study were therefore, to evaluate the psychometric properties of the Turkish version of the Nurses' Moral Courage Scale.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design

This was a methodological study conducted between August 2019 and January 2020. The steps followed in the study are as follows; (1) Adapting the test to Turkish and

retranslating it into English, (2) Testing the content validity by a group of experts, (3) Performing psychometric analyses such as factor analysis, coefficient of validity, item-total correlation and confirmatory factor analysis (CFA), (4) Cronbach Alpha values were used for reliability calculation.

### Population and sample of the study

In this study, the number of items in the original scale was 21. It is a general rule for scale development and adaptation that the scale has a sample size of 5 to 10 times the number of items (15,16). In accordance with this criterion, the study sample consisted of 250 nurses. The research was conducted with the nurses of Kafkas University Health Research and Application Hospital, Kars Harakani State Hospital, Sarıkamış State Hospital, Selim State Hospital and Arpaçay State Hospital. Inclusion criteria were as follows: (i) actively working as a nurse, (ii) being cooperative and open to communication and (iii) consenting to participate in the study.

### Data collection tools

A socio-demographic information form consisting of 7 questions (age, working years, gender, education, job title, working unit, knowledge of health ethics) and The Nurses' Moral Courage Scale (NMCS) were used as data collection tools.

### Nurses' Moral Courage Scale (NMCS)

The Nurses' Moral Courage Scale was developed by Numminen et al. (14). The NMCS consists of 21 items and 4 subscales scored on a 5-point Likert-type scale (1="Does not describe me at all," 2="Describes me a little," 3="Somewhat describes me," 4="Describes me well," and 5="Describes me greatly"). The NMCS is divided into four subscales: Compassion and true presence (five items), Moral responsibility (four items), Moral integrity (seven items) and Commitment to good care (five items). The total scale score ranges from 21 to 105. Higher scale scores indicate higher adherence to professional ethics and moral principles and higher tendency to do what is right for the patient. The Cronbach alpha of the original 21-item scale was 0.93.

### Data Collection Procedures

After making the necessary explanations to the nurses by the researcher, the data were collected between 20 and 30 minutes in the nursing room. The data were collected by face-to-face interview method.

### Cross-cultural adaptation of the Nurses' Moral Courage Scale (NMCS)-TR

#### Validity

#### Language Validity

Consent was obtained from the original author to translate the NMCS into Turkish and culturally validate it before starting the translation process. To ensure that the scale was culturally valid, a combination of methods proposed for cross-cultural validation studies, translation, back-translation, back-translation synthesis, expert committee review of the translated version, and validity and reliability testing were performed (17). First the NMCS was forward translated by a bilingual translator who was a native Turkish speaker and proficient in English. Second, a qualified translator who was a native English speaker and proficient in Turkish carried out the back translation. Third, researchers reviewed the differences between translators and the back-translated copies to resolve

conflicts. The back-translated version of the scale was sent to the developer of the scale and was evaluated and revised for consistency with the original version.

**Content Validity**

Eight experts (nurse academicians, with experience assessing scale reliability and validity, which were fluid in English) were consulted to conceptually assess the NMCS-Turkish (NMCS-TR) and the original scale. They rated the items on a scale of 1 to 4. The content validity ratio (CVR) was calculated by using the Davis technique (17,18). The NMCS-TR items had a CVR of 0.87 to 1.0, indicating that they had adequate content validity and therefore could be used.

**Construct Validity**

In this study, it was performed factor analyses to assess construct validity. Factor analysis is used for measures with subscales. Factor analysis is employed to test the whole of a given scale and the variables related to a construct to be measured in order to group related items under subscales, which are referred to as “factors.” The goal is to determine onto which subscales (factors) items are loaded. Highly related items are collected under the same factor (19). The NMCS consists of four subscales and 21 items. Exploratory Factor Analysis (EFA) and Confirmatory Factor Analysis (CFA) were used to assess construct validity.

It is necessary to determine whether the sample is large enough for factor analysis. The Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure of sampling adequacy was used to determine whether the sample was large enough, while Bartlett's test of sphericity was used to determine whether the correlation between the items was adequate for factor analysis (20).

Confirmatory Factor Analysis (CFA) is used to assess whether a previously limited or defined construct is confirmed (21). Experimental studies show that CFA is a robust method for determining construct validity. CFA results lay the theoretical or empirical foundation of a given model. However, it is better first to use EFA to test the construct and then CFA to verify it. As a result of CFA, those with  $\chi^2 / df$  ratio  $\leq 5$ , mean square approximation error (RMSEA) value  $\leq 0.07$  and goodness-of-fit index (GFI), comparative fit index (CFI), increasing fit index (IFI) values found above 0.90 (22).

Internal consistency refers to the general agreement between scale items representing the whole of a given construct. In other words, it points to a positive relationship between item scores and the total scale score, indicating that the scale is reliable. Internal consistency is often determined using Cronbach's Alpha Coefficient (23).

**Statistical Analysis**

Data were analyzed using SPSS for Windows, version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and LISREL 8.80 (Scientific Software International Inc., Lincolnwood, IL, USA) at a significance level of 0.05. Before proceeding to data analysis, the Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether or not the variables were normally distributed, and it was observed that the data exhibited a normal distribution ( $p > 0.05$ ). Descriptive statistics for the data are given as mean±standard deviation, number and percentage (%). The nurses' demographic information was shown in Table 1.

Chi-square/degrees of freedom ( $\chi^2/df$ ), Groningen Frailty Indicator (GFI), Adjusted Composite Financial Index (ACFI), Composite Financial Index (CFI), and Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Standardized Root Mean Square Residual (SRMR) were used.

**Table 1.** Nurses descriptive features

Features	n	Min.	Max.	Mean±SD
Age	250	21.00	47.00	29.02±4.76
Working Mounth	250	12.00	348.00	68.24±56.89
				n %
Gender		Female		169 67.6
		Male		81 32.4
Education		Health occupational high school		50 20.0
		High School +		200 80.0
Job Title		Clinic nurse		195 78.0
		Manager		31 12.4
		Other *		24 9.6
Working Unit		Medical		27 10.8
		Surgical		28 11.2
		Psychiatry		12 4.8
		Intensive Care		28 11.2
		Emergency		37 14.8
		Child		24 9.6
		Maternal		16 6.4
		Neurology		15 6.0
		Orthopedic		16 6.4
		Other**		47 18.8
Knowledge of Health Ethics		Insufficient		13 5.2
		Sufficient		107 42.8
		Good		108 43.2
		Exellence		22 8.8

\* Outpatient clinic nurse, laboratory nurse, diabetes education nurse, day treatment unit nurse, infection control nurse, home care nurse etc.

\*\* Nurses working outside of the fields listed above

**Ethical Considerations**

Written permission was obtained from the developers of the NMCS. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Health Science of a University (No: 2019/07, Date: 26.04.2019). Written permission was obtained from the institutions, and verbal and written informed consent was obtained from those who had agreed to participate.

**RESULTS**

The mean age of the participants was 29.02±4.76 years, and the mean length of work experience was 68.24±56.89 months. Of all the participants, 67.6% were women, 80.0% had a high school degree, 78% were clinic nurses, 14.8% were emergency nurses, 43.2% stated that they had a “good” level of knowledge of health ethics, 82.4% stated that they acquired that knowledge through nursing, 98.4% were not in the ethics committee, and 44.4% stated that they rarely faced situations where they had to exercise morale courage (Table 2).



**Table 2.** Statistical tests for data analysis

Purpose	Technique
Content Validity	Davis technique
Exploratory Factor Analysis	Kaiser-Meyer-Olkin, Bartlett's test of sphericity, principal components analysis
Confirmatory Factor Analysis	Chi-square/degrees of freedom, value GFI, AGFI, CFI, RMSEA, SRMR <i>goodness-of-fit index</i>
Internal Consistency	Cronbach $\alpha$ , Item total correlation, Comparison of Upper and Lower 27 Percent Groups
Normality values	Kurtosis /Skewness

Chi-square/degrees of freedom ( $\chi^2/df$ ), Groningen Frailty Indicator (GFI), Adjusted Composite Financial Index (ACFI), Composite Financial Index (CFI), and root mean square error of approximation (RMSEA), Standardized Root Mean Square Residual (SRMR).

**Construct Validity**

The psychometric properties of the NMCS Turkish version are presented below with reference to the findings from the development and validation of the original NMCS English version of the questionnaire (14).

**Exploratory factor analysis**

The KMO measure of sampling adequacy was used to determine whether the sample was adequate for the analysis, and the Bartlett's test of sphericity was used to determine whether the correlation between the items was adequate for the analysis. The KMO was 0.934, for which the Bartlett's test of sphericity was significant (chi-square=3639.923,  $p < 0.001$ , indicating sampling adequacy and correlation between the items for factor analysis) (Table 3). The original scale has a KMO of 0.853, for which the Bartlett's test of sphericity is significant (chi-square=1282,  $p < 0.001$ ) (14).

**Table 3.** KMO and bartlett's test of sphericity for scale items

KMO	0.934
Bartlett's Test of Sphericity	$\chi^2 = 3639.923 / p < 0.001$

**Confirmatory factor analyses**

Confirmatory factor analysis (CFA) was used to determine the construct validity of the NMCS-TR. Many indices were used to determine the GFI of the NMCS. The chi-square/df, Groningen Frailty Indicator, Adjusted Composite Financial Index (ACFI), Composite Financial Index (CFI), and root mean square error of approximation (RMSEA) were 4.72, 0.74, 0.67, 0.81, and 0.12, respectively. None of the indexes had adequate goodness

of fit, indicating that the data did not satisfy the four-factor structure of the NMCS (22).

Table 4 presents the goodness of fit index (GFI) values, and normal and acceptable values of the NMCS-TR.

The NMCS consists of four subscales. However, the CFA did not yield a four-factor structure for the NMCS-TR. Therefore, an exploratory factor analysis (EFA) was performed using principal components analysis in order to determine the optimal number of subscales for the NMCS-TR.

**Table 4.** Goodness of fit index values and normal and acceptable values of NMCS (four factor structure)

Index	Normal value	Acceptable Values	Goodness of Fit Index Values
Chi-square/df	< 2	< 5	4.72
GFI	> 0.95	> 0.90	0.74
AGFI	> 0.95	> 0.90	0.67
CFI	> 0.95	> 0.90	0.81
RMSEA	<0.05	<0.08	0.12

The EFA showed that all NMCS-TR items had a factor loading greater than 0.30, which accounted for 51.805% of the total variance (Table 5). It was seen that the items were gathered under a single factor. Therefore, no items were removed, and the NMCS-TR was accepted as a one-factor scale.

**Table 5.** factor analysis for NMCS-TR (one-factor structure, 21 items)

Item Number	Factor Loading	Item Number	Factor Loading
NMCS-TR.1	0.691	NMCS-TR.12	0.764
NMCS-TR.2	0.735	NMCS-TR.13	0.632
NMCS-TR.3	0.585	NMCS-TR.14	0.524
NMCS-TR.4	0.766	NMCS-TR.15	0.771
NMCS-TR.5	0.727	NMCS-TR.16	0.696
NMCS-TR.6	0.765	NMCS-TR.17	0.79
NMCS-TR.7	0.705	NMCS-TR.18	0.743
NMCS-TR.8	0.669	NMCS-TR.19	0.696
NMCS-TR.9	0.822	NMCS-TR.20	0.698
NMCS-TR.10	0.719	NMCS-TR.21	0.756
NMCS-TR.11	0.793		
<b>Percentage of explained variance (%): 51.81</b>			

Many indices were used to determine the GFI of the NMCS-TR. Chi-square/df, GFI, ACFI, CFI, RMSEA, and SRMR were 3.99, 0.98, 0.98, 1.00, 0.11, and 0.06, respectively (Table 6). All indexes except the RMSEA, indicated adequate goodness of fit (22).

**Table 6.** Goodness of fit index values and normal and acceptable values of NMCS-TR (one-factor structure)

Index	Normal value	Acceptable Values	Goodness of Fit Index Values
Chi-square/df	<2	<5	3.99
GFI	>0.95	>0.90	0.98
AGFI	>0.95	>0.90	0.98
CFI	>0.95	>0.90	1.00
RMSEA	<0.05	<0.08	0.11
SRMR	<0.05	<0.08	0.06

**Reliability**

Table 7 shows the NMCS-TR item means, item total correlations, and Cronbach’s alpha when items were removed one at a time. In the study, it was determined that the item-total correlation coefficients, which are acceptable values in terms of item selection, were higher than  $\geq 0.20$ . The NMCS-TR had a Cronbach’s alpha of 0.952. This value indicates high reliability. All item total correlation values were positive, and no items were removed because doing so would not have resulted in a significant increase in internal consistency (19).

**Table 7.** NMCS-TR item total correlations

Item Number	Mean±SD	Item Total Correlation	If the item is deleted, $\alpha$	Item Number	Mean±SD	Item Total Correlation	If the item is deleted, $\alpha$
NMCS -TR.1	3.69±0.89	0.651	0.95	NMCS -TR.12	3.66±0.89	0.73	0.949
NMCS -TR.2	3.32±0.95	0.706	0.949	NMCS -TR.13	3.22±1.08	0.602	0.951
NMCS -TR.3	3.79±0.87	0.545	0.952	NMCS -TR.14	3.46±0.86	0.489	0.952
NMCS -TR.4	3.62±0.93	0.73	0.949	NMCS -TR.15	3.55±1.03	0.742	0.949
NMCS -TR.5	3.43±0.95	0.69	0.95	NMCS -TR.16	3.89±0.75	0.658	0.95
NMCS -TR.6	3.37±0.99	0.735	0.949	NMCS -TR.17	3.63±0.97	0.76	0.949
NMCS -TR.7	3.26±1.04	0.671	0.95	NMCS -TR.18	3.93±0.83	0.706	0.95
NMCS -TR.8	3.87±0.85	0.628	0.95	NMCS -TR.19	3.86±0.89	0.66	0.95
NMCS -TR.9	3.73±0.87	0.793	0.948	NMCS -TR.20	3.40±1.06	0.664	0.95
NMCS -TR.10	3.55±1.01	0.681	0.95	NMCS -TR.21	3.93±0.83	0.72	0.949
NMCS -TR.11	3.73±0.95	0.764	0.949				

There was a statistically significant difference between the upper and lower 27% groups ( $p < 0.001$ ). This result indicates the discriminative power of the scale. In other words, the one-factor NMCS-TR can differentiate between the 27% group with high scores and the 27% group with low scores (Table 8).

**Table 8.** Comparison of upper and lower 27 percent groups

	n	Mean±SD	Significance
Upper %27	68	93.06±5.15	t=37.672; p<0.001
Lower %27	68	58.29±5.60	

Table 9 shows the distribution of the NMCS-TR mean scores.

**Table 9.** Distribution of NMCS-TR scores

	n	Min	Max	Mean±SD
NMCS-TR	250	43.00	103.00	75.89±13.97

**DISCUSSION**

Research on moral attitudes and moral courage is nascent in Turkey. Although there are different views on the role of moral courage in nursing, there are few scales available to measure the moral courage of nurses. The aim of this study was, therefore, to evaluate the psychometric properties of the Turkish version of the NMCS. The strength of this study is that it is the first to adapt a scale on nurses’ moral courage to the Turkish language. However, one limitation of the study is that many nurses did not participate because they were too busy or were not reluctant to sign the consent form.

In terms of content validity, the items of the NMCS-TR had a CVR of 0.87 to 1, based on expert feedback. Therefore, no item had to be removed to achieve content validity (24). A CVR higher than 0.78 indicates adequate content validity (25).

In terms of construct validity, the original NMCS consists of 4 subscales and 21 items. This study employed confirmatory factor analysis to determine whether the scale conformed to a four-factor structure for the Turkish population. The factor distributions showed that the NMCS-TR was unable to distinguish significant differences based on any theoretical structure. Moreover, the distribution of the NMCS-TR items had a different structure from that of the original NMCS. Item 11 had high loading on two factors. Principal components analysis, which is a form of exploratory factor analysis, was used to determine the factor structure. Results of the principal components analysis showed that the NMCS-TR had a one-factor structure. Then an item analysis was conducted, and the results showed that each item had a factor loading higher than 0.30. The explained variance was 0.81. In EFA, the value of each factor should be more than 0.30. Items with a factor loading higher than 0.50 are considered acceptable (15,17). In the present study, no item had a factor loading smaller than 0.30. The item with the lowest factor loading (0.524) was “I am even prepared to break prevalent care practices to advocate on behalf of my

patient (e.g., to exceed the standard length of time prescribed for a care procedure if it is inadequate for good care)." A structural equation model was developed using CFA in order to achieve more precise results after EFA (26).

Many indices were used to determine the goodness of fit of the NMCS-TR. The chi-square/df value was 3.99. A chi-square goodness of fit/degree of freedom value lower than 5 is acceptable(24). All indexes except RMSEA, indicated adequate goodness of fit. The original scale had a RMSEA of 0.000 (14).

In terms of reliability, the total NMCS-TR had a Cronbach's alpha of 0.952. This value indicates high reliability. The NMCS also had a Cronbach's alpha of 0.930 (14). The total correlation values of all NMCS-TR items were positive. No items were removed because removing any of the items would not have resulted in a significant increase in internal consistency.

The total correlation of items is expected to be greater than 0.30 (15). Item total correlation should be positive and greater than 0.20 or 0.25 (16,27). Item 14 "I can even stop care to encourage my patient" had the lowest factor loading (0.489).

Two test groups were formed from the upper and lower 27% of the total group. Data not from the upper and lower 27% groups were removed, and item difficulty and item discrimination were calculated using the lower-upper group method. The results showed that the NMCS-TR was able to differentiate the upper 27% and the lowest 27% ( $p < 0.05$ ), which is a sign of discriminative power.

## CONCLUSION

The NMCS-TR is a valid and reliable scale that can be used to assess moral courage among Turkish nurses. Future studies should strengthen different sample groups to further evaluate the validity and reliability of the NMCS-TR.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the nurses for their voluntary participation in this study.

**Authors's Contributions:** Idea/Concept: Y.A., E.A.; Design: Y.A., E.A.; Data Collection and/or Processing: Y.A., E.A.; Analysis and/or Interpretation: Y.A., E.A.; Literature Review: Y.A., E.A.; Writing the Article: Y.A., E.A.; Critical Review: Y.A.

## REFERENCES

- Escolar-Chua RL. Moral sensitivity, moral distress, and moral courage among baccalaureate Filipino nursing students. *Nurs Ethics*. 2018; 25(4): 458-69.
- Khoshmehr Z, Barkhordari-sharifabad M, Nasiriani K. Moral courage and psychological empowerment among nurses. *BMC Nurs*. 2020; 19(43): 1-7.
- LaSala CA, Bjarnason D. Creating workplace environments that support moral courage. *Online J Issues Nurs*. 2010; 15(3): 4.
- Murray CJS. Moral courage in healthcare: Acting ethically even in the presence of risk. *Online J Issues Nurs*. 2010; 15(3): 2.
- Comer DR, Sekerka LE. Human resource management review keep calm and carry on (ethically ): Durable moral courage in the workplace. *Hum Resour Manag Rev*. 2018; 28: 116-30.
- Dinndorf-hogenson GA. Moral courage in practice : Implications for patient safety. *J Nurs Regul*. 2015; 6(2): 10-6.
- Diñç L. The Importance of ethics of care for nursing practice. *Türkiye Klin J Med Ethics Law Hist-Special Top*. 2017; 3(1): 1-9.
- Karabulut N. Hemşirelik araştırma tarihi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*. 2019; 10(2): 121-8.
- Sadooghiasl A. Concept analysis of moral courage in nursing : A hybrid model. *Nurs Ethics*. 2018; 25(1): 6-19.
- Rathert C, May DR, Chung HS. Nurse moral distress: A survey identifying predictors and potential interventions. *Int J Nurs Stud*. 2016; 53: 39-49.
- Kleemola E, Leino-Kilpi H, Numminen O. Care situations demanding moral courage: Content analysis of nurses' experiences. *Nurs Ethics*. 2020; 27(3): 714-25.
- Black S, Curzio J, Terry L. Failing a student nurse: A new horizon of moral courage. *Nurs Ethics*. 2014; 21(2): 224-38.
- Connor J. Psychometric evaluation of the Professional Moral Courage (PMC) Scale in a nurse executive population. PhD Dissertation, Molley College; 2017.
- Numminen O, Katajisto J, Leino-Kilpi H. Development and validation of Nurses' Moral Courage Scale. *Nurs Ethics*. 2019; 26(7-8): 2438-55.
- Alpar R. Applied statistics and validity-reliability (Uygulamalı istatistik ve geçerlik-güvenirlilik). Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2020. s.499.
- Seçer İ. SPSS ve LISREL ile pratik veri analizi, 2. Baskı. Ankara: Anı Yayıncılık; 2015.s. 155.
- Saiful M, Yusoff B. ABC of content validation and content validity index calculation. 2019; 11(2): 49-54.
- Yeşilyurt S, Çapraz C. A Road map for the content validity used in scale development studies. *Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg*. 2018; 20(1): 251-64.
- Çapık C, Gözüm S, Aksayan S. Intercultural scale adaptation stages, language and culture adaptation: updated guideline. *Florence Nightingale Hemşirelik Derg*. 2018; 26(3): 199-210.
- Çokluk Ö, Şekercioğlu GBŞ. Multivariate statistics SPSS and Lisrel applications for social sciences. (2 ed.). Ankara: Pegem Academy; 2016.
- İnal H, Koğar EY, Özdemir B. "Ölçme araçlarında bulunması gereken nitelikler" ünitesi öğretim programının, Tyler'ın hedefe dayalı değerlendirme modelini kullanarak değerlendirilmesi. *Bayburt Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg*. 2015; X(II): 400-16.
- Çapık C. Use of confirmatory factor analysis in validity and reliability studies. *J Anatolia Nurs Heal Sci*. 2014; 17(3): 196-205.
- Kalaycı Ş. SPSS uygulamalı çok değişkenli istatistik teknikleri. 9. Baskı. Ankara: Asil Yayıncılık; 2018. 321-31.

24. Karagöz Y. SPSS 23 ve AMOS 23 uygulamalı istatistiksel analizler. Ankara: Nobel Yayıncılık; 2016. 157-65.
25. Polit D, Beck C. Nursing research: generating and assessing evidence for nursing practice. 8th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
26. Tabachnick B., Fidell L. Using Multivariate Statistics (seventh ed.). Boston: Pearson; 2019.
27. Özdamar K. Statistical data analysis with package programs (10 ed.). Eskişehir: Kaan Kitabevi; 2017.

## *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Biyofilm Oluşturma Özelliklerinin Karşılaştırılması

Demet GÜR VURAL <sup>1</sup>, İlknur BIYIK <sup>1</sup>, Elif Gülsüm TORUN <sup>2</sup>,  
Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI <sup>1</sup>, Kemal BİLGİN <sup>1</sup>, Asuman BİRİNCİ <sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** *Staphylococcus aureus*, hastane kaynaklı ve toplum kökenli enfeksiyonların önemli bir nedenidir. *S. aureus*'un tıbbi implantlara ve konak dokuya tutunması ve olgun bir biyofilmin oluşması, kronik enfeksiyonların kalıcılığında önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızın amacı, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarının biyofilm oluşturma potansiyelini belirlemek ve aralarındaki farkı gözlemlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden elde edilen toplam 200 *S. aureus* suşu (100 MRSA ve 100 MSSA) dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanması Vitek MS (BioMerieux, Fransa) cihazı ile antibiyotik duyarlılıkları Vitek2 Kompakt (BioMerieux, Fransa) otomatize sistemi ile belirlendi. Biyofilm üretimi, Mikrotitrasyon plak yöntemi kullanılarak çalışıldı. MSSA ve MRSA suşlarının biyofilm oluşturma yeteneği istatistiksel olarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen tüm *S.aureus* suşları arasında %51 oranında biyofilm oluşumu saptadık. MSSA suşlarının %34 ünde, MRSA suşlarının %68 inde biyofilm oluşumu gözlenmiştir. MRSA ve MSSA grupları arasında biyofilm oluşturma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda MRSA suşlarının biyofilm oluşturma yeteneğinin MSSA'lara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. MRSA ve MSSA suşlarının oluşturduğu biyofilm, bu suşların hastane ortamında kalıcı olma kabiliyetinin yüksek olduğunu ve hastanede yatan hastalarda tedaviye başarısızlık olasılığını artırdığını gösterir.

**Anahtar Kelimeler:** *Staphylococcus aureus*; antimikrobiyal direnç; biyofilm.

### Comparison of Biofilm Forming Properties of *Staphylococcus aureus* Isolates

#### ABSTRACT

**Aim:** *Staphylococcus aureus* is a major cause of nosocomial and community-acquired infections. *S. aureus* attachment to medical implants and host tissue, and the establishment of a mature biofilm, play an important role in the persistence of chronic infections. The aim of our study was to determine the biofilm forming potential of methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolates and to observe the difference between them.

**Material and Methods:** A total of 200 *S. aureus* strains (100 MRSA, 100 MSSA) obtained from various clinical samples sent to the Microbiology laboratory were included in our study. Identification of isolates was determined by Vitek MS (BioMerieux, France) device and antibiotic susceptibility was determined by Vitek2 Compact (BioMerieux, France) automated system.). Biofilm production was studied using the Microtitration plate method. The biofilm forming ability of MSSA and MRSA strains was statistically examined. Statistical significance level was taken as  $p<0.05$ .

**Results:** We found 51% biofilm formation among all *S.aureus* strains included in the study. Biofilm formation was observed in 34% of MSSA strains and 68% of MRSA strains. There was a statistically significant difference in biofilm formation between MRSA and MSSA groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** We determined that the biofilm forming ability of MRSA strains was significantly higher than MSSA, in our study. MRSA and MSSA strains indicates that these strains have a high ability to persist in the hospital setting and increase the risk of disease development in hospitalized patients.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*; antimicrobial resistance; biofilm.

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye  
2 Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji, Kahramanmaraş, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Demet GÜR VURAL, e-mail: demet-gur@yandex.com  
Geliş Tarihi / Received: 01.12.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 12.04.2023

## GİRİŞ

*Staphylococcus aureus*, sağlıklı bireylerde cilt, burun boşluğu, boğaz ve bağırsak gibi vücudun bazı kısımlarında kolonize olarak yaygın şekilde görülür. Birincil kolonizasyon bölgelerinden, doğal savunma bariyerlerinin (cilt ve mukoza) travma veya cerrahi işlemlerle riske girdiği durumlarda; diğer alanlara ulaşarak enfeksiyona neden olabilirler (1). Hastaneden ve toplumdaki edinilmiş enfeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan *S.aureus*, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, osteoartiküler enfeksiyonlar, pnömoni, endokardit ve bakteriyemi gibi klinik tablolara neden olmaktadır. MRSA sebep olduğu enfeksiyonlar, tedavi başarısızlıklarına, uzun yatış süreleri ile yüksek morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilen klinik durumlara yol açabilmektedir (2).

*S.aureus* izolatlarının virulansı; aderans, çeşitli toksinler, enzimler, yapısal ve ekstraselüler faktörler gibi özellikler ile birlikte biyofilm oluşumuna da bağlıdır (1). Biyofilm, bir yüzey üzerinde mikroorganizma kolonileri ve onların ürettikleri ekstraselüler polimerik yapılar (EPS), proteinler, çevresel organik ve inorganik maddelerden oluşan bir tabakadır. Biyofilm oluşumu, mikroorganizmaları opsonizasyon, fagositoz ve antibiyotiklerden koruyarak, sepsis ve kronik enfeksiyonların oluşumuna neden olabilir (3,4). Ciddi kronik enfeksiyonlardan sorumlu anahtar virülans faktörü olarak kabul edilmiştir (4,5).

Biyofilm ile ilişkili *S. aureus* enfeksiyonları, konağın doğal savunma mekanizmalarına ve antimikrobiyal tedaviye direnç gösterir (6). Ayrıca biyofilm fenotipi antimikrobiyal direnç kazanımından etkilenebileceğinden; biyofilm oluşumu ve antimikrobiyal direnç fonksiyonel olarak bağlantılıdır (5,6).

Çalışmamızda farklı klinik örneklerden izole edilmiş MSSA ve MRSA suşlarının biyofilm oluşturma potansiyelini ve bu açıdan aralarındaki farkı gözlemlemek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Eylül 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gönderilen numunelerden izole edilen 100 MRSA ve 100 MSSA dan oluşan toplam 200 *S. aureus* suşu dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanması Vitek MS (BioMerieux, Fransa) otomatize sistem ile, antimikrobiyal duyarlılık testleri ise Vitek2 Kompakt (BioMerieux, Fransa) sistemi ile çalışıldı. Metisilin direncini belirlemek için sefoksitin disk difüzyon testi kullanılmıştır. Duyarlılık sonuçları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (7). Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 08.12.2021; sayı no: 2021/573).

### Biyofilm Varlığının Araştırılması

*S.aureus* suşlarında meydana gelen biyofilm varlığı mikrotitrasyon plak yöntemi ile araştırıldı. Kanlı agar besiyerinde saflaştırılan suşlar %0,25 glukoz içeren Tryptic Soy Broth (TSB) (BD,Fransa) besiyerine ekilerek 36°C'de 24 saat inkübe edildi. Tek düşen kolonilerden 1/20 dilüsyon hazırlanarak; 96 kuyucuklu düz tabanlı mikrotitrasyon plağında her kuyucuğa 200 µl olacak şekilde pipetlenerek 36 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra kuyucuklardaki besiyerleri

aspire edildi ve kuyucuklar üç kez distile su ile pipetlenerek yıkandı ve ters çevrilip kurutuldu. Sonrasında kuyucuklara %1'lik kristal viyole solüsyonundan 100'er µl pipetlendi ve 15 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletildikten sonra kuyucuklar üç kez distile su ile pipetlenerek yıkandı ve plak ters çevrilerek kurutuldu. Boyayı çözmek için 200'er µl etanol/aseton (80:20) solüsyonundan dağıtılarak 10 dakika boyunca çözülmesi sağlandı. Ardından plaklar ELISA (ChroMate, Amerika) okuyucuda 492 nm dalga boyunda okutuldu (8,9). Çalışmaya dahil edilen her izolat üç kez çalışıldı. Negatif kontrol suşu olarak steril serum fizyolojik kullanılırken; pozitif kontrol olarak da *A. baumannii* ATCC 19606 suşu kullanıldı. Sonuçlar izolatların optik dansite değerlerine göre daha önceki çalışmalarda olduğu gibi yapışma olmayan, zayıf, orta ve güçlü biyofilm üretme yeteneğine göre sınıflandırılarak değerlendirildi (9,10,11).

### İstatistiksel Analiz

MSSA ve MRSA iki bağımsız grup olarak alındı. Biyofilm dereceleri ve antibiyotik direnç dağılımlarını karşılaştırmak için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Önem düzeyi p<0,05 olarak alındı. Analizler, IBM SPSS (Statistical Package for Social Science) Statistics 20.0 programından yararlanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen örneklerin gönderildiği kliniklerin dağılımına bakıldığında; MSSA suşlarında yoğun bakım 12 (%12), hematoloji 11(%11), MRSA suşlarında ise yoğun bakım 21(%21) ve ortopedi 11(%11)'nin ilk iki sırada olduğu görülmektedir. Örneklerin gönderildiği servis dağılımları MRSA ve MSSA için Tablo 1'de toplu olarak verilmiştir.

Örnek türlerinin dağılımına göre en sık izole edilenler: MSSA suşlarında yara 37 (%37), kan 24 (%24); MRSA suşlarında idrar 27(%27) ve kan 26(%26) olduğu belirlenmiştir. En çok biyofilm oluşturan suşların dağılımına göre: MSSA suşlarında kan dokuz (%9), yara dokuz (%9); MRSA suşlarında kan 17(%17), idrar 12(%12) olduğu saptanmıştır. Orta ve kuvvetli biyofilm oluşturan izolatlar her iki örnek grubunda da kan izolatları idi (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen tüm *S.aureus* suşları arasında %51 oranında biyofilm oluşumu saptadık. MSSA suşlarının %34 ünde, MRSA suşlarının %68 inde biyofilm oluşumu gözlenmiştir. MRSA ve MSSA grupları arasında biyofilm oluşturma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05). MSSA suşlarının sekizinde (%8) zayıf, 22'sinde (%22) orta, dördünde (%4) güçlü derecede biyofilm oluşumu gözlenirken, MRSA suşlarının 34'ünde (%34) zayıf, 20'sinde (%20) orta, dördünde (%4) güçlü derecede biyofilm oluşumu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 3'te gösterildiği gibi biyofilm oluşturan ve biyofilm oluşturmayan *S. aureus* suşlarının antimikrobiyal direnç dağılım oranlarını karşılaştırdığımızda: penisilin (%94,5'e karşı %90,7, p=0,427), trimetoprim-sulfametoksazol (%6,5'ye karşı %8,3, p=0,029), siprofloksasin (%17,3'a karşı %17,5, p=0,026), klindamisin (%17,3'ye karşı %18,5, p=0,315), gentamisin (%6,5'ye karşı %5,5, p=0,002), tetrasiklin (%22,8'a karşı %21,2, p=0,237) olarak görülmüştür. Tüm izolatlar teikoplanin, vankomisine ve linozolide duyarlı olarak saptanmıştır.

**Tablo 1.** MRSA ve MSSA suşlarının kliniklere göre dağılımı

MSSA Klinik	n (%)	MRSA Klinik	n (%)
Acil ve İlk Yardım	7 (7)	Acil ve İlk Yardım	6 (6)
Beyin Cerrahi	3 (3)	Beyin Cerrahi	2 (2)
Çocuk Acil	1 (1)	Çocuk Acil	2 (2)
Çocuk Gastroenteroloji	1 (1)	Çocuk Enfeksiyon	3 (3)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	2 (2)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	3 (3)
Dahiliye	6 (6)	Dahiliye	7 (7)
Dermatoloji	4 (4)	Dermatoloji	5 (5)
Endokrinoloji	1 (1)	Enfeksiyon Hastalıkları	1 (1)
Enfeksiyon Hastalıkları	5 (5)	Genel Cerrahi	6 (6)
Genel Cerrahi	3 (3)	Göğüs Cerrahi	2 (2)
Göğüs Cerrahi	5 (5)	Göğüs Hastalıkları	3 (3)
Göğüs Hastalıkları	2 (2)	Hematoloji	5 (5)
Göz Hastalıkları	1 (1)	Kardiyoloji	3 (3)
Hematoloji	11 (11)	Nefroloji	9 (9)
Hemodiyaliz ve Onkoloji Merkezi	1 (1)	Nöroloji	3 (3)
Kadın Hastalıkları ve Doğum	2 (2)	Onkoloji	3 (3)
Kalp Damar Cerrahi	1 (1)	Ortopedi ve Travmatoloji	11 (11)
Kardiyoloji	5 (5)	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik	1 (1)
Nefroloji	5 (5)	Üroloji	4 (4)
Nöroloji	2 (2)	Yoğun Bakım	21 (21)
Onkoloji	7 (7)		
Ortopedi ve Travmatoloji	2 (2)		
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	8 (8)		
Romatoloji	1 (1)		
Üroloji	2 (2)		
Yoğun Bakım	12 (12)		

**Tablo 2.** MSSA ve MRSA suşlarında biyofilm oluşturma derecelerine göre örnek türü dağılımı

MSSA Örnek türü	*Biyofilm oluşturma derecesi				Toplam	MRSA Örnek türü	*Biyofilm oluşturma derecesi				Toplam
	0	1	2	3			0	1	2	3	
Ameliyat Materyali	4	1	2		7	Ameliyat Materyali	1	4	1	1	7
Asit sıvısı	1				1	Balgam	3	1		1	5
Bronkoalveolar Lavaj (BAL)		1			1	İdrar	15	8	4		27
Balgam	2		2		4	Kateter ucu	1	1	1		3
Beyin omurilik sıvısı (BOS)	1	1			2	Konjunktiva	1	1			2
Kan	15		7	2	24	Kulak sürüntüsü		1			1
Kateter ucu	3			1	4	Mayi	1	1	1		3
Kist Sıvısı			1		1	Safra	1				1
Kulak sürüntüsü			1		1	Kan	9	10	6	1	26
drar	5		1		6	Trakeal Aspirat	4	3	4	1	12
Trakeal Aspirat	6	1	3		10	Yara Sürüntüsü	6	4	3		13
Vücut sıvısı	1	1			2	Toplam	42	34	20	4	100
Yara Sürüntüsü	28	3	5	1	37						
Toplam	66	8	22	4	100						

\*1: Zayıf, 2: Orta, 3: Güçlü

**Tablo 3.** Biyofilm oluşturma özelliklerine göre antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	Biyofilm Oluşturan Suşlar (n=108) (n/%)	Biyofilm Oluşturmayan Suşlar (n=92) (n/%)	p Değerleri
Sefoksitin	58 (63)	42 (38,8)	<b>0,017</b>
Penisilin	87 (94,5)	98 (90,7)	0,796
Gentamisin	6 (6,5)	6 (5,5)	0,782
Klindamisin	16 (17,3)	20 (18,5)	0,739
Siprofloksasin	16 (17,3)	19 (17,5)	0,866
Tetrasiklin	21 (22,8)	23 (21,2)	0,763
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	6 (6,5)	9 (8,3)	0,796

### TARTIŞMA

*S. aureus* tarafından biyofilm üretimi, bağışıklık sistemine ve antibiyotiklere karşı koruma sağlayan önemli bir virulans faktörü olarak tanımlanmıştır ve kronik veya kalıcı enfeksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (12). Biofilm oluşturan *S. aureus* septisemi, endokardit, osteomyelit gibi birçok hastalığa neden olur ve *S. aureus*'un neden olduğu hastane enfeksiyonlarında ciddi bir sorundur (13,14).

Piechota ve arkadaşları MRSA ve MSSA suşlarında biyofilm üretimini araştırdıkları çalışmalarında suşların %99,2'sinin biyofilm oluşturduğunu saptamışlardır (11). Neopa ve arkadaşları yara örneklerinden izole edilen *S. aureus* izolatlarında %69,8 oranında biyofilm oluşumu saptamışlardır (15). Kan örneklerinden üreyen *S. aureus* suşlarında biyofilm varlığının araştırıldığı başka bir çalışmada izolatların %66,7'sinde biyofilm oluşumu gözlenmiştir (16). Biyofilm oluşumunun prevalansındaki farklılıklar, %50 ile %70 arasında değişen verilerle rapor edilmiştir (17,18,19). Çalışmamızda *S. aureus* suşlarında %51 oranında biyofilm oluşumu saptadık ve literatür ile uyumlu olarak değerlendirdik.

*S. aureus*'un yapışma özelliğinin belirlenmesi, biyofilm oluşumu ile patojenite derecesi arasında ilişkiler göstermiştir, organizmanın virulans özelliğinin yüzeye yapışma yeteneği ile değiştiği gösterilmiştir (20). Bu nedenle, biyofilm üreticilerinin yapışma özelliği; zayıf, orta ve kuvvetli olarak derecelendirilmiştir (11). Rasim ve Kaleli çalışmalarında *S. aureus* suşlarının 112'sinde (%64,0) orta derece biyofilm üretimi ve 29'unda (%16,6) güçlü biyofilm üretimi belirlenmiştir (21). Çeşitli klinik örneklerden elde edilen MRSA ve MSSA suşlarında biyofilm oluşununun araştırıldığı bir çalışmada; 73 MRSA suşunun %47,9'unda orta düzeyde biyofilm oluşunu gözlenirken, suşların %39,7'sinde güçlü biyofilm oluşumu saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda tüm *S. aureus* suşları arasında güçlü ve orta derecede biyofilm oluşturanlar %25 oranında iken; MSSA lar arasında bu oran % 26, MRSA suşları arasında ise %24 idi.

*S. aureus* normal flora elemanı olarak nazofarenks, deri, göz, barsak ve ürogenital sistemde bulunur (22). Yara veya cerrahi insizyon yoluyla cilt bariyerlerini aşabilir ve enfeksiyona neden olabilir. Bu nedenle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının en yaygın ajanı olarak gösterilen fırsatçı bir patojendir (12). Ayrıca dokulara veya kalıcı tıbbi cihazlara yapışma ve biyofilm oluşturma özelliğine sahiptir (23). Çalışmamızda biyofilm oluşturan örnek türü dağılımına baktığımızda tüm *S. aureus* suşları arasında kan ve idrar örneklerinin en fazla biyofilm oluşturduğunu belirledik. 2018 yılında yapılan bir çalışmada

mikrotitrasyon plak yöntemi ile yara örneklerinin %77,4'ünde biyofilm üretimi saptanmıştır (15). Piechota ve arkadaşları güçlü biyofilm oluşumunu balgam ve trakeostomiden (%66,7) izole edilen suşlar arasında gözlemlemiştir (11). Bizim çalışmamızda MRSA suşlarında güçlü ve orta derecede biyofilm oluşturan örnek kan ve yara iken, MSSA suşlarında kan ve trakeal aspirat örnekleri idi.

Biyofilm oluşturma yeteneğinin antibiyotik direnci ile ilişkilendirilmesi *S. aureus* suşlarındaki antibiyotik direnci ile mücadelede önemlidir. Çalışmamızda penisilin direnci biyofilm oluşturan ve oluşturmayan *S. aureus* suşlarında yüksek oranda bulundu. Abdelraouf ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmalarında benzer şekilde biyofilm araştırdıkları *S. aureus* izolatlarında yüksek düzeyde penisilin direnci saptamışlardır (24). Biyofilm oluşturan izolatlarda gentamisin direnç yüksek oranda bulunurken, trimetoprim- sulfametoksazole direnç biyofilm oluşturmayan izolatlarda yüksek oranda bulundu. Bu durum özellikle toplumdan kazanılan *S. aureus* enfeksiyonlarında trimetoprim- sulfametoksazolün sık kullanılmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızdaki tüm suşlar teikoplanin, vankomisin ve linozolide duyarlı idi. Bu ilaçların hastanede tedavi gören belirli hasta gruplarında kullanılması bunda etken olabilir.

Çalışmamızda MRSA suşlarının biyofilm oluşturma yeteneğinin MSSA'lara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Biyofilm ile ilişkili gen bölgelerinin moleküler yöntemlerle de saptanması bakterilerin virulansı hakkında daha fazla bilgi verebilir. Çalışmamızdaki ana kısıtlılıklardan biri bütçeden kaynaklı biyofilm oluşumunu olarak sadece konvansiyonel yöntemlerle saptamış olmaktır. MRSA ve MSSA suşlarının biyofilm oluşturma kapasitesi, bu suşların hastane ortamında kalıcı olma ve hastanede yatan hastalarda hastalık geliştirme riskinin yüksek olma kabiliyetine işaret eder. Bu nedenle hastanelerde bu izolatların yayılımının önüne geçilmesi ve biyofilm geliştirme potansiyelleri açısından taranmalarının önemli olduğu düşünülmektedir.



**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: D.G.V.; Tasarım: D.G.V., Y.T.Ç.; Veri Toplama ve/veya İşleme: İ.B., K.B., E.G.T.; Analiz ve/veya Yorum: D.G.V., A.B.; Literatür Taraması: E.G.T, İ.B.; Makale Yazımı: D.G.V., İ.B. Eleştirel İnceleme: A.B., Y.T.Ç., K.B.



**KAYNAKLAR**

1. Santana GS, Lenzi-almeida KC, Lopes V, Alves FA. Biofilm formation in catheter-related infections by Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *International Microbiology*. 2016; 19(4): 199-207.
2. Arıcı N, Aksaray S. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg*. 2019; 33(2): 70-6.
3. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284(5418):1318-22.
4. Amorena B, Gracia E, Monzon M, Leiva J, Oteiza C, Perez M, et al. Antibiotic susceptibility assay for *Staphylococcus aureus* in biofilms developed in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999; 44(1): 43-55.
5. Szczuka E, Kaznowski A. Antimicrobial activity of tigecycline alone or in combination with rifampin against *Staphylococcus epidermidis* in biofilm. *Folia Microbiol (Praha)*. 2014; 59: 283-8.
6. Mathur T, Singhal S, Khan S, Upadhyay D, Fatma T, Rattan A. Adverse effect of staphylococci slime on in vitro activity of glycopeptides. *JJID*. 2005; 58: 353-7.
7. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. 2019. <http://eucast.org>.
8. Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, et al. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J Clin Microbiol*. 1985; 22(6): 996-1006.
9. Milletli Sezgin F. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında biyofilm üretimi ve kolistin duyarlılıklarının biyofilm formasyonunda araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Uzmanlık Tezi. 2012;33-37.
10. Us, D. Serolojik Tanı Yöntemleri. 1. Baskı, Ankara, Hacettepe üniversitesi yayınları. 2006;39.
11. Piechota M, Kot B, Maciejewska AF, Gruhewska A, Kosek AW. Biofilm Formation by Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Strains from Hospitalized Patients in Poland. *BioMed Research International* Volume, 2018; Article ID 4657396, 7 pages.
12. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The Lancet*. 2001; 358(9276): 135-8.
13. Götz F. *Staphylococcus* and biofilms. *Molecular Microbiology*. 2002; 43(6): 1367-78.
14. Kim JH, Kim CH, Hacker J, Ziebuhr W, Lee BK, Cho SH. Molecular characterization of regulatory genes associated with biofilm variation in a *Staphylococcus aureus* strain. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2008; 18(1): 28-34.
15. Neopane P, Nepal HP, Shrestha R, Uehara O, Abiko Y. (2018). In vitro biofilm formation by *Staphylococcus aureus* isolated from wounds of hospital-admitted patients and their association with antimicrobial resistance. *International journal of general medicine*. 2018; 11: 25.
16. Poudel P, Adhikari N, Shah PK. Multi-drug resistant bacterial isolates associated with blood stream infection. *ASRJETS*. 2015; 14(2): 23-52.
17. Samie A, Shivambu N. Biofilm production and antibiotic susceptibility profiles of *Staphylococcus aureus* isolated from HIV and AIDS patients in the Limpopo Province, South Africa. *Afr J Biotechnol*. 2011; 10(65): 14625-36.
18. Khan F, Shukla I, Rizvi M, Mansoor T, Sharma SC. Detection of biofilm formation in *Staphylococcus aureus*. Does it have a role in treatment of MRSA infections. *Trends Med Res*. 2011; 6(2): 116-23.
19. Cha JO, Yoo JI, Yoo JS, Chung HS, Park SH, Kim HS, et al. Investigation of biofilm formation and its association with the molecular and clinical characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Osong Public Health Res Perspect*. 2013; 4(5): 225-32.
20. Baddour LM, Christensen GD, Hester MG, Bisno AL. Production of experimental endocarditis by coagulase-negative staphylococci: variability in species virulence. *J Infect Dis*. 1984; 150(5): 721-7.
21. Şahin R, Kaleli İ. *Staphylococcus aureus* izolatlarında biyofilm üretiminin genotipik ve fenotipik karakterlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2018; 52(2): 111-22.
22. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(3): 603-61.
23. Götz F. *S. aureus* and biofilms. *Mol Microbiol*. 2002; 43: 1367-78.
24. Elmanama AA, Al-Aydi IM, Al-Reefi MR. Biofilm formation and methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. *The International arabic Journal of antimicrobial agents*. 2020; 10: 1-3.

## Distance Education and Professional Perspectives of Nursing Students with the COVID-19 Pandemic

Yasemin ŞARA <sup>1</sup>, Ebru BEKMEZCİ <sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** The implementation of nursing education with a distance education model and the aggravation of the working conditions in the clinic may affect the professional point of view of student nurses during COVID-19 pandemic. Thus, this study was conducted with a qualitative research design to investigate the reflections of COVID-19 on the distance education and professional perspective of undergraduate senior nursing students.

**Material and Methods:** This research was conducted with a qualitative research design based on the phenomenological approach. The sample size was determined according to data saturation, and data were collected from 20 nursing senior-level undergraduate students. The research data were collected using the Semi-Structured Qualitative Data Form prepared by the researchers. Researchers used the Colaizzi method in data analysis. The data regarding the interviews were transcribed by both researchers separately MAXQDA 11.0 qualitative data analysis software was used, and the codes, themes, and categories were determined.

**Results:** The themes determined from the reflections of the senior level undergraduate nursing students on distance education and professional perspectives are [1] emotional states, [2] educational life, [3] occupational readiness, and [4] opinions about the nursing profession.

**Conclusion:** Our study provides a deep insight into the professional perceptions, feelings, opinions, distance education experiences, and professional perspectives of distance education nursing students who will graduate during the COVID-19 pandemic. The data obtained in the present study will help nursing students identify the areas of need related to professional readiness and the difficulties in their education.

**Keywords:** COVID-19; distance education; nursing students.

### COVID-19 Pandemisinde Hemşirelik Son Sınıf Lisans Öğrencilerinin Uzaktan Eğitim ve Mesleki Bakış Açıkları

#### ÖZ

**Amaç:** COVID-19 pandemisi sürecinde hemşirelik eğitiminin uzaktan eğitim modeli ile uygulanması ve klinikte çalışma koşullarının ağırlaşması öğrenci hemşirelerin mesleki bakış açısını etkileyebilmektedir. Bu nedenle bu çalışma, COVID-19'un hemşirelik son sınıf lisans öğrencilerinin uzaktan eğitim ve profesyonel bakış açısına yansımalarını araştırmak amacıyla nitel araştırma tasarımı ile yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu araştırma, fenomenolojik yaklaşımı temel alan nitel bir araştırma deseni ile gerçekleştirilmiştir. Veri doygunluğuna göre örneklem büyüklüğü belirlenmiş ve 20 hemşirelik son sınıf lisans öğrencisinden veri toplanmıştır. Araştırma verileri, araştırmacılar tarafından hazırlanan Yarı Yapılandırılmış Nitel Veri Formu kullanılarak toplanmıştır. Araştırmacılar veri analizinde Colaizzi methodunu kullanmışlardır. Görüşmelere ilişkin veriler her iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı deşifre edilerek MAXQDA 11.0 nitel veri analiz yazılımı kullanılarak kodlar, temalar ve kategoriler belirlenmiştir.

**Bulgular:** Hemşirelik Son Sınıf Lisans Öğrencilerinin Uzaktan Eğitim ve Mesleki Bakış Açıklarına yansımalarından belirlenen temalar [1] duygu durumları, [2] eğitim hayatı, [3] mesleğe hazır bulunuşluk ve [4] hemşirelik mesleğine ilişkin görüşlerdir.

**Sonuç:** Çalışmamız, COVID-19 pandemisi sürecinde mezun olacak hemşirelik son sınıf öğrencilerinin mesleki algıları, duyguları, görüşleri, uzaktan eğitim deneyimleri ve mesleki bakış açıları hakkında derin bir fikir vermektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında, hemşirelik öğrencilerinin mesleki hazır bulunuşlukla ilgili ihtiyaç duydukları alanları ve eğitimlerindeki zorlukları belirlemelerine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

1 Selçuk University, Faculty of Nursing, Department of Surgical Diseases Nursing, Konya, Turkey.

2 Selçuk University, Faculty of Nursing, Department of Obstetrics and Gynecology Nursing, Konya, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ebru BEKMEZCİ , e-mail: [ebru.bekmezci@selcuk.edu.tr](mailto:ebru.bekmezci@selcuk.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received: 21.06.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 12.04.2023

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; uzaktan eğitim; hemşirelik öğrencileri.

## INTRODUCTION

The pandemic, named “Coronavirus disease 2019” (COVID-19) by the World Health Organization (1), was defined as a severe public health problem with high morbidity and mortality rates worldwide (2). All health professionals have had important duties during the COVID-19 pandemic, including nurses (3). The increasing workload of nurses and the aggravation of the working conditions of the nursing profession have caused nurses to be negatively affected by the pandemic (4).

The pandemic negatively affected student nurses because schools, colleges, universities, and other educational institutions were temporarily closed to prevent the spread of the virus among children and young people (5). Clinical Practice lessons were conducted with online case discussion. Care plans were requested according to the case scenarios given to the students, and the students worked in small groups and presented them online to the instructors. It was reported that, with the COVID-19 pandemic, transition to distance education and staying away from clinical practices create fear and anxiety in senior nursing students who will transition into the profession (6). The difficulty of clinical environments and caring for individuals cause student nurses to experience more anxiety in this process compared to other disciplines (7). Previous studies indicated the importance of studying the lived experience of nursing students during the COVID-19 crises, to ensure both students' safety and rigorous teaching (8, 9). According to Lovric et al. (2020), students reported mild fear of getting the infection from the classroom and high fear from the clinical setting, thus making online learning an appropriate option to lessen these fears (8). However it has been shown that nursing students find distance education and clinical and laboratory practices inadequate in many studies (10-12). They stated that distance education affects social relations as well as its effects on clinical learning (13). The academic curriculum includes training in these aspects for the development of personal and interpersonal skills such as adaptability, leadership, and ethical commitment. However, for true competence development, this knowledge must to be consolidated in practice (14).

The change in the nursing education process (15) and the aggravation of the working conditions in the clinic (16) can affect the professional perspectives of nursing students during COVID-19 (6). It is important to examine nursing students' perspectives on the profession in determining effective strategies for the challenging process created by the pandemic because while making decisions in clinical practice, nurses act in line with the basic knowledge and skills they learned during education (17). Given that COVID-19 is a severe pandemic, no relevant qualitative study is available examining the professional perspectives of undergraduate senior nursing students who will start working in the clinic soon (7, 18-20). Thus, this study was conducted with a qualitative research design to investigate the reflections of COVID-19 on the distance education and professional perspective of undergraduate senior nursing students.

## MATERIAL AND METHODS

This research was conducted with a qualitative research design based on the phenomenological approach. The main reason for making it in qualitative research design was that it provides insight and perspective on the subject to be examined (21). The phenomenological approach investigates people's experiences to reveal what lies 'hidden' in them (22).

### Setting and participants

The sample consisted of senior undergraduate nursing students at a university in Turkey. Participants were recruited using criterion sampling, a non-probability purposive sampling method used to collect qualitative data. This method involves selecting participants who have experienced a specific phenomenon and determining the criteria following the literature and suitable for the study. The number of participants was determined according to data saturation, and data were collected voluntarily from a total of 20 nursing students.

Inclusion and exclusion criteria in this research

Being a senior level undergraduate nursing student enrolled in a single university in Turkey, the ability to communicate ideas and experiences clearly, and to agree to participate in this research were the inclusion criteria. In contrast, the exclusion criteria were refusing to participate in this research.

### Data collection tool

The research data were collected using the Semi-Structured Qualitative Data Form prepared by the researchers. Interviews were conducted between December 2020 and January 2021. The form contained 16 questions that address introductory information, opinions about the professions before and after COVID-19, reflections of COVID-19 on education life, and readiness to work after graduation. The interview content includes introductory information for the students and warm-up questions for the interview. A faster flow is provided in these parts. Participants attended the interview from their homes with their computers. Students received education completely online (Google Meet or Microsoft Teams) as the only option in the COVID-19 pandemic at the time of this study. The lecturers attended the meeting from the work offices. No one other than the participant and the lecturer was present during the interview.

Recordings are archived and will be deleted after the work is published.

### Data collection

The data of this research were collected online due to the current pandemic. A study invitation was sent to the senior level undergraduate nursing students through the class representatives to the class WhatsApp group. Students who wanted to participate in this study voluntarily informed the researchers. In this study, 24 students volunteered. Two students stated that they did not want to participate in the interview later. As a result of the pilot interview with two students, the questions were reshaped. In this context, as a result of interviews with 20 people, it was understood that data saturation (i.e., no new information arising, information occurs repeatedly, and no further new coding is feasible) was reached. In this study, both researchers were competent in conducting qualitative research, took qualitative research courses, and participated in qualitative research analysis training.

Before starting the study, no relationship was established between the participants and the interviewers. For the students to express themselves freely, the date and place of the meetings were left to their preference. The interviews were video-recorded after the participants' consent. Each participant was interviewed individually for an average of 30-45 minutes using the in-depth interview technique to collect the data.

#### Data Analysis

The Colaizzi method of analysis includes seven steps. Researchers carefully read and examined each transcript at the first step to obtain a general sense of data transcribed using Colaizzi's analysis method. The data regarding the interviews were transcribed by both researchers separately MAXQDA 11.0 (Udo Kuckartz, Berlin, Germany) qualitative data analysis software was used, and the codes, themes, and categories were determined. Researchers determined significant statements about the phenomenon from the transcripts. These codes, themes, and categories were discussed together, reaching a consensus. To ensure rigor and to avoid discrepancies, the researchers looked over the emerging themes and subthemes, and where necessary, referred back to the transcripts to make a final judgment on themes and subthemes. The participants did not check the transcriptions and themes. However, after the interview, the answers were presented to the participants and asked if they wanted to add anything.

#### Ethical Aspect of this Research

The ethics committee (15.12.2020/024) and T. C. Ministry of Health Scientific Research Application Platform approvals were received for this study. Before the interviews, consent was obtained from the participating students.

#### Validity and Reliability

The validity and reliability of qualitative research were ensured through credibility, transferability, reliability, and verifiability (23). For reliability (consistency), the data analysis was performed by two researchers independently. After the interviews with the participants were completed, the participants' face/body expressions and video recordings were transcribed independently and without any additional comment on the meaning by the two researchers. The codes determined by both researchers were then discussed together. A purposeful sampling method was used for transferability (applicability), and homogeneity was considered. Inclusion and exclusion criteria were determined for homogeneity. The students included in the study were educated in the same class, were of similar age, and were all senior nursing undergraduates. The final version of the theme for verification was evaluated by an expert teaching qualitative research at the doctoral level and his students. Only themes and sub-themes were shared with doctoral-level experts to evaluate suitability and integrity. Data and video recordings were not shared for privacy reasons. The videos were destroyed immediately after the data was transcribed.

## RESULTS

When the participants' sociodemographic characteristics were examined, the study was conducted with 15 female and 5 male students. Their average age was 21, 90% lived in the city, and 90% chose the profession willingly.

Participants answered general semi-structured questions during the interview sessions, asking for their views, feedback, understandings, and perspectives. The findings obtained in this study were analyzed using the content analysis method. As a result of the analysis, four main themes and sub-themes were formed (Table 1).

**Table 1.** Theme and sub-themes

<b>1. Reflections of the COVID-19 Pandemic on the Emotional States of Nursing Students</b>	
<b>2. Reflections of the COVID-19 Pandemic on Education Life</b>	2.1 Experiences of Distance Education
	2.2 Clinic Perceptions Regarding Practice Skills
	2.3 Activities for Professional Development during the COVID-19 pandemic
<b>3. References of the COVID-19 Pandemic on Occupational Readiness</b>	3.1 Perceptions of feeling ready for work life
	3.2 Defining Motivation to Work
	3.3 Willingness to be with Colleagues Working in the Field
<b>4. Opinions about their Profession after COVID-19</b>	4.1 Opinions on Changing Community Perceptions on Nursing
	4.2 Students' Changing Professional Perceptions with the COVID-19 pandemic
	4.3 Reflections of the COVID-19 Pandemic on Perspectives on Professional Associations

#### Reflections of the COVID-19 Pandemic on the Emotional States of Nursing Students

Nursing students included in this study expressed the reflections of the COVID-19 pandemic on their emotional states in various ways. Most nursing students have had to deal with bad emotions (upset, anxiety, fear, disappointment, incapability) during the COVID-19 pandemic. The emotional expressions of the participants were as follows:

"... I mean I feel like I am incomplete, we come there to study at a university, we are trying to do something, but now we do not leave the house and do not go to school. Education should not be like that. One part is missing, and it is upsetting." (F. 2)

They frequently stated that they were sad because they could not carry out their lessons from home effectively, could not fulfill their student roles, and experienced depression from time to time. In addition, they are afraid and sad because of the lack of skills from making clinical applications through online case discussions. One of the participants expressed this as follows:

*"I only have anxiety about the future, but also my fears have started to occur. We will work directly as such as the COVID-19 pandemic. I hope this will not happen again. However, fear unavoidably arises."* (M.1)

Contrary to the others, one of the students stated that he was happy because he passed higher grades in the distance education process. While the student expressed his happiness, he said it shyly and laughed. Since the students had difficulties in the online exam system in this pandemic, they passed the course with a group homework grade. Therefore, many students turned this into an opportunity.

### **Reflections of the COVID-19 Pandemic on Education Life**

During this research, nursing education continued with distance education theoretically and practically during the pandemic. The reflections of the COVID-19 process on the educational lives of the participating students were shaped around three sub-themes. These sub-themes were experiences with distance education, their activities for professional development, and their perceptions of clinical practice skills.

#### **Experiences of Distance Education**

Concerning technical and communication problems with distance education, the participants stated that they experienced problems, such as change of study environment, the intensity of homework given instead of exams, the problem of not learning the lessons they took, unwillingness to study, and personal development. A participants' statement regarding these codes were as follows:

*"Some lessons take place asynchronously. That is bad for me."* (F. 11)

Students generally mentioned sharing the only computer at home with their siblings. They had to watch recorded lecture videos from their phones, which caused problems such as freezing in the video. Homework instead of exams required spending a long time in front of the computer, which triggered reluctance to study. In addition, these participants emphasized that their personal development at home was adversely affected because they could not join various student societies at the university according to their interests.

#### **Clinic Perceptions Regarding Practice Skills**

The students learned their theoretical lessons from video recordings (live lectures or recorded videos) and their practical lessons only through case analysis and discussion. The students included in the study complete clinical practice using distance education modalities for three semesters. Students expressions included the inefficiency of preparing practice lessons with case solving, the difference between doing the practices by solving cases and practicing in the hospital, forgetting the existing practice skills, and decision-making skills on the service/intensive care unit they will work. Students emphasized that they do not want to work as a nurse in the

Pediatrics and Mental Health and Diseases Department, which they implemented through distance education during the pandemic. One expression was:

*"... If I were a pediatric nurse right now, I cannot. I have no idea. Even if it is a bit theoretical, there is a lot of difference with practice."* (F. 3)

### **Activities for Professional Development during the COVID-19 pandemic**

Nursing instructors continued their nursing education with registered and online videos. In addition to these, some students additionally supported their education with different activities (online courses, test books, symposiums). They utilize these activities by attending an online foreign language course, preparing for graduate exams with test books, and participating in online nursing symposiums. Some students have better understood the importance of being a better-equipped nurse during the COVID-19 pandemic. Therefore, postgraduate education requests increased during the pandemic. This was expressed as follows:

*"... I was thinking about graduate education, I wanted more, I found more time to think because I wanted to improve myself. In other words, COVID-19 increased this desire."* (F. 6)

### **References of the COVID-19 Pandemic on Occupational Readiness**

The students included in the research will graduate with a portion of their education delivered via distance education and start their professional life. The expressions of the students on this subject were shaped around three sub-themes. These were the perception of feeling ready for working life, the perceptions of being with colleagues working in the field, and the identification of students' motivations for working in the COVID-19 pandemic.

#### **Perceptions of feeling ready for work-life**

Most students stated that they did not feel ready to work after graduating with distance education. This was expressed as follows:

*"I forgot how to do injections, how to do a blood draw, and most of the medicines. Most importantly, I am not even sure if I will be able to contact the patient."* (F.3)

Students stated that they spent a year and a half away from the hospital, so it was impossible to feel ready for business life. Students think that the hospital they will work in should give them orientation time. They emphasized that the longer this orientation period, the better their adaptation will be. In addition, two students think that nursing will be learned when they start working. A student stated that he would get used to working life quickly because he thought he had received his theoretical education well.

#### **Defining Motivation to Work**

Students stated that when they graduate and start work, their motivation to work will decrease due to negative attitudes towards health personnel in the hospital, not finding personal protective equipment, and the risks of infecting their families with viruses. This was expressed as follows:

*"Right now, we see the events that happened in the COVID-19 pandemic, and we see the negative attitudes towards the healthcare personnel. We inevitably fear if such things happen to us. This decreases my motivation."* (F. 2)

Some students also stated that their motivation to work would not be affected much if they started working during the pandemic.

*"After the necessary precautions are taken, I want to immediately start working when I graduate. Risk is everywhere."* (F. 12)

#### **Willingness to be with Colleagues Working in the Field**

After the COVID-19 outbreak in the country, the annual leave use of health professionals was canceled. That is why nurses worked nonstop in COVID-19 wards or intensive care units for months.

Nursing students participating in the study will graduate approximately in the next four months. After graduating, most of the students will start working in hospitals. The general practice in hospitals in the country is to employ new recruits in the pandemic service or intensive care unit. After completing their education, the students stated that they wanted to support their colleagues by participating in the field with them.

This was expressed as follows:

*"They could not obtain permission and could not see their children. If we can start to work in the hospital, they will at least relax a bit."* (E. 5)

#### **Opinions about their Profession after COVID-19**

Nursing students who participated in this study emphasized that the pandemic changed their and society's opinions about nursing and professional organizations.

#### **Opinions on Changing Community Perceptions on Nursing**

Some of the people infected with COVID-19 had to be hospitalized. They were treated in an isolated area in quarantine. Nurses gave care to these people without social distancing. These people and their relatives were grateful to the nurses. Nursing students also stated that they received feedback about these pleasing situations from the people around them (relatives, neighbors, friends). A nursing student described her dialogue with her neighbor as follows:

*"My father was in the intensive care unit. He had no appetite and said he didn't want to eat. He said 'even you would give up, but the nurses encouraged me to eat without giving up.'" (F. 9)*

Another student expressed a similar opinion as follows:

*"In society, people have become aware of the nurses, and there were people who were thinking that nurses were just administering injections. They learned about nursing care with the pandemic."* (F. 11)

#### **Students' Changing Professional Perceptions with the COVID-19 pandemic**

The participants' commitment to the profession increased with the good news on television and social media. Some students stated that the COVID-19 pandemic changed their professional thoughts in good ways:

*"... I was proud of the events that happened, and for the patients who are alone in the hospital, you become their mother, father, and child. Thus, I said that I am glad that I am a nurse."* (F. 2)

A few students stated that perceptions of the profession changed in a bad way because the nursing profession is at the forefront of the epidemic. These participants questioned whether or not to do this profession during the pandemic process. They questioned the nursing care given to people who do not wear masks and protect themselves.

Two of the students stated that the COVID-19 pandemic did not make any difference in their opinions about the nursing profession. One of these two students stated:

*".. There was no change. Yes, I'm studying in a department on health; it's a pandemic on health. We will always do the same as we do. It is a bit more severe crisis, but this has always happened in the nursing profession."* (F. 5)

#### **Reflections of the COVID-19 Pandemic on Perspectives on Professional Associations**

Many professional associations were included more on television during the pandemic. Associations announced the informative symposiums they organized on their social media accounts. Some of the students participating in this research stated that their thoughts on professional associations changed in good and bad terms during this process. Some students' thoughts did not change, whereas others stated they had new information about associations in the COVID-19 pandemic. One of the statements was as follows:

*"It was affected in a better way. We could do seminars, events and so on remotely, which we could not do face to face during school time. In this sense, it was affected well."* (F. 7)

They stated that the students were informed about the professional associations with the news published in this period as follows:

*"I started following the intensive care nurses association when I saw it on the news. We saw that nurses could come together during the COVID-19 Pandemic."* (F. 15)

In addition to these, some students emphasized that the attitude towards professional associations did not change. One student expressed this as:

*"It hasn't changed much. Our associations have been with us before Covid-19."* (F. 2)

## **DISCUSSION**

This study shows that nursing students experience depression, sadness, and anxiety during the COVID-19 pandemic. Similarly Savitsky et al. (2020), (7) anxiety among nursing students was common in a study. In addition to anxiety, it has been shown that they experience negative emotions such as fear, depression, and anger (24, 25). Future studies are needed to suggest and assess the methods for reducing anxiety among nursing students.

Considering the reflections of COVID-19 on the education life of nursing students in our study, it was observed that they had difficulties in distance education. Similarly, Heilferty et al. (2021), (26) it was stated that nursing students experienced internet problems and not being able to ask questions in a study. In our study, nursing students completed their clinical practice by remote case discussion. For example, it has been observed that the nursing fundamentals course is given using Tanner's Clinical Judgment Model with virtual technology and online teaching method (27). Implementing online active learning techniques as a regular adjunct to traditional clinical practice could improve learning outcomes and transform our students into work-safe ready graduates. However, the compensation of clinical applications that cannot be done face-to-face should be done before the students graduate. Almost all nursing students stated that they felt professionally inadequate because they stayed away from clinical practices. Shah (2016), (28), thought

that pandemics of rapidly moving global new viral diseases will increase. It is thought that nurses who graduate without learning the necessary knowledge and skills may have challenges in meeting the patient care demands put forward by this new age. For this reason, nursing programs at universities should organize their plans for face-to-face applied courses given to their students through distance education in the following years. Nurses who graduate without acquiring the necessary knowledge and skills may have difficulty meeting the patient care demands of this new age. For this reason, universities should use the various possibilities of distance clinical education technology. The nursing staff must maintain a stable educational framework, provide high-quality distance learning, and encourage and support students through this challenging period.

In our study, it was found that COVID-19 nursing students are not ready for post-graduation working life. The need to prepare future nurses has never been more important than during the current global emergency. According to Masha'al et al. (2020), nursing students' professional readiness may be affected due to distance education (29). In another study in the COVID-19 pandemic, nursing students found their professional readiness insufficient (30). This study also shows that current nursing education should be reviewed to increase professional and emergency readiness among nursing students.

The participating students' views about the profession changed after the COVID-19 pandemic. This pandemic is a time of crisis and an opportunity for nursing students to reconstruct their professional identities. In one study, 30.7% of nursing students stated that the COVID-19 event made them "more passionate about clinical nursing work" and earned the highest scores for professional identity (31). Additionally, the COVID-19 pandemic may have helped nursing students understand the value of nursing as a profession that focuses on the lives of others and on being altruistic, moral, and caring. Another study stated that the COVID-19 pandemic positively contributed to students' views on the nursing profession (32).

### CONCLUSION

Our study provides a deep insight into the professional perceptions, feelings, opinions, distance education experiences, and professional perspectives of distance education nursing students who will graduate during the COVID-19 pandemic. The data obtained in the present study will help nursing students identify the areas of need related to professional readiness and the difficulties in their education.

Students stated that most of their perspectives on nursing changed for the better during the pandemic. Still, their motivation to work decreased due to the epidemic. They had to cope with bad moods and difficulties in their distance education life during this time. Although they have a few months to graduate, they do not feel ready to work in hospitals while the pandemic continues.

Further studies can be conducted to investigate nursing students' (who graduated by distance education during the COVID-19 pandemic) working experiences and perspectives after starting work.

This research did not receive any specific grant from the public, commercial, or not-for-profit funding agencies.

Limitations

The limitation of this study is that it can only be transferred to similar health care and university education contexts. It will strengthen the consistency of the existing literature with the larger sample of students experiencing the investigated phenomenon.

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Acknowledgment

The authors are grateful to all participants in this study.

**Authors' Contributions:** Idea/Concept: Y.Ş., E.B.; Design: Y.Ş., E.B.; Data Collection and/or Processing: Y.Ş., E.B.; Analysis and/or Interpretation: Y.Ş., E.B.; Literature Review: Y.Ş., E.B.; Writing the Article: Y.Ş., E.B.; Critical Review: Y.Ş., E.B.

### REFERENCES

1. WHO. (World Health Organization) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [Internet]. 2020 [Updated: 2021; Cited: 2021 Jul 9]. [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
2. Wu SY, Yau HS, Yu MY, Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. The diagnostic methods in the COVID-19 pandemic, today and in the future. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2020; 20(9): 985-93.
3. Treston C. COVID-19 in the year of the nurse. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care: JANAC*. 2020; 31(3): 359-60.
4. Labrague LJ, De Los Santos JAA. COVID-19 anxiety among front-line nurses: Predictive role of organisational support, personal resilience and social support. *Journal of nursing management*. 2020; 28(7): 1653-61.
5. Sahu P. Closure of Universities Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact on education and mental health of students and academic staff. *Cureus*. 2020; 12(4): e7541.
6. Velarde-García JF, Cachon-Perez JM, Rodriguez-Garcia M, Oliva-Fernandez O, Gonzalez-Sanz P, Espejo MM, et al. The challenges of "learning on the go": A qualitative study of final-year Spanish nursing students incorporated to work during the first Covid-19 pandemic. *Nurse education today*. 2021; 103: 104942.
7. Savitsky B, Findling Y, Erel A, Hendel T. Anxiety and coping strategies among nursing students during the covid-19 pandemic. *Nurse education in practice*. 2020; 46: 102809.
8. Lovrić R, Farcic N, Miksic S, Vcev A. Studying during the COVID-19 pandemic: A qualitative inductive content analysis of nursing students' perceptions and experiences. *Education Sciences*. 2020; 10(7): 188.
9. Schwartz AM, Wilson JM, Boden SD, Moore TJ, Bradbury TL, Fletcher ND. Managing resident workforce and education during the COVID-19 pandemic: Evolving Strategies and lessons learned. *JB JS Open Access*. 2020; 5(2): e0045.
10. Romli MH, Foong CC, Hong W-H, Subramaniam P, Wan Yunus F. Restructuring education activities for full online learning: findings from a qualitative study with Malaysian nursing students during Covid-19 pandemic. *BMC Medical Education*. 2022; 22(1): 535.

11. Tolyat M, Abolfazl Vagharseyyedin S, Nakhaei M. Education of nursing profession amid COVID-19 Pandemic: A qualitative study. *J Adv Med Educ Prof.* 2022; 10(1): 39-47.
12. Canet-Velez O, Botigue T, Lavedán Santamaría A, Masot O, Cemeli T, Roca J. The perception of training and professional development according to nursing students as health workers during COVID-19: A qualitative study. *Nurse Education in Practice.* 2021; 53: 103072.
13. Nabavian M, Rahmani N, Alipour H. Experiences of nursing students in the care for patients diagnosed with COVID-19: a qualitative study. *Journal of Patient Experience.* 2021; 8: 23743735211039925.
14. Swift A, Banks L, Baleswaran A, Cooke N, Little C, McGrath L, et al. COVID-19 and student nurses: A view from England. *Journal of Clinical Nursing.* 2020; 29(17-18): 3111-4.
15. Kochuvilayil T, Fernandez RS, Moxham LJ, Lord H, Alomari A, Hunt L, et al. COVID-19 :Knowledge, anxiety, academic concerns and preventative behaviours among Australian and Indian undergraduate nursing students: A cross-sectional study. *Journal of clinical nursing.* 2021; 30 (5-6): 882-91
16. Çevirme A, Kurt A. COVID-19 pandemisi ve hemşirelik mesleğine yansımaları. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Derg.* 2020; 7(5): 46-52.
17. Poorchangizi B, Borhani F, Abbaszadeh A, Mirzaee M, Farokhzadian J. Professional values of nurses and nursing students: a comparative study. *BMC medical education.* 2019; 19(1): 438.
18. Swift A, Banks L, Baleswaran A, Cooke N, Little C, McGrath L, et al. COVID-19 and student nurses: A view from England. *Journal of clinical nursing.* 2020; 29(17-18): 3111-4.
19. Tomietto M, Comparcini D, Simonetti V, Cicolini G. Nursing Education: challenges and perspectives in a COVID-19 age. *Professioni infermieristiche.* 2020; 73(3): 131-2.
20. Dewart G, Corcoran L, Thirsk L, Petrovic K. Nursing education in a pandemic: Academic challenges in response to COVID-19. *Nurse education today.* 2020; 92: 104471.
21. Denny E, Weckesser A. Qualitative research: what it is and what it is not: Study design: qualitative research. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2019; 126(3): 369.
22. Matua GA, Van Der Wal DM. Differentiating between descriptive and interpretive phenomenological research approaches. *Nurse researcher.* 2015; 22(6): 22-7.
23. Marshall C, Rossman GB. *Designing qualitative research:* Sage publications; 2014.
24. Huang L, Lei W, Xu F, Liu H, Yu L. Emotional responses and coping strategies in nurses and nursing students during Covid-19 outbreak: A comparative study. *PLoS One.* 2020; 15(8): e0237303.
25. Bai W, Xi H-T, Zhu Q, Ji M, Zhang H, Yang B-X, et al. Network analysis of anxiety and depressive symptoms among nursing students during the COVID-19 pandemic. *Journal of Affective Disorders.* 2021; 294: 753-60.
26. Heilferty CM, Phillips LJ, Mathios R. Letters from the pandemic: Nursing student narratives of change, challenges and thriving at the outset of COVID-19. *Journal of Advanced Nursing.* 2021; 77(8): 3436-45.
27. Konrad S, Fitzgerald A, Deckers C. Nursing fundamentals – supporting clinical competency online during the COVID-19 pandemic. *Teaching and Learning in Nursing.* 2021; 16(1): 53-6.
28. Shah S. *Pandemic: Tracking contagions, from cholera to Ebola and beyond:* Macmillan; 2016.
29. Masha'al D, Rababa M, Shahrour G. Distance learning–related stress among undergraduate nursing students during the COVID-19 pandemic. *Journal of Nursing Education.* 2020; 59(12): 666-74.
30. Sümen A, Adıbelli D. Nursing students' readiness and coping strategies for the Covid-19 pandemic in Turkey. *Journal of Professional Nursing.* 2021; 37(3): 553-61.
31. Nie S, Sun C, Wang L, Wang X. The professional identity of nursing students and their intention to leave the nursing profession during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Journal of Nursing Research.* 2021; 29(2).
32. Zhang Z, Fu W, Tian C, Zhang F, Zhao B, Mao J, et al. Professional identity of Chinese nursing students during the COVID-19 pandemic outbreak: A nationwide cross-sectional study. *Nurse Education in Practice.* 2021; 52: 103040.



## Batı Ege Bölgesinde $\alpha$ -Talasemi Genotipleri ve $\alpha$ -Talasemi Genotip Frekansı

Savaş BARIŞ <sup>1</sup>, Cüneyd YAVAŞ <sup>2</sup>, Özgür BALASAR <sup>3</sup>,  
Zülfikar GÖRDÜ <sup>4</sup>, Mustafa DOĞAN <sup>2</sup>, Recep ERÖZ <sup>5</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Yaygın görülen bir tek gen hastalığı olan Alfa talasemi,  $\alpha$ -globin zincirinin kusurlu sentezi ile ortaya çıkar. Globin genlerindeki bozukluklara bağlı olarak çok geniş bir klinik spektruma yayılan bu hastalıkta çok sayıda belirlenmemiş taşıyıcı olduğu düşünülmektedir. Klinik semptomu olmayan sessiz taşıyıcılardan, rahim içinde ölüme yol açan şiddetli anemi ile kendini gösteren, çok değişken bulgulara sahip genetik bir hastalıktır. Bu çalışmada bu amaçla alfa globin gen mutasyonu sıklığının ve tiplerinin bulunması ve varyasyon saptanan bireylerdeki fenotipik etkiyi görmek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** HBA1 ve HBA2 genlerindeki intron bölgelerini çevreleyen tüm kodlama bölgesi sanger dizileme ile tespit edildi. Delesyonlar ve duplikasyonlar multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) ile mutasyonlar tespit edildi.

**Bulgular:** Bölgemizde en sık rastlanan mutasyon tipi olan -3,7 / (%23,18), 3,7 kb'lık delesyon çalışmamızda da en sık olarak görülürken, diğer mutasyonların dağılımı ise --3,7 (%6,82), -3,7/-- MED (%0,91), --MED (%6,82), --20,5 (3,15), --SEA (%1,36), -4,2 (%0,95), triplikasyon (%0,45) ve nükleotid değişimleri (%4,55) olarak tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Mevcut bilgiler ışığında genotipin fenotipe yansımalarının da farklılıklar olması nedeniyle taşıyıcı bireylerin tespit edilmesi ve genotip fenotip ilişkisinin netleştirilmesi açısından daha geniş popülasyon taramasına ihtiyaç duyulmaktadır. Toplumun alfa talasemi ve ağır klinik seyreden genetik hastalıklar hakkında bilinçlendirmek için taşıyıcı bireylere genetik danışmanlık verilmesi ve genetik çalışmalara ağırlık verilmesi bir gerekliliktir.

**Anahtar Kelimeler:** Alfa talasemi; genetik tanı; mutasyon tipi; mutasyon sıklığı.

## The Genotypes of $\alpha$ -Thalassemia and Genotypes Frequencies of $\alpha$ -Thalassemia in Western Aegean Region

### ABSTRACT

**Aim:** Alpha-thalassemia, a common single gene disorder, is caused by defective synthesis of the  $\alpha$ -globin chain. It is thought to have a wide clinical spectrum due to defects in globin genes and a large number of indeterminate carriers. It is a genetic disease with highly variable findings ranging from silent carriers with no clinical symptoms to severe anemia leading to in utero death. In this study, we aimed to determine the frequency and types of alpha globin gene mutations and to observe the phenotypic effect in individuals with mutations.

**Material and Methods:** The coding and intron regions of HBA1 and HBA2 genes were determined by Sanger sequencing. Deletions and duplications were detected by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

**Results:** This research shows that -3,7 / (%23.18), 3.7 kb is the most common mutation type in our deletion research/analysis, and distribution of other mutations is as follows: --3,7 (%6.82), -3,7 / -- MED (%0.91), --MED (%6.82), --20,5 (3.18), --SEA (%1.36), -4,2 (%0.95). This research also demonstrates that triplication is at %0.45 and nucleotide mutation is %4.55.

**Conclusion:** In the light of the available information, since there are differences in the reflection of genotype to phenotype, a larger population screening is needed to identify carrier individuals and to clarify the genotype-phenotype relationship. In order to raise public awareness about alpha thalassemia and genetic diseases with severe clinical course, it is a necessity to provide genetic counseling to carrier individuals and to focus on genetic studies.

**Keywords:** Alpha thalassemia; genetic diagnosis; mutation types; mutation frequency.

1 Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi, Aydın, Türkiye

2 Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye

3 Konya Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi, Konya, Türkiye

4 Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Hematoloji, Aydın, Türkiye

5 Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Cüneyd YAVAŞ, e-mail: cuneydyavas@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 04.02.2023, Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2023

## GİRİŞ

Yapılan çalışmalarda hemoglobin (-globin) gen ailesi, 16p13.3 ve 11p15.4 kromozom lokusunda konumlanmaktadır (1-3). En yaygın kalıtsal kırmızı kan hücresi hastalığı olan talasemiler, globin proteinlerinin oluşumunu kodlayan hatalı genlerden kaynaklanan anemilerle sonuçlanmaktadır (4). Hastalık, globin zinciri sentezinin azalması veya tamamen yokluğu olarak tanımlanmaktadır (5). Tek gen delesyonları -globin genlerinin en yaygın mutasyonlarıdır ve sadece 1 -globin geninin silinmesi veya inaktivasyonu tipik olarak önemsiz hematolojik bulgular vermektedir. Hastalarda, iki -globin geninin (—/ veya -/-) silinmesi veya etkisizleştirilmesi ile karakterize edilmektedir, ancak aynı zamanda normal veya normal değerler dışındaki HbA2 seviyeleri ile orta derecede mikrositik, hipokromik anemi göstermektedir (1). 4 -globin geninden 3'ü ifade edilemediği durumlarda, şiddetli anemi ile karakterize edilen Hb H hastalığı ortaya çıkmakta olup aktif bir -globin geni mevcuttur (6).

Talasemi genotipi kalıtsal olarak fenotipte kişiyi hasta edebilir yada taşıyıcı olmaktadır. Talaseminin alfa ( $\alpha$ ) ve beta ( $\beta$ ) olmak üzere iki ana tipi bulunmaktadır. Alfa talasemi dünya çapında, özellikle Güneydoğu Asya ve Orta Asya popülasyonları arasında daha yaygın olan formdur. Beta ise Ortadoğu ülkelerinde oldukça yaygındır (5,7,8). Kırmızı kan hücrelerinin sayılarındaki ve zincirlerindeki asimetri ve/veya -globin genlerindeki genetik anormalliklerden kaynaklanabilmektedir. Literatürde moleküler test yaklaşımları içinde HBA1 ve HBA2 genlerinde yaygın olarak %98'den daha fazla oranla %85 silinme ve eklenme, ~%15 nokta mutasyonlar olduğu bildirilmiştir (9,10).

Delesyon mutasyonları dışında durma kodonu olan TAACAA'daki bir nükleotid değişimi kaynaklanan HbConstant Spring (CS) ve bir sonlandırma kodonundan (UAACAA) kaynaklanan HbPakse (- 4PS) dahil olmak üzere mutasyonlar da bildirilmiştir (11,12). Hemogloblin seviyeleri kritik derecede düşük seviyelere düştüğünde, bazı Hb CS vakalarında kırmızı kan hücresi transfüzyonları gereklidir (13). En önemli faktör, bir bireyin bir veya çok sayıda mutasyon tipine (delesyonel/SNP) sahip olabilmesidir ve bu durum çeşitli klinik semptomlara yol açabilmektedir. Bu durum talaseminin teşhis ve tedavisini zorlaştırabilir (14). Delesyonel ve nükleotid değişimleri-talasemi insidansı, belirli bir bölge veya topluluktaki klinik semptomların genel ciddiyetini değerlendirmede çok önemlidir. Mevcut verilere göre, olumsuz sonuçlarına rağmen talasemi, sıtma enfeksiyonunun neden olduğu hiperparazitemiye karşı koruyucu bir fayda sağladığı da düşünülmektedir (15).

Çeşitli etnik gruplarda -talasemi sıklığı, ulustan ulusa ve farklı etnik gruplar arasında nasıl değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (16). Ancak Türkiye Asya ve Avrupa kıtası arasında geçiş noktası olması ve akraba evliliklerinin herhangi bir Ortadoğu ülkesine benzer olması açısından - talasemi prevalansını ve epidemiyolojisini kapsamlı genotip-fenotip karşılaştırması önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye popülasyonundaki bireylere özel bir vurgu yaparak farklı yaş ve cinsiyet gruplarında talasemi prevalansı ve fenotip-genotip karşılaştırılması hakkında bilgi sunmaktır. Türkiye'deki alfa-talasemi prevalansı açısından çalışmanın bulguları, genetik danışmanlık programlarını iyileştirmek ve büyük

popülasyonlarda alfa-talasemi taraması için sağlık politikaları oluşturmak için kullanılabilir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Periferik kan örneklerinden Salting-out yöntemi kullanılarak genomik DNA izole edildi. HBA1 ve HBA2 genlerinin intron bölgelerini çevreleyen tüm kodlama bölgesi, Tablo 1'de belirtilen primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltıldı (17). Dizileme için PCR ürünleri, üreticinin belirttiği protokollere uygun olarak ExoSAP-IT (GE Healthcare Bio-Sciences, ABD) kullanılarak saflaştırıldı. Elde edilen kütüphane ürünleri, ABI Prism 3130xl DNA Sequencer cihazında yürütüldü ve Seq. Scape v5.4 programı ile analiz edildi (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

HBA1 ve HBA2 genlerindeki genomik delesyonlar ve duplikasyonlar multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) analizi ile araştırıldı. SALSA® MLPA® P140-C1 HBA probemix kiti (MRC Holland, Amsterdam, Netherlands), üreticinin protokollerine uygun olarak çalışıldı (18). Reaksiyonlar, ABI Prism 3130xl DNA Sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) üzerinde gerçekleştirildi. Elde edilen veriler Coffalyser.Net veri analiz yazılımı kullanılarak analiz edildi.

Bu retrospektif çalışma, Helsinki deklarasyonu standartlarına uygun olarak yürütüldü ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: E-53043469-050.04.04-327264, karar no:18, protokol no: 2023/32). Çalışma hakkında gerekli açıklama yapıldıktan sonra dahil edilen tüm hastalardan veri toplama için bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

## BULGULAR

Elde edilen sonuçlara göre göre 220 kişiden 103'üne alfa globulin genlerinde mutasyon tespit edildi (Tablo 2). Mutasyon tespit edilen hastalar sessiz taşıyıcı ve alfa talasemi minör kliniğini oluşturan hastalardan oluşmaktadır. Bu da çalışmamızda alfa globulin genlerinde mutasyon tespit edilme oranının %44,5 olduğu anlamına gelmektedir. Tablo 3'de gösterildiği gibi alfa talasemi insidansının, özellikle 3,7 kb'lik delesyonun son derece yüksek olduğunu göstermiştir. Mutasyonların dağılımı şu şekildeydi: -3,7 / (%23,18), --3,7 (%6,82), -3,7 / --MED (%0,91), --MED (%5,45), --20,5 (3,15), --SEA (%1,36), -4,2 (%0,95), triplikasyon (%0,45) ve nükleotid değişimleri (+4,55).

Bu bulgular, Türkiyede alfa talaseminin önemli genotipik değişkenliğini göstermiştir. Genotipe göre birkaç hematolojik parametre değerlendirildiğinde MCV değeri tüm mutasyon tipleri de düşük görülmekle birlikte en düşük  $-\text{MED}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha$  mutasyonda en yüksek olarak belirlendi. MCH ve MCHC seviyeleri normal bireylere oranla oldukça düşük olduğu görüldü. Yapılan ölçümlerde kan Hbg/dl konsantrasyonları vasyasyonlu hastalarda normal hastalara oranla oldukça düşük oranlarda saptanmıştır. Hastalarda hemogloblin konsantrasyonu çok yüksek farklılıklar göstermemekle birlikte 13,29-11,01(Hbg/dL) aralığında tesbit edilmiştir.

**Tablo 1.** HBA2 ve HBA1 genleri için tasarlanmış primerler

HBA2	Forward-5' AGGGTGGAGACGTCCTGG 3' Reverse-5' AGAGAAGAGGGTCAGTGC 3'	SetA
HBA2	Forward-5' CCAAGCATAAACCTGG 3' Reverse-5' AGAGAAGAGGGTCAGTGC 3'	SetB
HBA2	Forward-5' ACAGGCCACCCTCAACCGTCC 3' Reverse-5' CCATTGTTGGCACATTCC 3'	SetC
HBA2	Forward-5' CACCACCAAGACCTACTTCC 3' Reverse-5' AGAGGTCCTTGGTCTGAGACAGG 3'	SetD
HBA1	Forward-5' AGGGTGGAGACGTCCTGG 3' Reverse-5' AGAAGAGGGTCAGTGGGGCCGAG 3'	SetE
HBA1	Forward-5' GCCCAAGCATAAACCTGG 3' Reverse-5' AGAAGAGGGTCAGTGGGGCCGAG 3'	SetF
HBA1	Forward-5' ACAGGCCACCCTCAACCGTCC 3' Reverse-5' ATGCCTGGCAGTTTGCTGAGG 3'	SetG
HBA1	Forward-5' CACCACCAAGACCTACTTCC 3' Reverse-5' ATGCCTGGCAGTTTGCTG 3'	SetH

**Tablo 2.** Hasta sayısı ve cinsiyet dağılımı (n=220)

	Erkek	Kadın	Toplam	Yüzde (%)
Normal	41	76	117	53,17
Taşıyıcı	30	34	64	29,13
Hasta	12	27	39	17,7
Toplam	85	135	220	100

**Tablo 3.**  $\alpha$ -talasemi mutasyonların dağılımı ve bu dağılıma göre mutasyon görülen hastalardaki ortalama kan değerleri (n=220)

	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)	Hbg/dL(12-16)	Htc %	MCV fl	RDW %	RBC	MCH pg(27-31 pg)	MCHC g/dL(31-37)
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	117	53,18	13,29	37,74	88,95	15,02	5,014	29,81	32,63
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	51	23,18	12,21	36,75	71,15	13,5	4,91	21,48	31,9
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	15	6,82	11,38	35,42	67,2	15,2	5,2	21,11	30,3
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ -MED	2	0,91	11,55	34,89	67,02	14,43	4,69	21,58	29,84
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ -MED	12	5,45	11,13	37,02	64,38	16,375	5,7075	19,7	30,03
$-\alpha^{20.5}/\alpha\alpha$	7	3,15	11,01	36,03	64,87	15,4	5,41	20,83	29,89
$-\alpha^{SEA}/\alpha\alpha$	3	1,36	11,45	36,42	65,21	14,99	5,22	21,45	30,45
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	2	0,95	11,13	35,83	66,24	13,85	5,43	21,48	31,23
triplikasyon	1	0,45	12,01	36,85	66,42	14,23	5,61	28,3	32,01
Nokta mutasyon	10	4,55	11,95	36,47	66,85	14,56	5,89	20,48	30,52
TOPLAM	220	100							

Sonuç olarak, mutasyon taşıyan bireyler ve hastalarda mutasyona bağlı olarak hematolojik parametrelerde düşüklükler tespit edilmiştir. Bu durum fonksiyonel genlerin ifadesinde azalmaya sebep olduğu düşünülmektedir.

#### TARTIŞMA

Bu çalışma, Türkiye'nin Aydın bölgesinde  $\alpha$ -talasemi prevalansını bildiren ilk çalışmadır. Genel olarak dünyada

yapılmış çalışmalarda  $\alpha$ -talasemi hastalarının prevalansı %22-51 aralığında olduğu gösterilmiştir (19-23).

$\alpha$ -talasemi'de tespit edilen yüksek prevalanslar, bu hastalıkla ilgili yürütülen eğitim, genetik danışmanlık ve tarama kampanyaları, Güneydoğu Asya bölgesinde  $\alpha$ -talasemi prevalansını başarıyla azaltmıştır (23). Yapılan bu çalışmada, literatürde belirtilen orana benzer hasta bireylerin %17,7 (alfa talasemi minör) ve taşıyıcı bireylerin prevalansının %29,13 (sessiz taşıyıcı) olarak tespit edilmiştir. Bu oranın düşürülmesi için gerekli

eğitim, tarama ve genetik danışmanlık eşliğinde üreme politikaları önemli rol oynayacaktır.

Talasemi hastalığı genel olarak, globin zincirlerinin dengesizliğinden ve eritrositlerin hemoglobin çözünürlüğünün bozulmasından kaynaklanan anemidir. İndirgenmiş globin zincirlerinin, *Plasmodium*'un sitoadheransını bozduğu gösterilmiştir (24,25). Bu eritrosit anormalliklerinin sıtma enfeksiyonuna karşı koruyucu bir etki sağladığı gösterilmiştir (14,26). Dolayısıyla, talaseminin sıtma vakalarının yüksek olduğu ülkelerde yaygınlaşmasına neden olan bir doğal seleksiyon baskısı olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, talasemi hastalığının yüksek olduğu Asya bölgesindeki ülkelerde yüksek prevalans oranına (yaklaşık %40-51) ve en düşük sıtma vakalarına sahip olduğunda gösterilmiştir (27,28). Fakat ülkemizde sıtma kaynaklı bir doğal seçimden ziyade, akraba evliliklerinin çok olması ve resesif hastalıkların taşınması ile ilgili eğitimin az olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Talasemiler hafif, orta anemi tipleri yanı sıra, ciddi anemi, yaygın ödem, asit, belirgin hepatosplenomegali, iskelet, kardiovasküler anomaliler ve uterus içinde bebek ölümlerine kadar varabilen farklı klinik sonuçlar doğuran bir parametredir. Çocuklarda hipokrom mikrositer anemi yapan nedenler arasında oldukça sık rastlanılmaktadır. Bundan dolayı bu yaş grubunda özellikle Akdeniz bölgesi ülkelerinde dikkate alınmalıdır (29). Bizimde yapmış olduğumuz taramada olduğu gibi hastaların büyük çoğunluğu taşıyıcı durumundadır (14,30). Türkiye’de yapılan daha önceki çalışmalarda alfa talasemi alel mutasyon sıklığı bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (31-33). Güvenç ve ark. ülkemizde bu hastalığın sık görüldüğü bir başka bölge olan Çukurova’da yapmış oldukları bir çalışmada açıklanamayan hipokrom mikrositer anemili 3000 kişide tarama yapmışlar ve 225 vakada (%7,5)  $\alpha$ -talasemi mutasyonu saptamışlardır. Çalışmada en sık  $\alpha$ -3.7 (%53,3) olmak üzere 11 farklı  $\alpha$ -gen mutasyonu saptanmıştır (--MED/ $\alpha$ : %15,1, --20.5/ $\alpha$ : %6,6,  $\alpha$  PA-2/ $\alpha$ : %4) (32). Daha önce yapılan bir çalışmada Onay ve ark. Ege Bölgesi’nde  $\alpha$ -talasemi ön tanısıyla gönderilen 229 hastada Strip assay metodu ile  $\alpha$ -talasemi mutasyonlarını çalışmışlar ve 283 alelde mutasyon saptamışlardır. Bu çalışmada da ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi en sık görülen mutasyon  $\alpha$ -3.7 (%52,2) olup, bunu sırasıyla  $\alpha$ 20,5 (%14,2),  $\alpha$ MED (%11),  $\alpha$  poly A-1 $\alpha$  (%9),  $\alpha$ 5nt  $\alpha$  (%4),  $\alpha$  $\alpha$  $\alpha$  anti 3.7 (triplikasyon) (%3,2), -FIL mutasyonu (%3,2) ve  $\alpha$  cd142 $\alpha$  (%1,8) takip etmiştir (34). Bu çalışmada bizim bulduğumuz sonuçlara çok yakın olarak görülmektedir.

Çalışmamızda HBA1 ve HBA2 genleri sanger dizileme ile çalışılmış ve hastaların %4,55’inde nokta mutasyon tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında bu oranlar bazı çalışmalarda yaklaşık %15 olduğu belirtilmiştir (10). Sanger dizileme bugün hala DNA dizi analizi için altın standart yöntem olarak kabul edilse de, sonuç verme süresinin uzun olması ve maliyetin pahalı olması gibi dezavantajlara sahip olduğundan dolayı yeni nesil dizileme teknolojileri ile tüm genom ve tüm ekzom dizilenmesinin yanısıra hedefe yönelik olarak oluşturulan panelleri ile etiyolojisi genetik heterojenite gösteren hastalıklar için çok sayıda gen aynı anda dizilenebilmektedir (35). Geleneksel yöntemlerle çok sayıda etkilenmiş bireye sahip geniş aileler olmadan

fenotipik ve genotipik heterojenite gösteren hastalıkların yeni nesil dizileme teknolojileri ile moleküler genetik temelinin ortaya konması mümkün hale gelmektedir. Yeni nesil dizileme teknolojileri ile HBA1 VE HBA2 genleri hızlı bir şekilde ve düşük maliyette analizi yapılabilmektedir (36-43).

## SONUÇ

Alfa Talasemi, Ülkemizde belirli bölgelerde çok yoğun olmakla birlikte tüm bölgelerde yaygın olarak görülmektedir. Bilindiği gibi tek gen mutasyonları klinik ve hematolojik olarak normal olduklarından toplumda sessiz taşıyıcı olarak kalırlar. Moleküler çalışma olmaksızın tanınmazlar. Alfa talasemi çok sık görülen kalıtsal hemoglobinopatiler arasında olup özellikle akdeniz bölgesi ülkelerde dikkate alınmalıdır ve sesiz taşıyıcı sıklıkları bilinmelidir. Yaptığımız bu retrospektif çalışmada, Aydın Bölgesindeki alfa talasemi mutasyon sıklığını ve çeşitlerini tanımladık ve 220 olguda 12 farklı mutasyon saptadık. Bizim çalışmamızda mutasyon saptadığımız olgularda alfa talasemi minor kliniği mevcuttu ve sonuçları bu klinikle uyumlu olarak saptandı. Bileşik heterozigot ve homozigot genotiplere sahip bireylerde klinik durum, hemoglobinopatiji tanımlamak açısından yol gösterici oldu. Kesin tedavisi olmayan bu hastalık için en kesin çözüm hastalığın ortaya çıkmasını önlemek olacaktır. Talasemi ve diğer hemoglobinopatiler gibi kalıtsal hastalıklar açısından yüksek risk taşıyan, bir sebebe bağlı olmaksızın düşük HMG MCV ve MCHC olan, normal HMG A2 olan bireyler genetik incelemeye alınmalıdır. Taşıyıcılık oranının yüksek olduğu toplumlarda genetik danışma, prenatal tanı testleri ve popülasyon taramaları büyük bir öneme sahiptir. Riski yüksek çiftlere tarama programları sayesinde ulaşmak ve bunun sonucunda bu çiftlere genetik danışma vermek gelecek kuşaklardaki hastalık oranını azaltabilecektir.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: S.B., CY.; Tasarım: S.B., CY.; Veri Toplama: S.B., CY., Ö.B., Z.G., M.D., R.E.; Analiz ve Yorum: S.B., CY.; Literatür Taraması: S.B., CY.; Makale Yazımı: S.B., CY.; Eleştirel İnceleme: Ö.B., Z.G., M.D., R.E.

## KAYNAKLAR

1. Weatherall D, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the World Health Organization. 2001; 79(8): 704-712.
2. Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. Blood. 2003; 101(3): 791-800.
3. Bernards R, Flavell RA. Physical mapping of the globin gene deletion in hereditary persistence of foetal haemoglobin (HPFH). Nucleic Acids Res. 1980; 8(7): 1521-34.
4. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. Lancet. 2012; 379(9813): 373-83.
5. Rosnah B, Rosline H, Zaidah AW, Noor Haslina MN, Marini R, Shafini MY, et al. Detection of common deletion alpha-thalassemia spectrum by molecular

- technique in kelantan, northeastern malaysia. *ISRN Hematol.* 2012; 2012: 462969.
6. Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood.* 2003.
  7. Lai K, Huang G, Su L, He Y. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 920.
  8. Tan JA, Lee PC, Wee YC, Tan KL, Mahali NF, George E, et al. High prevalence of alpha- and beta-thalassemia in the Kadazandusuns in East Malaysia: challenges in providing effective health care for an indigenous group. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010.
  9. Azma RZ, Ainoon O, Hafiza A, Azlin I, Noor Farisah AR, Nor Hidayati S, et al. Molecular characteristic of alpha thalassaemia among patients diagnosed in UKM Medical Centre. *Malays J Pathol.* 2014; 36(1): 27-32.
  10. Tamary H, Dgany O. (1993). Alpha-Thalassemia. In M. P. Adam, D. B. Everman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. W. Gripp, A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(R). Seattle (WA).
  11. Kurtoglu AU, Kurtoglu E, Temizkan AK. Effect of iron overload on endocrinopathies in patients with beta-thalassaemia major and intermedia. *Endokrynologia Polska.* 2012; 63(4): 260-3.
  12. Casale M, Meloni A, Filosa A, Cuccia L, Caruso V, Palazzi G, et al. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Survey in Children With Thalassemia Major: A Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(8): e003230.
  13. Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies in southeast Asia. *Indian Journal of Medical Research.* 2011; 134(4): 498-506.
  14. Galanello R, Cao A. Gene test review. Alpha-thalassemia. *Genet Med.* 2011; 13(2): 83-88.
  15. Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rungsihirunrat K, Pongjantharasatien K, Na-Bangchang K. Coexistence of malaria and thalassemia in malaria endemic areas of Thailand. *Korean J Parasitol.* 2015; 53(3): 265-270.
  16. Verma IC, Kleanthous M, Saxena R, Fucharoen S, Winichagoon P, Raizuddin S, et al. Multicenter study of the molecular basis of thalassemia intermedia in different ethnic populations. *Hemoglobin.* 2007; 31(4): 439-452.
  17. Higgs DR. The molecular basis of alpha-thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(1): a011718.
  18. Farashi S, Harteveld CL. Molecular basis of alpha-thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2018; 70: 43-53.
  19. Al-Awamy BH. Thalassemia syndromes in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2000; 21(1): 8-17.
  20. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008; 86(6): 480-7.
  21. Souza A, Cardoso G, Takanashi S, Guerreiro J. Alpha-thalassemia (3.7 kb deletion) in a population from the Brazilian Amazon region: Santarém, Pará State. *Genet Mol Res.* 2009; 8(2): 477-81.
  22. Nadkarni A, Phanasaonkar S, Colah R, Mohanty D, Ghosh K. Prevalence and molecular characterization of  $\alpha$ -thalassemia syndromes among Indians. *Genetic testing.* 2008; 12(2): 177-80.
  23. Goh LPW, Chong ETJ, Lee PC. Prevalence of Alpha(alpha)-Thalassemia in Southeast Asia (2010-2020): A Meta-Analysis Involving 83,674 Subjects. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(20).
  24. Krause MA, Diakite SA, Lopera-Mesa TM, Amaratunga C, Arie T, Traore K, et al. alpha-Thalassemia impairs the cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *PLoS One.* 2012; 7(5): e37214.
  25. Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(2): a011684.
  26. Min-Oo G, Gros P. Erythrocyte variants and the nature of their malaria protective effect. *Cell Microbiol.* 2005; 7(6): 753-63.
  27. Nosten FH, Phyto AP. New malaria maps. *Lancet.* 2019; 394(10195): 278-9.
  28. World malaria report. 2019 Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565721>.
  29. Harteveld CL, Higgs DR.  $\alpha$ -thalassaemia. *Orphanet journal of rare diseases.* 2010; 5(1): 1-21.
  30. Berdasco M, Esteller M. Genetic syndromes caused by mutations in epigenetic genes. *Hum Genet.* 2013; 132(4): 359-83.
  31. Celik MM, Gunesacar R, Oktay G, Duran GG, Kaya H. Spectrum of alpha-thalassemia mutations including first observation of --(FIL) deletion in Hatay Province, Turkey. *Blood Cells Mol Dis.* 2013; 51(1): 27-30.
  32. Guvenc B, Yildiz SM, Tekinturhan F, Dincer S, Akyuzluer I, Okten S, et al. Molecular characterization of  $\alpha$ -thalassemia in Adana, Turkey: a single center study. *Acta Haematologica.* 2010; 123(4): 197-200.
  33. Karakaş E, Koç B, Temurhan S, Çilsaat G, Gencay G, Aydın F. (2013, October 2013). Alpha thalassemia mutations in selected cases: Is it possible low cost screen? Paper presented at the 13th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies, Abu Dhabi.
  34. Onay G, Aykut A, Karaca E, al. e. (2013, 2-4 Aralık 2013). Ege bölgesinde alfa talasemi mutasyonlarının dağılımının araştırılması. Paper presented at the Hematolojik Genetik Sempozyumu, İzmir.
  35. Yavas C, Un C, Celebi E, Gezdirici A, Dogan M, Ili EG, et al. Whole-Exome Sequencing (WES) results of 50 patients with chronic kidney diseases: a perspective of Alport syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022; 68(9): 1282-7.

36. Gezirici A, Gökpinar İli E, Değirmenci B, Aydın Gümüş A, Özdemir G, Erman NA, et al. Hereditary Breast-Ovarian Cancer and BRCA1/BRCA2 Variants: A Single Center Experience. *Acta Oncologica Turcica*. 2021; 54(3): 264-72.
37. Gezirici A, Terali K, Gulec EY, Bornaun H, Dogan M, Eroz R. An integrated clinical and molecular study of a cohort of Turkish patients with Marfan syndrome harboring known and novel FBN1 variants. *J Hum Genet*. 2021; 66(7): 647-57.
38. Dogan M, Terali K, Eroz R, Demirci H, Kocabay K. Clinical and molecular findings in a Turkish family with an ultra-rare condition, ELP2-related neurodevelopmental disorder. *Mol Biol Rep*. 2021; 48(1): 701-08.
39. Dogan M, Eroz R, Terali K, Gezirici A, Bolu S. Clinical, radiological and computational studies on two novel GNPTG variants causing mucopolysaccharidosis III gamma phenotypes with varying severity. *Mol Biol Rep*. 2021; 48(2): 1465-74.
40. Dogan M, Eroz R, Tecellioglu M, Gezirici A, Cevik B, Baris I. Clinical and molecular findings in a Turkish family who had a (c.869- 1G>A) splicing variant in PSEN1 gene with a rare condition: the variant alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Curr Alzheimer Res*. 2022; 19(3): 223-35.
41. Dogan M, Eroz R, Ozturk E. Chorioretinal dystrophy, hypogonadotropic hypogonadism, and cerebellar ataxia: Boucher-Neuhauser syndrome due to a homozygous (c.3524C>G (p.Ser1175Cys)) variant in PNPLA6 gene. *Ophthalmic Genet*. 2021; 42(3): 276-82.
42. Dogan M, Eroz R, Bolu S, Yuce H, Gezirici A, Arslanoglu I, et al. Study of ten causal genes in Turkish patients with clinically suspected maturity-onset diabetes of the young (MODY) using a targeted next-generation sequencing panel. *Mol Biol Rep*. 2022; 49(8): 7483-95.
43. Doğan M, Recep E, Hüseyin Y, Özmerdivenli R. Yeni Nesil Dizileme (YND) hakkında bilinenler (literatür taraması). *Duzce Medical Journal*. 2017; 19(1): 27-30.

## Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Respiratuvar Distres Sendromu Tanısıyla Takip Edilen Prematüre Yenidoğanların Sürfaktan Cevabının Retrospektif Değerlendirilmesi

Şükriye ÖZDE <sup>1</sup>, Nurcan ÜNAL <sup>2</sup>, Nadide Melike SAV <sup>1</sup>,  
Hatice Mine ÇAKMAK <sup>1</sup>, Sevim TÜRAY <sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Preterm doğum yenidoğan ölümlerinin önde gelen nedenidir. Bu ölümlerin arasında en yüksek oran solunum sıkıntısı sendromu' na (RDS) aittir. Bu çalışmanın amacı, yenidoğanlarda RDS yönetiminin en uygun ve etkin hale getirilmesine yardımcı olmak için; RDS'nin risk faktörlerini, klinik özelliklerini ve komplikasyonlarını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya ikinci düzey yenidoğan yoğun bakım servisimizdeki Ocak 2016 ile Haziran 2021 tarihleri arasında düşük doğum ağırlıklı bebekler alındı. Olgular geriye dönük incelenerek, demografik özellikleri, verilmiş olan tedaviler (mekanik ventilasyon, surfaktan), ve erken ve geç komplikasyonları; ölüm oranları ve sebepleri belirlendi.

**Bulgular:** Toplam 130 olgu çalışmaya alındı. Yüzde altmış ikisi erkek, %38'i kızdı. Yüzde 85'i sezaryen doğum, % 15'inde normal vajinal yoldu. Ortalama doğum ağırlığı 2043±372 gr, ortalama gebelik haftası 32±5 hafta bulundu. Antenatal steroid (ACS), %67,6' sında uygulanmıştı. Yüzde otuzüçünde erken membran rüptürü (EMR) saptandı. Erken ve geç komplikasyonlar; %3,8'inde ventilatöre bağlı pnömoni ve %3'ünde pnömotoraks idi. Yüzde 4,6'ında ise sepsis saptandı. Bronkopulmoner displazi (BPD) %2,3, Prematür Retinopatisi (ROP) %1,5, periventriküler lökomalazi %1,7 ile intrakraniyal kanama (IKK evre III-IV) %2 olarak görüldü. Ölüm oranı %10'du.

**Sonuç:** Ölüm oranlarımız; ülkemizden yayınlanan verilerle benzer olarak bulundu. Doğum öncesi izlemin iyileştirilmesi, gebe takiplerinin düzenli yapılması, sık görülen ölüm nedenleri için risklerin tespit edilip bunlara karşı yeterli ve etkin önlemlerin alınması durumunda ölüm oranlarımızın azalacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Prematürite; respiratuvar distres sendromu; surfaktan; yenidoğan.

## Retrospective Evaluation of Surfactant Response in Premature Newborns Followed Up with the Diagnosis of Respiratory Distress Syndrome in the Neonatal Intensive Care Unit

### ABSTRACT

**Aim:** Preterm birth is the leading cause of neonatal death. The highest rate among these deaths belongs to respiratory distress syndrome (RDS). The aim of this study is to help the most appropriate and effective management of RDS in newborns; To determine the risk factors, clinical features and complications of RDS.

**Material and Methods:** Low birth weight infants in our second level neonatal intensive care unit between January 2016 and June 2021 were included in the study. The cases were examined retrospectively, demographic characteristics, treatments given (mechanical ventilation, surfactant), and early and late complications; death rates and causes were determined.

**Results:** 130 cases were included in the study. Sixty-two percent were boys and 38% were girls. 85% had cesarean section and 15% had normal vaginal delivery. Mean birth weight was 2043±372 g, mean gestational week was 32±5 weeks. Antenatal steroid (ACS) was administered in 67.6% of them. Premature rupture of membranes (PROM) was detected in 33% of them. Early and late complications; Ventilator-associated pneumonia in 3.8% and pneumothorax in 3%. Sepsis was detected in 4.6%. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) 2.3%, Retinopathy of Prematurity (ROP) 1.5%, periventricular leukomalacia 1%, 7 with intracranial hemorrhage (IGC stage III-IV) 2%. The death rate was 10%.

**Conclusion:** Our death rates; was found to be similar to the data published in our country. We think that our mortality rates will decrease if prenatal follow-up is improved, pregnant follow-ups are carried out regularly, risks for common causes of death are determined and adequate and effective measures are taken against them.

1 Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye  
2 Gaziantep Nizip Devlet Hastanesi, Gaziantep, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Şükriye ÖZDE, e-mail: sukriyeozde@gmail.com  
Geliş Tarihi / Received: 18.11.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2023

**Keywords:** Premature; respiratory distress syndrome; surfactant; newborn.

## GİRİŞ

Solunum sıkıntısı sendromu (RDS), erken doğmuş bebeklerde sıkça görülen bir solunum problemidir. RDS'nin birincil nedeni, pulmoner surfaktan eksikliğidir (1). Fetal akciğer, sıvı ile dolu olup doğuma dek solunum işlevi görmemektedir. Solunuma hazırlık olarak 20. gestasyonel haftadan itibaren akciğerde surfaktan üretilmeye başlanmaktadır. Surfaktan alveolar yüzey gerilimini minimize ederek, alveolar kompliyansı artırarak; alveolar kollaps ve atelektaziden korumaktadır. Surfaktan eksikliğinin en yaygın nedeni erken doğumdur. Ek olarak, surfaktan proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar surfaktan eksikliğine ve / veya zamanında doğan bebeklerde kalıtsal solunum yetmezliğine neden olmaktadır (1).

RDS'nin oluşmasına ve/veya kliniğinin daha şiddetli olmasına neden olan etkenlerin başında erken doğum, perinatal asfiksi, annede diyabet veya gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olması, sezaryanla doğum ve erkek cinsiyet gelmektedir. Buna ek olarak ailesel eğilim, çoğul gebelik, hipotermi, annenin beslenme yetersizliği, yenidoğanın hemolitik hastalığı, göbek kordonunun erken veya geç klempleneşmesi, hipoglisemi, intrakraniyal kanamalar, kalp yetmezliği, hipotansiyon ve tip II pnömositlerin yapı ve işlevlerini bozan diğer durumlarda da RDS görülme sıklığı artmaktadır. (2,3,4) RDS meydana gelme riskini azaltan etmenler arasında; intrauterin büyüme geriliği(IUGR), uzamış erken membran rüptürü(EMR), intrauterin kronik hipoksi, intrauterin enfeksiyonlar başta gelmektedir. IUGR, intrauterin dönemde bebeklerde stres ortamı oluşturarak glukokortikoid ve katekolamin salınımının arttığı ve bunun surfaktan üretimini artırarak, gebelik yaşına göre küçük (SGA) olan yenidoğanlarda, uzamış EMR olanlarda RDS olasılığını azalttığı bulunmuştur. (2-4)

Solunum sıkıntısı olan erken doğumların %70-75 'ni RDS oluşturur bu nedenle RDS'nin hızlı tanı ve tedavisi, takibi ile erken ve geç komplikasyonlarının iyi bilinip hızla ve doğru bir şekilde müdahale edilmesi gerekmektedir. RDS'li bebeklerin iyi yönetimi için öncelikle erken doğum riski öngörülmesi ve doğum için uygun bir perinatal merkeze anne transferi sağlanmalı ve doğum öncesi steroidler zamanında kullanılmalıdır. Doğum odası yönetimi iyi yapılmalı. Surfaktan tedavisi, RDS ile ilişkili morbiditeyi azaltırken, birçok hasta, akut RDS seyri sırasında ve sonrasında komplikasyon yaşamaya devam etmektedir. Pozitif basınçlı ventilasyon veya noninvaziv mekanik ventilasyona bağlı akut komplikasyonlar arasında pnömotoraks, pnömomediastinum ve pulmoner interstisyel amfizem gibi hava kaçağı sendromları yer almaktadır. Prematürelğin kendisine bağlı olarak, RDS'li çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde intrakraniyal kanama (İKK) ve padentduktus arteriozis (PDA) insidansında da bir artış olmaktadır. Bronkopulmoner displazi (BPD), RDS'nin kronik bir komplikasyonudur (1,2,6). Nörogelişimsel gecikme, özellikle uzun süreli mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde RDS'nin başka bir geç komplikasyonudur (5).

Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde RDS tanısı koyup izlediğimiz ve tedavi ettiğimiz düşük doğum

ağırlıklı yenidoğanların demografik özellikler, verilmiş olan tedaviler ve karşılaştıkları erken ve geç yenidoğan sorunlarını değerlendirmeyi hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2016 ile Haziran 2021 tarihleri arasında Düzce Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde RDS tanısıyla tedavi edilen düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesiyle gerçekleştirildi. Doğum odasında canlandırma gereken bebekler resüsite edildi ve tüm bebekler yenidoğan ünitesinde monitörize edilip stabilize edildi, mekanik ventilasyon desteği, umbilikal (arter/ven) kateterizasyonu, intravenöz sıvı ve beslenme, radyolojik ve laboratuvar incelemeleri için gerekli müdahaleler yapıldı. Bebeklere RDS tanısı klinik belirtilere (takipne, siyanoz, inleme ve interkostal retraksiyonlar) ve radyolojik bulgulara (retikülogranüler buzlu cam görünümü, akciğer havalanması ve kompliyansında yetersizlik ile hava bronkogramları) göre konuldu. RDS tanısı alan bebeklerde surfaktan uygulaması doğum sonrası 1-2 saat içinde yapıldı. Yirmi altı gestasyon haftası altındaki bebeklerde solunan oksijenin  $FiO_2 > 0,3$  ;  $\geq 26$  gestasyon haftası olan erken doğan bebeklerde ise 0,4 fraksiyonu ile oksijen desteği gerektirmesine dayalı olarak RDS tanısı koyulup surfaktan uygulandı. 6-24 saat sonrasında ek sürfaktan dozları ve devam eden mekanik ventilasyon ihtiyacı şu şekilde belirlendi: Kan pH'ı  $> 7,25$  olan ve  $FiO_2 < 0,30$  olan hedef oksijen  $SpO_2$ 'yi koruyan güçlü solunum çabası olan bebekler ekstübe edildi ve nCPAP 'a alındı. Ek dozlarda surfaktan uygulanmadı.  $SpO_2 >$  yüzde 90'ı korumak için  $FiO_2 \geq 0,30$  bebekler entübe kaldı ve ek dozlarda sürfaktan uygulandı. Her 12 saatten daha sık olmamak üzere 48 saatte üç veya dört doza kadar tekrarlandı.

RDS tanısı alıp tedavi verilen tüm yenidoğanlara ait demografik (doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyet, çoğul doğum, doğum şekli, antenatal steroid (ACS) uygulaması, annede EMR, GDM ve preeklampsi varlığı ,anne yaşı ,birinci ve beşinci dakika Apgar skorları, toplam sürfaktan (doz) sayısı ve toplam mekanik ventilasyon süresi ve hastalığın seyrini belirleyen özellikler; pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, PDA, NEK, ilk 28 gün içinde şüpheli veya mikrobiyolojik olarak ispatlanmış sepsis , doğum sonrası 28. günde oksijen gereksiniminin devam etmesiyle tanımlanan RDS'nin ana kronik komplikasyonu; BPD, İKK; evre III ve üzeri prematür retinopatisi (ROP) ve doğum sonrası 28. günde sağkalım oranları verileri kaydedildi. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma, yüzde (%) ya da (en düşük-en büyük değer) şeklinde raporlandı.

Çalışmaya katılmış hastalarımızdan "Bilgilendirilmiş olur" alındı.

Çalışmanın etik kurul onayı Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurul Komitesi'nden alındı (Karar No:2022/ 114 ).

## BULGULAR

Toplam 130 düşük doğum ağırlıklı yenidoğan çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 130 olgunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur



**Tablo 1.** Olguların demografik ve klinik özellikleri

	Değerler
Doğum ağırlığı (gr)*(min-max)	2043 ± 372 (500-4030)
Gestasyon Haftası (hafta)*(min-max)	32 ± 8 (26-40)
Cinsiyet (erkek/kız)**	80(62) / 50(38)
Çoğul Doğum**	20 (15)
Doğum Şekli (c-s / normal)**	110(%80)/ 20 (15)
APGAR Skoru (1. Dk)*	6 ± 3
APGAR Skoru (5. Dk)*	8 ± 2
Antenatal Steroid Uygulaması**	88 (67,6)
Erken Membran Ruptürü **	43 (33)
Süfaktan Uygulama Sıklığı*	1,35 ± 0,75
Toplam Mekanik Ventilatör Uygulama Süresi (gün)*	5,57(1-30)
Toplam O <sub>2</sub> Desteği Süresi (gün)*	2,43(0-28)
Annede GDM varlığı**	13 (10)
Annede Preeklampsi Varlığı**	11 (8)
Anne Yaşı (yıl)*	26,8 ± 6,7

\*Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir, \*\*[n(%)]

**Tablo 2.** Olgularda saptanan erken ve geç komplikasyonlar [n(%)]

	Değerler
Sepsis	6 (4,6)
Ventilatör Bağımlı Pnömoni	5 (3,8)
Pnömotorax	4 (3,07)
Nekrotizan Enterokolit	4 (3,07)
Bronkopulmoner Displazi	3 (2,3)
Pulmoner Hemoraji	5 (3,8)
Patent Duktus Arteriozos	1 (0,7)
İntraventriküler Hemoraji	2 (1,5)
Periventriküler Lökomalazi	2 (1,5)
Prematür Retinopatisi	2 (1,5)
Mortalite	13 (10)

Olguların 80'i (%62) erkek, 50'si (%38) kadındı. Doğum şekli 110 olguda (%85) sezaryen, 20'sinde (%15) normal vajinal yol olarak saptandı. Ortalama doğum ağırlığı 2043±372 gr, ortalama gebelik haftası 32±5 hafta olarak bulundu. ACS olguların %67,6' sında uygulanmıştı. Olguların 43'ünde (%33) 24 saati geçen EMR saptandı. RDS'li bebeklerin %100 ünde en az bir kez süfaktan tedavisi uygulandı. Ortalama ventilatörde kalış süresi 5±57 gün, non-invaziv ventilatör ve serbest oksijen desteği süresi 2±4.3 gün olarak saptandı. RDS'li olgularımızda rastlanan erken ve geç komplikasyonlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Beş olguda (%3,8) ventilatöre bağlı pnömoni ve dört olguda (%3) pnömotoraks gelişti. RDS nedeniyle takip edilen olguların altısında (%4,6) en az bir kez klinik ve/veya kültür pozitif sepsis saptandı. BPD %2,3, ROP %1,5, periventriküler lökomalazi (%1,5) ile İKK (evre III-IV) %1,5 en sık karşılaşılan morbidite nedenleri idi. Üç olguda ağır BPD nedeniyle uzun süre ventilasyon desteği gerekti. Ölüm oranı %10 olarak saptandı.

## TARTIŞMA

RDS doğumdan sonraki saatler içinde, çoğunlukla doğumdan hemen sonra ortaya çıkan yenidoğanda solunum sıkıntısının yaygın bir nedenidir. RDS esas olarak preterm yenidoğanları ve nadiren de term bebekleri etkiler. RDS insidansı, daha küçük ve daha prematüre yenidoğanlarda daha şiddetli hastalık ile bebeğin gebelik yaşı ile ters orantılıdır (1-4).

Çalışmamızda olguların ortalama doğum ağırlığı 2043±372 gr, ortalama gebelik haftası 32±5 hafta olarak bulunmuş olup, özellikle 1000 gramın altında erken doğan bebek sayısı oldukça azdır. Erkek cinsiyet, sezaryen doğum, çoğul gebelik, RDS için diğer önemli risk faktörleridir (8,14). Doğum eylemi, süfaktanın yapım ve salınımını artırmaktadır. ACS kullanımını; erken doğum riski taşıyan kadınlara uygulanır. ACS tedavisinin RDS insidansını ve şiddetini ve yenidoğan ölüm oranını azalttığı görülmüştür. Takip eden denemeler, ACS'nin erken doğmuş yenidoğanlarda dolaşım stabilitesini de iyileştirdiğini, uygulanmayan yenidoğanlara kıyasla daha düşük İKK, NEC ve erken sepsis gelişme oranlarına yol açtığını mekanik ventilasyon ihtiyacının da azaldığını göstermiştir. ACS; yedi gün içinde erken doğum riski yüksek olan 23<sup>1/7</sup> hafta ile 34<sup>6/7</sup> hafta arasındaki tüm gebelere önerilmektedir. Bu gestasyonel yaşta, ACS neonatal sağkalımı iyileştirir ve uzun vadeli nörogelişimsel sorunlar endişe kaynağı olmaya devam etse de, kısa vadeli majör ölüm oranını azaltmaktadır. Tek kürlük tedavinin anneye ve kısa dönemde fetüse olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Tedavinin en etkin olduğu aralık steroid uygulamasından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zaman dilimidir (15). ACS'in, olgularımızın %68'inde uygulanmış olup ülke ortalamamızın üzerinde saptanmıştır. RDS'nun tedavisinde genel destekleyici tedavilerin yanında, süfaktan ve ventilatör tedavileri en önemli basamaklardır (1-3,9,10,12). Süfaktan uygulaması ile yenidoğanların oksijenizasyonunda hızlı bir iyileşme, saturasyonda yükselme ve mekanik ventilatör desteğinde azalma sağlamaktadır (1,12). Fonksiyonel rezidüel kapasite ve akciğerin gerilme ve genişleme kabiliyeti artırarak, ventilasyon/perfüzyon uyumu normalleştirmektedir. Süfaktan, RDS gelişimi için risk altında olan erken doğan yenidoğanlara profilaktik olarak veya klinik ve radyolojik olarak RDS tanısı alan erken doğan yenidoğanlara kurtarma tedavisi şeklinde verilmektedir. (2,3,10). Profilaktik ve kurtarma tedavisinin süfaktan verilmeyen grupla karşılaştırıldığında pnömotoraks riskini ve ölüm oranlarını azalttığı, ancak BPD, İVK ve PDA gibi diğer klinik sonuçlar üzerinde belirgin bir etki yaratmadığı gösterilmiştir (1,2,10,12). Doğal süfaktan ile tedavinin yapay süfaktan göre pnömotoraks sıklığını azaltırken, BPD, İVK ve PDA sıklığında anlamlı bir etki oluşturmadığı görülmüştür (1,2,10). Ünitimizde olgularımızın hepsine doğum sonrası ikinci saatte klinik ve radyolojik olarak RDS tanısı alarak, kurtarma tedavisi şeklinde doğal süfaktan preparatı uygulanmıştır. Süfaktan tedavisi sonrası verilen süfaktan, metabolize edilmektedir (1,12). Süfaktan alan yenidoğanlarda, FiO<sub>2</sub> ≥0.30'a ihtiyaç duymaya devam ederse, birinci dozdan 12 saat sonra ikinci bir süfaktan dozu uygulanmaktadır. Mevcut klinik çalışmalarda, tek doza kıyasla tekrarlanan süfaktan uygulaması, RDS'li gebeliği <30 hafta olan

bebelerde mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır. Bu nedenle çoklu dozların bu inaktivasyonu önleyebileceği düşünülmüştür (1,12). Doğal iki surfaktan preparatını karşılaştırdıkları ülkemizde yapılmış bir çalışmada, çalışmamızdaki surfaktan sayısına (1,3±0.3) benzer şekilde ortalama surfaktan doz sayısı (1.2±0.5) kullanıldığı, mekanik ventilatör uygulama süresi çalışmamızdaki gün ile (5,57±0,5 gün ) benzer şekilde 5,7±2,7 gün bulunmuştur (18). İnvaziv olmayan solunum desteği alan yeterli ventilasyona sahip güçlü solunum uyarısı olan bebekler için, yenidoğan yeterli oksijenasyonu sağlayabiliyorsa solunum desteği kademeli olarak kesilmektedir. Bununla birlikte, erken destekleyici önlemlerin (ACS, nCPAP veya NIPPV ve surfaktan ) kullanılmasına rağmen, bazı erken doğmuş bebeklerde RDS bulguları devam etmektedir. Bu artan solunum işi, artan oksijen ihtiyacı ve klasik göğüs radyografisi bulguları ile kendini göstermektedir. Bu hastalar için, devam eden invaziv olmayan solunum desteği, yeterli ventilasyonu sağlamaya yöneliktir. Noninvaziv desteği en üst düzeye çıkarılmasına rağmen yetersiz ventilasyon veya belirgin apnesi olan bebeklerde entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon gerekmektedir. MV'de geçirilen sürenin kısa olması önemlidir. Ventilasyon süresinin daha kısa, BPD ve İVK gelişme riski daha düşük olması nedeniyle volüm hedefli ventilasyon yöntemlerinin tercih edilmesi daha isabetli olacaktır. Özellikle ACS profilaksisi olmayan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yüksek frekanslı osilatör ventilasyonun ventilatör desteği, surfaktan tedavisi ve yeniden entübasyon ihtiyacını azalttığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresini kısaltarak ünite ve hastane maliyetlerini azalttığı görülmüştür. Bu veriler, doğum öncesi glukokortikoidlerle tedavi edilmeyen şiddetli solunum sıkıntısı sendromu ile komplike olan çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar gibi seçilmiş bir popülasyonun yönetiminde ilk amaçlı yüksek frekanslı salınımlı ventilasyon stratejisinin yararlılığını desteklemektedir (21). Mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmak ve BPD'nin önlenmesine yönelik <1250 gr erken doğan bebeklerde kafein tedavisi başlanabilir. Olgularımızın tamamı SIMV modunda ventile edilmiş ve ortalama mekanik ventilasyon süresi 5,57±0,5gün olarak bulunmuştur.

RDS'u tanısı alıp surfaktan ve mekanik ventilasyon uygulanan erken doğan yenidoğanlar da en ciddi erken komplikasyonlar hava kaçakları, pnömoni, İKK ve sepsis; geç dönemde ise BPD ve ROP'dur (2,3). Çalışmamızda beş olguda (%3,8) ventilatöre bağlı pnömoni ve dört olguda (%3) pnömotoraks gelişti. RDS nedeniyle takip edilen olguların altısında (%4,6) en az bir kez klinik veya kültür pozitif sepsis, üç olguda (%2,3) BPD, iki olguda (%1,5) ROP, iki olguda (%1,5) periventriküler lökomalazi ve iki olguda (%1,5) İKK (evre III-IV) en sık görülen morbidite nedenleri olarak tespit edilmiştir.

Mekanik ventilasyonun erken ve ciddi komplikasyonlarından biri de pnömotorakstır. Hava kaçağı insidansına ilişkin veriler, esas olarak pnömotoraks insidansını yansıtır, çünkü bu bozukluk en yaygındır. Spontan pnömotoraks insidansı, çoğunlukla normal akciğerleri olan bebeklerde canlı doğumların yüzde 1 ila 2'sidir. Sıklıkla akciğer hastalığı olan prematüre bebeklerde görülme sıklığı daha yüksektir. Malek A, Afzali N ve arkadaşlarının çalışmasında doğum ağırlığı

500 ila 1500 gr olan yenidoğanlarda yüzde 6-7 sinde pnömotoraks bildirilmiştir (17). Altta yatan bir akciğer hastalığı olan yenidoğanlarda ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda bu oran %30'lara çıkmaktadır (17). Çalışmamızda bu oran, %3 olarak bulunmuş ve yeni çalışmalara benzer olarak değerlendirilmiştir (16). BPD erken doğmuş yenidoğanlarda pulmoner gelişimin bozulması ve yaralanmadan kaynaklanan önemli bir morbidite ve mortalite ile sonuçlanan solunum yolu hastalığıdır. BPD yurt dışında yapılmış olan bir çalışmada %2, ülkemizde yapılmış olan çalışmada %4 olarak saptanmıştır (18,19). Çalışmamızda bu oran %2,3 olarak bulunmuştur, ünitemizde izlenen hastaların gestasyon haftalarının ve doğum kiloları ortalamalarının yüksek olmasına ve prematür yenidoğan bakım, izlem ve tedavisinin iyi yönetilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Olgularımızda ROP oranı %1,5, periventriküler lökomalazi oranı %1,5 ve ağır İKK (evre III-IV) oranı %1,5 olup, bu komplikasyonların oranları literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir (14).

Antenatal kortikosteroidler, surfaktanlar ve yenidoğanın gelişmiş solunum bakımı dahil olmak üzere tedavi modelleri, RDS'den etkilenen hastaların sonuçlarını iyileştirmiş olsa da, erken doğan bebekte önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. ACS'lerin yapılmadığı durumların etkileri değişkendir: 25-27 haftalık bebeklere bazı faydalar sağlarken, 32-34 haftalık alt grupta sonuçlarda anlamlı bir farklılık görülmemiştir (20). RDS, yetersiz surfaktan üretimi veya olgunlaşmamış akciğerlerde surfaktan inaktivasyonu nedeniyle surfaktan eksikliğinden oluşmaktadır. Erken doğum bu faktörlerin her ikisini de etkiler, dolayısıyla doğrudan RDS'ye katkıda bulunmaktadır (6). Son yıllarda ACS'in kullanımının artması ile başarılı ve zamanında postnatal surfaktan uygulamaları ve ventilasyon tekniklerindeki yenilikler sayesinde RDS'na bağlı ölüm oranı ve morbitide azalsa da, erken doğum sayısının artması nedeniyle, RDS olgularının sayısında öngörülen azalma olmamıştır (7-12). Ülkemizde yapılan Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yıllarında yürüttüğü çalışmada hasta veri tabanına göre hastalık insidansı 32 hafta altı erken doğan bebeklerde %70,3 iken surfaktan kullanım oranı %58,7 olarak bulunmuştur. Aynı oranlar 28 hafta ve altı erken doğan bebeklerde sırasıyla %86,5 ve %78,8 olarak bulunmuştur.(22) Ülkemizdeki RDS olgularında surfaktan kullanım oranlarının yüksek olmasını 3. düzey perinatal merkezlerde bile oldukça düşük olan (%42,5) ACS kullanım oranına bağlı olduğunu düşünmekteyiz (13,20).

RDS nedeniyle doğal surfaktan tedavisi uygulanan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların ölüm oranları üniteden üniteye değişiklik göstermektedir. Ölüm oranı, ülkemizde RDS'li bebeklerde iki farklı doğal surfaktan preparatını karşılaştırdıkları çalışmada beraktan uygulananlarda %12, bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda ölüm oranı %10 olarak saptanmıştır. RDS, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Ünitemizde ölüm oranı yüksek olmasa da, özellikle sepsis, pnömotoraks, pulmoner kanama gibi erken ve BPD gibi RDS'na bağlı geç yenidoğan sorunlar oldukça sıktır. Bu nedenle yeterli ve düzenli perinatal izlem ile, erken doğumun önlenmesi ve doğum sonrası daha kısa süre mekanik ventilasyon uygulamalarının tercih edilmesi gibi

yaklaşımların RDS'ye bağlı kronik hastalık ve ölüm oranlarını azaltacağı düşünülmektedir.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: Ş.Ö.; Tasarım: Ş.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: N.Ü., N.M.S., H.M.Ç., S.T.; Analiz ve/veya Yorum: Ş.Ö. ; Literatür Taraması: Ş.Ö.; Makale Yazımı: Ş.Ö.; Eleştirel İnceleme: S.T.

#### KAYNAKLAR

- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019; 115(4): 432-50.
- Gomella T L. *Neonatology*. 5th Ed., USA : Appleton & Lange, 2004; 524-53 .
- Fanaroff AA, Martin RJ. *The Respiratory Distress Syndrome and its Manegement in NeonatalPerinatal Medicine Disease of The Fetus and Infant* . 6th Ed, New York: Mosby, 1998
- Yurdakök M. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N (Editör), *Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı*, 1991; 299-370.
- Sun H, Zhou Y, Xiong H, Kang W, Xu B, Liu D, et al. Prognosis of very preterm infants with severe respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Lung*. 2015; 193(2):249-54.
- Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. 2021 Jul 31. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Donn SM, Sinha SK. Newer techniques of mechanical ventilation: an overview. *Semin Neonatol*. 2002; 7: 401-7.
- Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care*. 2003; 48: 279-86.
- Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clin Perinatol*. 2004; 31: 613-28.
- Krauss AN. New methods advance treatment for respiratory distress syndrome. *Pediatr Ann*. 2003; 32: 585-91.
- Merrill JD, Ballard RA. Pulmonary surfactant for neonatal respiratory disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2003; 15: 149-54.
- Smrcek JM , Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet*. 2005; 271: 26-32.
- Alyamac Dizdar E, Sarı FN, Aydemir C, Oğuz ŞS, Erdeve Ö, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*. 2012; 29(2): 95- 100.
- Whitsett JA., Pryhuber GS, Rice WR. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 505-15.
- McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12:CD004454.
- Jovandarić MZ, Milenković SJ, Dotlić J, Babović IR, Jestrović Z, Milosević B, et al. Neonatal pneumothorax outcome in preterm and term newborns. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(7): 965.
- Malek A, Afzali N, Meshkat M, Yazdi NH. Pneumothorax after mechanical ventilation in newborns. *Iran J Pediatr*. 2011; 21: 45-50.
- Yalaz M, Arslanoglu S, Akisu M, Atik T, Ergun O, Kultursay N. A comparison of efficacy between two natural exogenous surfactant preparations in premature infants with respiratory distress syndrome. *Klin Padiatr*. 2004; 216(4): 230-5.
- Dani C, Mosca F, Vento G, Tagliabue P, Picone S, Lista G et al. Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(10): 1259-66.
- Costa S, Zecca E, De Luca D, De Carolis MP, Romagnoli C. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 131(2): 154-7.
- Salvo V, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Barberi I, Ricotti A, Abella R et al. First intention high-frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation in premature infants without antenatal glucocorticoid prophylaxis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(1): 72-9.
- neonatology.org [Internet]. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri; 2018 [Updated: 2020 Apr 16; Cited: 2023 Apr 20 ]. Available from: <http://www.neonatology.org.tr/>.

## Bağırsak Florasının Genel Sağlık ve Ağız Sağlığı Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Büşra GÜZEL YILDIRIM<sup>1</sup>, Doğa Naz AÇAR<sup>2</sup>, Yelda KASIMOĞLU<sup>2</sup>

### ÖZ

Bağırsak mikrobiyotası olarak da bilinen bağırsak florası; bakteri ve virüslerden, arkeler, protozoalar ve mantarlara kadar geniş bir yelpazede mikroorganizmaya ev sahipliği yapmaktadır. İnsan vücudunda 100 trilyondan fazla simbiyotik mikroorganizma ağız boşluğu, deri ve gastrointestinal sistemde kolonileşmektedir. Mikrobiyotanın %70'inden fazlası konak ile simbiyotik bir ilişki içinde gastrointestinal kanalda yaşamaktadır. Ağız boşluğu, insan vücuduna açılan birincil kapıdır ve 770'ten fazla bakteri türünü barındıran, bağırsaktan sonraki en büyük ve çeşitli mikrobiyotaya sahip vücut bölümüdür. İnsan bağırsağı mikrobiyotası; bağışıklık sisteminin gelişmesi, besin sindirimi, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı savunma ve nörodavranışsal işlevi etkileme dahil olmak üzere konak gelişimine ve konağın fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmesine katkıda bulunmaktadır. Yaşamın erken dönemlerindeki mikrobiyota ve konak arasındaki etkileşimler ilerleyen dönemde sağlığı etkileyecek fizyolojik değişikliklerden sorumludur. Bağırsağın ve ağızdaki mikrobiyal toplulukların disbiyozisi otizm, astım, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok otoimmün ve enflamatuvar hastalık ile ilişkilidir ve immün sistemi, bilişsel fonksiyonları ve metabolizmayı etkileyebilmektedir. Mikrobiyotanın önemi göz önünde bulundurularak fekal ve oral mikrobiyota transplantasyonu bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir. Bu derleme, ağız ve bağırsak florasının oluşumunu, oral mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimi ve sistemik hastalıklar ile mikrobiyota arasındaki çift yönlü ilişkiyi ele almaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal mikrobiom; diş hekimliği; disbiyozis.

### Evaluation of the Effects of Gut Flora on General Health and Oral Health

Intestinal flora, also known as gut microbiota, contains an extensive variety of microbial organisms ranging from bacteria and viruses to archaea, protozoa, and fungi. Over 70% of the microbiota lives in the gastrointestinal tract in a mutually beneficial relationship with host. The oral cavity is a primary gateway to the human body and has the second largest and diverse microbiota after the gut, harboring more than 770 species of bacteria. The human gut microbiota contributes to host physiologic development and maintenance, including education of the host immune system, nutrient digestion, and defense against colonization by pathogenic microorganisms and influencing immune and neurobehavioral function. Early life interactions between the microbiome and human host are responsible for features of postnatal innate and acquired immune functions and physiological development that influence future health. Dysbiosis of microbial communities in the gut and mouth is associated with many autoimmune and inflammatory diseases such as autism, asthma, obesity, inflammatory bowel disease, and may affect the immune system, cognitive functions and metabolism. Considering the importance of microbiome, fecal and oral microbiota transplantation has been evaluated as a treatment option. This review considers the establishment of the microbiome, interaction between oral microbiota and intestinal microbiota and the bidirectional relationship between systemic diseases and microbiota.

**Keywords:** Gastrointestinal microbiome; dentistry; dysbiosis.

1 Worden Street San Diego/California, USA

2 İstanbul Üniversitesi Pedodonti Ana Bilim Dalı, Vezneciler, Fatih, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Doğa Naz AÇAR, e-mail: doganazacar@gmail.com  
Geliş Tarihi / Received: 21.05.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 09.03.2023

## GİRİŞ

Hayatın ilk birkaç yılı içerisinde özellikle cilt yüzeyi, ağız boşluğu ve bağırsak çok sayıda bakteri, arke, mantar ve virüsler ile kolonize olmaktadır. İnsan vücudunda bulunan mikroorganizma sayısı insan hücre sayısının 10 katı büyüklüğündedir ve insan genomunun 100 katı kadar gene sahiptir. Bunların %70'inden fazlasının bağırsakta bulunduğu ve gastrointestinal sistemde 35.000'den fazla bakteri türünün yaşadığı tahmin edilmektedir. GİS, yaklaşık 200 m<sup>2</sup> gibi geniş bir yüzey alanına sahip olması ve mikroorganizmalar için zengin besin ögeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır (1). Ağız boşluğu, ağız ve bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyonu için bir giriş kapısı görevi görmektedir. Hem bu nedenle hem de mikrobiyal topluluklar ile oral ve sistemik hastalıkların tespit ve takibi için kullanılan biyolojik belirteçlerin değerlendirilmesini sağlayan, kolay ulaşılabilen bir vücut bölgesi olması açısından önemlidir. Bağırsak mikrobiyotası olarak da bilinen bağırsak florası ve konak arasındaki etkileşimler, konağın normal fizyolojisini, metabolizmasını, bağışıklığını ve nörolojik fonksiyonlarını etkilemektedir. Bağırsak florasının kompozisyonundaki değişikliklere bağlı olarak sistemik ve yerel patolojik sonuçların ortaya çıkması, son yıllarda bu konu üzerine olan ilginin artmasına neden olmuştur. Bu derlemenin amacı bağırsak florasının genel sağlık ve ağız sağlığı üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

## MİKROBIYOTANIN GELİŞİMİ

Mikrobiyota, belirgin bir ekolojik yer veya çevre içerisinde bulunan mikroorganizmalar topluluğu olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyotayı insan vücudunda yaşayan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Mikrobiyota konak ile dinamik bir etkileşim içerisinde. Bileşimi zaman içerisinde ve bireyler arasında değişiklik göstermektedir.

### Oral Mikrobiyota

Ağız boşluğu bakteriler, mantarlar ve virüsler dahil olmak üzere oldukça çeşitli bir mikrobiyotayı kapsar. En sık rastlanan erken koloniler *Streptococcus* spp. (*Streptococcus epidermidis* ve *Streptococcus salivarius*), *Staphylococcus* spp. ve *Fusobacterium*'dur. Streptokokların ağız boşluğunda yüksek oranda tespit edilmelerinin nedeni, streptokok türlerinin anne sütünde bulunan baskın bakterilerden olması ve epitel hücrelerine yapışabilme yetenekleridir. Streptokok türlerinin oral yerleşimleri anne sütü ile beslenme sonucu fiziksel temas ile doğrudan başlamaktadır ve anne sütünün streptokok türlerinin çoğalmasını destekleyen bir besin olması ve tekrarlayan anne sütü ile beslenme nedeniyle kolonizasyonu güçlenmektedir.

Streptokok türleri arasında *S. salivarius*, yenidoğanın ağız boşluğunda en sık bulunan türdür. Doğumu takiben sekiz saat içerisinde ağızda saptanabilmektedir. Toplam streptokok türlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. *S. salivarius* yoğunluğu üçüncü ayda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır ve diş sürme döneminde kademeli olarak azalmaktadır (2).

Doğumdan sonraki ilk birkaç ayda, diş sürmesinden önce *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus crispatus* ve *Streptococcus* spp. gibi laktik asit üreten bakteriler

oldukça yaygındır. Bu bakterilerin kolonizasyonu anne sütü, cilt ve bağırsak florası ile ilişkilidir (2).

Ağız ekosistemi diş sürmesiyle birlikte yeniden şekillenmektedir. Diş sürmesi ile birlikte gram-pozitif fakültatif bakterilerin oranı azalırken gram-negatif fakültatif bakterilerin oranı artmaktadır. Yaşamın ilk yıllarında *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Synergistetes*, TM7 ve SR1 oral ekosisteme hakim olmaktadır. Daha olgun ve potansiyel olarak karyojenik mikrobiyomlarla bağlantılı olarak *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Rothia*, *Treponema* ve *Streptococcus mutans* dış çevre maruziyeti arttıkça ortaya çıkmaktadır (2).

Bakteri topluluklarının yanısıra, yenidoğanın ağız boşluğunda başta *Candida* türleri olmak üzere bazı mantarların da kolonize olduğu bilinmektedir. Doğumdan itibaren bir sene boyunca farklı faktörlere göre kolonizasyon oranının %40 ile %82 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Yaş ilerledikçe *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Cryptococcus* türleri de ağız boşluğunda kolonize olmaktadır. Erken bebeklik dönemindeki oral mantar kolonizasyonu ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır ve yeterince tanımlanmadığı bildirilir (3).

Ağızdaki viral bileşenler olarak tanımlanabilen oral virom ifadesi güncel literatürde yer almakla birlikte bu konudaki çalışmalar son derece kısıtlıdır. Bazı ökaryotik DNA virüslerinin ve bazı RNA virüslerinin ağız boşluğunda kalıcı olarak bulunduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (3).

Çoğu oral mikroorganizma mukoza, dil ve dişler dahil olmak üzere tüm ağız boşluğu bölgelerinde kolonilemiştir, diş sürmesi sonrası kolonizasyon bölgelerine bağlı olarak oranları değişebilmektedir. Ağız mukozası ve tükürükle kıyaslandığında dişlerde ve dilde daha yüksek oranda mikrobiyal yük bulunmaktadır (2).

Oral mikrobiyota çok dinamik bir yapıdır, sağlıkta ve hastalıkta tükürük mikrobiyomu bireyler arasında çok çeşitli varyasyonlar göstermektedir. Dişlerin sürmesiyle birlikte oluşan sert yüzeyler, mukozal yüzeylerde var olan mikrobiyal yoğunluktan çok daha büyük mikroorganizma topluluklarının, diş plağında ve subgingival alanlarda birikmesine neden olmaktadır. Zamanla dental tedaviler, diyet faktörleri, tükürük özellikleri ve antibiyotikler gibi çevresel, bireysel ve farmakolojik etkiler oral mikrobiyomun özelliklerini değiştirmeye devam etmektedir (4).

Xiao ve ark. (3) oral mikrobiyotayı inceledikleri çalışmalarında 700'den fazla mikroorganizmanın ağız boşluğunda yaşamını sürdürdüğünü ve bu çeşitliliğin insan sağlığı ile ilişki içerisinde olduğunu belirtmiştir. Araştırmacılar hem ağız hastalıklarının hem de vücudun farklı bölgelerini ilgilendiren sistemik hastalıkların oral mikrobiyom ile ilgili olabileceğini, potansiyel prediktif ilişki varlığının hastalık teşhislerinde yol gösterebileceğini ve çocukluk dönemindeki oral mikrobiyomun analiz edilmesi ile gelecekteki hastalıkların tahmin edilebileceğini ve önlenilebileceğini öne sürmüşlerdir.

D'Agostino ve ark. (5) oral mikrobiyomun taksonomik ve fonksiyonel bileşenlerinin tanımlanmasının, özellikle

erken çocukluk gelişimi sırasında bakteriyel toplulukların yol açabileceği işlev bozukluklarını ve adaptasyonları belirlemek için kritik olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte bebeklerde ve çocuklarda yapılan oral mikrobiyom çalışmalarının genellikle aktif çürüğü olanlar ile çürüksüz popülasyonları karşılaştırdığı ve sağlıklı bebeklere dair yeterli çalışma bulunmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

### **İntestinal Mikrobiyota**

Fetüsün intestinal kolonizasyonunun, plasentayı geçip amniyon sıvısına giren, maternal bağırsak ve kan dolaşımından gelen bakteriler ile başladığı düşünülmektedir. Bu kolonizasyon doğumda ve yaşamın ilk yılında devam etmekte ve yaşam boyu sağlık üzerinde derin bir etkiye sahip olmaktadır. Gelişmekte olan bağırsakta kolonize olan bakterilerle bağırsak bebeğin ekstrauterin yaşama adaptasyonunu etkilemekte ve yaşamın sonraki dönemlerinde oluşabilecek hastalıklara karşı korunma sağlamaktadır. Bağırsak bakterilerinin kolonizasyonu, konak savunmasının normal gelişimi için kritik öneme sahiptir. Maternal disbiyoz, sezaryenle doğum, antibiyotik kullanımı veya erken doğum gibi nedenlerle bozulmuş kolonizasyon konak savunmasını ve bağırsak gelişimini olumsuz etkileyebilmekte, inflamasyona yatkın hale getirebilmekte, bu da yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalığa duyarlılığın artmasına neden olabilmektedir (6).

Bir bebeğin yaşamının ilk yılında göreceli olarak daha basit yapıda olan mikrobiyota zamanla *Bacteroides* ve *Firmicutes* açısından zenginleştirilmiş daha gelişmiş bir mikrobiyotaya farklılaşmaktadır. Pek çok faktör, GİS'in mikrobiyal kolonizasyonunu etkilemektedir. Bunlar arasında genetik, doğum şekli, yaşamın ilk aylarındaki beslenme (anne sütü veya mama) ve son olarak hijyen ve olası antibiyotik tedavisi gibi çevresel faktörler bulunmaktadır (7). Mikrobiyota, yaşamın ilk 3 yılı içinde nispeten kararlı, yetişkin benzeri bir biçime ulaşmaktadır ancak diyet, çocukluk ve sonraki yaşamda mikrobiyota içeriği üzerinde önemli bir etkiye sahip olmaya devam etmektedir (8).

### **DİSBİYOZİS VE HASTALIKLAR**

Bağırsak mikrobiyomu sürekli devinim halindedir; çevresel etkenlere ve konağın gelişimsel değişikliklerine sürekli olarak uyum sağlar. Bu adaptasyon bağırsak homeostazisini sürdürmek için gereklidir. Bağırsak kompozisyonunun bileşimini etkileyen durumlar sonucu bağırsak mikrobiyota zenginliği ve çeşitliliğinin azalması ve yararlı türlerin oranının azalıp zararlı türlerin oranının artmasına disbiyozis adı verilmektedir.

Mikrobiyotadaki değişiklikler, diyet, toksinler, ilaçlar ve patojenler dahil olmak üzere çeşitli çevresel faktörlere maruz kalmadan kaynaklanabilmektedir. Enterik patojenler, disbiyozis neden olma konusunda en büyük potansiyele sahiptirler; gıda kaynaklı viral patojenler, mikrobiyotanın bileşimini ve bariyer işlevini değiştirerek hem lokal hem de sistemik enflamasyonu tetikleyebilmektedir (9).

İntestinal disbiyozisin dış sert dokularının mineralizasyonu üzerine olan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada disbiyozis formunun şiddeti arttıkça dış çürüklerinin yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir. Dış

değişikliği, aktif büyüme süreçleri ve sıklıkla uygun olmayan antibiyotik kullanımıyla ilgili olarak dış çürükleri ile şiddetli disbiyozis arasındaki en yüksek korelasyon 6-8 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Hastaların ağız durumunun, bağırsak florasının düzenlenmesinden sonra iyileştiği gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde bağırsak mikrobiyotasındaki kalitatif ve kantitatif değişikliklerin, dış sert doku demineralizasyonunun derecesini etkileyebileceği ve bu durumun çürük gelişimine zemin hazırlayabileceği sonucuna varılabilmektedir (10).

Yapılan son araştırmalarda oral mikrobiyotadaki değişikliklerin sistemik hastalıklarla bağlantılı olabileceği kaydedilmiştir. Ağız boşluğundaki mikroorganizmalar, çürükler, periodontitis, endodontik enfeksiyonlar, alveolar osteitis ve bademcik iltihabı dahil bir dizi bulaşıcı hastalık için etiyolojik ajanlardır. Oral disbiyozis bakteremi veya bakteriyel toksinlerin dolaşıma katılması, dolaşımdaki proinflatuar sitokinlerin artmasını ve zayıflamış bir bağışıklık sistemini tetiklemesi ile metabolizma üzerine etki edebilmektedir. Ek olarak, çeşitli çalışmalar oral hastalıkları kardiyovasküler hastalık, erken doğum, diyabet ve pnömoni dahil olmak üzere sistemik kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Mikrobiyotadaki değişiklikler aynı zamanda farklı kanser türleriyle de ilişkilendirilmiştir. Ancak bu değişikliklerin patolojik sürecin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu sorusunun cevabı netleştirilmiş değildir (11).

Oral mikrobiyotanın bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi 3 farklı yol ile açıklanmıştır:

1. Oral mikrobiyota, özofagus yoluyla doğrudan intestinal traktı istila ederek bağırsak ekolojisinde dengesizliğe neden olmakta ve sindirim sistemini etkilemektedir.

2. Oral mikroorganizmalar, özellikle periodontitisin patojenik bakterileri, periodontal kan dolaşımı yoluyla sistemik dolaşıma girmekte ve tüm vücuda etki edebilmektedir.

3. Oral mikrobiyotanın metabolitleri kan dolaşımına ve sistemik dolaşıma girmekte, böylece vücutta düşük dereceli bir enflamatuar yanıt başlatmaktadır. Sindirim sistemindeki çeşitli kronik hastalıkların gelişimi daha sonra ortaya çıkmaktadır (12)

### **İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları**

İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH), genetik olarak duyarlı bireylerde karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, gelişim geriliği, ateş, deri döküntüleri, bazen eklem ağrısı ve şişliği gibi bulgularla ortaya çıkan anormal bir bağışıklık tepkisine bağlı olarak gelişen GİS'in kronik iltihaplı durumudur. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olarak iki başlık altında sınıflandırılmaktadır.

Hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolit hastalığı dahil olmak üzere İBH'li hastalarda bağırsak ve oral mikrobiyotalarında önemli değişiklikler tespit edilmiştir. İBH hastalarının bağırsaklarındaki mikrobiyal disbiyozis, kısa zincirli yağ asidi (KZYA) ürettiği bilinen topluluk üyelerindeki bir azalma ve *Enterobacteriaceae* düzeylerinin artmasıyla daha da kötüleşen kronik bir enflamatuar yanıtın oluşmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, bu disbiyozis dinamik olduğunu ve antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda daha şiddetli olduğunu

göstermiştir (13).

İBH hastalarının kolonunda normalde ağız boşluğunda bulunan *Gemella*, *Peptostreptococcus* ve *Streptococcus* türlerine karşı oluşan antikör yanıtları tespit edilmiştir. İBH'li çocukların bağırsak mikrobiyomunda *Fusobacteriaceae*, *Haemophilus parainfluenza*, *Veillonella spp.* türlerinin azaldığı görülmüştür (13). Bu değişikliğin ağız kaynaklı bakterilerin bağırsağa ulaşması ile ilgili olabileceği, ağız boşluğundan bağırsağa geçen mikroorganizmaların, kommensal KZYA üreticilerinin yerini alarak bağırsakta konak-mikrobiyom homeostazını bozabileceği veya doğrudan immunolojik yanıt oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir (14).

Crohn hastalığına sahip çocukların dil yüzeyi üzerinden alınan örnekler, sağlıklı çocuklardan alınan örneklerle kıyaslandığında Crohn hastası çocuklarda *Fusobacteria* ve *Firmicutes* filumlarında azalma olduğu kaydedilmiştir (14, 15).

Ağız boşluğundaki mikrobiyal türlerin bolluğunun değişimden İBH'nin sistemik etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu durum İBH hastalarında tedavi sonuçlarını teşhis etmek ve izlemek için ağız boşluğunu yararlı bir biyobelirteç kaynağı haline getirebilir. İBH'deki oral mikrobiyomla ilgili mevcut verilerin çoğu, halihazırda çeşitli tedaviler gören hastalardan alınmıştır. Kronik tedavilerin veya artan hastalık aktivitesi dönemlerinin oral mikrobiyal profiller üzerindeki etkileri henüz yeterince ayrıntılı olarak çalışılmamıştır (14).

Artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan immünosupresan ilaçlara müdahale edebileceğini, ilaç etkinliğini azaltabileceğini veya kolaylaştırabileceğini göstermektedir. Özellikle, bağırsak mikrobiyotasının translokasyon, immünomodülasyon, metabolizma ve bakteri çeşitliliğinin azalması yoluyla etkisi, terapötik yanıtta bireyler arası değişkenliğin nedenlerinden biri olarak görülmektedir (16).

### Otizm

Otizm, konuşma bozuklukları, zihinsel bozukluk, öğrenme ve motor işlev bozuklukları ile karakterize karmaşık bir davranış sendromudur. Otizmlili birçok çocuk artan bağırsak geçirgenliği, genel mikrobiyota değişiklikleri ve bağırsak enfeksiyonu dahil olmak üzere GİS fizyolojisinde anormallikler göstermektedir.

GİS mikrobiyomu, aminoasitler, folat ve B vitaminleri gibi önemli besin bileşenlerinin sindirime, sentezine ve emilmesine yardımcı olarak memeli fizyolojisine etki etmektedir. GİS mikrobiyomunun aynı zamanda "mikrobiyal-bağırsak-beyin eksenini" yoluyla konak davranışını ve nörogelişimini de etkilemektedir. Bu eksen, doğrudan nöral aktivasyon, immünomodülasyon ve hormonal, peptiderjik ve epigenetik sinyalleme dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal yol arasında gelişen mikrobiyal aracılı iletişimi sağlamaktadır. Otizmlili çocuklarda kabızlık, kronik diyare, karın ağrısı kuma gibi GİS ile ilgili semptomlar yaygındır. Otizm; bukkal duyuşal duyarlılık, tat ve doku bozulmaları, konuşma bozuklukları ve tükürük RNA moleküllerinde (transkriptom) değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli orofaringeal anormalliklerle de ilişkili bulunmuştur (17).

### Obezite

Obezite, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde

en önemli beslenme sorunu olarak kabul edilmektedir. Yapılan klinik araştırmalar, obez olan ve obez olmayan çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde meydana gelen önemli farklılıklara işaret etmiştir (18).

Bağırsak mikrobiyotası bileşimi ile obezitenin gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklamak için farklı mekanizmalar önerilmiştir. İlk mekanizma, bağırsak

mikroorganizmalarının sindirilemeyen polisakkaritlerden enerji elde etmedeki rolü ile ilgilidir ve konağa fazladan bir kalori kaynağı sağlamaktadır. İkincisi, bağırsak bakterilerinin kandaki lipopolisakkarit seviyelerini modüle etme, orta derecede sistemik kronik enflamasyonun başlangıcını tetikleme, obezite ve diyabete yatkınlık yapma kabiliyetini ifade etmektedir. Üçüncü mekanizma, bağırsak mikrobiyotasının enerji depolama ve tüketimle ilişkili konak genlerini düzenleyebildiği gerçeğine dayanmaktadır (19).

Oral mikrobiyomun obezite ile ilişkisi hakkında daha az şey bilinmekle birlikte spesifik bakterilerin hem ergenlerde hem de yetişkinlerde obezite ile değiştiği bulunmuştur. Ergenlerde obezitenin, gingival oluk sıvısında artmış proinflatuar sitokin seviyesi, azalmış tükürük akış hızı ve patolojik periodontal ceplerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (18).

Oral mikrobiyomun bileşimi, endojen hormondan etkilenmektedir. Yağ dokusu, adipokin denilen çok sayıda protein ve hormonun sentezlendiği ve salgılandığı bir endokrin organı temsil etmektedir. Adipokinler hem yerel hem de uzak bölgelerde etki göstererek lipid homeostazı, bağırsak fonksiyonu, insülin duyarlılığı, kan basıncının kontrolü, iştah ve enerji dengesi gibi önemli biyolojik süreçleri etkilemektedir. Dolaşımdaki adipokinler ayrıca hem ağız boşluğunda hem de bağırsaktaki bağırsaklık tepkisini ve böylece mikrobiyal kolonizasyonu etkileyebilmektedir. Obez deneklerin bağırsaklarında mikrobiyolojik kolonizasyonun değiştiğini gösteren çalışmalar; normal ağırlıklı kontrol katılımcıları ile karşılaştırıldığında, obez deneklerin bağırsaklarında daha fazla *Firmicutes* ve nispeten daha az *Bacteroidetes*'e sahip olduğunu göstermektedir (20).

### Astım

Astım kronik bir solunum hastalığıdır ve çocuklarda görülme sıklığı %12'ye ulaşmaktadır. Ana risk faktörü, kalıtsal yatkınlık ve solunum alerjenlerine yanıt olarak gelişen bronş sisteminin alerjik enflamasyonudur. Astımın ortaya çıkmasında etkili olan genetik faktörler hem konağın mikrobiyotasıyla hem de diyet, alerjen ve mikroplar gibi çevresel faktörlerle etkileşime girmektedir. Astımda genetik ve çevre arasındaki etkileşimin önemli bir kısmı mikrobiyota yoluyla gerçekleşmektedir.

Bağırsak mikrobiyomunun hayatın erken dönemlerinde meydana gelen disbiyozis, yaşamın daha sonraki astım gelişimi için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Yaşamın ilk aylarında, bağırsakta *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia*, *Bifidobacterium* ve *Akkermansia* cinslerindeki bolluğun alerjik astıma karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (21). Bu bakterilerin çoğu kompleks karbonhidratları sindiren ve propiyonik asit, asetat ve bütirat gibi KZYA üreten enzimlere sahiptir. Bu metabolitler regülatör T hücrelerinin farklılaşmasını sağlayarak enflamasyon sürecine etki etmektedirler. Yenidoğan dönemindeki KZYA farklılaşmaları 1 yaşına kadar görülen hırıltılı solunum ile ilişkilendirilmiştir. Okul

çağında astım gelişen çocuklarda, astımlı olmayan çocuklara kıyasla daha düşük bağırsak mikrobiyom çeşitliliği gözlenmiştir (22). Yaşamın ilk ayında, bağırsağın *Clostridium difficile* ile kolonizasyonunun 6 ile 7 yaşlarında görülen hırıltı ve astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (23).

### Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı kişilerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen ve genellikle malabsorpsiyonla seyreden ince bağırsak hastalığıdır. Çocuklarda çölyak hastalığı semptomları gluten alımını takiben gelişen ishal, gelişim geriliği ve abdominal şişkinlik oluşumudur.

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, çölyak hastası çocuklarda, streptokok ve laktobasil yoğunluğunun daha düşük olduğu ve glutensiz diyetin dış çürüklerinin prevalansını azalttığı bulunmuştur (24). Bununla birlikte çölyak hastası çocuklarda mine kusurlarının ve tekrarlayan aftöz oral belirtilerin önemli ölçüde daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir (25).

Yaşamın ilk yılında antibiyotik maruziyeti, artmış çölyak hastalığı gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Çölyak hastalarının yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollere karşılaştırıldığı çalışmada çölyak hastalarında önemli ölçüde daha yüksek *C. difficile* enfeksiyonu risk oranı olduğu gösterilmiştir (26). Yapılan çalışmalar çölyak hastalığına sahip çocuklarda *Bifidobacteria* oranında azalma ve *Bacteroides* oranında artışın söz konusu olduğunu göstermektedir (12).

Çölyak hastaları ve kontrol grupları arasında bazı bakteri türleri arasında farklılıklar bildirilmiş olsa da, çocuklarda ve yetişkinlerde tükürük mikrobiyotasını araştıran mevcut klinik çalışmalar güvenilir bir sonuca varmak için yetersiz kalmaktadır. Tükürük mikrobiyom analizinin yararlılığını keşfetmek ve potansiyel klinik ve pratik sonuçları olan çölyak hastalığının patogenezi anlamak için farklı ve bağımsız araştırma grupları tarafından ve farklı popülasyonlar dahil olmak üzere tükürük mikrobiyomu üzerine daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir (4).

### Juvenil İdiopatik Artrit

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), eklemlerde ağrı şişme ve hareket kısıtlılığı ile ortaya çıkan kalıcı eklem iltihabı ile karakterize kronik bir romatoid hastalıktır. Olası etiyolojik faktörler arasında bakteriyel (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Campylobacter jejuni*) ve viral (Hepatit-B virüsü ve Epstein-Barr virüsü) enfeksiyonlar, zihinsel travma, genetik faktörler, kompleman sistemin eksiklikleri, enflamasyon sürecinde üretilen metabolitler ve metabolitlerin atılımını düzenleyen bağışıklık mekanizmaları bulunmaktadır.

Periodontitisin öncüsü olan gingivitis 6 ile 11 yaş arasındaki çocukların %70'de rastlanmaktadır. JİA'lı çocuklardaki daha yüksek gingivitis ve diş çürüğü oranlarını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (27, 28). Diş eti iltihabı ve diş eti kanaması ile bakteriyemi arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. JİA'nın nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak otoimmün mekanizmaların virüslerden ve bakteriyel antijenler tarafından tetiklenebileceği düşünülmektedir. Bu da yetersiz oral hijyenin JİA'yı etkileyebileceği ihtimalini akıllara getirmektedir (28).

Bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun, romatizmal

hastalıklarda, bağırsak geçirgenliğini ve dolayısıyla immünolojik dengesizliği indükleyerek enflamasyonu tetikleyebileceğini göstererek birçok çalışma vardır. Özellikle, bağışıklık hücreleri eklemler gibi bağırsak dışı bölgelere ulaşabilmekte ve lokal iltihaplanmayı tetikleyebilmektedir. Çocukluk dönemi, bağırsak mikrobiyotasının gelişimi ve evrimi için, özellikle komensal mikroorganizmalara karşı oluşan bağışıklık toleransı gibi temel işlevlerin kazanılması çok önemli bir yaşam dönemidir. Bu nedenle bağırsak disbiyozu, JİA için potansiyel bir patogenetik faktör olarak ilgi çekmektedir. Bununla birlikte, mikrobiyotanın JİA'nın patogeneziindeki rolünü daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (7).

### Kanser

Kommensal bakteriler, tüm vücutta sağlıklı bir bağışıklık durumunun sürdürülmesine yardımcı olmakta ve oral skuamöz hücreli karsinom dahil olmak üzere kanser hücrelerine karşı mücadelede, bağışıklık hücrelerinin gelişimini sağlamaktadır (29).

Periodontitisli hastalar, her gün periodontal patojen *P. gingivalis*'in  $10^8$ - $10^{10}$ 'unu yutulabilmektedirler. Midenin sert pH'ını tolere edebilen oral bakteriler, GİS'te kalabilmekte ve çoğalabilmektedir. *P. gingivalis* aside dirençlidir ve kolona göç edip bağırsak fonksiyonlarını değiştirebilmektedir. *P. gingivalis*'in ağız, bağırsak ve pankreas kanserleri de dahil olmak üzere orodigestif kanserlerin gelişiminde bir etken olabileceğini gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur; *P. gingivalis* ile en yüksek oranda ilişkili olan kanser türü oral skuamöz hücreli karsinomdur (11,30).

Oral skuamöz hücreli karsinom tedavisi sırasında, hem oral hem de bağırsak mikrobiyomu; konak diyeti, cerrahi işlemler ve radyasyonun yan etkileri, antibiyotik uygulaması ve ayrıca oral mukozit ve ağız kuruluğu gibi yerel etkenleri de içeren birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle kanser tedavisinde, bağırsak mikrobiyomunun ilaçlarla etkileşiminin tedavinin başarısına veya başarısızlığına etkisi yani "farmakomikrobiyomik" kavramı ortaya çıkmıştır. Probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve antibiyotiklerin kullanımıyla, kanser tedavilerinde mikrobiyom dengesinin sağlanmasının tedavilerin başarısını artırabileceği düşünülmektedir (29).

Birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ilk dört sıra içinde yer almaktadır. Yeni teşhis edilmiş ALL için tedavi gören çocuklarda, kemoterapi başlangıcından önce proteobakterilerin bolluğu, kemoterapi sırasında herhangi bir zamanda enterokokların veya streptokokların yüksek oranda bulunması, kemoterapinin sonraki aşamalarında ortaya çıkacak enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (31). ALL'nin kemoterapötik ve antibiyotik tedavilerinde kullanılan ilaçların konak bağırsak mikrobiyotasını bozduğu ve sonuç olarak mukozal korumaya ve immünolojik dengeye zarar verdiği ve enflamasyona katkıda bulunduğu bilinmektedir (32). Bununla birlikte mikrobiyotanın kemoterapötik ilaçların etkinliğini değiştirebileceği de gösterilmiştir (16).

Belirli mikroorganizmalara daha erken maruz kalmanın bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek ve sağlıklı bir bağışıklık sisteminin oluşturulmasına katkıda bulunarak çocukluk çağı ALL insidansını azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konu üzerinde daha fazla



araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (32).

## MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU

### Oral Mikrobiyota Transplantasyonu

Tedavi edilmemiş diş çürükleri ve şiddetli periodontitis taşıdığı mikrobiyal yük ile sistemik hastalıkların öncüsü olabilmekte veya hastalıkların şiddetini arttırabilmektedir. Geleneksel tedavilere ek olarak çürük ve periodontitis gibi ağız hastalıklarını disbiyotik mikrobiyotayı değiştirerek tedavi etme hipotezi tıpta kullanılan fekal mikrobiyota transplantasyonu örnek alınarak ortaya atılmıştır ancak şu ana kadar gerçekleşen bir oral transplantasyon bildirilmemiştir (33). Mikroorganizmaların tükürük yoluyla bir kişiden diğerine istem dışı geçişi yaygın bir yaşam durumudur. Oral mikrobiyota transplantasyonu (OMT) oral biyofilmlerin sağlıklı bir donörden diş çürüğü veya periodontitisi bulunan bir hastaya aktarılması ile gerçekleştirilmektedir (10).

Periodontitisli hastalarda oral mikrobiyota disbiyozunun sadece klinik olarak hastalıklı bölgelerde değil, sağlıklı bölgelerde de bulunduğu tespit edilmiştir. Beikler ve ark. (34) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında periodontitis için OMT'nun güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmişlerdir. Periodontitisi olan ve sistemik olarak sağlıklı olan 18 denek randomize olarak gruplara dağıtılmış, periodontal olarak sağlıklı bulunan başka bir denek ise donör olarak belirlenmiştir. Transplantasyon öncesi inflamasyonun azaltılması için mekanik temizlik ve irrigasyon yapılmıştır. Başlangıçta, transplantasyon sonrası 2. hafta ve 12. haftada tüm ağızdan ağızdan mikrobiyota örnekleri toplanmıştır. OMT, donör mikrobiyotası bileşimine doğru ekolojik kayma ile sonuçlanmış, hiçbir lokal veya sistemik yan etki gözlemlenmemiştir ve buna dayanarak mikrobiyota bileşimini değiştirebileceği ve güvenli bir şekilde uygulanabileceği ileri sürülmüştür.

Pozhitkov ve ark. (35) periodontitisi olan, tam dişsizlik durumunda olan ve ağız sağlığı iyi durumda olan farklı hasta gruplarının ağız boşluklarının farklı bölgelerinden sürüntü örnekleri almış ve mikrobiyolojik testlere tabi tutmuşlardır. Periodontitisli hastaların oral mikrobiyomlarında diğer gruplara göre daha fazla bakteri türünün olduğunu bildirmişlerdir. Fekal mikrobiyota transplantasyonundan yola çıkarak sağlıklı bireylerdeki oral mikrobiyotanın hasta bireylere transplantasyonunun yeni bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. Yöntem olarak sağlıklı bir donörden supragingival ve subgingival mikroorganizma toplanması, periodontitisli bireyde detraj, kök yüzeyi düzleştirme ve geniş spektrumlu antimikrobiyal ajan kullanımı, antimikrobiyal ajanın sonrasında nötralize edilmesi ve OMT uygulaması önerisinde bulunmuşlardır.

Xiao ve ark. (36) radyoterapi ilişkili oral mukozit vakalarında OMT'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Fare deneklerde radyoterapinin taklidi için fraksiyoner radyasyon uygulaması yapılmıştır. OMT gerçekleştirildikten sonra yapılan klinik incelemeler ve testlerde epitel ve dil papillalarının yeniden yapılandırıldığı ve oral mukozitin hafiflediği gözlemlenmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucunda oral-fekal mikrobiyota hakkında yeni bilgilerin sağlandığını ve oral mukozit vakalarında OMT'nin yeni bir tedavi olarak

kullanılabileceğini, prelinik denemelere devam edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

### Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Fekal mikrobiyota transplantasyonu, mikrobiyal kompozisyonu değiştirmek ve bağırsak disbiyozunu iyileştirmek için sağlıklı bir donörden, alıcının GİS'ine fekal materyalin lavman, kolonoskopi, nazo-gastrik tüp veya oral kapsül şeklinde uygulanmasıyla aktarıldığı bir süreçtir. Son yıllarda fekal mikrobiyota transplantasyonunun konağın mikrobiyal toplulukları üzerindeki etkisi, İBH, ülseratif kolit, diyabet ve otizm gibi metabolik hastalıklar için araştırma konusu olmuştur. Transfer, alıcı fekal mikrobiyal biyoçeşitliliğini arttırmakta, mikrobiyota topluluk oranlarını değiştirmektedir. KZYA ve ikincil safra asidi sentezinin artmasına yol açmaktadır. Bu tür değişiklikler fekal mikrobiyota transplantasyonunu takiben 6 aya kadar devam edebilmektedir (37).

Sezaryen ile doğan bebekler, vajinal yolla doğan bebeklerden farklı bir bağırsak mikrobiyotasına sahiptir. Helve ve ark. (38) elektif sezaryen ile doğan bebeklere maternal fekal mikrobiyotanın oral transplantasyonunun gerçekleştirilmesi için sadece sağlıklı anne ve bebeklerde uygulanabilecek bir protokol sunmuşlardır.

Yararlı bakteriler, hastalıklarla ilişkili bir disbiyotik biyofilm onarabilmektedir. Probiyotik bakteri alımının okul öncesi çocuklarda çürük riskini azaltabileceği ve çürük gelişimini önleyebileceği gösterilmiştir (39). Yapılan bir meta analizde kısa süreli probiyotik kullanımında tükürükteki ve plaktaki *S. mutans* sayısının azaldığı gösterilse de, çalışmaların çoğunda sadece kısa dönem etkilerin izlendiği, ilerleyen zamanda *S. mutans* sayısının takip edilmediği görülmüştür. Haftanın 5 günü probiyotikli süt tüketiminin diş çürüğü riskini belirgin derecede azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte probiyotik alan bireylerde tükürük pH seviyelerinin kontrol gruplarına göre belirgin derecede yüksek olduğu kaydedilmiştir. Probiyotik alımından sonra pH artışının nedeni olarak probiyotik bakterilerin oral mikroorganizmalar ile yarışa girmeleri sonucunda asidojenik mikroorganizmaların oranlarının azalması gösterilmiştir (40).

Araştırma etiği ve yanlılık riski ile ilgili sorunlar nedeniyle, prebiyotik ve probiyotiklerin etkinliğiyle ilgili çalışmalara olan güven sınırlıdır. Hem prebiyotik hem de probiyotik içeren oral simbiyotik ürünlerin geliştirilmesi ve değerlendirilmesi, diş çürüklerinin yönetiminde kullanılması için daha fazla uzun vadeli klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ

Binlerce yıllık evrimin sonucu olarak florayı oluşturan mikrobiyota ve insan vücudu birbirinden bağımsız değerlendirilemeyecek kadar kompleks bir düzeni simbiyotik bir ilişki içerisinde yürütmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının erken dönem kolonizasyonunu etkileyen faktörleri ve konağın metabolizması üzerindeki etkilerini anlamak bu nedenle önemlidir. Her ne kadar mikrobiyota parmak izi gibi bireye özgü de olsa belirli mikroorganizmalara daha erken maruz kalmanın mikrobiyotayı düzenleyerek sağlıklı bir bağışıklık sisteminin oluşturulmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Doğum sırasında, sonrasında ve erken

çocukluk döneminde maruz kalınan maternal, çevresel, kimyasal faktörler, konak ve mikrobiyota arasındaki dengeyi etkilerken açığa çıkabilecek sistemik problemler için hazırlayıcı ortam oluşturabilmekte ya da var olan hastalığın şiddetlenmesine yol açabilmektedir. Oral bakterilerin bağırsakta oluşturduğu iltihabi yanıtlar ve oral bakterilerin bağırsaktaki kolonizasyonu hakkında kanıtlar yeterli olmasa da mevcut veriler oral mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisin doğrudan veya dolaylı olarak İBH, otizm, astım gibi çeşitli sistemik hastalıklar üzerinde etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte mikrobiyotanın işleyişi üzerine elde edilen veriler, prebiyotikler, probiyotikler ve fekal ve oral mikrobiyota transplantasyonu gibi tedavilerde umut vadeden bazı gelişmelere yol açmıştır. Sonuç olarak doğumda edinilen mikrobiyotanın ve şekillenmesinde etkili olan faktörlerin erken çocukluk döneminde ve sonraki dönemlerde sistemik sağlık üzerinde etkilerinin olduğu açıktır ancak mikrobiyotanın hastalık patogenezdeki rolleri, hastalığın seyrine etkisi ve tedavide kullanım alanları daha fazla klinik araştırma gerektirmektedir.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: Y.K.; Tasarım B.G.Y.; Literatür Taraması B.G.Y., D.N.A., Y.K.; Makale Yazımı: B.G.Y., D.N.A.; Eleştirel İnceleme: Y.K.

#### KAYNAKLAR

- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464(7285): 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- Gomez A, Nelson KE. The oral microbiome of children: Development, disease, and implications beyond oral health. *Microb Ecol*. 2017; 73(2): 492-503. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0854-1>.
- Xiao J, Fiscella KA, Gill SR. Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1): 12. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0082-x>.
- Poddighe D, Kushugulova A. Salivary microbiome in pediatric and adult celiac disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 17; 11: 625162. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625162>
- D'Agostino S, Ferrara E, Valentini G, Stoica SA, Dolci M. Exploring oral microbiome in healthy infants and children: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(18): 11403. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811403>.
- Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017; 82(3): 387-95. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.111>.
- De Filippo C, Di Paola M, Giani T, Tirelli F, Cimaz R. Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun*. 2019; 98: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.00>
- Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell*. 2017; 171(7): 1481-93. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.024>.
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26(0): 26191. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>.
- Shishniashvili T, Suladze T, Makhviladze M, Kalandaze M, Margvelashvili V. Dental diseases and intestinal dysbiosis among children. *J Clin Pediatr Dent*. 2018; 42(3): 217-20. <https://doi.org/10.17796/1053-4628-42.3.9>.
- Duran-Pinedo AE, Frias-Lopez J. Beyond microbial community composition: Functional activities of the oral microbiome in health and disease. *Microbes Infect*. 2015; 17(7): 505-16. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.03.014>.
- Lu M, Xuan S, Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Sci. Hum. Wellness*. 2019; 8(1): 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2018.12.001>
- Schirmer M, Denson L, Vlamakis H, Franzosa EA, Thomas S, Gotman NM, et al. Compositional and temporal changes in the gut microbiome of pediatric ulcerative colitis patients are linked to disease course. *Cell Host Microbe*. 2018; 24(4): 600-10. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.09.009>.
- Elmaghawry K, Hussey S, Moran GP. The oral microbiome in pediatric IBD: A source of pathobionts or biomarkers?. *Front Pediatr*. 2021; 8: 928. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.620254>.
- Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, et al. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(5): 935-42. <https://doi.org/10.1002/ibd.21874>.
- Lucafo M, Franzin M, Lagatolla C, Franca R, Bramuzzo M, Stocco G, et al. Emerging insights on the interaction between anticancer and immunosuppressant drugs and intestinal microbiota in pediatric patients. *Clin Transl Sci*. 2020; 13(2): 238-59. <https://doi.org/10.1111/cts.12722>.
- Olsen I, Hicks SD. Oral microbiota and autism spectrum disorder (ASD). *J Oral Microbiol*. 2020; 12(1): 1702806. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1702806>.
- Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, O'Leary OF. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome. *Biol Psychiatry*. 2015; 78(4): 7-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023>.
- Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Toth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014; 6(263): 158. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26(1): 5-11. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328333d751>.
- Thorsen J, Mccauley K, Fadrosch D, Lynch K, Barnes KL, Bendixsen CG, et al. Evaluating the effects of farm exposure on infant gut microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.911>
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(6): 842-50. <https://doi.org/10.1111/cea.12253>.

23. Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB, Foster JA, Bercik P, Shulman RJ, et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes*. 2013; 4(1): 17-27. <https://doi.org/10.4161/gmic.22973>.
24. Francavilla R, Ercolini D, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Filippis F, et al. Salivary microbiota and metabolome associated with celiac disease. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80(11): 3416-25. <https://doi.org/10.1128/AEM.00362-14>.
25. Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arıkan C. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: A preliminary study. *Med Princ Pract*. 2012; 21(2): 129-33. <https://doi.org/10.1159/000331794>
26. Johnson KV-A. Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits. *Hum Microbiome J*. 2020; 15. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2019.100069>
27. Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Figueredo CMS, Gustafsson A. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(11): 969-74. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00406.x>.
28. Grevich S, Lee P, Leroux B, Ringold S, Darveau R, Henstorf G, et al. Oral health and plaque microbial profile in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2019; 17(1): 81.
29. Sami A, Elimairi I, Stanton C, Ross RP, Ryan CA. The role of the microbiome in oral squamous cell carcinoma with insight into the microbiome– treatment axis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8061. <https://doi.org/10.3390/ijms21218061>.
30. Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut?. *J Oral Microbiol*. 2019; 11(1): 1586422. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586422>.
31. Hakim H, Dallas R, Wolf J, Tang L, Schultz-Cherry S, Darling V, et al. Gut microbiome composition predicts infection risk during chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(4): 541-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy153>.
32. Wen Y, Jin R, Chen H. Interactions between gut microbiota and acute childhood leukemia. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1300. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01300>
33. Nascimento MM. Oral microbiota transplant: a potential new therapy for oral diseases. *J Calif Dent Assoc*. 2017; 45(10): 565-8.
34. Beikler T, Bunte K, Chan Y, Weiher B, Selbach S, Peters U, et al. Oral microbiota transplant in dogs with naturally occurring periodontitis. *J Dent Res*. 2021; 100(7): 764-70. <https://doi.org/10.1177/0022034521995423>.
35. Pozhitkov AE, Leroux BG, Randolph TW, Beikler T, Flemmig TF, Noble PA. Towards microbiome transplant as a therapy for periodontitis: an exploratory study of periodontitis microbial signature contrasted by oral health, caries and edentulism. *BMC Oral Health*. 2015; 15: 125. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0109-4>.
36. Xiao H, Fan Y, Li Y, Dong J, Zhang S, Wang B, et al. Oral microbiota transplantation fights against head and neck radiotherapy-induced oral mucositis in mice. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021; 19: 5898-910. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.028>.
37. Gurram B, Sue PK. Fecal microbiota transplantation in children: Current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31(5): 623-9. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000787>.
38. Helve O, Dikareva E, Stefanovic V, Kolho K-L, Salonen A., De Vos WM, et al. Protocol for oral transplantation of maternal fecal microbiota to newborn infants born by cesarean section. *STAR Protoc*. 2021; 2(1): 100271. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2020.100271>
39. Twetman S, Keller MK. Probiotics for caries prevention and control. *Adv Dent Res*. 2012; 24(2): 98-102. <https://doi.org/10.1177/0022034512449465>.
40. Kasımoğlu Y, Pınar Erdem A. Probiyotikler ve ağız sağlığı [Probiotics and Oral Health], Çocuk Diş Hekimliğinde Oral Mikrobiyaya Etkinliğine Yönelik Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021.p.42-50.

## Wiskott Aldrich Sendromu: Kısa Derleme

Öner ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Ümmügülsüm DİKİCİ<sup>1</sup>

### ÖZ

Wiskott Aldrich Sendromu (WAS) X'e bağlı resesif kalıtılan, nadir görülen genetik bir hastalıktır. WAS proteini (WASp) genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. WAS proteini aktin hücre iskeleti organizasyonu ve sinyalizasyonunda rol oynar, bunun yanında bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevlerinde kritik bir rol sahibidir. Hastalığın karakteristik klinik triadı mikrotrombositopeni, egzama ve immun yetmezliktir. Hastaların kliniği WASP mutasyonunun tipine göre şiddetli fenotipten (klasik WAS) daha hafif olanlara (X'e bağlı trombositopeni (XLT) ve X'e bağlı nötropeni) kadar değişiklik göstermektedir. WAS hastalarında bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara yatkınlıkla beraber, otoimmün hastalık (otoimmün hemolitik anemi, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı) ve malignite (özellikle lenfoma) riski artmıştır. WAS hastalarında tedavi yönetimi, klinik fenotipe göre bireyselleştirilmelidir. Enfeksiyonlara yönelik profilaktik antibiyoterapi ve intravenöz immünoglobulin replasman tedavisi uygulanmaktadır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli ise WAS'lı hastalar için altta yatan immün yetmezlik ve trombositopeninin düzeltilmesini sağlayan altın standart tedavidir. Son zamanlarda hematopoietik kök hücre gen tedavisi de potansiyel terapötik strateji olarak gündeme gelmiştir. Ototop gen tedavisi, allojenik kök hücre nakli için donörü olmayan hastalara umut verici bir alternatif olarak görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Egzama; immünyetmezlik; trombositopeni; Wiskott Aldrich Sendromu.

## Wiskott Aldrich Syndrome: Short Review

### ABSTRACT

Wiskott Aldrich Syndrome (WAS) is a rare X-linked recessive genetic disorder. It is caused by a mutation in the WAS protein (WASp) gene. The WAS protein plays a role in actin cytoskeleton organization and signaling, as well as a critical role in the function of immune system cells. The characteristic clinical triad of the disease is microthrombocytopenia, eczema and immunodeficiency. The clinical picture of the patients varies from severe phenotype (classical WAS) to milder ones (X-linked thrombocytopenia (XLT) and X-linked neutropenia) depending on the type of WASP mutation. WAS patients have an increased risk of autoimmune disease (autoimmune hemolytic anemia, vasculitis, inflammatory bowel disease) and malignancy (especially lymphoma), along with a predisposition to bacterial, fungal and viral infections. Treatment management in WAS patients should be individualized according to the clinical phenotype. Prophylactic antibiotics and intravenous immunoglobulin replacement therapy are used for infections. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the gold standard treatment for patients with WAS, providing correction of underlying immunodeficiency and thrombocytopenia. Recently, hematopoietic stem cell gene therapy has also come to the fore as a potential therapeutic strategy. Autologous gene therapy appears to be a promising alternative to allogeneic stem cell transplantation for patients without a donor.

**Keywords:** Eczema; immunodeficiency; thrombocytopenia; Wiskott Aldrich Syndrome.

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolesi ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Öner Özdemir, e-mail: [ozdemir\\_oner@hotmail.com](mailto:ozdemir_oner@hotmail.com)  
Geliş Tarihi / Received: 29.11.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 06.04.2023

## GİRİŞ

### Tarihçe

Alman çocuk doktoru Dr. Alfred Wiskott 1937 yılında, doğumdan kısa süre sonra başlayan; kanlı ishal, peteşi, egzama ve tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ile seyreden, yaşamın erken dönemlerinde gastrointestinal sistem kanaması ve enfeksiyonlar nedeniyle hayatını kaybeden üç erkek kardeşte gözlemlediği yeni ailesel bir trombositopeni formunu tanımladı (1). Daha sonra 1954'te Amerikalı çocuk doktoru Dr. Robert Aldrich, kanlı ishal, peteşi, piyoderma ve splenomegali ile hastaneye kaldırılan ve 10 aylıkken bağırsak kanaması ve sepsisten ölen bir erkek çocukta, benzer bir tanımlama yaptı. Dr. Aldrich'in hastasının üç kuşaktan akrabası olan 15 erkek bebekte de aynı sendromun (kulak akıntısı, egzama ve kanlı ishal) komplikasyonlarının olduğu ve bu komplikasyonlar sonucu öldükleri öğrenildi. Dr. Aldrich, ailenin kadın üyelerinin hastalığı klinik semptom oluşturmadan diğer nesile taşıdığını fark ederek, hastalığın X'e bağlı çekinik kalıtım biçimini belirledi (2). 1960'ların başında, hastalık Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) olarak anılmaya başlandı. 1980'lerin sonlarında ve 1990'ların başında ise WAS'tan sorumlu gen tanımlandı ve haritalaması yapıldı (3). 1994 yılında moleküler kusurun tanımlanması, nispeten hafif bir WAS formu olan kronik veya intermittant X'e bağlı trombositopeni (XLT, IXLT) ve miyelopoezin durması nedeniyle oluşan X'e bağlı nötropeni'yi (XLN) içerecek şekilde sendromun klinik spektrumunu genişletmiştir (4,5). Bu derleme çok yönlü olan bu hastalığı tartışarak özetlemektedir.

### Moleküler Özellikler

WASP geni, yalnızca hematopoietik hücrelerde eksprese edilen, 502 amino asitli bir hücre içi proteini olan WAS proteinini (WASP) kodlar. WASP, sinyallerin hücre yüzeyinden aktin hücre iskeletine iletilmesinde rol alan protein ailesinin üyesidir. Aktin polimerizasyonunun aktivatörüdür (6). Çok sayıda etkilenmiş üyeye sahip büyük WAS ailelerinden alınan DNA örnekleri incelenerek, WASP geni Xp11.22-Xp11.3.41 bölgesinde haritalanmıştır (7). Bu haritalama verilerine dayanarak, Derry ve arkadaşları (8), WASP genini konumsal klonlama yoluyla izole etmiş ve WAS-XLT'li hastalardan elde edilen lenfoblastoid hücre dizilerinde mutasyonları göstermişlerdir. En sık görülen mutasyon yanlış anlamlı (missense) mutasyonlardır (9).

### Genotip-Fenotip Korelasyonu

WASP geninin mutasyonları, en az dört farklı fenotiple sonuçlanır (10):

1. Mikrotrombositler ile birlikte trombositopeni, tekrarlayan enfeksiyonlar ve egzama (genellikle otoimmün hastalıklar ve maligniteler ile komplike olan WAS'ın en şiddetli fenotipidir).
2. Daha hafif XLT varyantı (11).
3. Aralıklı trombositopeni (IXLT) (4).
4. WAS/XLT'nin karakteristik klinik bulgularının hiçbiri olmaksızın konjenital X'e bağlı nötropeni (XLN) (12).

Bunun yanında hastalar fenotip ve genotip korelasyonuna bakılarak WASp pozitif ve WASp negatif olarak iki kategoriye de ayrılabilir. Mutasyona uğramış bir protein normal boyutta eksprese edilmişse WASp pozitif, protein eksprese edilememiş veya kesintiye uğramışsa WASp negatif olarak adlandırılır (13,14). Normal boyutlu protein ekspresyonu yapabilen mutasyona sahip hastalarda, birkaç istisna dışında, XLT fenotipi görülür (15). Lenfositleri WASp'yi eksprese edemeyen veya yalnızca kesintiye uğramış WASp'yi eksprese eden hastaların klasik WAS fenotipine sahip olma olasılığı daha yüksektir (13).

### Klinik Bulgular

Wiskott Aldrich Sendromu, immün disregülasyon ve mikrotrombositopeni ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır (1). WAS için tanı kriterleri yakın zamanda PAGID (Pan-Amerikan İmmün Yetmezlik Grubu) ve ESID (Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği) üyeleri tarafından kabul edilmiştir (Tablo 1). ABD ve Kanada'da, WAS insidansının erkek doğumda ~ 1:250.000 olduğu tahmin edilmektedir (16). WAS-XLT'yi düşündürülen klinik belirtiler; egzama, peteşi, morarma ve kanlı ishalden oluşur. Sünnet sonrası aşırı kanama erken tanı için bir işaretir. Egzama, bebeklik ve çocukluk döneminde klasik WAS'ın sık görülen bir belirtisidir. Hem klasik WAS hem de XLT tanısında en tutarlı bulgu trombositopeni ve mikrotrombositlerdir. Pürülan akıntılı orta kulak iltihabı, sıklıkla bakterilerin neden olduğu pnömoni ve cilt enfeksiyonlarını içeren enfeksiyonlar, yaşamın ilk 6 ayında sık görülen şikâyetlerdir. XLT'li hastalar egzama ve enfeksiyonlarla daha az problem yaşarlar ve sıklıkla yanlış idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) tanısı alırlar. Bu durum gerçek tanı yaşını önemli ölçüde geciktirmektedir. Cdc42-bağlanma alanındaki yanlış anlamlı mutasyonların neden olduğu X'e bağlı nötropeni, klasik WAS veya XLT'ye benzemez. Bu farklı klinik fenotipleri tanımlamak için (Tablo 2) puanlama sistemi oluşturulmuştur (9). XLT olduğu düşünülen hastalara 1 ile 2 arasında bir puan verilirken, WAS olduğu düşünülen hastalara 3 ila 4 arasında bir puan verilir. Yaşamın sonraki bir döneminde otoimmünite ve/veya malignite geliştiren XLT ve WAS hastaları beş puana ilerler.

### Trombositopeni

Dolaşımdaki trombosit sayısının düşük olması, hastalığın ayırt edici özelliğidir ve WAS'ın en yaygın görülen belirtileri olan spontan ve/veya travma sonrası kanama ataklarına neden olur (17). Bu komplikasyonların şiddeti peteşiden şiddetli hematomlara, yaşamı tehdit eden intraserebral veya intestinal kanamalara kadar değişir. WAS trombositleri, patognomonik olarak küçük hacimlidir. Fakat literatürde bazı vaka raporlarında normal boyutta trombositleri olan WAS hastaları tanımlanmıştır (18,19). Klinik uyumluluk halinde normal boyuttaki trombositlerin varlığında bile WAS'tan şüphelenmeli de novo mutasyon olabileceği akılda tutulmalıdır (19). Trombositopeniye yol açan mekanizmalar uzun süredir tartışılmaktadır ve çok faktörlü görünmektedir. WAS hastalarının kemik iliğinde megakaryositler normal veya sayıları artmışken, in vitro olarak normal trombosit üretimi (20) gösterirken, trombosit döngüsü çalışmaları, in vivo olarak etkisiz trombopoezin kanıtlarını ortaya koymuştur (21). Öte yandan, çeşitli araştırmalar, WAS' taki

trombositopeniden hızlandırılmış periferik yıkımın da sorumlu olduğunu kanıtlamıştır. Bu durumu splenektomi sonrası neredeyse tüm vakalarda normal trombosit sayılarına ulaşılması desteklemektedir (22,23). WAS hastalarından alınan trombositlerin, normal kontrol grubu trombositlerine kıyasla makrofajlar tarafından ex vivo fagositozunun arttığı gösterilmiştir (24). Bu ve diğer gözlemlere dayanarak, genel anlamda WAS trombositlerinin intrinsik kusurları nedeniyle, dalak ve kemik iliğindeki retikulo-endotelyal sistem tarafından fagositozlarının arttığı ve bu nedenle hayatta kalamadıkları kabul edilmektedir (21,25,26). WAS trombositlerinin işlevsel olarak bozulup bozulmadığı tartışmalıdır. Kollajen liflerine yapışkanlığının ve trombine yanıt olarak membran glikoproteinini modüle etme yeteneğinin azaldığı bildirilmiştir (26,27).

### Egzama

Egzama, WAS'ı ITP'den ayıran karakteristik bulgulardan biridir (1). Tipik deri lezyonları, görünüm ve dağılımı açısından akut veya kronik egzamaya benzer. WAS'lı büyük bir hasta kohortunun %81'inde klinik olarak hafif veya şiddetli, geçici ya da persistan olabilen egzama öyküsü bildirilmiştir (17). Şiddetli vakalarda egzama tedaviye dirençlidir ve yetişkinliğe kadar devam eder. Egzamadan etkilenen cilt bölgelerinde molluscum contagiosum, herpes simplex veya bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. XLT'li hastalarda ya hafif ve geçici egzama vardır ya da hiç yoktur (13,14). Egzama, atopik yatkınlık öyküsü olan ailelerde daha kötü olma eğilimindedir. Bu durum alerjilerden sorumlu genlerin modifiye edici bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (9).

### İmmün Yetmezlik

Wiskott Aldrich Sendromu hastalarında bakteriyel, viral ve fungal ajanlar ile enfeksiyon riskinde artış görülmektedir. Bakteriyel orta kulak iltihabı, sinüzit ve pnömoniler, impetigo, selülit ve abseler yaygındır. Bunların yanında enterokolit ve idrar yolu enfeksiyonu, menenjit ve sepsis de bildirilmiştir. VZV, HSV, EBV, CMV ve HPV kaynaklı viral enfeksiyonlar son derece şiddetli olabilir. Yaygın kandidiyazis ve molluscum contagiosum enfeksiyonları, aspergilloz ve Pneumocystis jirovecii pnömonileri şeklinde de fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (17,14,28).

İmmün yetmezliğin şiddeti, çoğunlukla mutasyona ve protein ekspresyonu üzerindeki etkisine bağlı olarak aileden aileye değişebilir (13,14). Hem T- hem de B-lenfosit fonksiyonları etkilenmektedir. Bebeklik döneminde, dolaşımdaki lenfositlerin sayısı normal veya orta derecede azalmış olabilir (21,29). Klasik WAS'lı hastalarda 6 yaşına kadar, azalmış T-lenfosit sayılarının neden olduğu lenfopeni yaygın bir bulgudur ve gözlenen hızlı hücre ölümüne bağlı olabilir (25,30,31). B hücrelerinin sayısı normal veya orta derecede azalmış olabilir (32). Serum IgG seviyeleri genellikle normal aralıktadır, IgM seviyeleri orta derecede azalır ancak normal veya artmış olabilir. IgA ve IgE seviyeleri sıklıkla yükselir (17,21). Bunlarla beraber izohemaglutininin titrelerinde düşüklük ve polisakkarit antijenlerine karşı belirgin şekilde azalmış yanıt görülür (21).

### Otoimmünite

Otoimmün bozukluklar, WAS hastalarının yaklaşık %70'inde ortaya çıkmaktadır (17). Otoimmün sitopeniler (hemolitik anemi, nötropeni ve trombositopeni dahil) en sık bildirilen komplikasyonlardır, bunu artrit, vaskülit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve IgA nefropatisi gibi immün aracılı böbrek hastalığı izler. Bununla birlikte, deri, kas, göz ve karaciğer gibi diğer organları ve dokuları etkileyen çok sayıda otoimmün komplikasyon da tanımlanmıştır (33).

### Malignite

Kanser oluşma olasılığı WAS hastaları için önemli bir endişe kaynağıdır. Gerçekten de, ortalama başlangıç yaşı 9,5 yıl olan ve otoimmün hastalıktan muzdarip hastalar için artmış risk gösteren, şiddetli klinik prezentasyona sahip hastaların retrospektif çalışmalarında malignite prevalansı %13-22 kadar yüksek bildirilmiştir (14,17). Ağırlıklı olarak Hodgkin olmayan tipte ve sıklıkla EBV'nin neden olduğu lenfomalar, en sık teşhis edilen neoplazm formudur (17,34) ve ektranodal bölgelerde karakteristik olarak yüksek bir sıklıkta bulunurlar. Lenfoblastik lösemiler, miyelodisplazi, miyeloproliferatif bozukluklar ve diğer lenfatik olmayan maligniteler (örneğin, seminom, testiküler karsinom, glioma, nöroma ve Kaposi sarkomu) da tanımlanmıştır (35,36).

**Tablo 1.** Wiskott-Aldrich sendromu (WAS)/ X'e bağlı trombositopeni (XLT) tanı kriterleri (16 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

<b>Kesin</b>
Konjenital trombositopenisi (<70.000/mm <sup>3</sup> ), mikrotrombositleri (çoğu hastada ortalama trombosit hacmi <5.0 fl) ve aşağıdakilerden en az biri olan erkek hasta:
WASp genindeki mutasyon
Periferik kan mononükleer hücrelerinde WASp mRNA veya proteini olmaması
Annenin ailesinde WAS veya XLT öyküsü
<b>Yüksek olasılıkla</b>
Konjenital trombositopenisi (<70.000/mm <sup>3</sup> ), mikrotrombositleri (çoğu hastada ortalama trombosit hacmi <5.0 fl) ve aşağıdakilerden en az biri olan erkek hasta:
Egzama
Düşük seviyelerde izohemaglutininler (yaşa göre) ve polisakkarit (ve protein) antijenlerine karşı zayıf aşı cevabı
Tekrarlayan bakteriyel, viral veya fırsatçı enfeksiyonlar
Otoimmün hastalık
Lenforetiküler malignite
Monosit türevli hücrelerde sitomimari bozuklukları (filopodia veya podozomların yokluğu)
<b>Olasılıkla</b>
Konjenital trombositopenisi (<70.000/mm <sup>3</sup> ) ve mikrotrombositleri (çoğu hastada ortalama trombosit hacmi <5.0fl) olan erkek hasta veya aşağıdakilerden en az birine sahip trombositopeni için splenektomi yapılmış bir erkek hasta:
Egzama
Düşük seviyelerde izohemaglutininler (yaşa göre) ve polisakkarit (ve protein) antijenlerine karşı zayıf aşı cevabı
Tekrarlayan bakteriyel, viral veya fırsatçı enfeksiyonlar
Otoimmün hastalık
Lenforetiküler malignite
<b>Nadir olarak</b>
Periferik kanda saptanan, rastgele olmayan X inaktivasyon paternlerinin bir sonucu olarak yukarıda listelenen kriterleri karşılayan kadın hasta.

**Tablo 2.** WASP geninin mutasyonları ile ilişkili klinik fenotipler (9 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Fenotip	WAS	XLT	IXLT	XLN
<b>Trombositopeni</b>	+	+	(+)	-
<b>Mikrotrombosit</b>	+	+	+	-
<b>Egzama</b>	+/+/+++	-/+	-	-
<b>İmmünyetmezlik</b>	+/++	-/(+)	-	-
<b>Enfeksiyonlar</b>	+/++	-/(+)	-	+*
<b>Otoimmünite ve/veya malignite</b>	Sık	Olabilir	-	-
<b>Konjenital nötropeni</b>	-	-	-	+
<b>Hastalık skoru</b>	3,4 veya 5	1,2 veya (5)**	<1	0
<b>WASP mutasyonları</b>	Nonsense; delesyonun neden olduğu çerçeve kayması, insersiyon; ekleme kusurları	Missense (ekzom 1-3); çerçeve içi delesyonlar veya insersiyonlar	Missense	Cdc42-bağlayıcı alanda missense
<b>WASP ekspresyonu</b>	Yok veya kesilmiş	Mevcut, azaltılmış miktarda	Mevcut, normal miktarda	Mevcut
<b>TEDAVİ</b>				
<b>İntravenöz İmmüno globulin</b>	Evet	Hayır (istisnalar dışında)	Hayır	Hayır
<b>Kök hücre transplantasyonu</b>	Erken yaşta evet	Kardeş bağışçı varsa düşünülebilir	Hayır	?
<b>Splenektomi</b>	Hayır	Düşünülebilir***	Hayır	Hayır

*IXLT*, İntermittent XLT; *XLN*, X-linked nötropeni, \*Nötropeni için tipik enfeksiyonlar, \*\*1 veya 2 puanlı XLT'li hastalar 5 puana ilerleyebilir. Otoimmünite ve malignite insidansı XLT'de WAS'a göre daha azdır. \*\*\*Splenektomi trombosit sayısında artış ve kanamada azalma ile sonuçlanır ancak sepsiste belirgin bir artışa neden olarak sürekli antibiyotik profilaksisi gerektirir.

### Tanı

Konjenital veya erken başlangıçlı mikrotrombositopeninin görüldüğü her erkek hastada WAS tanısı akla gelmelidir. Düşük trombosit sayısı, WAS ve XLT'nin evrensel bir özelliğidir ve genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkar. Tipik olarak peteşiye, kolay morarmaya, spontan veya uzun süreli kanamaya neden olur (37).

Trombositopeninin aksine, egzama ve/veya tekrarlayan enfeksiyonlar değişken özelliklerdir (17), ancak bunların düşük trombosit sayıları ile birlikte olması hastada WAS/XLT tanısının dikkate alınmasını gerektirir. Otoimmünite ve hematolojik malignite, klasik WAS'ın nadiren ortaya çıkan özellikleridir, ancak hastalık seyrini komplike hale getirebilir (38).

Mikrotrombositopeni yüksek oranda WAS'ı düşündürürken, genetik analiz tanısal doğrulama için altın standarttır, tedavi kararlarında ve aile taramasında önemli rol oynar. X'e bağlı geçiş görüldüğü için aile öyküsünün varlığı hastalığın tanısında önemli yer tutar. Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetersizlik Topluluğu (ESID) ve Pan -Amerikan İmmün yetersizlik grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır (Tablo 1).

### Tedavi ve Prognoz

WAS'tan etkilenen hastaların yönetimi, hastaların spesifik klinik belirtilerine ve şiddet derecesine göre uyarlanır. Allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT), WAS

hastalarında normal bağışıklığı eski haline getirmek için uzun süredir uygulanmaktadır ve potansiyel olarak iyileştirici olduğu kanıtlanmıştır. Daha yakın zamanlarda, otolog gen-düzeltilmiş hematopoietik kök/progenitor hücrelerin transplantasyonu (gen tedavisi), halen araştırma aşamasında olmasına rağmen alternatif tedavi haline gelmiştir. Öte yandan, kesin tedavi seçeneklerinin, yarar zarar oranına bakılarak, risklerinin çok yüksek olduğuna karar verilen daha hafif fenotipli WAS vakalarında ve KİT veya gen tedavisi bekleyen hastalarda bireysel klinik belirtileri yönetmeyi amaçlayan destekleyici tedavi önlemleri büyük önem taşımaktadır (39).

Konvansiyonel tedavi, enfeksiyonlar için profilaktik antibiyotik ve immüno globulin kullanımını, trombositopeni için splenektomi ve hayatı tehdit eden kanama durumlarında (örneğin intrakraniyal) veya cerrahi prosedürlerden önce trombosit transfüzyonunu içerir. Kan ürünleri ışınlanmalı ve sitomegalovirüs (CMV) içermeyen donörlerden alınmalıdır. Trombosit fonksiyonuna müdahale eden ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bazı durumlarda trombositopeni, trombosit otoantikörlerinin varlığı ile şiddetlenir ve steroid tedavisine kısmen yanıt verebilir. Tek başına immüno globulin büyük ölçüde etkisizdir (24,40). Splenektomi genellikle trombosit sayısını artırmada ve kanama komplikasyonlarını azaltmada etkilidir, ancak enfeksiyon riskini artırır (23,41).

**Yazarların Katkıları:** Fikir /Kavram: Ö.Ö., Ü.D.;  
Tasarım: Ö.Ö., Ü.D.; Veri Toplama: Ö.Ö., Ü.D.; Analiz ve  
Yorum: Ö.Ö., Ü.D.; Literatür Taraması: Ö.Ö., Ü.D.;  
Yazıyı Yazan: Ö.Ö., Ü.D.; Eleştirel İnceleme: Ö.Ö., Ü.D.

## KAYNAKLAR

1. Wiskott A. Familiärer, angeborener morbus werlhofii? *Monatsschr Kinderheilkd.* 1937; 68: 212-6.
2. Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics.* 1954; 13(2): 133-9.
3. Kwan SP, Sandkuyl LA, Blaese M, Kunkel LM, Bruns G, Parmley R, et al. Genetic mapping of the wiskott-aldrich syndrome with two highly-linked polymorphic DNA markers. *Genomics.* 1988; 3(1): 39-43.
4. Notarangelo LD, Mazza C, Giliani S, D'Aria C, Gandellini F, Ravelli C, et al. Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. *Blood.* 2002; 99: 2268-9.
5. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet.* 2001; 27: 313-7.
6. Stradal TE, Rottner K, Disanza A, Confalonieri S, Innocenti M, Scita G. Regulation of actin dynamics by WASP and WAVE family proteins. *Trends Cell Biol.* 2004; 14: 303-11.
7. Kwan SP, Lehner T, Hagemann T, Lu B, Blaese M, Ochs H, et al. Localization of the gene for the Wiskott-Aldrich syndrome between two flanking markers, TIMP and DXS255, on Xp11.22-Xp11.3. *Genomics.* 1991; 10: 29-33.
8. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell.* 1994; 78: 635-44.
9. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(4): 725-38.
10. Notarangelo LD, Miaob CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich Syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15(1): 30-6.
11. Villa A, Notarangelo L, Macchi P, Mantuano E, Cavagni G, Brugnani D, et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet.* 1995; 9: 414-7.
12. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet.* 2001; 27: 313-7.
13. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M, Mella P, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood.* 2004; 104: 4010-9.
14. Imai K, Morio T, Zhu Y, Jin Y, Itoh S, Kajiwara M, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood.* 2004; 103: 456-64.
15. Ochs HD, Rosen FS. Wiskott-Aldrich syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007. pp. 454-69.
16. Thrasher AJ, Kinnon C. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2000; 120(1): 2-9.
17. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr.* 1994; 125: 876-85.
18. Baharin MF, Dhaliwal JS, Sarachandran SV, Idris SZ, Yeoh SL. A rare case of Wiskott-Aldrich syndrome with normal platelet size: a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10(1): 188.
19. Patel PD, Samanich JM, Mitchell WB, Manwani D. A unique presentation of Wiskott-Aldrich syndrome in relation to platelet size. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56(7): 1127-9.
20. Haddad E, Cramer E, Riviere C, Rameau P, Louache F, Guichard J, et al. The thrombocytopenia of Wiskott Aldrich syndrome is not related to a defect in proplatelet formation. *Blood.* 1999; 94(2): 509-18.
21. Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgwood RJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes, and platelets. *Blood.* 1980; 55(2): 243-52.
22. Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM. Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of the Wiskott-Aldrich syndrome: long-term follow-up of 62 cases. *Blood.* 1993; 82(10): 2961-6.
23. Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child.* 1996; 75(5): 436-9.
24. Prislowsky A, Zeng X, Sokolic RA, Garabedian EN, Anur P, Candotti F, et al. Platelets from WAS patients show an increased susceptibility to ex vivo phagocytosis. *Platelets.* 2013; 24(4): 288-96.
25. Grottum KA, Hovig T, Holmsen H, Abrahamsen AF, Jeremic M, Seip M. Wiskott-Aldrich syndrome: qualitative platelet defects and short platelet survival. *Br J Haematol.* 1969; 17(4): 373-88.
26. Baldini MG. Nature of the platelet defect in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1972; 201: 437-44.
27. Semple JW, Siminovitch KA, Mody M, Milev Y, Lazarus AH, Wright JF, et al. Flow cytometric analysis of platelets from children with the Wiskott-Aldrich syndrome reveals defects in platelet development, activation and structure. *Br J Haematol.* 1997; 97(4): 747-54.
28. Zhang ZY, Xiao HQ, Jiang LP, Zhou Y, Zhao Q, Yu J, et al. Analysis of clinical and molecular characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome in 24 patients from 23 unrelated Chinese families. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(3): 522-32.
29. Park JY, Kob M, Prodeus AP, Rosen FS, Shcherbina A, Remold-O'Donnell E. Early deficit of lymphocytes in Wiskott-Aldrich syndrome: possible role of WASP in human lymphocyte maturation. *Clin Exp Immunol.* 2004; 136(1): 104-10.
30. Rawlings SL, Crooks GM, Bockstoe D, Barsky LW, Parkman R, Weinberg KI. Spontaneous apoptosis in lymphocytes from patients with Wiskott-Aldrich syndrome: correlation of accelerated cell death and



- attenuated bcl-2 expression. *Blood*. 1999; 94(11): 3872-82.
31. Rengan R, Ochs HD, Sweet LI, Keil ML, Gunning WT, Lachant NA, et al. Actin cytoskeletal function is spared, but apoptosis is increased, in WAS patient hematopoietic cells. *Blood*. 2000 ; 95(4): 1283-92.
  32. Park JY, Shcherbina A, Rosen FS, Prodeus AP, Remold-O'Donnell E. Phenotypic perturbation of B cells in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2005; 139(2): 297-305.
  33. Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15(4): 446-53.
  34. Cotelingam JD, Witebsky FG, Hsu SM, Blaese RM, Jaffe ES. Malignant lymphoma in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Cancer Investig*. 1985; 3(6): 515-22.
  35. Picard C, Mellouli F, Duprez R, Chedeville G, Neven B, Fraitag S, et al. Kaposi's sarcoma in a child with Wiskott-Aldrich syndrome. *Eur J Pediatr*. 2006; 165(7): 453-7.
  36. Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, et al. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(5): 836-41.
  37. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009; 15(1 Suppl): 84-90.
  38. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. 2019; 185 (4): 647-55.
  39. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1): 13-27.
  40. Mathew P, Cooper MD. Effect of intravenous gammaglobulin (IVIG) on the platelet count in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995; 6(2): 91-4.
  41. Lum LG, Tubergen DG, Corash L, Blaese RM. Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med*. 1980; 302: 892-6.

## Çocuklarda Diş Renklenmeleri ve Tedavi Seçenekleri

Melis YAZIR KAVAN<sup>1</sup>, Yeliz GÜVEN<sup>1</sup>

### ÖZ

Çocukluk ve ergenlik döneminde var olan estetik sorunlar psikososyal gelişim ile akran ilişkileri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Çocukların ön dişlerinin tamamının veya bir kısmının şekil, boyut, renk ve yapısındaki anormalliklerin ise sorunlara yol açtığı bilinmektedir. Çalışmalarda 4-5 yaş grubundaki çocukların, değişen diş estetiğine ilişkin olumsuz sosyal algılara ve özlük algılarına sahip olabilecekleri belirtilmiştir. Diş renklenmeleri ise diş hekimliğinde sık görülen bir estetik sorundur ve son yıllarda diş beyazlatma isteğinde bulunan genç hasta popülasyonunun arttığı bildirilmektedir.

Diş rengini, iç tabakalardaki renklerin kombinasyonu ve dişin dış yüzeyinde oluşan lekelerin varlığı belirlemektedir. İç tabakalardaki diş rengi, mine ile dentinin ışığı dağıtma ve absorpsiyon özelliklerine bağlı değişmektedir. Minenin translusent yapıda oluşu dentin tabakasının renginin diş yüzeyinde yansımaya neden olur ve dentinin optik özellikleri diş rengini belirlemede önemli rol oynar. Beyazlatma işlemi, lekenin fiziksel olarak çıkarılması veya diş renk tonunun açılması için kimyasal bir reaksiyon gerçekleştirilmesidir. Beyazlatma kromojenlerin kimyasal yapısının bozulması olarak da tanımlanmaktadır. Diş beyazlatma tedavileri ile ilgili ilk uygulamaların tarihi çok eski yıllara dayanmaktadır. Ancak günümüzde gelişen teknoloji ile materyal çeşitliliği artmış, beyazlatma tedavilerinde kullanılan ajan içeriklerinde güncellemeler olmuştur. Bu makalede çocuklarda dişlerde renklenme nedenleri ve diş beyazlatma tedavilerinin çocuk diş hekimliğinde kullanım alanları güncel literatür bilgileri derlenerek sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Beyazlatma; renklenme; çocuk diş hekimliği.

## Tooth Discoloration and Treatment Options in Children

### ABSTRACT

Esthetic problems in childhood and adolescence have a significant impact on psychosocial development and peer relationships. Therefore abnormalities in the shape, size, color and structure of all or some of the anterior teeth of children cause such psychological problems. According to studies, children in the age group of 4-5 may have negative social perceptions and self-perceptions regarding changing dental esthetics. Today tooth discoloration is a common esthetic problem and it's known that the population of young patients who want teeth whitening treatment has increased in modern day dentistry.

Tooth color is determined by the combination of colors in the inner layers and the presence of stains on the outer surface of the tooth. Inner tooth color is related to the light scattering and absorption properties of enamel and dentin. The translucent nature of enamel causes the color of the dentin layer to be reflected on the tooth surface. Today, with the developing technology, the variety of materials has increased and there have been updates in the contents of the agents used in tooth whitening. In this study, current literature information on the use of teeth whitening treatments in pediatric dentistry will be presented by compiling.

**Keywords:** Bleaching; discoloration; paediatric dentistry.

---

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Diş hekimliğinde karşılaşılan estetik sorunların önemli bir bölümünü oluşturan diş renklenmeleri, tedavi edilmedikleri takdirde kişilerde sosyal ve psikolojik sorunlara neden olabilmektedir. Bu renklenmeler zamanla çevresel, tıbbi ve dişsel nedenlere bağlı oluşabileceği gibi, sürme öncesi dönemde genetik faktörlere bağlı da olarak da meydana gelebilmektedir (1).

### Diş Renklenmeleri

Diş renklenmeleri dış kaynaklı, iç kaynaklı ve internalize renklenmeler olarak üç grup altında sınıflandırılmaktadırlar.

### Diş Kaynaklı Renklenmeler

Dış kaynaklı lekelenmeler; pelikül içine dahil olup leke oluşturan renkli polifenolik bileşikler nedeniyle veya leke yapıcı etkenlerin diş yüzeyinde kimyasal etki oluşturmasıyla oluşmaktadır (2). Çocuklarda süt ve sürekli dişlenmede görülen dış kaynaklı lekelenmelerin etiyojisinde sıklıkla demir preparatlarının kullanımı, kötü ağız hijyeni ve kromojenik bakteriler yer almaktadır. Dişlerde siyah/kahverengi, yeşil, turuncu ve mavi renklenmelere neden olan kromojenik bakteri türleri ile ilgili çalışmalarda lekelenmeye neden olan bakteriyel aktiviteler ile ilgili kesin kanıtlara ulaşılamamıştır (1,3). Klorheksidin ve setilpiridinyum klorür gibi katyonik antiseptiklerin uzun süreli kullanımında da diş yüzeylerinde sarı-kahverengi lekelenmeler gözlenmektedir. Bu lekelenmelerin nedeni anyonik gıda kromojenlerinin absorbe edilmiş katyonlar üzerine çökmesi olarak belirtilmektedir (4). Renklenme oluşumunun önüne geçilmesi için bu ajanların kullanımları günde 2 kez olacak şekilde 2 hafta ile sınırlanmalıdır (5). Demir içerikli preparatların siyah, bakır tuzu içeren gargaraların yeşil, gümüş nitratin gri ve potasyum permanganatın mordan siyaha kadar farklı renklerde metalik lekelenmelere neden olduğu bilinmektedir (4).

### İç Kaynaklı Renklenmeler

İç kaynaklı renklenmeler diş sert dokuların oluşumu esnasında veya sürme sonrasında leke yapıcı moleküllerin mine ya da dentin dokusuna dahil olmasıyla meydana gelen renklenmelerdir (1). Amelogenesis imperfekta, dentinogenesis imperfekta ve dentin displazisi gibi kalıtsal hastalıklarda bu tür renklenmeler gözlenmektedir (2). Alkaptonüri homogentisik asit ve ürünlerinin birikmesiyle sürekli dişlerde kahverengi renk değişikliğine neden olan, konjenital hiperbilirubinemi safra pigmentlerinin birikmesi ile sarı-yeşil renk değişikliğine ve konjenital eritropoetik porfiria da porfirin pigmentlerinin birikimi ile kırmızı-kahverengi renk değişikliğine neden olan metabolik hastalıklardır (2,6). Kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklarda da hipoplazi ve hipokalsifikasyonlar nedeniyle renklenmeler olabileceği bilinmektedir (1).

Tetrasiklin renklenmeleri, ilaç kullanımına bağlı dişlerin sürme öncesi dönemde etkilenmesiyle oluşan iç kaynaklı renklenmelerdir. Tetrasiklin plasenta bariyerini geçerek dişin kalsiyumuna bağlanır ve tetrasiklin-kalsiyum fosfat kompleksine dönüşür. Tetrasiklin moleküllerinin oksidasyonu sonucu dişlerde klinik olarak açık sarı-turuncu veya koyu gri-mavi bant şeklinde renklenmeler oluşur (7). Floroziste, yüzey tabakanın altındaki hipomineralizasyon nedeniyle oluşan porozite minenin opak görüntüsünün artmasına ve translusentliğinin

azalmasına neden olmaktadır. Florozis beyaz çizgili görüntüden, renklenmiş delikli görüntüye kadar değişen formlarda ve yoğunlukta olabilmektedir (8).

Sistemik bir faktör veya süt dişine bağlı lokal faktörlerin etkisiyle diş yüzeyinde oluşan mine hipoplazilerinde de dişlerde beyaz, sarı veya kahverengi renklerde opasiteler gözlenebilmektedir (6,9). Travma sonucu oluşan pulpal hemoraji ile kan pigmentleri dentin kanalları içerisine geçebilmekte ve bu durum etkilenen dişte başlangıçta pembe, tablonun ilerlemesi ile de kırmızı-kahverengi renklenme görülmesine neden olmaktadır. Pulpa nekrozu gelişmezse etkilenen diş rengi birkaç hafta içinde ana rengine dönebilir iken; nekroz geliştiği durumlarda dişte klinik olarak gri-kahverengi-siyah renklenmeler görülebilmektedir (6). Pulpal ya da periodontal kaynaklı rezorpsiyonlar sonucu, mine sement birleşiminde lokalize olan pembe renkte noktasal lezyonlar da oluşabilmektedir (4).

### İnternalize Renklenmeler

Diş hekimliği literatürüne yeni girmiş bir terminoloji olan internalize renklenme, dış kaynaklı pigmentlerin diş dokularını etkileyerek içsel lekelenmelere neden olduğu renklenme tipidir (2,6). Özellikle Mineral Trioksit Agregat (MTA) gibi endodontik materyaller ya da öjenol ve fenolik bileşikler içeren kanal dolum patları zaman içerisinde dişte içsel renklenmelere neden olabilmektedir (1,2).

MTA kalsiyum silikat yapıda hidrofilik bir biyomateryaldir. Yüksek sızdırmazlık ve biyouyumluluk özellikleri olan bu materyal; kök ucunda apikal bariyer, kök perforasyonlarının onarımında ve vital pulpa tedavilerinde koronal bariyer olarak günümüzde sıkça kullanılmaktadır. Tüm olumlu özelliklerine rağmen başlangıçta gri MTA olarak üretilen bu materyalin dişlerde gri renk değişikliği yapması nedeni ile içeriğindeki demir oksit, magnezyum oksit ve alüminyum oksit gibi metal oksitler çıkartılmış ve beyaz MTA olarak piyasaya sürülmüştür. Ancak beyaz MTA'nın da uygulanan dişlerde renklenmeye neden olduğu bilinmektedir. Bunun nedenleri; beyaz MTA'nın tozunda %9 oranında FeO'in kalsiyum alüminoferrit fazında bulunması ve radyopak bizmut oksit bulunmasıdır. Bizmut oksit güçlü bir oksitleyici ajandır ve sodyum hipoklorit ile reaksiyona girerek renklenmeye neden olan karbonat bizmut oluşmasına neden olur. Dentin kollajenleriyle bizmut oksitin etkileşimi sonucu da dentinde siyah pigmentli çökeltiler oluşması yine renklenmeyle sonuçlanmaktadır (10). Bizmut oksitin bu etkilerini elimine etmek amacıyla radyopaklaştırıcı ajan olarak zirkonyum oksitin kullanıldığı MTA materyalleri piyasada tanıtılmıştır (33). Bunun yanı sıra sertleşmemiş MTA porozitelerine eritrositlerin penetrasyonu materyal içeriğinde renk bozulması ve dentin tübüllerinde hemoglobin artıklarının birikmesi de renklenmeye neden olmaktadır. MTA uygulaması ardından renklenme sorununun gerçekleşmemesi için, radyopaklaştırıcı ajan olarak zirkonyum oksit veya kalsiyum tungstat içeren veya tozunda çinko oksit veya alüminyum florid içeren beyaz MTA'ların kullanılması önerilmektedir. Ayrıca MTA'nın uygulanmasından önce dentin tübüllerinin bir bonding ajanı ile örtülmesiyle de renklenme sorununun önlenilebileceği belirtilmektedir (10,12).

Günümüzde diş renklenmelerinin tedavilerinde ilk değerlendirilen yöntem diş beyazlatma tedavileridir.

Renklenmenin etiyojisinin belirlenmesinin ardından uygun teknik ve ajan seçimiyle estetik sonuçlar elde edilmektedir. Gelişen ürün çeşitliliği ve teknoloji, beyazlatma ajanlarının uygulanabilirliğini artırmıştır. Ancak çeşitli olgularda yalnızca beyazlatma işlemi yeterli kalmamakta bu işlemlere ek olarak mikroabrazyon ve rezin infiltrasyon (ICON) teknikleri de tedaviye ek olarak uygulanmaktadır (7).

### **Çocuklarda Diş Renklenmeleri ve Tedavi Seçenekleri**

#### **Diş Beyazlatma Tedavileri**

**Beyazlatma Ajanlarının İçeriği ve Etki Mekanizması**  
Güncel beyazlatma ajanları aktif ve inaktif içeriklere sahiptir. Aktif içerikler hidrojen peroksit, karbamid peroksit ve sodyum perborattan oluşurken; inaktif içerikler kalınlaştırıcı ajan, taşıyıcı, sürfaktan (yüzey aktif madde), pigment, aroma ve koruyuculardan oluşur. Hidrojen peroksit düşük molekül ağırlığı nedeniyle kolayca diş dokularına difüze olabilir ayrıca proteinleri de denatüre eder. Hidrojen peroksit, dişe difüze olurken, hidroksil radikalleri, perhidroksil radikalleri, perhidroksil anyonları ve süperoksit anyonları gibi kararsız serbest radikaller üretir. Bu radikaller diş minesinde inorganik yapı arasındaki boşluklarda bulunan organik pigmentli molekülleri hedef alarak diş dokularındaki kromofor moleküllerinin konjuge çift bağlarını yıkar. Çift bağların yıkımı ile, daha küçük, daha az yoğun pigmentli bileşenler oluşur. Bu durum ışık altında kromofor moleküllerinin absorpsiyon spektrumunda kayma ile sonuçlanır ve diş dokuları daha açık renkte görülür (13). Beyazlatma işleminin genel olarak yaklaşık 1 ile 3 yıllık kalıcılığı vardır ancak bu durum renklenmenin tipine göre değişkenlik göstermektedir (3).

#### **Diş Beyazlatma Teknikleri**

##### **Vital Diş Beyazlatma Tedavisi:**

Vital diş beyazlatma teknikleri tek başlarına uygulanabileceği gibi birkaç teknik birlikte de uygulanabilir. Genellikle, hekim kontrolünde uygulandığında güvenli bir tedavi şeklidir. Tedavinin klinik ortamda mı yoksa evde mi uygulanacağını kararı hekim tarafından verilmelidir (8).

Market ürünleri (over the counter-OTC) ile beyazlatma: Diş hekiminin gözetiminde olmadan, doğrudan tüketicinin kullanımına sunulan ürünlerdir (14). OTC ürünlerinin beyazlatıcı ajan içerikleri ve oranları Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından düzenlenmediği için güvenilirlikleri halen tartışmalıdır (13). OTC ürün sınıflarından ilki diş macunlarıdır. Beyazlatıcı diş macunları dişler üzerindeki yüzeysel renklenmeleri içerdikleri aşındırıcı partiküller sayesinde uzaklaştırırlar. Macunlar çeşitli enzimler, alümina, dikalsiyum fosfat dihidrat ve silika içerirler. Enzimler biyolojik filmdeki organik molekülleri yıkmaya özelliğine sahip iken silika macun içeriğindeki aşındırıcı partiküllerdir. Piyasada az sayıda karbamid peroksit ve hidrojen peroksit içeren macunlar da bulunmasına karşın bunların kullanımı yaygın değildir (8). Ayrıca günümüzde nano-hidroksiapatit içerikli diş macunlarının ticari olarak temin edilebilen beyazlatıcı diş macunlarına benzer beyazlatma etkinliğine sahip oldukları bilinmektedir (15). Beyazlatıcı gargaraların içeriğinde, kromojenlerle reaksiyona girmesi için düşük konsantrasyonda hidrojen peroksit (%1-4) gibi oksijen kaynakları bulunur. Sodyum heksametafosfat ise yeniden renklenmeyi önlemek için

kullanılır. Diş renginde 1 veya 2 tonluk beyazlatıcı etki görmek için gargaranın en az 3 ay süre ile kullanılması önerilir (8,16). Diş ipleri aşındırıcı partikül olarak silika içerirler ve etkileri subgingival ve interproksimal alanlarda görülür. Beyazlatıcı bantlar ise, 1980'lerin sonlarında kullanıma sunulmuştur. Dişlerin bukkal yüzeylerine uyacak şekilde şekillendirilmiş plastik bantlar üzerinde ince bir peroksit jel tabakasından oluşurlar. Bantlar %5-15 konsantrasyonda hidrojen peroksit içerirler (16,17). Bantlarla ilgili yapılan çalışmaların yetersiz sayıda olması ve çoğunlukla üretici firmaların desteğiyle düzenlenmiş olması nedeni ile güvenilirlikleri tartışmalıdır (14). Buna karşın diğer OTC ürünleri ile kıyaslandığında beyazlatıcı bantların diş yüzeyindeki beyazlatma etkileri daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin daha yüksek konsantrasyonda hidrojen peroksit ile diş yüzeyinin daha uzun süre kontakta kalmasıdır (18).

Hekim kontrolünde ev tipi beyazlatma: Bu teknik temel olarak karbamid peroksit jel ve hasta ağzına uygun hazırlanmış bir plaktan oluşur. Tedavi protokolü hasta tarafından evde hekimin önerdiği talimatlar doğrultusunda uygulanır (19). İlk kez 1989'da Haywood ve Heymann tarafından tanımlanan ev tipi beyazlatmada hidrojen peroksit ve karbamid peroksit çok farklı konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Orijinal ev tipi beyazlatma ajanları %10'luk karbamid peroksit, %3,5'lik hidrojen peroksit ve %6,5'lik üre ajanlarından oluşmaktadır. Üre, hidrojen peroksidin salınımını yavaşlatmakta ve beyazlatma ajanına daha uzun bir raf ömrü kazandırmaktadır (14). Avrupa Tüketici Ürünleri Komisyonu 2007'de yayımlanan rapor ile ev tipi beyazlatma ajanlarındaki hidrojen peroksit oranının %6 ile sınırlandırıldığını bildirmiştir. 2011 yılında ise %0,1 ile %6 arasındaki hidrojen peroksit kullanımının 18 yaş altı çocuklarda sınırlandırıldığı yayımlanmıştır. Ancak günümüzde çocuk diş hekimliğinde hafif ve orta dereceli florozis olgularında mikroabrazyon sonrası hekim kontrollü ev tipi beyazlatma tedavisinin önerildiği çalışmalar mevcuttur (19). Son yıllarda, hastaya özel plak hazırlama aşamasının ortadan kalktığı üst ve alt çene için ayrı hazırlanmış esnek plaklar ve %6 hidrojen peroksit içerikli beyazlatıcı jelin birlikte bulunduğu kitler de hastaların kullanımına sunulmaktadır (Opalescence Go™, Ultradent, Utah, ABD).

Ofis tipi beyazlatma: Bu teknikte %25-40 oranında hidrojen peroksit içeren yüksek konsantrasyonda diş beyazlatma ajanları kullanılır. Diş hekimisi işlem boyunca tam kontrole sahiptir ve istenen etki elde edildiğinde işlemi durdurabilir. İşlem sırasında, yumuşak dokular rubber dam veya ışıkla polimerize olan diş eti koruyucuları ile korunduktan sonra gülme alanında yer alan dişlere beyazlatma ajanı uygulanır. Uygulanan ajanın talimatlarına göre peroksit ısı veya ışıkla aktive edilir veya aktive edilmeden de uygulanan preparatlar kullanılabilir (3,13). Belirgin bant tarzında olmayan orta şiddette tetrasiklin renklenmelerinin tedavisinde, orta şiddette florozis tedavisinde ve skleroze olmuş pulpa odası ile kök kanallarına sahip tek dişlerin beyazlatma tedavilerinde bu teknik tercih edilebilmektedir (19). Günümüzde kendi ışık cihazı ve beyazlatıcı ajanı ile birlikte kullanımı önerilen farklı 'ışık aktivasyonlu diş beyazlatma' sistemleri bulunmaktadır. Philips Zoom/ Philips Zoom White Speed™ (Philips Oral Healthcare,

Los Angeles, CA, USA) bu sistemlerin önemli örneklerindedir. Flash™ (Whitesmile GmbH, Birkenau, Almanya) ise ışık aktivasyonu ile ofis tipi beyazlatma işlemine ek ev tipi devam kiti ve hassasiyet giderici diş macununun birlikte bulunduğu farklı bir sistemdir.

**Devital Diş Beyazlatma Tedavisi (Walking Bleaching)**  
Devital diş beyazlatma tedavisi dört farklı teknik ile gerçekleştirilebilmektedir. Bunlar; walking beyazlatma, modifiye walking beyazlatma, devital power beyazlatma ve içsel/dışsal beyazlatma olarak adlandırılmaktadır. Walking beyazlatma ilk olarak 1961'de Spasser tarafından tanıtılmıştır. Bu teknikte sodyum perborat su ile karıştırılarak macun formunda, etkilenmiş dişin giriş kavitesine yerleştirilir; istenilen beyazlık seviyesine kadar aralıklarla işlem yenilenir. Walking beyazlatma sodyum perboratın %30 oranında hidrojen peroksit ile karıştırılması ve pulpa odasında bir hafta bekletilmesi şeklinde modifiye edilmiştir (13,14,20). Devital power beyazlatmada ise; %30-35'lik konsantrasyondaki hidrojen peroksit jel pulpa odasına yerleştirilir ısı veya ışık ile aktive edilir ve sıcaklık beş dakika boyunca 50-60°C arasında sabit tutulduktan sonra diş 5 dakika soğumaya bırakılır. Daha sonra jel giriş kavitesinden uzaklaştırılır, kavite kurutulur ve ek seans gerekliliğinin değerlendirilebilmesi için 2 hafta beklenir. Bu süre boyunca walking beyazlatma tekniği kullanılabilir. İçsel/dışsal beyazlatma ise nekrotik dişlerin pulpa odalarına beyazlatıcı ajan uygulanması ile eş zamanlı olarak hekim kontrollü ev tipi beyazlatma tekniğinin birlikte uygulanmasıdır (13). Endodontik tedavili bir dişin beyazlatılmasının endike olması için kanal dolgusunun iyi bir tıkama sağlamış olması ve dişin semptomuz olması gerekmektedir. Kök ucunda radyolusensi varsa dişin takip edilerek lezyonun iyileşme süreci kontrol edilmelidir. Her durumda kök kanal dolgu maddesinin üzeri beyazlatma ajanının kök kanalına ve periodontal alana sızmasını engellemek amacıyla bir kaide materyali ile kapatılmalıdır. İşlem sırasında periodontal doku ile komşu diş dokularının korunması amacıyla rubber dam izolasyonu ile çalışılmalıdır (19).

### **Beyazlatma Tedavilerinin Yan Etkileri**

#### **Yumuşak Dokuya Etkileri:**

Beyazlatma ajanlarının oral yumuşak dokulara küçük miktarlarda dahi teması kimyasal yanıklara neden olabilir. Bu temas kısa süreli olursa, dokunun beyazlaması şeklinde görülür daha uzun süreli ve yoğun temaslarda ise dokuda derin ülserasyonlar oluşabilir (14).

#### **Sistemik etkileri:**

Ev tipi beyazlatma sistemleri, hekim kontrollü dışında gerçekleştirildiği için olası yan etki görülme ihtimali daha fazladır. Nadir de olsa, hastalar tedavi sonrası damak ve boğazda yanma, mide veya bağırsaklarda küçük rahatsızlıklar gibi gastrointestinal mukozal tahriş şikayetleri bildirmişlerdir (13).

#### **Renkleşmenin tekrarlaması:**

Beyazlatılmış dişlerde zamanla görülen renk değişimi dişteki mineral içeriği ve su artışına bağlıdır. Ayrıca asiditesi fazla olan beyazlatma ajanlarının kullanımıyla, beyazlatma sonrası mine mikro sertliğinde ve elastisite modülünde azalma; yüzey pürüzlülüğünde ise artış meydana gelir. Bu pürüzlülük artışı da dış kaynaklı renklemelere uygun bir ortam oluşmasına neden olabilir (14).

#### **Diş Hassasiyeti Üzerine Etkileri:**

Diş beyazlatma tedavisi sonrası en sık görülen klinik yan etki diş hassasiyettir. Bu yan etki, genel olarak hafif ve geçici bir ağrıdır ancak; hastalarda belirgin rahatsızlık hissi oluşturabilir (21). Sinir uyarımını azaltan potasyum tuzlarının beyazlatma ajanlarına ilavesi ile benzer estetik sonuçlarla, hassasiyetin şiddeti azaltılabilir. Potasyum nitrat ve sodyum florid, yaşanan diş hassasiyeti şikayetinde uyarı azaltıcı olarak beyazlatma ajanları içinde kullanılabilir gibi beyazlatma öncesinde de uygulanabilir. Tedavi sonrası nano-hidroksiapatit içerikli preparatlar mine dokusunun onarımını sağlayarak hassasiyetin şiddetini azaltmaya yardımcı olabilir (22).

#### **Servikal Eksternal Kök Rezorbsiyonu:**

Literatürde sıklığı %1 ile %13 arasında değişkenlik gösteren servikal eksternal kök rezorbsiyonları, devital diş beyazlatma tekniğinde beyazlatma ajanının periodontal aralığa sızarak, inflamasyon oluşturması ile başlar. İnflamasyon da kök yüzeyinde rezorbsiyona neden olur (20). Yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksit kullanımı, servikal tıkanmanın yetersiz olması, ısı ile aktivasyon, servikal bölgede kole defekti nedeniyle dentinin ince kalması; servikal rezorbsiyon gelişme riskini arttıran faktörlerdir. Düşük konsantrasyonlu karbamid peroksitle yapılan walking beyazlatma tekniğinde ise bu riskin oldukça düşük olduğu belirtilmiştir. Sodyum perborat beyazlatma etkinliği daha yavaş olsa da devital diş beyazlatma tedavilerinde daha güvenli bir ajandır (3,8). Ayrıca beyazlatma tedavisi sonrası pulpa odasında kalsiyum hidroksit ile serum karışımıyla hazırlanmış bir patin bekletilmesi rezorbsiyon riskini azaltmaktadır (3).

#### **Mine Dokusu Üzerine Etkileri:**

Beyazlatma tedavisi diş minesinde temel olarak üç etki yaratmaktadır. Bunlar; mineral kaybı, yüzey morfolojisinde değişiklikler ve yüzey mikrosertliğinde azalmadır. Beyazlatma ajanı uygulanmasıyla diş minesinde mineral kaybı meydana gelmektedir. Ancak bu kayıp tükürüğün remineralize edici etkisiyle gözardı edilebilecek düzeydedir ve geri dönüşülebilir olduğu belirtilmiştir. Yüzey morfolojisinde görülen değişiklikler ise kullanılan beyazlatma ajanına göre farklılık göstermektedir (23). Beyazlatma ajanları mine sertliğini, kırılma direncini ve elastisite modülünü de düşürmektedir. Bu düşüş ajan içeriğindeki hidrojen peroksit konsantrasyonundan, ekspoz zamanından ve pH'tan bağımsız olarak meydana gelir. Bu nedenle elastisite modülü ve sertlikteki azalmanın mine protein tabakasındaki hasara bağlı olduğu düşünülmektedir. Karbamid peroksit içeriğindeki üre protein denatürasyonundan sorumlu bileşen olarak kabul edilir (8).

Suresh ve arkadaşları (24) 2020 yılında, farklı beyazlatma prosedürlerinin mine mineral içeriği ve yüzey morfolojisindeki değişimlerini taramalı elektron mikroskopu (SEM) kullanarak değerlendirdikleri bir çalışma yayınlamışlardır. İki kontrol grubu ve üç deney grubu olarak sınıflandırdıkları anterior sürekli diş mine yüzey örneklerinden, grup I pozitif kontrol grubudur ve herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Negatif kontrol grubu olan ikinci gruba %37'lik fosforik asit 30 sn süre ile uygulanmıştır. Grup III'e %35 hidrojen peroksit, grup IV'e %37,5 hidrojen peroksit LED ile aktive edilerek, grup V'e %45 hidrojen peroksit LASER sistem ile aktive

edilerek uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda beyazlatma öncesi ve sonrası fosfor seviyelerinde önemli bir fark görülmemiş ancak LASER ve LED ışığı ile aktive edilen beyazlatma sonrasında kalsiyum seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. SEM gözlemleri sonucunda ise, en yüksek yüzey değişikliği gözlenen grup kimyasal olarak aktifleştirilmiş beyazlatma prosedürü uygulanan grup III olmuştur.

#### Pulpa Dokusuna Etkileri:

Dentin pulpa kompleksinin beyazlatma ajanlarından etkilene riski hidrojen peroksit ve monomerlerinin mine ve dentin dokusundan geçebilirliğine bağlıdır. Ajan içindeki hidrojen peroksit konsantrasyonu ve ajanın uygulama süresi arttıkça difüzyonu da artmaktadır. Hidrojen peroksit kaynaklı serbest radikaller canlı pulpa hücrelerinde oksidatif stres oluşturur. Bu stresin oluşturabileceği pulpal hasardan korunmak için pulpa hücrelerinden de peroksidaz ve katalaz gibi endojenoz antioksidanlar salgınır. Hidrojen peroksitin pulpa üzerine sitotoksik etkisi kanıtlanmış olsa da, canlı pulpa hücrelerinin bu etkiyi durdurma ve odontoblastik farklılaşmayı başlatmada yeterli olduğu bildirilmiştir (14).  
Restoratif Materyaller Üzerine Etkileri:

Diş beyazlatmanın restoratif materyaller üzerindeki olumsuz etkileri doğrudan sağlık riskleri olarak görülmesi de sonuçları restorasyonun kalitesi ve uzun ömürlülüğü açısından önemlidir. Çok sayıda çalışmada diş beyazlatma tedavilerinin restorasyon yüzey pürüzlülüğünde artma, çatlak gelişimi, marjinal bozulma, metalik iyonların salgınımı ve diş-restorasyon bağlanma dayanımında azalma gibi restoratif materyallerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinde olumsuz etkilere yol açtığı bildirilmiştir (23). Beyazlatma tedavisi sonrası kompozitin bağlanma dayanımındaki azalmanın nedeni hidrojen peroksitin artık oksijen ve peroksit ürünlerinin asitlenmiş mine ve dentin yüzeyinde rezin tag oluşumunu engellemesi olarak açıklanmaktadır. Kompozit restorasyonların uygulanması için beyazlatma tedavisi sonrası en az bir hafta beklenmesi önerilmektedir (3). Pathak ve arkadaşları (25), farklı beyazlatma ajanları uyguladıkları mine yüzeylerinin sodyum askorbat hidrojel uygulaması ardından kompozit ile makaslama bağlanma dayanımlarını karşılaştırmışlardır. Farklı konsantrasyonlarda ve aktivasyon sistemleriyle uyguladıkları beyazlatma ajanlarının ardından premolar dişlerden elden edilen mine yüzey örneklerine antioksidan sodyum askorbat hidrojel uygulanmıştır. Bu uygulama ile beyazlatma ajanlarından salınan artık serbest radikallerin neden olduğu bağlanma dayanımı azaltıcı etkinin önüne geçilebileceği öngörülmüştür. Sonuç olarak bu antioksidan hidrojel kullanımının kompozit makaslama bağlanma dayanımını arttırdığı bildirilmiştir. Aseton bazlı ve etanol bazlı iki farklı bonding ajanının da karşılaştırıldığı bu çalışmada solvent olarak aseton içeren gruba ait örneklerde makaslama bağlanma dayanımı daha yüksek bulunmuştur.

#### Çocuk Diş Hekimliği ve Diş Beyazlatma Tedavileri

2019 yılında Amerikan Çocuk Diş Hekimleri Birliği (American Association of Pediatric Dentistry-AAPD) çocuk ve ergen hastalarda estetik kaygılarla beraber diş beyazlatma tedavilerine yönelik talebin artması sonucu; süt ve sürekli dişlerde vital-devital diş beyazlatma endikasyonları, etkinliği ve güvenliğine ilişkin bir rehber yayınlamıştır. AAPD ergenlik döneminde sürekli

dişlenmede ebeveyni onaylı ve diş hekimi kontrollü vital ve devital diş beyazlatma tedavilerinin uygulanabilirliğini bu rehber ile tanımlamıştır. Hidroksil grubundan serbest radikal salınımının olası yan etkilerini önlemek için beyazlatma ajanı içeriğindeki hidrojen peroksit/karbamid peroksit konsantrasyonunun olabildiğince düşük seçilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Karışık dişlenme döneminde süt ve sürekli dişler arasında mine kalınlıklarının farklı olması nedeniyle tüm ark beyazlatma önerilmemektedir. Süt anterior dişlerin beyazlatılma tedavisi sırasında, intramedullar enflamasyon ile sürekli diş germinde meydana gelebilecek gelişimsel bozukluklar nedeniyle daha dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (26).

Aynı yıl Avrupa Pediatrik Diş Hekimleri Akademisi (European Academy of Paediatric Dentistry-EAPD) 24 farklı ülkeden 110 diş hekiminin katıldığı, hekimlerin çocuklarda diş beyazlatma tedavilerine yaklaşımlarıyla ilişkili toplam 13 soruluk bir anketin sonuçlarını içeren rapor yayınlamışlardır. Katılımcıların %68 (n=74)'i çocuklarda beyazlatma tedavileri uygulamadıklarını bildirmişlerdir. Bu hekimlerin bir kısmı opasiteler dahil mevcut lekelenmelerin tedavisinde invaziv yöntemler kullandığını belirtirken, diğer katılımcılar % 0,1'den fazla hidrojen peroksit salınan ajanların olası yan etkilerinden tereddütleri nedeniyle 18 yaş altı çocuklarda beyazlatma tedavilerini uygulamadıklarını belirtmişlerdir. Ancak günümüzde okul öncesi çağ dahil olmak üzere çocuklarda estetik kaygı oldukça artmıştır. Ayrıca ailelerin çocuğun yaşayacağı özgüven eksikliği, gülümsememe veya sosyal yaşantılarında karşılaşılabilecekleri olası problemlere önlem almak amacıyla klinik olarak beyazlatma endikasyonu olan çocuklarda, bu tedaviye olan talebin artmasına neden olmuştur. Yayımlanan anket sonuçlarında beyazlatma tedavileri uygulayan hekimlerde ise en büyük etkenin çocuğun sosyal yaşantısı ve ebeveynlerin talepleri olduğunu bildirmişlerdir. Hekimler düşük konsantrasyonda (%10) karbamid peroksit içeren preparatlar tercih ettiklerini, süt dişlerine işlem uygulamadıklarını ve genelde 2 hafta süre ile hekim kontrollü ev tipi beyazlatma sistemlerini tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, bu çalışma ile Avrupa'da çocukların diş anomalilerinin tedavisinde hekimlerin uyguladıkları tedaviler arasında büyük farklılıklar olduğu görülmüştür. Beyazlatma tedavilerinin tercih edilmemesinde, olası yan etkiler ve kişisel inançların etkili olduğu belirtilmiştir (27).

2021 yılında ise Griffiths ve Parekh, vital diş beyazlatma tedavilerine ilişkin EAPD'de bir yönerge yayınlamışlardır. Diş beyazlatma tedavilerine ilişkin 115 makalenin değerlendirildiği bu raporda yalnızca 3 makale çocuklarda diş beyazlatma tedavilerine ilişkin sonuçlar içermekte ancak bunlar da hasta memnuniyetine ait parametreleri değerlendirmemektedir. Bu raporda yazarlar, diş beyazlatma tedavilerinin endikasyonları, kısa ve uzun dönem klinik etkileri ile çocuklarda kullanımına ilişkin kanıt derecesi yüksek yeterli sayıda çalışma bulunmamasına karşın, AAPD'nin 2019 yılında yayınladığı rapor dahilinde de, çocuklarda hekim gözetiminde ve ofis ortamında beyazlatma tedavilerinin uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Çocukların beyazlatıcı ajan içerikli kozmetik ürünleri bilinçsizce kullanım riskleri göz önüne alınarak bu tedavilerin hekimlerce yapılması gerekliliğini vurgulamışlardır (28).

Greenwall-Cohen ve arkadaşları (29) İngiltere Genel Diş Hekimliği Kurulunda (Genereal Dental Council-GDC) hidrojen peroksit içeren ürünler ile ilgili kararın '% 0,1 ile % 6 arasında hidrojen peroksit içeren veya salınımı olan ürünler, var olan hastalığı tedavi etme veya önleme amaçlı olduğu durumlar dışında, 18 yaşın altındaki kişilerde kullanılamaz' şeklinde düzenlenmesi ardından 18 yaş altı çocuklarda diş beyazlatma tedavilerine ilişkin bir çalışma yayınlamışlardır. Bu raporda 18 yaş altı diş beyazlatma tedavisi endikasyonları; şiddetli ve orta dereceli renk değişiklikleri, mine defektleri (amelogenezis imperfekta, idiopatik opasiteler, hipomineralizasyonlar), beyaz lezyonlar, kahverengi-turuncu-sarı renklenmeler, koronal defektler, molar insizör hipomineralizasyonu, dental bulguları olan bazı herediter ve sistemik hastalıklar ile travmatik dişler olarak belirtilmiştir. Bu hastalarda diş beyazlatma tedavilerinin gerekliliği ve aciliyetinin belirlenmesinde dikkat edilmesi gereken maddeler bildirilmiştir. Renklenmenin şiddeti, diş üzerinde kapladığı alan, renk tonu ve çocuğu psikolojik olarak etkilemesine göre tedavi kararlarını vermişlerdir. Florozis, perikimati renklenmesi, beyaz lezyonlu dişler, azı kesici hipomineralizasyonu, amelogenezis imperfekta ve travma öyküsü olan santral dişe uyguladıkları beyazlatma tedavilerinde önemli değişiklikler yapmışlardır. %10'luk karbamid peroksit içeren ajanlar ile kontrollü ev tipi beyazlatma tedavileri yapılan çocuklarda 0,35 mm yumuşak akrilikten ajan için ek rezervuar boşlukları olmayan beyazlatma plaklarını kullanmışlardır. Bu plakları yalnızca tedavi uygulanacak dişe uygun olarak şekillendirilerek de izole tek diş renklenme tedavilerinde protokollerini tamamlamışlardır. Plak kullanımı ebeveyn kontrolünde minimum iki saat olarak belirlenmiş, maksimum beyazlatma etkisi için gece kullanımı önerilmiştir.

Bacaksız ve arkadaşları (30) yaşları 13 ile 18 arasında değişen çocuk hastalara uyguladıkları iki farklı ofis tipi vital beyazlatma sistemlerinin 12 ay takipli sonuçlarını değerlendirdikleri bir çalışma yayınlamışlardır. Birinci gruba %25 hidrojen peroksit salınımı olan UV ışık kaynağı ile 'Zoom 2 (Discus Dental, ABD)' uygulanırken, ikinci gruba %36 hidrojen peroksit salınımı olan LED ışık kaynağıyla 15'er dakikalık seanslarla toplam üç kez olacak şekilde 'Beaming White (Beaming White, ABD)' uygulanmıştır. İşlemden 48 saat, 1 ay, 6 ay ve 12 ay sonra renk değişiklikleri spektrometre ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, her iki grupta da diş renginin temel tonlarında beyazlama görülmüş ve renk tonu değişimlerine ilişkin anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak düşük konsantrasyonlu ajan/ultraviyole ışık sistemi (Zoom 2, Discus Dental, ABD) ile beyazlatma yapılan tedavi grubunda 6 aylık ve 12 aylık takip ölçümlerinde beyazlatma öncesi ilk renk tonu ile aralarında anlamlı bir fark bulunmamış; beyazlatma etkisinin yalnızca 48 saat ve 1 ay sonra yapılan ölçümlerde anlamlı bir fark yarattığı bildirilmiştir. Her iki grupta da tedavi sonrası şiddetli diş hassasiyeti şikayeti bildirilmemiştir.

Rogers ve arkadaşları (31), 13 yaşında hipomature tip amelogenezis imperfekta tanılı kız hastanın tedavi sürecine ait bir olgu raporu yayınlamışlardır. 11,12 ve 13 numaralı dişlere %6,6 konsantrasyonda hidroklorik asit ile mikroabrazyon tedavisi uyguladıkları hastanın ertesi gün ilgili dişlerde turuncu renklenme şikayeti ile kliniğe

başvurduğunu bildirmişlerdir. Mikroabrazyon sonrası hemen domatesli pizza yenmiş olması bu ekstrensek renklenmeye neden olmuş ve yazarlar bu olguda ev tipi vital beyazlatma tedavisi uygulama kararı almışlardır. %16 konsantrasyonda karbamid peroksit içeren ajan 1 hafta beyazlatma plağı ile gece boyunca hastaya kullanılmıştır. İkinci hafta hazırlanan farklı bir plakla 21, 22 ve 23 numaralı dişler de beyazlatma tedavisine dahil edilmiştir. Tedavi sonrası oluşan ekstrensek renklenmeye ait bulgular kaybolmuş ancak hastaya daha iyi estetik görünüm kazandırılmak amacıyla kompozit restorasyonlar uygulanmıştır.

Triphati ve arkadaşları (32) 21 numaralı dişte rejeneratif endodontik tedavi prosedürü sonrası oluşan renklenme ve tedavisi ile ilgili bir olgu raporu yayınlamışlardır. Yazarlar pıhtı üzerine beyaz MTA olarak ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa, OK, ABD) uyguladıklarını ve 9 ay sonraki kontrollerde ilgili dişte gri renkte lekelenme meydana geldiğini bildirmişlerdir. Periapikal iyileşmenin devam ettiği 21 numaralı dişin renklenme tedavisi için devital beyazlatma prosedürünü uygulamışlardır. Sodyum perborat serum fizyolojik ile pat haline getirilmiş giriş kavitesine uygulanmış ve 2 hafta sonra hasta kontrole çağırılmıştır. İstenen beyazlama elde edilene kadar işleme devam edilmiş ve restorasyon kompozit ile tamamlanmıştır.

Choi ve arkadaşları (12) 5 farklı grup altında ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa, OK, ABD) ve RetroMTA (BioMTA, Seul, Güney Kore)'ların dişte meydana getirdiği renklenmeleri kavitelelerin dentin bonding ajanları ile örtülmesiyle de birlikte değerlendirmişlerdir. 12 hafta sonunda ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa, OK, ABD) uygulanan gruptaki renklenme miktarının RetroMTA (BioMTA, Seul, Güney Kore) grubundan daha fazla olduğu bildirilmiştir. ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa, OK, ABD) uygulanmadan önce dentin tübüllerinin bonding ajanıyla örtüldüğü grup ile bonding ajan uygulanmayan grup karşılaştırıldığında ise bonding ajanı uygulanan grupta daha az renk değişikliği görülmüştür. Tüm gruplar arasında ise en az renk değişikliği RetroMTA (BioMTA, Seul, Güney Kore) uygulaması öncesi dentin bonding ajanı uygulanan grupta bildirilmiştir. 12 haftalık renk değişikliklerinden sonra 3 hafta devital beyazlatma tedavisi uygulanan örneklerin başlangıç renk değerleri ile tedavi sonrası değerler arasında en büyük fark bonding ajan uygulanmayan ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa, OK, ABD) grubunda gözlemlenmiştir.

Khedmat ve arkadaşları (33) ise 2021 yılında devital beyazlatma tedavisi öncesi renklenmeye sebep olan MTA bariyerinin beyazlatma tedavisi için uzaklaştırılıp uzaklaştırılmamasının diş beyazlamasına etkisini değerlendirdikleri bir çalışma yayınlamışlardır. Örneklerde 3mm kalınlığında OrthoMTA(BioMTA, Seul, Kore) mine sement sınırının 1mm altında olacak şekilde kaviteye yerleştirilmiş ve kompozit restorasyonları yapılmıştır. Örnekler 3 aylık ağız içi koşullarda kullanımı taklit edecek yaşlandırma prosedüründe 75 saat bekletilmiştir. Ardından I. Grupta 2 mm MTA kaldırılıp cam iyonomer siman kaide materyali olarak kullanılıp üzerine beyazlatıcı ajan uygulanmış, II. Grupta ise direk MTA üzerine yine aynı beyazlatıcı ajan olan %37 karbamid peroksit jel uygulanmıştır. Beyazlatma işlemi 6 gün ara ile 5 kez uygulanarak her işlem sonrası da renk

ölçümleri yapılmıştır. Renk değişikliklerinin karşılaştırması başlangıç, MTA uygulanması sonrası, MTA'nın parsiyel çıkarılması öncesi ve sonrası ile beyazlatma tedavileri sonrası olmak üzere 5 farklı aşamada yapılmıştır. Tüm değerlendirmeler sonucunda beyazlatma tedavisi öncesi MTA uzaklaştırılmasının renk değişikliğinde fark yaratmadığı ancak uygulanan beyazlatma sayısının MTA'nın uzaklaştırılması ile azaldığını belirtmişlerdir.

#### **Mikroabrazyon Yöntemi**

Mikroabrazyon, yüzeyel mine tabakasının bir miktar uzaklaştırılmasıdır; aşındırıcı ve asitbirleşim içermekte olup pomza ve su ile yapılan polisaj protokolüne benzer şekilde uygulanmaktadır. İşlemlerden önce etkilenen dişler mutlaka izole edilmelidir. Florozis, postortodontik demineralizasyon, enfeksiyon veya travmaya bağlı lokalize hipoplazili dişler ile renk değişikliğinin dış mine tabakasıyla sınırlı olduğu idiyopatik hipoplazili dişlerin tedavilerinde mikroabrazyon yöntemi tercih edilebilmektedir (34). Uygulama sayısı, minenin renklenme şiddetine göre değişmektedir. Klinik süreyi azaltmak için etkilenme şiddetine göre, ince konik elmas frez ile etkilenen alan aşındırılarak düzenlenebilmekte ancak bu işlem minede makro azalmalara neden olmaktadır. İşlem sonrası, mikroabrazyon uygulanmış diş yüzeyi diskler ile polisajlanmalıdır. Polisaj macunu veya florlu macunlar özellikle sodyum florid jel uygulaması, remineralizasyon süreci için mikroabrazyon sonrası sıkça önerilmektedir (35).

Sundfeld ve arkadaşları (36) florozisten şiddetli derecede etkilenmiş dişleri bulunan hastalarına uyguladıkları tedavi protokolüne ilişkin bir olgu raporu yayınlamışlardır. Tedaviye öncelikle elmas frez ile makroabrazyon yöntemi uygulayarak renklenmiş diş florotik tabakayı aşındırarak başlamışlardır. Ardından %6,6'lık hidroklorik asit içeren mikroabrazyon patı rubber-dam izolasyonu altında uygulanmıştır. Son olarak %10 karbamid peroksit içeren beyazlatma ajanı ile 42 gün boyunca günde 2 saat kullanımlı ev tipi beyazlatma protokolü uygulanmıştır. Sonuç olarak şiddetli dental florozisi olan hastalarda estetik iyileştirme sağlanmış, mikroabrazyon ve diş beyazlatma tedavileri bu hastalar için bir tedavi protokolü olarak tanımlanmıştır.

Costa ve arkadaşları (37) ise 15 yaşındaki hastalarının hipomineralize santral dişine uyguladıkları mikroabrazyon ardından diş beyazlatma tedavisi protokollerinin 3 yıllık takip sonuçlarını yayınlamışlardır. Mine yüzeyinde hipoplazik alanlara Opalustre (Ultradent, Utah, ABD) mikroabrazyon kitinin uygulanmasının hemen ardından %6 karbamid peroksit içeren beyazlatma ajanını hipoplazi dışında kalan alanlara uygulamış, 30 dakikalık seans süresince LED ve LAZER ışık sistemi ile aktive etmişlerdir. Seans sonunda %5 potasyum nitrat ve %2 sodyum florid içeren pat ile ilgili dişlerin cilası yapılmıştır. 3 yıllık kontrol sonuna tedavi edilen dişlerde renk değişikliğinde rekürrens gözlenmediği, hassasiyet şikayetinin olmadığı ve hasta memnuniyetinin sağlandığı bildirilmiştir.

#### **Rezin İnfiltrasyon Sistemi**

Mikro-invaziv teknoloji olarak da tanımlanan rezin infiltrasyon sistemi (Icon®, DMG, Hamburg, Almanya), sağlıklı diş yapısında madde kaybı olmadan ve aşındırma yapılmadan mineyi stabilize ederek doldurmak olarak

tanımlanmaktadır. Sabit ortodontik tedavi sonrası oluşan beyaz nokta lezyonları ve kavitesiz başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi için Almanya'da geliştirilen bu sistem; mine lezyonunun poroziteleri içerisine, düşük viskoziteli rezinin infiltrasyonudur. Ayrıca bu teknik, mikroabrazyonun yeterli olmadığı derin renklenme görülen olgularda kullanılabilir. Rezin infiltrasyon sistemi non-invaziv restoratif yaklaşıma bir alternatif olmaktadır. Rezin infiltrasyon sistemi üç aşamada uygulanmaktadır. Birinci basamakta, % 15' lik hidroklorik asit (HCl) jel 2 dakika süre ile kullanılmakta, yüzey 2. basamakta yer alan % 99 etanol içeren Icon-Dry ile kurularak son basamakta yer alan Icon-Infiltrant düşük viskoziteli trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA) içerikli rezin uygulanmaktadır (38).

Meng ve arkadaşları (39) florozis tedavisinde Opalustre (Ultradent, Utah, ABD) mikroabrazyon kitini, Opalescence (Ultradent, Utah, ABD) beyazlatma kitini ve ICON (Icon®, DMG, Hamburg, Almanya) rezin infiltrasyon sisteminin etkinliklerini renk değişikliği ve tedavi sonrası hassasiyet açısından değerlendirdikleri bir çalışma yayınlamışlardır. Tüm hastalarda tedaviler sonrası diş renginin 5 ton beyazladığı belirtilmiştir. Beyazlatma tedavisi sonrası tüm hastalarda ve ICON (Icon®, DMG, Hamburg, Almanya) rezin infiltrasyon sonrası ise yalnızca bir hastada hassasiyet şikayeti bulunduğunu bildirmişlerdir.

Daryakenari ve arkadaşları (40) ise kahverengi bant tarzında renklenme bulgusu olan dental florozis tedavisinde mikroabrazyon, beyazlatma ve ICON sistemlerini birlikte kullandıklarını bildirmişlerdir. Hastaya öncelikle Opalustre (Ultradent, Utah, ABD) kiti ile mikroabrazyon tedavisi uygulanmış, ardından aynı seans %38 hidrojen peroksit içeren Opalescence (Ultradent, Utah, ABD) kiti tüm mine yüzeyine uygulanarak beyazlatma tedavisi yapılmıştır. Beyazlatma tedavisi ardından oluşacak hassasiyeti önlemek amacıyla hastaya %2 sodyum florid uygulanmıştır. Hastada beyazlatma etkinliğini arttırmak amacıyla %20 karbamid peroksit içeren ajanlar ile ev tipi beyazlatma tedavisine devam edilmiştir. Bu tedavi 4 tüp beyazlatıcı ajan bitene kadar devam etmiştir. Hasta kontrole geldiğinde ise sonuçlardan memnun olduğunu ancak dişlerini fırçaladıktan hemen sonra oluşan ve bir saat içinde kaybolan beyaz nokta lezyonlarından şikayetçi olduğunu bildirmiştir. Bu şikayet üzerine beyaz nokta lezyonlarının tedavisi için ICON (Icon®, DMG, Hamburg, Almanya) rezin infiltrasyon tekniği uygulanmıştır. Sonuç olarak da hasta memnuniyetinin sağlandığını bildirmişlerdir.

#### **SONUÇ**

Günümüzde anaokulundan itibaren çocuklarda ve gençlerde dış görünüşleri ile ilgili estetik kaygılar artmıştır. Bu artış ebeveynleri de bir çözüm arayışına sokmuştur. Diş beyazlatma tedavileri serbest radikal salınımı ve beraberinde oluşturacağı toksik etki nedeniyle erişkinlerde uygulanırken büyük özen gösterilmesine, çocuklarda kullanımında ise hekimlerin tereddütlü yaklaşmasına sebep olmuştur. Ancak artan materyal çeşitliliği ve günümüzde dental tedaviler esnasında ideal izolasyonun sağlanabilirliğinin artması, endikasyonu olan çocuklarda da beyazlatma ajanlarının kullanımını gündeme getirmektedir. Şiddetli diş renklenmesi olan, hekim muayenesi sonrası uygulanabilirliği olduğu



düşünülen hastalarda beyazlatma tedavilerini ertelemek, aileleri ve çocukları içeriği bilinmeyen kozmetik ürünlere istemeden de olsa yönlendirebilecek ve istenmeyen durumların yaşanmasına neden olabilecektir. Bilinçsizce kullanılacak ürünlerin olası yan etkileri ve renklenme probleminin çocuğun psikolojisinde yaratacağı etki göz önüne alındığında; diş beyazlatma tedavileri çocuk hastalar için diş hekimleri gözetiminde uygulanabilirliği artabilecek tedavi gruplarıdır.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: M.Y.K., Y.G.; Tasarım M.Y.K., Y.G.; Literatür Taraması: Y.G.; Makale Yazımı: M.Y.K.; Eleştirel İnceleme: Y.G.

#### KAYNAKLAR

- Goldstein RE, Ronald E. Goldstein's: Esthetics in Dentistry. In: Ronald E, editor. Goldstein's: Esthetics in Dentistry. Third Edit. John Wiley & Sons Inc; 2018. p. 325-52.
- Watts A, Addy M. Tooth discolouration and staining: a review of the literature. *Br Dent J.* 2001;190(6): 309-16.
- Heymann HO, Ritter A V. Additional conservative esthetic procedures. In: In Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry. Elsevier; 2018. p. 264-305.
- Manuel S, Abhishek P, Kundabala M. Etiology of tooth discoloration- a review. *Nig Dent J.* 2010; 18(22): 56-63.
- Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent.* 2020;103.
- Suleiman M. An overview of tooth discoloration: extrinsic, intrinsic and internalized stains. *Dent Update.* 2005; 32(8): 463-71.
- Aschheim KW. Bleaching and related agents. In: Esthetic Dentistry: A Clinical Approach to Techniques and Materials, Third Edition. 2014. p. 252-80.
- Çelik Ç. Diş renklemelerinin tedavisi. *Turkiye Klin J Restor Dent-Special Top.* 2017; 3(2).
- Ghanim A, Silva MJ, Elfrink MEC, Lygidakis NA, Mariño RJ, Weerheijm KL, et al. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2017; 18(4): 225-42.
- Meraji N, Bolhari B, Rezazadeh Sefideh M, Soheil N. Prevention of tooth discoloration due to calcium-silicate cements: a review. *Dent Hypotheses.* 2017; 8: 57-60.
- Mozynska J, Metlerski M, Lipski M, Nowicka A. Tooth discoloration induced by different calcium silicate-based cements: a systematic review of in vitro studies. *J Endod.* 2017; 43(10): 1593-601.
- Choi YL, Jang YE, Kim BS, Kim JW, Kim Y. Pre-application of dentin bonding agent prevents discoloration caused by mineral trioxide aggregate. *BMC Oral Health.* 2020; 20(1): 163.
- Alqahtani MQ. Tooth-bleaching procedures and their controversial effects : a literature review. *Saudi Dent J.* 2014; 26(2): 33-46.
- Ozduman ZC, Celik C. Diş renklemeleri ve beyazlatma tedavileri: tooth discolorations and bleaching. *Yeditepe Dent J.* 2017; (26): 37-44.
- Kim BI, Jeong SH, Jang SO, Kim KN, Kwon HK, Park YD. Tooth whitening effect of toothpastes containing nano-hydroxyapatite. *Key Eng Mater.* 2006; 309-311: 541-4.
- Carey CM. Tooth Whitening: What we now know. *J Evid Based Dent Pract.* 2014; 14: 70-6.
- de Freitas MR, de Carvalho MM, Liporoni PCS, Fort ACB, Moura RM, Zanatta RF. Effectiveness and adverse effects of over-the-counter whitening products on dental tissues. *Front Dent Med.* 2021; 2: 1-9.
- Naidu AS, Bennani V, Brunton P. Over-the-counter tooth whitening agents: a review of literature. *Braz Dent J.* 2020; 31(3): 221-35.
- Bryan RAE, Welbury RR. Treatment of aesthetic problems in paediatric dentistry. *Dent Update.* 2003; 30(6): 307-13.
- Zimmerli B, Jeger F, Lussi A. Bleaching of nonvital teeth: a clinically relevant literature review. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2010; 120(4): 306-20.
- Pintado-Palomino K, Peitl Filho O, Zanotto ED, Tirapelli C. A clinical , randomized , controlled study on the use of desensitizing agents during tooth bleaching. *J Dent.* 2015; 43: 1099-105.
- Bordea IR, Candrea S, Alexescu GT, Bran S, Baciut M, Baciut G, et al. Nano-hydroxyapatite use in dentistry: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2020; 52(2): 319-32.
- Li Y, Greenwall L. Safety issues of tooth whitening using peroxide-based materials. *Br Dent J.* 2013; 215(1): 29-34.
- Suresh S, Navit S, Khan SA, Sharma A, Jabeen S, Grover N, et al. Effect of diode laser office bleaching on mineral content and surface topography of enamel surface: an SEM study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2020; 13(5): 481-5.
- Pathak K, Kumar P, Choudhary A, Shekh TM, Gosai P, Patnana AK. Comparative analysis of shear bond strength of composites to the sodium ascorbate hydrogel-treated bleached enamel surfaces: An in vitro analysis. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2021; 14(6): 741-7.
- Policy on the use of dental bleaching for child and adolescent patients. *Pediatr Dent.* 2018; 40(6): 92-4.
- Monteiro J, Ashley PF, Parekh S. Vital bleaching for children with dental anomalies: EAPD members' survey. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2020; 21(5): 565-71.
- Griffiths F, Parekh S. Is it time to reconsider the use of vital teeth bleaching in children and adolescents in Europe? *Eur Arch Paediatr Dent.* 2021; 22(4): 759-63.
- Greenwall-Cohen J, Greenwall L, Haywood V, Harley K. Tooth whitening for the under-18-year-old patient. *Br Dent J.* 2018; 225(1): 19-26.
- Bacaksiz A, Tulunoglu O, Tulunoglu I. Efficacy and stability of two in-office bleaching agents in adolescents: 12 months follow-up. *J Clin Pediatr Dent.* 2016; 40(4): 269-73.
- Rogers HJ, Yesudian G, Rodd HD. Unusual extrinsic staining following microabrasion in a girl with amelogenesis imperfecta. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2016; 17(4): 271-5.
- Tripathi R, Cohen S, Khanduri N. Coronal tooth discoloration after the use of white mineral trioxide aggregate. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2020; 12: 409-14.

33. Khedmat S, Ahmadi E, Meraji N, Fallah ZF. Colorimetric comparison of internal bleaching with and without removing mineral trioxide aggregate (MTA) on induced coronal tooth discoloration by MTA. *Int J Dent*. 2021; 2021: 8319986.
34. Croll TP, Donly KJ. Tooth bleaching in children and teens. *J Esthet Restor Dent*. 2014; 26(3): 147-50.
35. Sundfeld RH, Sundfeld-Neto D, Machado LS, Franco LM, Cestari FT, Briso AL. Microabrasion in tooth enamel discoloration defects : three cases with long-term follow-ups. *J Appl Oral Sci*. 2014; 22(4): 347-54.
36. Sundfeld D, Pavani C, Pini N, Machado L. Enamel microabrasion and dental bleaching on teeth presenting severe-pitted enamel fluorosis : a case report. *Oper Dent*. 2019; 44(6): 566-73.
37. Costa JLSG, Nogueira BR, de Oliveira Junior OB, Pretel H. Association of microabrasion and tooth whitening with LED / laser system in the treatment of incisor hypomineralization : 3-year follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021; 33: 102197.
38. Munoz M, Arana-Gordillo L, Gomes G, Gomes O, Bombarda N, Reis A, et al. Alternative esthetic management of fluorosis and hypoplasia stains : blending effect obtained with resin infiltration techniques. *J Esthet Restor Dent*. 2013; 25(1): 32-9.
39. Meng Q, Zhang J, Meng J. Clinical study of opalescence whitening and ICON penetrating resin technology in bleaching for dental fluorosis. *J Oral Sci Res*. 2017; 33(9): 987-90.
40. Daryakenari G, Sanjari K, Ebrahimizadeh H. Minimally invasive management of dental fluorosis with a combination technique: a case report. *J Dent Sch*. 2019; 37(2): 73-6.

## Yeni Bir Veri Analiz Alanı: İnfodepidemiyoloji

Serdar ÖZDEMİR <sup>1</sup>

Sayın Editör,

Derginizin 2022 yılı, ilk sayısında yayınlanan, Erdem Sultanoğlu ve Ataoğlu tarafından hazırlanan “COVID-19 Pandemisi Döneminde Romatizmal Hastalıklara Halkın İlgisi: Google Trends Verilerinin Analizi” isimli yazıyı büyük bir ilgi ile okuduk (1). Yazarlara ve editör kuruluna bu bilgilendirici ve ilginç yazı için teşekkür ederiz. Bununla birlikte yazının tartışmasına katkıda bulunabilecek birkaç noktayı belirtmek isteriz. İnternet verilerinin izlenmesi ve analizi, halk sağlığı ve politikasını bilgilendirmeyi amaçlayan Web tabanlı kaynaklardan toplanan verileri kullanan *infodepidemiyoloji*nin araştırma alanına girer. Bu veriler gerçek zamanlı olma avantajına sahiptir, böylece veri toplamadan analiz ve tahmine kadar uzun gecikme süreleri sorununu çözer. Son on yılda, *infodepidemiyoloji* alanının sağlık konularını değerlendirmede, Google, Twitter, sosyal medya veya  $\geq 2$  Web tabanlı veri kaynaklarının kombinasyonlarının web tabanlı verileri almada oldukça değerli olduğu gösterilmiştir. İnternetteki bilginin dağılımını, sağlık amacıyla kullanma düşüncesi “infodepidemiyoloji” olarak adlandırılan yeni bir kavramı ortaya çıkarmıştır. Kavram ilk olarak 2002’de yanlış veri dağılımını incelemeyi ifade etmek için kullanılmıştır. Kavramı ilk olarak ortaya atan Eysenbach, 2006 yılındaki araştırmasında toplumun *Google Trends* üzerinde grip benzeri hastalık belirtileri için yaptıkları aramaların bir hafta sonraki grip salgıyla ilişkisini göstermiştir (2). Teknolojideki hızlı ilerleme ile yaşam standartlarının değişmesi yanı sıra elektronik ortamda büyük miktarda verinin birikmesine neden olmuştur. Büyük veriler, ekonomik, sosyal, siyasal ve sağlık alanında tahminde bulunma ve karar vermede büyük potansiyel oluşturur. Bu büyük verileri değerlendirmek için geleneksel yöntemlerle yetersiz kalmakta; sürekli olarak yeni yaklaşımlar ve yöntemler araştırmalara entegre olmaktadır. Çevrimiçi arama sorgularının analizi, akademik araştırmalarda ve büyük veri analitiği alanında dikkate değer bir popülerlik kazanmıştır. İnternet kullanımının sürekli artmasından dolayı, arama trafiği verilerinin, sosyal medya verilerinin ve diğer Web tabanlı kaynaklardan ve araçlardan gelen verilerin kullanımı, Web tabanlı davranış ve davranış değişikliklerinin daha iyi anlaşılmasını ve analizini kolaylaştırmaya yardımcı olabilir (3).

Büyük veri kullanılmadan keşfedilmesi zor veya hatta imkânsız olan konuları ve sorunları incelemek için Web tabanlı sorguları kullanması toplum genelinde sıklıkla başvurulan bir yöntemdir. Dijital ortamdaki verileri analiz etmesi ücretsiz olması nedeniyle toplum genelinde kullanılan Web tabanlı bir sorgulama aracıdır. Web tabanlı verileri kullanarak davranışı analiz etmek için en popüler araç *Google Trends*’dir. *Google Trends*, insan davranışındaki değişiklikleri tahmin etmede güvenilir bir araç olarak ümit vadederken, çevrimiçi arama trafiği verilerinin internet davranışının analizi için kullanılabilir bir araç olduğu öne sürülmüştür. Google verileri, aranan terimlerin dikkatli bir şekilde seçilmesine bağlı olarak, toplumun ilgisini doğru bir şekilde ölçebilir (4,5). *Google Trends*, herhangi bir ülke veya bölgede seçilen herhangi bir zaman aralığında (belirli bir yıl, birkaç yıl, 3 hafta, 4 ay, 30 gün, 7 gün, 4 saat) sonuçları raporlamaya olanak tanır. Arama sonuçları, bir sorgunun zamanı ve konumuyla orantılıdır. En çok arama hacmine sahip bölgelerin her zaman en üst sıralarda yer almasını önlemek ve göreceli popülerliği karşılaştırmak için her veri noktası, temsil ettiği bölgeye ve zaman aralığının toplam aramalarına bölünür. Ortaya çıkan sayılar daha sonra bir konunun tüm konulardaki tüm aramalara oranına göre 0 ila 100 aralığında ölçeklenir. Bir terim için aynı sayıda aramayı gösteren farklı bölgeler her zaman aynı toplam arama hacmine sahip olmayacaktır. Sağlık, büyük verinin yaygın olarak uygulandığı, bu alandaki yayınların sayısı yüksek bir artış gösterdiği alanlardan biridir. Araştırmacılar, sağlık ve tıpla ilgili konular için Web tabanlı arama sorgularını incelemeye önemli ölçüde odaklanmış ve bu alanda literatürün hızla gelişmesini sağlamıştır (2-5). *Google Trends*’den alınan verilerin, salgınların tespitinde ve toplumsal ilginin izlenmesinde değerli olduğu gösterilmiştir. Bu tür uygulamalar, çeşitli sağlık sorunları ve salgınların yönetiminde hükümet yetkilileri ve politika yapıcılar tarafından analiz edilerek değerlendirilebilir. Araştırmacıların infodepidemiyoloji alanında çalışma yapmaya cesaretlendirilmesi ve bu alanda literatürün gelişmesi sağlık planlanmasında ve sağlıkta kaynakların yönlendirilmesinde yararlı olacaktır.

1 SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Serdar ÖZDEMİR, e-mail: dr.serdar55@hotmail.com  
Geliş Tarihi / Received: 25.12.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 23.03.2023

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: S.Ö.; Tasarım: S.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: S.Ö.; Analiz ve/veya Yorum: S.Ö.; Literatür Taraması: S.Ö.; Makale Yazımı: S.Ö.; Eleştirel İnceleme: S.Ö.

#### KAYNAKLAR

1. Erdem Sultanoğlu T, Ataoğlu S. COVID-19 Pandemisi döneminde romatizmal hastalıklara halkın ilgisi: google trends verilerinin analizi. Sağlık Bil Değer. 2022; 12(1): 147-51.
2. Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance: Framework for an emerging set of public health informatics methods to analyze search, communication and publication behavior on the internet. Journal of Medical Internet Research. 2009; 11(1): e11. <https://doi.org/10.2196/jmir.1157>.
3. Mavragani A, Ochoa G, Tsagarakis KP. Assessing the methods, tools, and statistical approaches in google trends research: Systematic review. J Med Internet Res. 2018; 20(11): e270. <https://doi.org/10.2196/jmir.9366>.
4. Eroglu SE, Aksel G, Altunok I, Ozdemir S, Algın A, Akça HŞ, et al. Can Google® trends predict emergency department admissions in pandemic periods? Medicine Science. 2021; 10(1): 111-7. <https://doi.org/10.5455/medscience.2020.08.162>
5. Bağcı N, Peker I. Interest in dentistry in early months of the COVID-19 global pandemic: A Google Trends approach. Health Info Libr J. 2022; 39(3): 284-92. <https://doi.org/10.1111/hir.12421>.

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER DERGİSİ YAZIM KURALLARI

## 1. GENEL BİLGİLER

Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeleri belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle gönderilecek yazılar Uluslararası Medikal Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Birliği (WAME) ve Yayın Etik Kuralları (COPE) kriterlerine uygun olarak hazırlanmalıdır.

Değerlendirme sisteminin başlangıcında tüm yazarlar için yazarlar tarafından imzalanmış dergi Telif Hakkı Devir Formunun sisteme yüklenmesi istenir.

Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı standartlar şu şekilde olmalıdır:

- Yayınlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
- Makale gönderiminde, makale yazarları için "Open Researcher and Contributor Identifier-ORCID ID" alanı zorunludur.
- Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorunda olmalıdır. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.
- Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, belirtilmesi koşuluyla değerlendirmeye alınır.
- Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya <http://www.tdk.org.tr> adresi ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.
- Örneklem genişliğinin nasıl belirlendiği, örneklemenin nasıl yapıldığı ve veri analizinde hangi biyoistatistiksel yöntem ve prensiplerin kullanıldığı "GEREÇ VE YÖNTEMLER" bölümünün sonunda "İstatistiksel Analiz" alt başlığı altında verilmelidir.

Tüm yazarlar benzerlik veya intihal açısından titizlikle kontrol edilir.

Dergi Yazım kurallarına uygun olmayan çalışmalar "Hakem Değerlendirme Sürecine" alınmamaktadır.

## Dergi Aşırma Politikası (İntihal İlkesi)

İntihal, başkalarının yayınlanmış ve yayınlanmamış fikirlerinin veya kelimelerinin (veya diğer fikri mülkiyet haklarının) atfı veya izin olmadan kullanılması ve mevcut bir kaynaktan elde edilmek yerine yeni ve orijinal olarak sunulmasıdır. Kendinden aşırma, bir yazarın aynı konuyla ilgili önceki yazılarının bazı bölümlerini, yayınlarında başka bir yerde, özellikle alıntı olarak belirtmeden kullanması anlamına gelir (<https://wame.org/recommendations-on-publication-ethics-policies-for-medical-journals>).

Sağlık Bilimlerinde Değer dergisinde, 2019 yılından itibaren editör değerlendirmesinde intihal ve/veya kendinden aşırma tespit edilen yayınlar değerlendirmeye alınmayacaktır. **Dosya yükleme sürecinde yazarların uygun bir intihal programı (iThenticate, Turnitin vb.) kullanarak elde ettikleri benzerlik raporunu diğer dosyalarla birlikte sisteme yüklemeleri gerekmektedir.**

**Ekim 2019'dan itibaren benzerlik oranı %25'ten fazla olan makaleler intihal olarak kabul edilerek reddedilecektir.**

## 2. BİLİMSEL SORUMLULUK

Gönderilen makalede tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.

Dergi ile iletişim görevini yapan yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

## 3. ETİK SORUMLULUK

"İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk ilkesi aranmalıdır. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editör sunum sayfasında belirtmelidirler.

Makalede "Etik Kurul Onayı" alınması gerekli ise; yazarlar etik kurul izni-onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde tarih ve numarasıyla beyan etmelidir.

Makalede, Araştırma ve Yayın Etiğine uyulduğuna dair ifadeye yer verilmelidir.

## 4. YAYIN/Telif HAKKI

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

Her makale için yazarlar, "Telif Hakkı Devir Formu"nu doldurup, makale ile birlikte dergiye göndermelidirler.

## 5. YAZI ÇEŞİTLERİ

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Dergilere yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri aşağıdaki kategorilerde olmalı ve belirtilen yapılarla hazırlanmalıdır.

Dergi Yazım kurallarına uygun olmayan çalışmalar "Hakem Değerlendirme Sürecine" alınmamaktadır.

**a) Orijinal Araştırma:** Prospektif, retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalardır.

**Yapısı:**

- Türkçe ve İngilizce ana başlıklar ve kısa başlıklar olmalıdır (kelimelerin ilk harfleri büyük olmalı).
- ÖZ (\*Türkçe ve İngilizce olmalı,
  - \*Yapılandırılmış formda olmalı "Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results), Sonuç (Conclusion)",
  - \*Ana ÖZ en az 200 ve en fazla 250 kelime olmalı)
- GİRİŞ
- GEREÇ VE YÖNTEMLER
- BULGULAR
- TARTIŞMA
- SONUÇ
- TEŞEKKÜR
- KAYNAKLAR

**b) Derleme:** Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanmalıdır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedeni olmalıdır.

**Yapısı:**

- ÖZ (En az 150 ve en fazla 200 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- KAYNAKLAR (Kaynak sayısı 40 ile sınırlıdır.)

**c) Olgu Sunumu:** Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

**Yapısı:**

- ÖZ (En az 100 ve en fazla 150 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- GİRİŞ
- OLGU SUNUMU
- TARTIŞMA
- KAYNAKLAR

**d) Editöryel Yorum/Tartışma:** Yayınlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. İlgili makalenin sonunda yayımlanmalıdır.

**e) Editöre Mektup:** Son bir yıl içinde dergide yayınlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimeden oluşan yazılardır.

**Yapısı:**

- Başlık ve öz bölümleri yoktur.
- Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.
- Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

**f) Bilimsel Mektup:** Genel tıbbi konularda okuyucuyu bilgilendiren, basılmış bilimsel makalelere de atıfta bulunarak o konuyu tartışan makalelerdir.

**Yapısı:**

- ÖZ (En az 100 ve en fazla 150 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- KAYNAKLAR

**g) Cerrahi Teknik:** Operatif tekniklerinin ayrıntılı işlendiği makalelerdir.

**Yapısı:**

- ÖZ (En az 100 ve en fazla 150 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- Cerrahi Teknik
- KAYNAKLAR

**h) Ayırıcı Tanı:** Güncel değeri olan olgu sunumlarıdır. Benzer hastalıklarla ilgili yorumu içermektedir.

**Yapısı:**

- ÖZ (En az 100 ve en fazla 150 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- KAYNAKLAR (3-5 arası)

**i) Orijinal Görüntüler:** Literatürde nadir gözlenen açıklamalı tıbbi resim ve fotoğraflardır.

**Yapısı:**

- Konu ile ilgili 300 kelimelik metin ve orijinal resimler
- KAYNAKLAR

**j) Tanınız Nedir?:** Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren hastalıklar hakkında soru-cevap şeklinde hazırlanmış yazılardır.

**Yapısı:**

- Konu ile ilgili başlıklar
- KAYNAKLAR (3-5 arası)

**k) Tıbbi Kitap Değerlendirmeleri:** Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

**l) Soru Cevaplar:** Tıbbi konularda bilimsel eğitici-öğreticiliği olan soru ve cevap şeklinde oluşturulan yazılardır.

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER DERGİSİ YAZIM KURALLARI

## 6. YAZIM KURALLARI

Dergiye yayımlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uygunluk aranmalıdır.

### YAZININ HAZIRLANMASI:

Dergi Yazım kurallarına **uygun olmayan** çalışmalar "**Hakem Değerlendirme Sürecine**" alınmamaktadır.

1. Yazılar Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalıdır.
2. Yazılar **1,5 aralıklı, 12 punto ve metni iki yana hizalanmış** olarak, "**Times New Roman**" karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır ve **sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine** yerleştirilmelidir. **Paragraf girintisi yapılmamalıdır.**
3. Editöre sunum sayfasında gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.
4. Kapak sayfası; yazının başlığını ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığını (Türkçe-İngilizce), yazarların çalışmaya katkı oranları beyanı, yazarların adlarını, akademik unvanlarını, ORCID® numaralarını, çalıştıkları kurum(ları), yazışmaların yapılacağı yazarın adını, açık adresini, telefon ve faks numaralarını ve e-posta adresini içermelidir.
5. Değerlendirmeye alınacak yazılar, "başlıklar, öz, ana metin, kaynaklar, tablo ve/veya şekilleri" içerecek şekilde tek bir dosyada sunulmalıdır.
6. Yazıda **çalışmanın başlığı ve kısa başlığı (Türkçe ve İngilizce) kelimelerin ilk harfleri büyük olacak şekilde koyu ve sola hizalanarak yazılmalıdır.** Türkçe başlık ve kısa başlık ÖZ bölümünden önce, İngilizce başlık ve kısa başlık ise ABSTRACT bölümünden önce gelmelidir.
7. Yazının türüne göre **diğer başlıklar (örn: ÖZ/ABSTRACT, GİRİŞ/INTRODUCTION, GEREÇ VE YÖNTEMLER/MATERIAL AND METHODS, TARTIŞMA/DISCUSSION, SONUÇ/CONCLUSION, KAYNAKLAR/REFERENCES)** ise **büyük harflerle, koyu ve sola hizalanarak yazılmalıdır.**
8. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.
9. Öz bölümü yazı çeşidine göre Türkçe ve İngilizce olarak oluşturulmalıdır.
10. **Türkçe yazılarda (ABSTRACT bölümü dışında) ondalık rakam ayrıacı olarak virgöl kullanılmalı, İngilizce yazılarda (Türkçe ÖZ bölümü dışında) ise ondalık rakam ayrıacı olarak nokta kullanılmalıdır.**

### ANAHTAR KELİMELEER:

Yayımlanmış bir makaleye, araştırmacıların ulaşabilmesini sağlayan en önemli unsurlardan biri anahtar kelimelerdir. Anahtar kelimenin makale konusuna uygun, yeterli sayıda, standartlaşmış bir terminoloji ile belirtilmesi, makalenin atfı almasında ve bilime katkısının oluşmasında büyük önem taşımaktadır.

1. En az 2 adet olacak şekilde, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
2. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgöl (;) ile ayrılmalıdır.
3. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir. Anahtar kelime seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya ait uygun kelime girilerek anahtar kelimelere ulaşılabilir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).
4. Türkçe anahtar kelimeler "TR Dizin Anahtar Terimler Listesi" ve "Türkiye Bilim Terimleri (TBT)"ne uygun olarak verilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).

### Medical Subject Headings (MeSH) Nedir?

Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar kelimelerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

### Türkiye Bilim Terimleri (TBT) Nedir?

Uluslararası başlıca tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 192.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar kelimelerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

### Anahtar Kelimeler Neden MeSH ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

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

### KISALTMALAR:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers) kaynağına başvurulabilir.

### ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER:

1. Şekil, resim, tablo ve grafikler kaynaklar bölümünden sonra verilmelidir.
2. Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır. Net baskı elde edilebilmesi için şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .tif, .png, .jpg veya .gif dosyası olarak (piksel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte taranarak) dergiye ayrıca iletilmelidir.
3. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
4. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

5. Tablo başlıkları tablo üstünde, şekil ve grafik başlıkları şekil ve grafiğin altında, ilk harf dışında tüm kelimeler küçük harflerle yazılmalıdır (Tablo 1. ve Şekil 1.).

### TEŞEKKÜR:

Makalelerde, eğer çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editörel (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda belirtilmelidir.

### KAYNAKLAR:

Dergilerin atfı sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Düzgün bir kaynak yazımında, makaleye ulaşılabilirliği sağlayacak bilgiler tam ve doğru olarak yer almalıdır. Her derginin, kaynak yazım kuralları için uluslararası düzeyde bir standart oluşturarak, makalelerinde bu standartları uygulaması, bu açıdan önemlidir.

Kaynakların metin içindeki gösteriminde Vancouver stili kullanılmalıdır. Metin içinde kaynaklar kullanım sırasına göre numaralandırılarak cümle sonunda parantez içinde verilmelidir.

### Örnek:

- o ...olduğu gösterilmiştir (1,2,7-9).
- o Smith ve arkadaşları (4)...
- o Smith ve ark. (4)...
- o Smith ve arkadaşlarının (4)...
- o Khalifa ve Elmessiry'nin (5) çalışmasında...

Kaynaklar dizini, metin içinde kaynakların verildiği sıraya göre oluşturulmalıdır.

Yazıda kullanılan referansların kolay yönetimi için EndNote® ya da benzeri bir program kullanılabilir. Ancak yazı dergiye gönderilmeden önce kaynak listesi düz metin haline getirilmiş olmalıdır.

### Genel geçerliliği olan bir kaynak yazımında:

Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" (Türkçe makaleler için "ve ark.") eklenmelidir.

Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilmemelidir.

DOI tek kabul edilebilir on-line referans olmalıdır.

### Kaynak bir Dergi ise;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i(nokta). (boşluk) Makale ismi (ilk harf dışında tüm kelimeler küçük harflerle)(nokta). (boşluk) Dergi ismi(nokta). (boşluk) Yıl (noktalı virgöl); (boşluk) Cilt(Sayı)(iki nokta üst üste): (boşluk) başlangıç ve bitiş sayfaları (arada tire olacak şekilde verilmeli, bitiş sayfasının binler, yüzler ve/veya onlar basamağı başlangıç sayfasınıniki ile aynı ise, yalnızca birler ve/veya onlar basamağı belirtilir) (nokta).

### a) Basılı dergi veya internet ortamında bulunan e-dergilerdeki makaleler için;

#### Örnek:

- o Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002; 935(1-2): 40-6.

### b) Yazarı mevcut olmayan makaleler için;

#### Örnek:

- o 21st century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002; 325(7357): 184.

### Kaynak bir Kitap ise;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i(nokta). (boşluk) Kitap ismi(nokta). (boşluk) Kaçınca baskı olduğu (ilk baskı değilse) (nokta). (boşluk) Şehir(iki nokta üst üste): (boşluk) Yayınevi(noktalı virgöl); (boşluk) Yıl(nokta).

### Örnek:

- o Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

### a) Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

#### Örnek:

- o Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. Management of pain and anxiety in the dental office. Philadelphia: WB Saunders; 2002.

**Not:** Türkçe kaynaklarda "editors", "editörler" olarak ifade edilmelidir.

### b) Kitabın bir bölümü için;

#### Örnek:

- o Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

**Not:** "in" ifadesi sadece İngilizce kitaplar için kullanılır. Türkçe kaynaklarda "p" ve "editor(s)" sırasıyla "s" ve "editör(ler)" olarak ifade edilmelidir.

### Kaynak bir Ansiklopedi veya Sözlük ise;

Ansiklopedi veya sözlük ismi(nokta). (boşluk) Kaçınca baskı olduğu(nokta). (boşluk) Şehir(iki nokta üst üste): (boşluk) Basımevi(noktalı virgöl); (boşluk) Yıl(nokta). (boşluk) Bölüm(noktalı virgöl); (boşluk) başlangıç ve bitiş sayfaları (arada tire olacak şekilde verilmeli, bitiş sayfasının binler, yüzler ve/veya onlar basamağı başlangıç sayfasınıniki ile aynı ise, yalnızca birler ve/veya onlar basamağı belirtilir) (nokta).

## SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER DERGİSİ YAZIM KURALLARI

### Örnek:

- Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

**Not:** Türkçe kaynaklarda "ed" ve "p" sırasıyla "baskı" ve "s" olarak ifade edilmelidir.

### Kaynak bir Tez ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi(nokta). (boşluk) Tez ismi (boşluk) [tez türü](nokta). (boşluk) Şehir(iki nokta üst üste): (boşluk) Üniversite veya Kurum ismi(noktalı virgül); (boşluk) Yıl(nokta).

### Örnek:

- Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [PhD dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

### Kaynak Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi ise;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i(nokta). (boşluk) Bildiri ismi(nokta). (boşluk) Editörün(lerin) soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i (virgül), (boşluk) editör(ler)(nokta). (boşluk) Konferans/Kongre/Sempozyum ismi(noktalı virgül); (boşluk) Yıl(noktalı virgül); (boşluk) Şehir(nokta). (boşluk) Yayın yeri(iki nokta üst üste): (boşluk) Yayınevi(noktalı virgül); (boşluk) Yıl(nokta). (boşluk) başlangıç ve bitiş sayfaları (arada tire olacak şekilde verilmeli, bitiş sayfasının binler, yüzler ve/veya onlar basamağı başlangıç sayfasınıniki ile aynı ise, yalnızca birler ve/veya onlar basamağı belirtilir) (nokta).

*a) Bir kitapta yayınlanmış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;*

### Örnek:

- Khalifa ME, Elmessiry HM, ElBahnasy KM, Ramadan HMM. Medical image registration using mutual information similarity measure. In: Lim CT, Goh JCH, editors. Icbme2008: Proceedings of the 13th International Conference on Biomedical Engineering; 2008 Dec 3-6; Singapore. Dordrecht: Springer; 2009. p. 151-5.

**Not:** "In" ifadesi sadece İngilizce kitaplar için kullanılır. Türkçe kaynaklarda "p" ve "editor(s)" sırasıyla "s" ve "editör(ler)" olarak ifade edilmelidir.

*b) Bir kitapta yayınlanmamış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;*

### Örnek:

- Waterkeyn J, Matimati R, Muringanzia A. ZOD for all: scaling up the community health club model to meet the MDGs for sanitation in rural and urban areas: case studies from Zimbabwe and Uganda. International Water Association Development Congress; 2009 Nov 15-9; Mexico.

### Kaynak bir Web Sitesi ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi (varsa)(nokta). (boşluk) Web sitesinin ismi (boşluk) [Internet](nokta). (boşluk) Basım yeri(iki nokta üst üste): (boşluk) Yayınevi(noktalı virgül); (boşluk) İlk Yayın Tarihi(boşluk) [Son güncelleme tarihi(iki nokta üst üste): (boşluk) (noktalı virgül); (boşluk) Erişim tarihi(iki nokta üst üste): (boşluk)](nokta). (boşluk) Erişim adresi: (iki nokta üst üste): (boşluk) URL(nokta).

### Örnek:

- Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [Updated: 2002 May 16; Cited: 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

## 7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, "Telif Hakkı Devir Formu"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere 3 hakemin ismi ve güncel iletişim bilgilerini (açık posta adresleri, e-posta, telefon, faks) ayrı bir kapak sayfasında bildirmelilerdir. Editörler, hakemleri seçme hakkını korur.

- Yazılar, [dergipark.gov.tr](http://dergipark.gov.tr) den dergi sistemine yüklenerek yapılmalıdır.
- Part® Microsoft word ve EndNote ilgili firmaların tescilli markalarıdır.





