



Journal of
**BIOTECHNOLOGY
& STRATEGIC
HEALTH RESEARCH**
(BSHR)

Cilt / Vol: 4

Sayı / Issue: 3

Aralık / December: 2020

e-ISSN 2587-1641

jbiosad@gmail.com



**Değerli Bilim İnsanları,**

Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi (JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH), Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği'nin bilimsel yayın organı olup ülkemizde ve dünyamızdaki geleceği etkileyen kritik sağlık araştırmaları ile ilgili bilimsel yazıları yayınlamayı hedefleyen uluslararası endekslerde taranan hakemli bir bilimsel/akademik dergidir. Dünyanın 2020'ye yeni bir coronavirus salgını ile girmesinin ardından ülkemizde de Mart ayı itibari ile ilk olgular gözlenmiş ve nihayet salgından bölgemizin de tek en önemli gündemi haline gelmiştir. Dergimizde bu konuda çok güzel bir özel sayı yayınlandı. COVID-19 makale ve derlemeleri halen artarak gelmeye devam etmektedir. Bu arada COVID-19 aşılı da tartışılan konular arasına girmiş oldu. Bizde Aralık 2020 sayımızda ilginç derleme ve araştırma yazıları yanı sıra enine boyuna COVID-19 aşılına değerlendiren bir yazı yayınladık. Bu zorlu pandemi günlerinde yazı gönderen değerli yazar arkadaşlarımıza ve kıymetli zamanlarını ayıran hakemlerimize teşekkür eder, bilginin kullanılarak toplum sağlığına değer katması temennileri ile 2021 yılında herkese sağlık ve başarılar dileriz.

Selam ve saygı ile...

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ
Editor in Chief



Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

KÜNYE



DeneySEL, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği
JOURNAL of BIOTECHNOLOGY and STRATEGIC HEALTH RESEARCH
 Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı çıkar.
 Three issues annually: April, August, December

Yayın dili: Türkçe ve İngilizcedir
Publishing Language: Turkish and English

<http://dergipark.gov.tr/bshr>

Sahibi (Owner)

DeneySEL, Biyoteknoloji, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği Adına Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ
 Experimental, Biotechnology, Clinical and Strategic Health Research Association on behalf of Mustafa ALTINDIŞ MD

Baş Editör (Editor in Chief)

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi

Yayın Kurulu (Editorial Board)

Editör Yardımcıları (Associate Editors)

Doç. Dr. Selma ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet KÖROĞLU, Sakarya Üniversitesi

Doç. Dr. Solachuddin JA ICHWAN, DDS, PhD, Uluslararası İ ÜniVersite, Dış Hek. Malezya

Teknik Editörler (Manuscript Editors)

Dr. Öğr. Üyesi Halit FURUNCUOĞLU, Sakarya Üniversitesi

Arş. Gör. Tuğba AYHANCI, Sakarya Üniversitesi tugba.ayhanci@hotmail.com

Türkçe Dil Editörü (Turkish Language Editor)

Prof. Dr. Nazmi ZENGİN, Konya NE Üniversitesi

İngilizce Dil Editörü (English Language Editor)

İlke Erkeskin, Dr. Abduljalil KHALILULLAH (KSA)

Biyoistatistik Editörü (Editor in Biostatistics)

Doç. Dr. Selma ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi

Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ, Sakarya Üniv

Dergi Sekreterleri (Secretary)

Bio Tuğba KAYA tugbakaya.tk@gmail.com

Bio Ayşe Betül BAKIR betbakir@gmail.com

Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, KORUCUK, 54200, Sakarya

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası: <http://dergipark.gov.tr/bshr>

E-posta: jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Tel: +90 (264) 295 72 77 **Faks:** +90.264.295 6629

Dizin Bilgisi (Indexing)

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH (Biyoteknoloji ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi); "Türkiye Atif Dizini", "Türk Medline", "Google Scholar", "ASOS Index", "SOBIAD" ve "CrossRef" gibi ulusal ve uluslararası dizinlerde taranmaktadır. Makalelere DOI verilmektedir.



Danışma Kurulu (Advisory Board)

- Prof. Dr. Banu ÇAKIR Hacettepe Unv Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD
 Prof. Dr. Celil GÖÇER Lokman Hekim Unv Tıp Fa KBB AD
 Prof. Dr. Doğan ÜNAL SBU Ankara Onkoloji Hastanesi Üroloji AB
 Prof. Dr. Fikretin ŞAHİN Yeditepe Ün Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ İst Medipol Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Handan ANKARALI Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
 Prof. Dr. Haydar SUR Üsküdar Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. İsa GÖKÇE GOP Unv Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi / Biyomühendislik Bölümü, TOKAT
 Prof. Dr. Mustafa Necmi İLHAN Gazi Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Osman HAYRAN İst Medipol Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Süleyman YILDIRIM, Ph.D. İst Medipol Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Şaban TEKİN TUBİTAK MAM Genetic Engineering and Biotechnology Institute, Kocaeli
 Prof. Dr. Zeliha Koçak TUFAN AYBU Tıp Fak Enfeksiyon Hast AD
 Dr. Muhammed LOKMAN MD Department Basic Medical Sciences, International Islamic University Malaysia
 Kristian BANYAI Hungarian Academy of Sciences
 Ra'ed AbuOdeh, PhD College of Health Sciences Medical Lab Sciences University of Sharjah Sharjah, UAE
 Edmond PUCA Infectious Disease, University Hospital Center Mother Teresa, Albania
 Gheyath Khaled Nasrallah Assoc Prof of Biomedical Science, PhD, MT Doha, Qatar
 Doç. Dr. Arda Işık, Pittsburg Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Magee Womens Hastanesi, Meme Cerrahi Onkolojisi, ABD & Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye
 Doç. Dr. Bilal Houshaymi, Lübnan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Bölümü, Beyrut, Lübnan
 Danışma Kurulu listesi, ünvan ve isimlerin alfabe harf önceliğine göre sıralanmıştır.



MAKALE YAZIM KURALLARI

Derginin Kapsamı

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH, yılda üç kez Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği tarafından yayımlanmakta olup tıp alanında ve sağlık bilimlerinin ilgili konularında yazılmış İngilizce veya Türkçe makaleler kabul edilmektedir. Dergiye kabul edilecek yazı türleri deneysel araştırmaları, klinik ve laboratuvar çalışmalarının sunulması amaçlı özgün makaleler, vaka sunumları, derleme makaleleri ve editöre mektuplardır.

A. Genel Bilgiler

> Etik Kurallar

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir dergide değerlendirilmediğini, yayım için kabul edilmediğini ve de yayımlanmamış, olması, bilimsel ve etik kurallara uygun şekilde hazırlanması gerekmektedir. Yazarlar, makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğundan sorumludur. (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms/>).

Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "Yöntem" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmesi onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'ne gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin "Yöntem" bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Sonuç olarak, etik kurul kararı gerektiren klinik ve deneysel insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar için etik kurul onayı alınmış olmalı, bu onay makalede "Etik Kurul Onay Numarası" ile belirtilmelidir ve belgelendirilmelidir.

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşivde çalışmasına izin verildiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetenin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır. Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dergiye gönderilen makalelerden hakeme gönderilmesi uygun görülen makaleler konunun uzmanı hakemlere gönderilir. Makalenin yayımlanabilmesi için iki hakemin de olumlu görüş bildirmesi gerekmektedir. Değişikliği gerek görülürse takdirde, istenilen değişiklikler yazarlarca 15 gün içerisinde yapıldıktan sonra yayın tekrar incelemeye alınır, yazım ve dil bilgisi hataları makalenin içeriğine dokunulmaksızın yayın kurulu tarafından düzeltilir.

Derleme yazılarında, tüm yazarların derleme konusu ile ilgili en az bir SCI/SCI-expanded indekse giren yayınının bulunması gerekmektedir.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerinin bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Dergi İntihal İlkesi

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'de makale göndermeden önce uygun intihal yazılım programlarıyla (iThenticate, Turnitin: Tezler için vb.) makalenizdeki benzerlik durumunu belirlemeniz beklenir. Benzerlik oranlarının dergimiz için kaynaklar hariç % 20'ün altında olması istenmektedir.

Singeler, Birimler ve Kısaltmalar

Dergimiz, İngilizce makalelerde Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.) uzaşlarını; Türkçe makalelerde ise TDK Yazım Kılavuzu, Türkiye Bilim Terimleri ve TÜBA Türkçe Bilim Terimleri Sözlüğü'nü esas almaktadır. P, x, µ, η, or v gibi karakterler, sözcük işlem uygulamasının simge menüsünden seçilerek kullanılmalıdır. Sayılarla birimler arasında bir boşluk bırakılmalı (örn. "3 kg"), sayılarla yüzde simgesi arasında boşluk bırakılmamalıdır (örn. "%45"). Tüm kısaltma ve kısa adlar, ilk kez kullanıldıklarında tanımlanmalıdır. Canlıların ve mikroorganizmaların jenerik isimleri, tür adını değiştirmeden, uygun şekilde kısaltılmalı ve yatık olarak yazılmalıdır.

Makale Hazırlama Şekli ve Biçimi & Gönderim

Makale gönderimi çevrimiçi olarak <http://dergipark.gov.tr/bshr> adresine Microsoft Word dosyası olarak eklenmelidir. "Öz", "Ana Metin ve Kaynaklar (Çizelgeler dahil)" Microsoft Word dosyası (.doc veya .docx uzantılı) olarak, 12 yazı tipi boyutunda, Times New Roman karakterleriyle, 1,5 satır aralığıyla ve paragraflar iki yana yaslanmış olarak yazılmalıdır. Makalelerin değerlendirilmeye alınabilmesi için, başvuru esnasında "Telif Hakkı Devir Formu" doldurulmalıdır. Bu formu içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmaz. Makaleler, Ana metnin sayfa numaraları, her sayfanın sağ alt köşesinde belirtilmelidir.

Makaleler, Türkçe veya İngilizce yazılabilir.

B. Yazım Kuralları

Metin içi ve metin sonu kaynak gösterimi için, AMA (Amerikan Tıp Birliği/American Medical Association) Stili kullanılmaktadır (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>; <https://drive.google.com/drive/folders/1lhzyxgnau1IBPUBYfKN1vTBKbPE3LBXQ>).

Dergide kör hakemlik uygulaması söz konusu olduğundan makale ana metin üstünde yazarlara ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Tüm makale yazarlarının, ORCID iD (Open Researcher and Contributor ID) numaraları başlık sayfasına eklenmelidir.

B. 1. Başlık Sayfası

Yazarlar başlık sayfasından başlanarak numaralandırılmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır. Başlık sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), başlık altında tüm yazarların ad ve soyadları, kurumları yer almalıdır. Sorumlu yazarın adı ve soyadı, telefon numarası, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Makale başlığı, 25 kelime ile sınırlı, Türkçe ve İngilizce dillerinde verilmelidir. Kısa başlık (running title, running head) 50 karakterle (boşluk dahil) sınırlı şekilde Türkçe ve İngilizce olmalıdır.

B. 2. Öz Sayfası

Öz (Abstract), Türkçe ve İngilizce olarak en fazla 250 sözcük olacak şekilde; Amaç (Objective), Yöntem (Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır. Derleme ve olgu sunumunda öz sayfası bölümlere ayrılmadan yazılmalıdır.

Özün altına "anahtar kelimeler" (en az 3, en fazla 6) verilmelidir. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler Index Medicus'da "Medical Subjects Headings" listesine uygun olmalıdır (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri, uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi verilmelidir.

B. 3. Ana Metin

B. 3. 1. Özgün Araştırma

Sırasıyla ve kesin sınırlarla ayrılmış "Giriş", "Yöntem", "Sonuç" ve "Tartışma" bölümlerinden oluşmalıdır. Sonuç kısmı, ayrı bir bölüm olarak veya Tartışma'nın son paragrafı olarak yazılabilir. Tartışma kısmının son paragrafında çalışmanın sonuçları ifade edilebilir, ek bir başlık açılmasına gerek yoktur.

En çok 15 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır.

Sistemik derleme ve meta-analiz özgün araştırma makalesi kapsamındadır. Yazarlar, taslaklarını gönderirken sistemik derleme ve meta-analiz için, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) beyanattı (<http://www.prisma-statement.org/>). yönergesine uydularını gösteren standart listelerini kullanmalı ve istendiğinde sunulmalıdır.

Sözcük sayısı öz, teşekkür ve kaynaklar hariç en çok 5 000 olmalıdır. Kaynak sayısı, 50'yi geçmemelidir (derleme hariç). Metin boyunca bilimsel terimler yatık olarak yazılmalıdır.

B.3.2. Derleme

En çok 20 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Derlemeler, standart yazı şeklinden farklıdır. Yazı yazma evrensel formatı IMRAD derleme yazılarında uygulanmamaktadır. Ana hatlarıyla "Giriş" bölümü daha geniş olmakta ve derlemenin amacını ve yazı gereğini açıklamaktadır.

"Yöntem" ve "Bulgular" kısmı bulunmamaktadır. Tartışma kısmı yine geniş tutulacak ve kişisel deneyimler doğrultusunda aynı konuda yapılmış çalışmalar ve onların sentezi yapılacaktır. Sonuç anlamında bir yorum ve değerlendirme paragrafı bulunmalıdır. Kaynaklar ise tüm yazılara göre daha fazla sayıda olacaktır. Ancak mutlaka yazarın kendi çalışmaları da bulunacaktır.

B.3.3. Olgu Sunumu

En çok 10 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Olgu sunumlarında ise sırasıyla giriş, olgu sunumu ve tartışma bölümlerini içermelidir.

B.3.4. Editöre Mektup

En çok 5 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Çizim ve çizelge içermez. Bir makaleye ithaf olarak yazılmış sayı ve tarih verilerek belirtilmeli ve metnin sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır.

B.4. Çizim ve Çizelgeler

Metin içerisinde kullanılan fotoğraf, grafik, şekil, resim gibi görsel sunum araçları "Çizim" olarak tanımlanır. "Tablo" ise sınıflandırılmış verilerin yer aldığı görsel sunum araçlarıdır. Tablolara kaynaklardan sonra başlıklarıyla birlikte verilmelidir. Tablolar, başlığın alt ve üstünde, ayrıca alt satırın altında yatay kenarlık ve sol sütunun sağ dikey kenarlığı olacak şekilde düzenlenmelidir.

Figür ve Tablolar, numaraları ile metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda ayrıca içinde belirtilmeli; sırayla numaralandırılmalıdır.

Örnek tablo:

Tablo 1. Araştırmaya katılanların ilk başvuru tarihini birinci basamakta çalışan hekime yapmama nedenleri



Başvurmama Nedeni	*n	%
Sadece psikiyatri uzmanı ruh sağlığı hizmeti sunabilir		
Birinci basamakta çalışan hekimin bu hizmeti sunduğunu bilmemem		
Ebeveyn kararıydı		
Birinci basamakta çalışan hekime güveniyorum ancak tercih etmedim		
47	53,4	
17	19,3	
12	13,6	
12	13,6	
* Toplam hasta sayısı		

Tablolar, metne dahil edilmemesi ve sistem üzerinden "Görseller" başlığı seçilerek yüklenmelidir. Görseller; JPG, GIFF, PNG veya TIFF formatında gönderilmelidir. Metine ek olarak sisteme yüklenen tüm çizim başlıkları, "Çizim Başlığı" altında, kaynaklardan sonra listelenmelidir. Kullanılan kısaltmalar çizim ve çizelgelerin altındaki açıklamada 10 yazı boyutunda belirtilmelidir. Ondalık sayıların belirtilmesinde Türkçe metinlerde virgül işareti, İngilizce metinlerde nokta işareti kullanılmaktadır. Yüzde ile belirtilen sayılarda Türkçe metinlerde sayı öñünde, İngilizce metinlerde ise sayı arkasında % işareti kullanılmaktadır.

B. 5. Açıklamalar

Çalışmada teşekkür, daha önce sunulduğu kongre, çıkar çatışması olmadığı, maddi destek, başı ya da teknik yardım gibi konular metnin sonunda kaynaklardan önce belirtilmelidir. Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır. Araştırma desteği (Üniversite Bilimsel Araştırma projeleri , TÜBİTAK projeleri ve benzeri kurumlardan) alınmışsa, proje numarası belirtilmelidir.

C. Kaynak Gösterimi

Dergimiz, kaynak gösteriminde AMA stilini kullanılmaktadır ve kaynak yazımında atf düzenleme programlarının kullanımını tavsiye edilmektedir (EndNote, Mendeley, Zotero vb.).

C. 1. Metin İçinde;

Kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmaktadır ve kaynak numaraları üst simge olarak verilmektedir. Örneğin, "... belirtmektedir8, bildirilmiştir8,13,18. , şeklinde8-10

C. 2. 'Kaynaklar' Başlığı Altında;

Kaynaklar ayrı bir liste olarak metin içindeki sıralamalarına göre numaralandırılarak verilmektedir. Kaynak sayısı özün araştırılarda en çok 50, olgu sunularında en çok 20, editöre mektuplarda ise en çok 5 olmalıdır.

Kaynaktaki yazar sayısı 3 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 3'den fazla ise, Türkçe kaynak gösteriminde sadece ilk 3 isim yazılmalı "ve ark." şeklinde, İngilizce kaynak gösteriminde ise ilk 3 isim yazılmalı ve "et al." şeklinde gösterilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmaktadır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmaktadır. Çevrimiçi yayınlar için DOI (digital object identifier) numarası verilmelidir.

Örnek:

1. Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. The American Journal of Medicine. 2000; 109(6): 481-488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

Örnekler:

1. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. Leukemia. 2003; 17: 427-436.
2. Ozelcik F, Ozotun M, Gülsün M, ve ark. İdiopatik trombositopenik purpura ön tanılı bir olguda EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni. Türk J Biochem. 2012; 37(3): 336-339.

Örnek:

1. Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Hepatit A Enfeksiyonlarının Güncel Yaklaşımı. Viral Hepatit J 2012; 18: 81-86.
2. Bir derginin ek sayısı (Supplement) kaynak gösterileceği zaman; İngilizce makalelerde (Suppl.) ve Türkçe makalelerde ise (ES) şeklinde gösterilmelidir.
Çevrimiçi makale ise tam yayın tarihi kullanılır. Genellikle cilt ve dergi sayıları, sayfa numaraları yoktur. Makaleye doğrudan ulaşım adresi ve erişildiği tarih verilmelidir.

Örnek:

5. Frederickson BL (2000, Mart 7). Cultivating positive emotions to optimize health and well-being. Prevention & Treatment 3, Makale 0001a. http://journals.apa.org/prevention/volume3/pre003000-1a.html adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
Kitabın kaynak gösterimi ise yazarların adı, kitabın adı, birden çok basımı varsa kaçınıcı basım olduğu, basımevi, basım yeri, basım tarihi belirtilmelidir

Örnek:

2. Strunk W Jr., White EB. The Elements of Style (4. baskı). Longman, New York, 2000.
Kaynak çok yazarlı bir kitabın bölümü ya da bir makalesi ise bölümün ya da makalenin yazarı, bölümün ya da makalenin adı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, cildi, kitabın yayın yönetmenleri, basım yeri, sayfaları,

tarih yazılmalıdır.

Örnek:

3. Meltzer HY, Lowy MT. Neuroendocrin function in psychiatric disorders. American Handbook of Psychiatry, 2. Baskı, cilt 8, PA Berger, HKH Brodie (Ed), New York. Basic Books Inc, 1986; s. 110-117.
Çeviri kitaplar aşağıdaki şekilde kaynak olarak gösterilmelidir.

Örnek:

4. Liberman RP. Yetiitiminden İyileşmeye: Psikiyatrik İyileştirim Elkitabı. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC. 2008. Çev. Mustafa Yıldız, Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği, Ankara, 2011.
Kaynak çevrimiçi (internette yer alıyor) ise erişim tarihi ile birlikte yazılmalıdır.

MAKALE SÜREÇ YÖNETİMİ

A. Çift-Kör Hakemlik

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH (J of BSHRS), yılda 3 kez yayınlanan ve çift-kör hakemlik sürecinden geçen bilimsel makalelerin yayımlandığı ulusal/uluslararası ve hakemli bir akademik dergidir. Yayınların incelenmesi için çalışmaların içeriğine ve hakemlerin uzmanlık alanlarına göre en az iki hakem, makale alan editörü/leri tarafından atanır. Bu süreçte hakem değerlendirmeye raporları elektronik ortamda isimsiz olarak gönderilir. Değerlendirmeyi yapan hakemlerin isimleri çift-kör yöntemi gereği raporlarda ve dergide belirtilmemektedir. Talep edilmediği halde, hakem olarak dergiyeye katkı sağladığına ilişkin yazılı bir belge hakemlere verilebilir. Yazarlar, hakemlerle doğrudan iletişime geçemez, değerlendirme ve hakem raporları dergi yönetim sistemi aracılığıyla iletilir. Bu süreçte değerlendirme formları ve hakem raporları editör aracılığıyla sorumlu yazara iletilir.

B. Karar Alma Süreçleri

Yayınlanmak üzere gönderilen tüm çalışmalar, değerlendirme için alanlarında uzman en az iki hakeme gönderilir. İnceleme sürecinin tamamlanmasından ardından editör, söz konusu çalışmanın doğruluğu, araştırıcının okuyucular için önemi, hakem raporları, telif hakkı ihlali ve intihal gibi yasal düzenlemeleri de göz önünde bulundurarak hangi çalışmaların yayınlanacağına karar verir. Editör, bu kararı verirken diğer editörlerden veya hakemlerden de tavsiyeler alabilir.

C. İvedilik

Hakem değerlendirmesi yapmak üzere davet alan bir hakem, ilgili çalışma için hakemlik yapmayı yapmayacağını yedi gün içinde editöre bildirmelidir. Kabul edilen hakemlik değerlendirme süreci onbeş, sorumlu yazara bildirilen değişikliklerin tamamlanması için, yazarlara verilen süre ortalama onbeş gündür. Sorumlu yazara son okuma için gönderilen metnin değerlendirme süresi ise üç gündür. Değerlendirme için hakemlere gönderilen çalışmalar gizli belge olarak tutulmalıdır. Çalışmalar başkalarına gösterilmemelidir, içerikleri tartışılmamalıdır. Gerekli durumlarda editörün izni dahilinde hakemler başka meslektaşlarından tavsiye isteyebilirler. Editör, bu izni ancak istisnai bir koşul olması durumunda verebilir. Gizlilik kuralı, hakemlik yapmayı reddeden kişileri de kapsamaktadır.

E. Tarafsızlık İlkesi

Değerlendirme sürecinde yazarlara yönelik kişisel eleştiriler yapılmamalıdır. Değerlendirmeler, nesnel ve çalışmaların geliştirilmesine katkı sağlayacak şekilde olmalıdır.

F. Kaynak Belirtme

Hakemler, çalışmada atf olarak belirtilmeyen alıntılar varsa bunları yazarlara bildirmekle yükümlüdür. Hakemler, alanda atfı bulunmayan eserlere ya da benzer eserlerle çıkışın alıntılara özellikle dikkat etmelidir. Hakemler, daha önce yayınlanmış herhangi bir çalışma ya da bilgiyle benzerliği olan yayınların farkedilmesi durumunda editörleri bilgilendirmelidir.

G. Bilgilendirme ve Çıkar Çatışması

Hakemler, çalışmasını değerlendirmekle görevlendirildikleri herhangi bir yazar, şirket ya da kurumla işbirliğine dayalı herhangi bir bağlantıları olması durumunda değerlendirme yapmayı kabul etmemeli ve durumdan editörü haberdar etmelidir.

Hakemler, değerlendirme için gönderilmiş, yayınlanmamış eserleri ya da eserlerin bölümlerini yazar(lar)ın yazılı onayı olmadan kendi çalışmalarında kullanamaz. Değerlendirme sırasında elde edilen bilgi ve fikirler hakemler tarafından gizli tutulmalı ve kendi çıkarları için kullanılmamalıdır. Bu kuralar, hakemlik görevini kabul etmeyen kişileri de kapsamaktadır.

YAZI GERİ ÇEKME TÜM YAZARLARIN ONAYI İLE OLMALIDIR.

Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Prof. Dr. Mustafa Altındış
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,
KORUCUK, 54200, Sakarya

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

http://dergipark.gov.tr/bshr

E-posta: jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Tel: +90 (264) 295 72 77

Faks: +90.264.295 6629



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Scope of the Journal

The JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH is published electronically 3 times a year by the Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association and accepts English or Turkish-language manuscripts in all fields of medicine (Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research) and other related health sciences. Contribution is open to researchers of all nationalities. The following types of papers are welcome: original articles (for the presentation of clinical and laboratory studies), case reports, review articles, and letters to the editor.

Submission Procedures

All manuscripts must be submitted electronically via the internet to the JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH through the online system for ULAKBIM dergipark <http://dergipark.gov.tr/bshr> You will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files.

There are no page charges.

Papers are accepted for publication on the understanding that they have not been published and are not going to be considered for publication elsewhere. Authors should certify that neither the manuscript nor its main contents have already been published or submitted for publication in another journal. The copyright release form, which can be found at <http://dergipark.gov.tr/bshr> after you started submission, and it must be signed by the corresponding author on behalf of all authors and referees are kept anonymous. Manuscripts may be rejected without peer review by the editor-in-chief if they do not comply with the instructions to authors or if they are beyond the scope of the journal. Any manuscript that does not conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, as reported at <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>, will also be rejected. After a manuscript has been accepted for publication, i.e. after referee-recommended revisions are complete, the author will not be permitted to make changes that constitute departures from the manuscript that was accepted by the editor. Before publication, the galley proofs are always sent to the authors for corrections. Mistakes or omissions that occur due to some negligence on our part during final printing will be rectified in an errata section in a later issue. This does not include those errors left uncorrected by the author in the galley proof.

The use of someone else's ideas or words in their original form or slightly changed without a proper citation is considered plagiarism and will not be tolerated. Even if a citation is given, if quotation marks are not placed around words taken directly from another author's work, the author is still guilty of plagiarism. Reuse of the author's own previously published words, with or without a citation, is regarded as self-plagiarism. All manuscripts received are submitted to iThenticate*, a plagiarism checking system, which compares the content of the manuscript with a vast database of web pages and academic publications. Manuscripts judged to be plagiarised or self-plagiarised, based on the iThenticate* report or Turnitin for theses, will not be considered for publication. It is suggested for you to determine the ratio in the iThenticate* report of your manuscript before you submit it. Editorial board decided that this ratio should be less than 30, and if not, then the manuscripts are not accepted and sent back to author(s).

All experimental or clinical researches done in humans or animals should follow the ethical rules. The ethical approval form must be sent and the number of approval must be given in the manuscript. The ethical problems belong only to the author(s).

All copyright of the published papers belong to Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association.

The copyright fee is not paid to all authors.

In manuscripts based on scanning of archive records, a consent form is needed that shows the permission for retrospective work and signed by Head of the Department, hospital manager or clinic manager.

Preparation of Manuscript Style and format:

Manuscripts should be submitted to <http://dergipark.gov.tr/bshr> as Microsoft word file in Times New Roman font. All manuscripts including references should be typed in 12 font size, one and a half (1.5) line space and justified. Upon submission, the copyright release form should be filled and downloaded. The manuscript submissions without a copyright release form will not be evaluated.

Each page of main text of the manuscript should be numbered on the right hand side. Manuscripts should be written in Turkish or English. Contributors who are not native English speakers are strongly advised to ensure that a colleague fluent in the English language or a professional language editor has reviewed their manuscript. Repetitive use of long sentences and passive voice should be avoided. It is strongly recommended that the text be run through computer spelling and grammar programs.

Symbols, Units, And Abbreviations:

In general, the journal follows the conventions of Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.). Spaces must be inserted between numbers and units (e.g., 3 kg), but not between numbers and mathematical symbols (+, -, ±, ×, =, <, >) and between numbers and percent symbols (e.g., 45%). Please use International System (SI) units. All abbreviations and acronyms should be defined at first mention. Thereafter, generic names should be abbreviated as appropriate without altering the species name.

Types of Manuscripts Original Article

It should consist of "Introduction", "Methods", "Results" and "Discussion". Conclusion may be written as a last paragraph of discussion, there is no need to add a separate section for conclusion. The whole length of text should be maximum 5 000 words (except abstract, acknowledgements and references). The numbers of references should be maximum 50. Also, scientific names should be spelled italics throughout the text.

Review

It should be maximum 6 000 words (except abstract and references). The author(s) should have at least one published paper in a journal indexed in SCI/SCI-expanded related to the topics of the review. The abstract should be as one paragraph and should be written without a section. The numbers of references should be maximum 100.

Case Report

It should be maximum 1 500 words (except abstract, acknowledgement and references). Case reports should consist of abstract, keywords, introduction, case report and discussion sections. The numbers of references should be maximum 10. Figures or Tables should follow the main text in a separate pages.

Letter to Editor

It should be maximum 1 000 words (except abstract and references). No Tables or Figures are included. If it was written referring to another article, the number and the date should also be added. The name, affiliation(s) and address of author(s) should be written at the end of the text. The numbers of references should be maximum 5.

Manuscript Arrangement

Manuscripts should be arranged as follows: "Title page", "Abstract", "Keywords", "Main text", "Acknowledgements", "References", "Tables", and "Figures".

Title page

All submissions must include a title page, which is to be uploaded as a separate document. The title page should contain the full title in sentence case (e.g., Urothelial cancers: clinical and imaging evaluation). The title should be limited to 25 words or less and should not contain abbreviations. The title should be a brief phrase describing the contents of the paper. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. It should be written in capital letters both in Turkish and in English. Title in English should be written using italic letters for Turkish manuscripts and vice versa. The first and the family names of the authors should be written in small letters as the first letter being the capital.

The full names and affiliations of all authors should be given clearly and briefly with their institutions, address with zip code and name of country, and the contact details of corresponding author (E-mail address and telephone). In addition, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) numbers of all authors should be included into the title page.

Abstract

The abstract should be brief, indicating the purpose/significance of the research, methodology, major findings and the most significant conclusion (s). The abstract should not contain literature citations that refer to the main list of reference attached to the complete article. The abstract should be written as a single paragraph and should be in reported speech format (past tense); complete sentences, active verbs and the third person should be used. The abstract should be structured to include the study's "Objective", "Methods", "Results", and "Conclusion" under 4 separate headings. Abstracts of review articles should be a brief overview of the main points from the review. In reviews and case reports, abstract should be written without any sections. The abstract (English and Turkish) should not be more than 300 words.

Keywords

The authors must provide 3-6 keywords for indexing purposes and to facilitate the retrieval of articles by search engines. Keywords should be different from the words that make up the title of the article. Keywords should be written below the abstracts both in Turkish and English. Acronyms should be avoided. For English keywords, always try to use terms from the Medical Subjects Headings list from Index Medicus (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). For Turkish keywords, terms from Turkish Scientific Terms (www.bilinterimler.com) should be used.

Main text

Introduction

The introduction should be clear and concise, with relevant references on the study subject and the proposed approach or solution. There should be no subheadings. Excessive citation of literature should be avoided. Only necessary and the latest citations of literature that are required to indicate the reason for the research undertaken and the essential background should be given.

Methods

Explain clearly but concisely your clinical, technical, or experimental procedures. A precise description of the selection of your observational or experimental subjects (for example patients or laboratory animals including controls) must be presented. Experimental research involving human or animals should be approved by ethical committee. All chemicals and drugs used must be identified correctly, including the generic names, the name of the manufacturer, city and country in parenthesis. The techniques or methodology adopted should be supported with standard references. Briefly describe methods that have been published but are not well known as well as new or substantially modified methods. Description of established procedures are unnecessary. Apparatus should be described only if it is non-standard; commercially available apparatus used should be stated (including manufacturers' name, address in parenthesis). Only SI units should be used for each measurements.



Results

The result section should provide complete details of the experiment that are required to support the conclusion of the study. The results should be written in the past tense when describing findings in authors experiments. Previously published findings should be written in the present tense. Speculation and the detailed interpretation of the data should not be included in the results but should be put into the discussion section.

Discussion

Statements from the "Introduction" and "Results" sections should not be repeated here. The final paragraph should highlight the main conclusions of the study.

Tables and Figures

The visual presentations like photographs, graphics, pictures etc. must be labelled "Figures". Whereas, the "Tables" shows the classified data. Tables should be added after the "References" section. Figure legends should be placed into the end of the main text. Figures should be uploaded as a separate file following the Dergipark System.

All tables and figures must have a caption and/or legend and be numbered (e.g., Table 1., Figure 2.), unless there is only one table or figure, in which case it should be labelled "Table" or "Figure" with no numbering. Captions must be written in sentence case (e.g., Figure 1. Macroscopic appearance of the samples.). The font used in the figures should be Times New Roman. If symbols such as \times , μ , η , or v are used, they should be added using the Symbols menu of Word.

All tables and figures must be numbered consecutively as they are referred in the text. Please refer to tables and figures with capitalisation and unabbreviated (e.g., "As shown in Figure 2. ...", and not "Fig. 2" or "figure 2"). The resolution of images should not be less than 118 pixels/cm when width is set to 16 cm. Images must be scanned at 300 dpi resolution and submitted in .jpeg, .png or .tif format.

Graphics and diagrams must be drawn with a line weight between 0.5 and 1 point. Scanned or photocopied graphs and diagrams are not accepted.

Charts must be prepared in 2 dimensions unless required by the data used. Charts unnecessarily prepared in 3 dimensions are not accepted.

Figures that are charts, diagrams, or drawings must be submitted in a modifiable format, i.e. our graphics personnel should be able to modify them. Therefore, if the program with which the figure is drawn has a "Save as" option, it must be saved as .pdf. If the "Save as" option does not include .pdf extension, the figure must be copied and pasted into a blank Microsoft Word document as an editable object. It must not be pasted as an image file (.tiff or .jpeg) unless it is a photograph.

Tables and figures, including caption, title, column heads, and footnotes, must not exceed 16 x 20 cm and should be no smaller than 8 cm in width. For all tables, please use Word's "Create Table" feature, with no tabbed text or tables created with spaces and drawn lines. Please do not duplicate information that is already presented in the figures. Tables must be clearly typed, each on a separate sheet, and single-spaced. Tables may be continued on another sheet if necessary, but the dimensions stated above still apply.

Tables should be arranged as a horizontal borderline as well as below the last line. Moreover, there should be vertical line on the right of first column on the left hand side. Abbreviations used in the tables such as (*) should be explained below the table in 10 font size.

In Tables written in Turkish, decimal numbers should be written with comma, however in English text, decimal numbers should be written with dots. Percentages (%) should be placed in front of the numbers without space and behind the numbers in Turkish and English text, respectively.

Example for a Table:

Table 1. The reasons of not applying to general practitioner for the first application.

The reasons	n*	%
Only Psychiatrist can do it		
No information about general practitioner		
Parents decision		
Not preferred	47	53.4
17	19.3	
12	13.6	
12	13.6	

*Total number of patients.

Acknowledgement

All acknowledgements, poster/oral presentations, financial supports, grants, technical supports and the conflict of interest should be mentioned at the end of the text.

Funding

The type of Project or the financial support such as scientific projects of University, TÜBİTAK projects etc. should be added at the end of the text including the numbers and the year of the projects.

References

While talking about the source in the text, the first author's surname in Er and his friends' study¹², or in Er et al.¹². Both authors should be given the surnames of both authors (similar results were found in the study

conducted by Öncü and İlke¹³).

Citations in the text should be identified by numbers as superscript, for example, "The results were as follows: 4. If there are more than one references, separate the numbers with comma, for example, "Several interventions have been successful at increasing compliance.^{11,14"}

In following journals, first and the last numbers should be separated by "-.", for example: Diabetes mellitus is associated with a high risk of foot ulcers¹⁻³ or "As reported previously,^{1,3-6"}

Do not include personal communications, unpublished data, or other unpublished materials as references, although such material may be inserted (in parentheses) in the text. In the case of publications in languages other than English, the published English title should be provided if one exists, with an annotation such as "(article in Turkish with an abstract in English)". If the publication was not published with an English title, provide the original title only; do not provide a self-translation. A short title for use as a running head (not to exceed 30 characters in length, including spaces between words) is needed. References should be formatted as follows (please note the punctuation and capitalisation):

The list of references at the end of the paper should be given in order of their first appearance in the text. All authors should be included in reference lists unless there are more than 6, in which case only the first 3 should be given, followed by "et al." in English and "ve ark." in Turkish references.

The number of references should not be more than 60 in original articles, not more than 100 in review articles, not more than 20 in case reports and not more than 5 in letter to editor. The journal requires DOI numbers, when available, to be included in all references. Personal experiences and researches without a DOI number should not be used.

In order to arrange the reference list easily, our journal suggest the use of reference arrangement programmes such as EndNote or Mendeley etc.).

For a reference in the reference list, the surname of author, the first letter of author's name, the title of the reference, the name of the journal, the year of the journal, the numbers of its volume, issue and pages should be written. The name of the journal should be abbreviated as in AMA (American Medical Association) (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>). If the abbreviation is not available, whole name of the journal should be written.

Published papers

Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Current Approach to Hepatitis A Infections. *Viral Hepatit J* 2012; 18: 81-86.

Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003;17:427-436.

Ozcelik F, Oztosun M, Gülsün M, ve ark. Pseudothrombocytopenia due to EDTA in a case with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Türk J Biochem*. 2012;37(3):336-339.

Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. *Am J Med*. 2000;109(6):481-488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

If a supplement of a journal is referred, (suppl.) in English and (ES) in Turkish manuscripts should be used.

Electronic journal articles

If a journal from a website is used, the date of publishing is used. Usually, there is no numbers of volume, issue or pages. The web address and date of download should be given.

Example:

Acetaminophen poisoning. In: DynaMed [database online]. EBSCO Information Services. [http://0-](http://0-search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862)

[search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862](http://0-search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862).

Updated

March 09, 2010. Accessed March 23, 2010.

Book

Harmening D. *Modern Blood Banking & Transfusion Practices*. 6th ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 2012.

Strunk W Jr., White EB. *The Elements of Style*. 4th ed. New York, NY: Longman; 2000.

Chapter in a book

Solensky R. Drug allergy: desensitization and treatment of reactions to antibiotics and aspirin. In: Lockey R, ed. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2004:585-606.

McCall RE, Tankersley CM. Phlebotomy and specimen considerations. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, editors. *Clinical Chemistry: Techniques, Principles, Correlations*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Williams; 2010:33-73.

Conference proceedings

Weber KJ, Lee J, Decresse R, Subjasis M, Prinz R. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success. Paper presented at: 25th Annual American Association of Endocrine Surgeons Meeting; April 6, 2004; Charlottesville, VA.

Chiu H, Rosenthal M. Search engines for the World Wide Web: a comparative study and evaluation met-



hology. Paper presented at: American Society for Information Science Annual Conference; October 19-24, 1996; Baltimore, MD. <http://www.asis.org/annual-96/electronicproceedings/chu.html>. Accessed February 26, 2004.

Theses

Fenster SD. Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix [master's thesis]. Birmingham: University of Alabama; 2000.

Publication Policy and Manuscript Evaluation Process

A. Double-blinded peer-reviewed method

Biotechnology and Strategic Health Research (J BSHRS) is published 3 times a year (April, August, December) and it is double-blinded peer-reviewed system national journal.

Editorial and publication processes of the BSHRS Derg. are shaped in accordance with the guidelines of the international organizations such as the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE). The journal is in conformity with Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice). Processing and publication is free of charge with the Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi. Authors are not charged a fee at any point during the publication process. All manuscripts should be submitted through the journal's web page at <http://dergipark.gov.tr/bshr>.

For the evaluation of papers, at least two referees are determined considering the content of the manuscript or the professional scientific area of the referees. In this step, referee assessment form is sent via internet without names. The personal data of the referee is not shown since the double-blind peer-reviewed method is used. Upon request, a written document given to referee as the referee for that contribute to the journal. The authors cannot directly contact with the referees. The referee's evaluation report is sent by the journal management system. The evaluation forms and the referees' reports are sent to the corresponding author(s) by the editor.

B. Decision process

After the referees' evaluation process, the editor decides whether the manuscript will be accepted or not considering the accuracy and the importance of the work, referee's reports, copyright infringement and ethical problems such as plagiarism.

As the editor decides about the manuscript, he or she may require the suggestions of the other member of editorial board or referees.

C. Instancy

A referee invited to the journal for the evaluation of a manuscript should inform the editor about the acceptance in 7 days. The referee should complete the evaluation in 15 days and the corresponding author(s) should download the revised manuscript in 15 days. The requested reading time for the last version of the manuscript by the corresponding author is only 3 days.

D. Confidentiality (Privacy Statement)

Personal information such as names and electronic mail addresses are only used for the scientific purposes of the journal. Other than these purposes this information will not be used and will not be shared with the third parties. The manuscripts sent to referees for assessment are kept as confidential documents. The manuscripts are not shown to other people and the contents of them should not be discussed. If it is necessary, reviewers may need suggestions from their colleagues after editorial permission. The editor may give that permission only in the presence of exceptional condition. The confidentiality rules are also valid for the referees not accepting the assessment of the manuscript.

E. Objectivity principles

In the evaluation process, no personal criticism of the authors should be done. The evaluations should contribute to the development of works and be objective.

F. Citation to reference

The referees should inform the authors if there are any citations that are not referred in the manuscript. The referees should pay particular attention to the citations that do not refer to the subject or to the citations that coincide with similar works. The referees should inform the editors if any publications that have similarity to any previously published work or information are recognized.

G. Information and Conflict of Interest

The referees should not agree to make any evaluation if they have any relation with any author, company or institution in which they are tasked to evaluate their work and inform the editor. The referees may not use the unpublished works or sections of the works submitted for evaluation in their own work without the written consent of the author(s). The information and ideas obtained during the assessment should be kept secret by the referees and should not be used for their own interests. These rules include those who refuse the manuscript assessment.

H. Prevention of Plagiarism

J of Biotechnology and Strategic Health Research(J of BSHR) reports the similarity rates of the articles through the iThenticate and Turnitin programs and shows the care and sensitivity required to prevent plagiarism.

THE WITHDRAW OF THE ARTICLE MUST BE WITH THE APPROVAL OF ALL AUTHORS.

Corresponding Address

Prof. Dr. Mustafa Altındaş
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,
KORUCUK, 54200, Sakarya

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/bshr>

E-mail:

jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Phone: +90 (264) 295 72 77

Fax: +90.264.295 6629



DERLEME / REVIEW

194 Kurkumin ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları*Curcumin and Gastrointestinal System Diseases*

Esra Tansu Sarıyer, Burcu Merve Aksu

DOI:10.34084/bshr.801830

206 COVID 19 Karaciğer Tutulumu ve Altta Yatan Karaciğer Hastalığı Olanlarda Hastalık Seyrinin İrdelenmesi*COVID 19 Liver Involvement and Examination of Disease Prognosis in Patients with Underlying Liver Disease: A Review*

İşıl Deniz Alırcı, Sevil Alkan Çeviker

DOI:10.34084/bshr.806787

212 Probiyotiklerin Kolon Mikrobiyotasına Etkileri: Güncel Çalışmalar*Effects of Probiotics on Colon Microbiota: Recent Studies*

Çağlar Gökırmaklı, Zeynep Banu Güzel Seydim

DOI:10.34084/bshr.812266

225 Klinik Uygulamalarda Süreç Yönetimi*Process Management in Clinical Applications*

Osman Hayran

DOI:10.34084/bshr.835388

232 Hasta Kan Yönetimi; Neden, Nereden Ve Nasıl Başlamalıyız?*Patient Blood Management; Why, Where And How To Start?*

Merve Pilavcı Adıgöl, Eyüp Erdoğan, Selma Altındış, Ayça Taş Tuna

DOI:10.34084/bshr.842802

240 COVID-19 Aşılı; Pandemiye Sona Doğru?*COVID 19 Vaccines; Towards The end of The Pandemic?*

Elmas Pınar Kahraman, Mustafa Altındış

DOI:10.34084/bshr.843974

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES

250 Aile Hekimlerinin Maternal Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Yönetimi Hakkındaki Farkındalık Durumu*Awareness of the Management of Maternal Chronic Hepatitis B Infection among Family Physicians*

Handan Alay

DOI:10.34084/bshr.755141

256 Akut Gastroenteritli Hastalarda İnsan Bokavirüsün Moleküler Yöntem ile Araştırılması*Molecular Detection of Human Bocavirus (HBoV) in Stool Samples in Patients with Acute Gastroenteritis*

Fadime Kahyaoglu, Sevin Kırdar

DOI:10.34084/bshr.773324

262 Çocuk Yaş Grubunda COVID 19 Enfeksiyonunun Görülme Sıklığı ve Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları*Frequency of COVID 19 Infection in the Child Age Group and Thoracic Computerized Tomography Findings*

Alper Karacan, Zehra Kurt, Mehmet Halil Öztürk, Yasemin Gündüz, Ömer Faruk Ateş

DOI:10.34084/bshr.762612

266 Aktif Ortodontik Tedavi Gören Hastalarda COVID-19 Salgını Süresinde Braketin Dişten Ayrılması ve Oral Hijyen Durumu*Bracket Failure from the Tooth and Oral Hygiene Status During the COVID-19 Outbreak in Patients Receiving Active Orthodontic Treatment*

Refika Topal

DOI:10.34084/bshr.796304

272 İki Farklı Hidrojen Peroksit Gaz Plazma Sterilizatörünün Lümenli Tıbbi Cihazlardaki Performanslarının Değerlendirilmesi*Evaluation of The Performance Of Two Different Hydrogen Peroxide Gas Plasma Sterilizers in Lumenic Medical Devices*

Mustafa Altay Atalay, Meral Altakhan, Pınar Sağıroğlu

DOI:10.34084/bshr.798413



277 İnfluenza Tanısında Kullanılan Hızlı Tanı Kitlerinin RT-PCR yöntemi ile Karşılaştırılması

Comparison of Rapid Diagnostic Kits with RT-PCR in the Diagnosis of Influenza

Ayşe Başak Altaş, Yasemin Coşgun, Fatma Bayrakdar, Gülay Korukluoğlu, Selçuk Kılıç

DOI:10.34084/bshr.801586

283 Yoğun Bakım Hastalarında Gelişen Sağlık Hizmeti İle İlişkili Acinetobacter Baumannii Bakteriyemilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Healthcare-Associated Acinetobacter Baumannii Bacteremia in Intensive Care Patients

Emel Yıldız, Murat Emre Tokur, Canan Balcı, Özlem Arık, Sevil Alkan Çeviker

DOI:10.34084/bshr.814451

292 Maksiller Sinüs Augmentasyonunun Preoperatif Radyolojik İncelemesinde Panoramik Radyografi ile Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effectiveness of Panoramic Radiography and Cone-Beam Computed Tomography in Preoperative Radiological Examination of Maxillary Sinus Augmentation

Ebru Sağlam, Nesrin Saruhan

DOI:10.34084/bshr.814451

298 Effect of Polyetheretherketone and Indirect Composite Resin Thickness on Stress Distribution in Maxillary Premolar Teeth Restored With Endocrown: A 3D Finite Element Analysis

Polietereterketon ve İndirekt Kompozit Rezin Kalınlığının, Endokronla Restore Edilmiş Maksiller Premolar Dişteki Stres Dağılımına Etkisi: 3 Boyutlu Sonlu Elemanlar Analizi

Merve Koseoglu, Fatma Furuncuoglu

DOI:10.34084/bshr.825726

306 Evaluation of Information Levels of Dentistry Students About Covid-19 Pandemic

Diş Hekimliği Öğrencilerinin Covid-19 Pandemisi ile İlgili Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Kamile Nur Tozar, Emine Tatar Şatroğlu, Mesut Tozar

DOI:10.34084/bshr.828305

314 Adıyaman İlinde İzole Edilen Mycobacterium Tuberculosis Kompleksi Suşlarının İlaç Direnci Profilleri ve Genotip Dağılımlarının Belirlenmesi

Determination of Drug Resistance Profiles and Genotype Distributions of Mycobacterium Tuberculosis Complex Strains Isolated in Adıyaman Province

Gülnur Tarhan, Gülfer Yakıcı, Begüm Kayar, Sadık Akgün, Fatih Köksal

DOI:10.34084/bshr.828779

320 Epidemiological and Biochemical Evaluation of Patients Under Monitoring with A Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tanısıyla İzlenen Hastaların Epidemiyolojik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

Emine Parlak, Fatma Kesmez Can, Handan Köksal Alay, Mehmet Parlak, Zülal Özkurt, Zahide Koşan

DOI:10.34084/bshr.834435

328 Tüberküloz Peritonit Tanısı ile Takip Edilen Olguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Followed with Diagnosis of Tuberculosis Peritonitis

Şeyhmus Kavak, Şafak Kaya, Nilgün Söğütçü, Vahhac Alp, Dinçer Yıldırım

DOI:10.34084/bshr.839299

OLGU SUNUSU / CASE REPORTS

333 COVID-19 Hastasında Tosilizumab Kullanımı Sonrası Gelişen Karaciğer Toksikitesi

Liver Toxicity After the Use of Tocilizumab in COVID-19 Patient

Erkut Etçioğlu, Deniz Çekiç, Kubilay İşsever, Ahmed Cihad Genç, Abdülkadir Aydın, Selçuk Yaylacı

DOI:10.34084/bshr.823978

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER to EDITOR

338 Does Measles Vaccination Have Any Impact on Morbidity and Mortality of COVID-19?

Kızamık Aşılmasının COVID-19'un Morbidite ve Mortalitesi Üzerine Herhangi Bir Etkisi Var mı?

Mustafa Törehan Aslan, İlke Özer Aslan, Öner Özdemir



Kurkumin ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Curcumin and Gastrointestinal System Diseases

Esra Tansu Sariyer¹, Burcu Merve Aksu²

¹ Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

² Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik

ORCID ID: Esra Tansu Sariyer <https://orcid.org/0000-0001-7042-9185>, Burcu Merve Aksu <https://orcid.org/0000-0002-6826-4462>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esra Tansu Sariyer, e-posta / e-mail: esratansu.sariyer@uskudar.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 29-09-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 18-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Sariyer E.T., Aksu B.M. Kurkumin ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):194- 205

Öz

Zerdeçalın başlıca kimyasal bileşenlerinden biri olan kurkumin [1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil) -1,6-heptadien-3,5-dion], *Curcuma longa* bitkisinin rizomundan kaynatma, kurutma gibi işlemler ile üretilir. Kurkumin farmakolojik olarak, Çin ve Hindistan tıbbında yaklaşık 6000 yıldır geleneksel bir tıbbi ajan olarak kullanılmaktadır. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) kurkumini "genellikle güvenli olarak tanınan" bir bileşik olarak onaylanmıştır. Çalışmalar ile kurkuminin bağırsak mikrobiyotası üzerine etki ederek yarar sağlayabileceği öngörülmektedir. Bazı çalışmalar kurkuminin, inflamasyonu baskılaması başta olmak üzere, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolorektal kanser ve hepatik fibroz dahil olmak üzere *H.pylori*, pankreatit ve gut permeabilitesini sağlamada yararlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Besin-ilaç etkileşimleri ve gebe, laktasyon ve çocuklarda kurkumin kullanımındaki belirsizlikler ve çalışma sonuçlarındaki farklılıklar da göz önüne alındığında, gastrointestinal hastalıklarda kurkuminin etkisini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler Kurkumin, gastrointestinal hastalıklar, zerdeçal.

Abstract

Curcumin [1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione], one of the main chemical components of turmeric, is produced from the rhizome of the *Curcuma longa* plant by processes such as boiling and drying. Curcumin has been used pharmacologically as a traditional medicinal agent in Chinese and Indian medicine for nearly 6000 years. The Food and Drug Administration (FDA) approved curcumin as a "generally recognized as safe" compound. Studies suggest that curcumin may benefit by acting on intestinal microbiota. Some studies have shown that curcumin has beneficial effects in promoting permeability of *H. pylori*, pancreatitis, and gout, including inflammatory bowel disease, colorectal cancer, and hepatic fibrosis, through a variety of mechanisms, notably by suppressing inflammation. Considering the food-drug interactions and the uncertainties in the use of curcumin in pregnant, lactation and children, and the differences in study results, more studies are needed to explain the effect of curcumin in gastrointestinal diseases.

Keywords Curcumin, gastrointestinal diseases, turmeric.

GİRİŞ

Zerdeçalın başlıca kimyasal bileşenlerinden biri olan kurkumin [1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil) -1,6-heptadien-3,5-dion], *Curcuma longa* bitkisinin rizomundan kaynatma, kurutma gibi işlemler ile üretilir. Kurkumin farmakolojik olarak, Çin ve Hindistan tıbbında yaklaşık 6000 yıldır geleneksel bir tıbbi ajan olarak kullanılmaktadır.^{1,2} Yüksek kimyasal aktiviteye sahip olan kurkumin nükleofilik istilaya karşı eğilimli geliştirilmiş konjuge bağ sistemi olan bir yapıdır.³

Kurkuminin farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik farmakolojik özellikleri, son yıllarda yoğun bir şekilde incelenmektedir. Bazı çalışmalar, kurkuminin bir antioksidan, anti-inflamatuvar ve anti-aterosklerotik olarak işlev gördüğünü göstermiştir. Bunun yanı sıra yara izi, katarakt ve safra taşı oluşumunu inhibe etmede, yara iyileşmesini ve kas yenilenmesini teşvik etmede, karaciğer hasarını ve böbrek toksisitesini önlemede rol oynamaktadır. Sedef hastalığı, diyabet, multipl skleroz, Alzheimer, HIV hastalığı, septik şok, kardiyovasküler hastalık, artrit ve inflamatuvar barsak hastalığına karşı yararlı olduğu görülmüştür.¹ Olumlu etkilerine rağmen kurkuminin en büyük eleştirisi, zayıf biyoyararlanımıdır.⁴

Kurkumin

Zerdeçalın başlıca kimyasal bileşenlerinden biri olan kurkumin [1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion], *Curcuma longa* bitkisinin rizomundan üretilmektedir. Kurkumin farmakolojik olarak, Çin ve Hindistan tıbbında yaklaşık 6000 yıldır geleneksel bir tıbbi ajan olarak kullanılmaktadır. Besin öğeleri açısından incelendiğinde; kurkumin % 6,3 protein, % 69,4 karbonhidrat, % 5,1 yağ, % 13,1 nem ve % 3,5 mineral içermektedir.⁵ Kurkumin yaklaşık 200 yıl önce Vogel ve Pelletier tarafından “sarı rengi veren madde” olarak tanımlanmıştır. Yapılan araştırmalar ile kurkuminin antibakteriyel ve biyolojik olarak aktif olduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak kurkuminin, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Trichophyton gypseum* pa-

tojenlerine karşı etkili olduğu saptanmıştır. 1953 yılında Srinivasan, kurkuminoid denilen diğer bileşenlerin varlığını, zerdeçalın kromatografi yoluyla analiziyle birlikte kurkumin olarak belirlemiştir. Yapılan başka çalışmalarda, kurkuminin kolesterol düzeyini azaltıcı, diyabete karşı koruyucu, anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri olduğu ve hem in vitro hem de in vivo modellerde kansere karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Daha sonra insan klinik çalışmalarında kurkuminin güvenli ve etkili olduğu tespit edilmiştir. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) kurkumini “genellikle güvenli olarak tanınan” bir bileşik olarak onaylanmıştır.⁶ Kurkumin uzun yıllardır baharat, gıda katkı maddesi, gıdalara ve diğer maddelere renk vermek için kozmetik sektörü, tekstil sanayi ve kağıt üretiminde kullanılmaktadır. Asya mutfağında sıkça kullanılan zerdeçal özellikle Hindistan, Pakistan ve Tayland’da besinlere sunum ve tat zenginleştirme amacıyla kullanılmaktadır. Geleneksel Hint ve Çin tıbbında uzun yıllardır kullanılan zerdeçal alerji, iştahsızlık, astım, safra rahatsızlıkları, bronşiyal hiperaktivite, öksürük, diyabetik yaralar, karaciğer bozuklukları, romatizma, rinit, sinüzit, burkulma gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde uygulanmaktadır.⁷ Zerdeçalın etken maddesi kurkumindir. Zerdeçalın 3 gramında ortalama 30-90 mg kurkumin bulunmaktadır. Zerdeçal tercihen sıvı öz, tentür veya toz içeren kapsül şeklinde kullanılabilir. Yetişkinlerde standart toz kurkumin için önerilen tüketim dozu günde 3 kez 400-600 mg kadardır.¹¹

Kurkumin yağda çözünen bir pigment olup asidik ve nötr ortamda çözünmemektedir. Alkali ortamda veya yüksek asitlik seviyelerinde farklı formlarda çözünebilmektedir.⁸ Kurkumin metabolizmasına bakıldığında; temel olarak karaciğer ve bağırsaklarda metabolize olmakta, bağırsaklardan emilmektedir. Kurkumin emilim esnasında biyotransformasyona uğramakta ve sonucunda tetrahidrokurkumin ve heksahidrokurkuminin glukuronidlerine dönüşmektedir.⁷ Bağırsakta ve karaciğerdeki transformasyon, kurkumin glukuronitler ve kurkumin sülfatlar veya alternatif olarak heksahidrokurkumin gibi indirgenmiş moleküller üretilmesine neden olmaktadır.⁹ Yapılan bazı

çalışmalarda, kurkumin metabolitlerinin daha az biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir.⁷ Kurkuminin oral alımı sonucunda barsaklarda sınırlı bir kısmı emilirken büyük çoğunluğu gaita yoluyla vücuttan atılmaktadır.¹⁰

Kurkuminin farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik farmakolojik özellikleri, son yıllarda yoğun bir şekilde incelenmektedir. Bu çalışmalar, kurkuminin bir antioksidan, anti-inflamatuvar ve anti-aterosklerotik olarak işlev gördüğünü göstermiştir. Bunun yanı sıra yara izi, katarakt ve safra taşı oluşumunu inhibe etmede, yara iyileşmesini ve kas yenilenmesini teşvik etmede, karaciğer hasarını ve böbrek toksisitesini önlemede rol oynamaktadır. Sedef hastalığı, diyabet, multipl skleroz, Alzheimer, HIV hastalığı, septik şok, kardiyovasküler hastalık, artrit ve inflamatuvar barsak hastalığına karşı yararlı olduğu görülmüştür^{1,4}.

Son zamanlarda, kurkumin, hem kemo-koruyucu hem de kemoterapötik amaçlar için potansiyel bir antikanser ajan olarak ilgi kazanmıştır. İn vitro hücre kültürü ve in vivo hayvan çalışmaları kurkuminin, meme kanseri, kolon kanseri, böbrek kanseri, karaciğer kanseri, lösemi, bazal hücreli karsinom gibi kanser türlerini tedavi edebileceğini gösterilmiştir. Kurkumin, transformasyon, tetikleme, anjiyogenez ve metastaz gibi hemen hemen her ana karsinogenez aşamasını etkili bir şekilde inhibe edebilmektedir. Kurkumin, hücre döngüsü durmasının indüksiyonu, hücre proliferasyonun/büyümenin inhibisyonu, hücre hareketliliğinin inhibisyonu, apoptozun indüklenmesi ve anti-inflamatuvar eylemi gibi çok çeşitli farmakolojik etkiler göstermektedir. Bununla birlikte, bileşiğin birincil hücre hedeflerini ve etki mekanizmalarını ortaya çıkarmak çok zor olmuştur¹.

Kurkumin Biyoyaralanım

Kurkuminin olumlu etkilerine rağmen en büyük eleştirisi, zayıf biyoyaralanımıdır¹². Birçok çalışma kanda ve ekstra dokuda çok düşük, hatta tespit edilemeyen konsantrasyonlarda olduğunu göstermektedir. Öngörülen başlıca nedenler; zayıf absorpsiyon, hızlı metabolizma, kimyasal denge-

sizlik ve hızlı sistemik eliminasyondur. Bununla birlikte, daha biyolojik olarak kullanılabilir bu formların standart kurkumin ile terapötik potansiyellerini ve farmakodinamik tepkisini karşılaştıran araştırmalar, henüz insan klinik deneylerinde kapsamlı bir şekilde yürütülmemiştir. Ayrıca, belirli bir klinik veya biyolojik etki elde etmek için gerekli serum konsantrasyonları henüz belirlenmemiştir⁴.

Kurkumin ve diğer iki ana kurkuminoid bileşiği, demet-hoxycurcumin ve bisdemethoxycurcumin, benzer biyolojik aktivite ve birçok sağlık yararı olan iyi çalışılmış nutrasötiklerdendir. Çok sayıda literatürden elde edilen kanıtlar, sudaki çözünürlüğü (~11 ng / mL) ve yalnızca gıda matrislerinde çözünürlüğünü/dağılımını değil aynı zamanda biyolojik olarak temin edilebilirliğini sınırlayan hızlı metabolizmasının düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, kurkumin üzerinde yapılan araştırmalar, sudaki kurkuminoid çözünürlüğünü arttırmak için emülsiyon veya jel oluşturma gibi teknolojilerin gelişmesine yol açmıştır. Ek olarak, kurkuminin biyolojik olarak kullanılabilirliğini ve biyolojik olarak erişilebilirliğini arttırmak için nanopartiküller, lipozomlar, miseller ve fosfolipid kompleksleri içeren kimyasal/fizikokimyasal ve fiziksel-mekanik yöntemler ile kapsüllenmesi için birkaç girişimde bulunulmuştur¹³. Buna ek olarak, piperin ile beraber alınan kurkuminin uygulanması oral biyoyaralanımı artırıcı etki göstermiştir¹⁴.

Oral alımda, kurkumin metabolitlerinin %75'i ürin değil, sadece gaitada bulunmaktadır⁹. Yarılanma ömrü; sistemik eliminasyon veya kurkuminin vücuttan temizlenmesi, biyolojik aktivitesini belirleyen önemli bir faktördür. Ratlarda yapılan çalışmalarda, oral yolla uygulanan kurkuminin (2 g / kg) yarı ömrünün absorpsiyon ve yarı ömürlerinin sırasıyla 0,31 ± 0,07 ve 1,7 ± 0,5 saat olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, insanlarda aynı kurkumin dozu için bu yarılanma ömür değerleri hesaplanamamıştır, çünkü serum kurkumin seviyeleri, deneklerin çoğunda zaman noktalarının tespit limitinin altında kalmıştır. Literatürdeki mevcut kanıtlar, kurkuminin in vivo eliminasyon yarı

ömrünü kontrol eden faktörler hakkındaki sonuçlar yeterli değildir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır¹⁵.

Kurkumin Toksikitesi ve Yan Etkiler

JECFA (Ortak Birleşmiş Milletler ve Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi) ve EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu) raporlarına göre, kurkuminin izin verilen günlük alım (ADI) değeri vücut ağırlığının 0-3 mg/kg'dır. Sağlıklı denekler üzerine yapılan birkaç çalışmada, kurkuminin güvenliği ve etkinliği desteklenmiştir. Bu sağlam güvenliğe rağmen, bazı olumsuz yan etkiler bildirilmiştir. Doz yanıtı çalışmasında 500-12.000 mg alan 7 denekte, 72 saat boyunca ishal, baş ağrısı, döküntü ve sarı dışkı yan etkileri gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada, 1-4 ay boyunca 0.45-3.6 g/gün kurkumin alan bazı deneklerde bulantı ve ishal ve serum alkalın fosfataz ve laktat dehidrojenaz içeriğinde bir artış bildirilmiştir¹⁴.

Kurkumin ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Gastrointestinal kanaldaki diğer organlardan daha yüksek biyoyararlanımı nedeniyle, kurkumin terapötik potansiyeli, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser ve hepatik fibroz dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır. Daha yakın yıllarda kurkumin, farmakolojik etkilerinden ve anti-inflamatuvar, antioksidan, anti-tümör ve anti-proliferatif özelliklerinden dolayı yeniden ilgi görmüştür. Ek olarak, nörolojik hastalıklarda, nöroprotektif bir ajan olarak hareket ederek faydalı etkileri ile de bilinmektedir. Kurkuminin bu etkilere aracılık ettiği ana mekanizma, aktif hücrelerinin (NF-κB) nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcı madde bastırılması aktivitesine bağlıdır. Ayrıca, kurkumin aktivitesi, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynayan iki ana sitokin olan interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) 'nın baskılanmasını içermektedir¹².

Gut Permeabilitesi ve İnflamasyon

Kurkumin bağırsak bariyer fonksiyonunu modüle ederek, düşük absorpsiyona rağmen bu sağlık etkilerini arttırmaktadır¹⁶. Kurkumin uygulaması, bifidobakteriler,

laktobasiller ve bütirat üreten bakteri bolluğunu artırarak ve *Prevotellaceae*, *Coriobacterales*, *Enterobacteria* yoğunluğunu azaltarak yararlı ve patojenik mikrobiyota arasındaki oranı önemli ölçüde değiştirmiştir. Anti-inflamatuvar ve anti-kolonotropik kanserojenite aktivitesinin yanı sıra bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişiklikler, kurkuminin immün modülasyonunu ve anti-hiperlipidemi etkinliğini açıklamaktadır. Kurkuminin zayıf sistemik biyoyararlanımının yanı sıra, oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldaki yüksek konsantrasyonlarda bulunması beklenmektedir¹⁶.

Gut inflamasyonu, fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları (FGİD) patogenezinde önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir. Kurkumin, bazı inflamatuvar belirteçleri modüle etmek için prelinik çalışmalarda kullanılmıştır. Siklooksijenaz-2,5-lipoksijenaz, uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimleri, tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin (IL) -1, -2, -6, -8 ve -12 dahil olmak üzere pro-inflamatuvar enzimlerin etkinliğinin, kurkumin tarafından inhibe edildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca kurkumin, inflamasyon ile bağlantılı çeşitli hücre yüzeyi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da azaltmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kurkuminin kolit hayvan modellerinde, Toll benzeri reseptör (TLR) 4 ve NF-κB baskılanmasında etkili olduğu görülmüştür. Bir hayvan kolit modelinde IL 27, TLR4 ve NFκB'de kurkumin ve sülfasalazin ile tedavi edilen gruplar arasında ekspresyon inhibisyonu açısından anlamlı bir fark bulunmazken, kurkumin belirgin bir şekilde hastalık aktivite indeksini sülfasalazinden daha hızlı azalttığı saptanmıştır¹⁷. Ek olarak, *in vitro* bir çalışma, insan bağırsak epitel hücrelerinde heme oksijenaz-1 indüksiyonu ile kurkuminin, oksidatif stres ile indüklenen intestinal bariyer bozulması üzerindeki koruyucu etkilerini ortaya koymuştur¹⁸. FGİD'lerin, özellikle de irritabl bağırsak sendromu patogenezinde, bariyer fonksiyonunun kaybı ve düşük dereceli mukozal inflamasyonun ardından epitel yapının bozulması tanımlandığından, kurkuminin bu hastalıklardaki potansiyel sağlık rolünü destekleyebilir¹⁹.

Tablo 1-Kurkumin dozları, mikrobiyotaya etkisi ve metabolizması¹⁶

Doz	Mikrobiyotaya etkisi	Etkisi ve metabolizması
15 gün boyunca günde bir kez 100 mg / kg kurkumin destekli diyet günde 8000 mg'a kadar dozlarda	Prevotellaceae'nin bolluğunda belirgin bir azalma gözlenirken, Bacteroidaceae ve Rikenellaceae'nin bolluğu anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Lactobacillales bolluğunda nispi bir artış ve Coriobacterales sıralamasında azalma gözlenmiştir.	Prevotella türleri kolorektal kanser hastalarında daha fazla bulunmuştur. Prevotella'nın IL-1a ve IL-1b artışındaki rolü ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda, COX-2 ve COX-2 olmayan yollardan proliferasyon ve indüklenen apoptozu inhibe etti. Ayrıca kanser kök hücrelerini (CSC) kendini yenileme yolları üzerindeki doğrudan veya dolaylı etkiler yoluyla CSC hedefleme potansiyeline sahiptir.
% 0.2 kurkumin nanoparçacıkları	Bütirat üreten bakteri ve fekal bütirat seviyesinin bolluğunda bir artış gözlenmiştir.	Kurkumin nanoparçacıkları, kolonik epitel hücrelerinde inflamatuvar mediatörlerin mukozal mRNA ekspresyonunu ve NF-κB'nin aktivasyonunu bastırdı.
2000 mg / gün'e kadar	Kurkumin takviyesi daha az proinflamatuvar enterobacteria ve enterococci ve daha yüksek anti-inflamatuvar bifidobakteri ve laktobasil yükleri gösterdi.	İntraselüler sinyal iletim yolları ve immün düzenleyici ve anti-inflamatuvar mekanizmalar dahil olmak üzere farklı moleküler yolların modülasyonu yoluyla intestinal inflamasyonu iyileştirebilir.
Düşük kurkumin dozu (1 g / gün)	Bütirat üreten bakteri bolluğunda bir artış.	Antiaterojenik ve antihiperkolesterolemi HDL düzeylerini artırarak etki eder. Kurkumin, Batı diyetinin neden olduğu tip 2 diabetes mellitus ve ateroskleroz gelişimini hafifletir.
100 mg / kg / gün	Kurkumin, östrojen eksikliği olan sıçanlarda bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilikteki değişiklikleri kısmen tersine çevirebilir. Filum düzeyinde, Firmicutes ve Bacteroidetes'te bir azalma gözlenmiştir.	Kurkumin, vücut ağırlığı artışı üzerinde önemli bir önleyici etkiye sahipti. Ek olarak, estradiol serum seviyelerini azaltır.

Kurkumin ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), genellikle sindirim sistemi kronik inflamasyonu ile karakterize Crohn hastalığı ve ülseratif kolit (ÜK) içeren bir immün yetmezliktir. Çalışmalar, kurkuminin İBH'nin önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir⁶. Günümüzde, anti-inflamatuvar veya immünosüpresif ajanlarla yapılan farmakolojik tedaviler faydalı olabilir, ancak bunlar potansiyel yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır. Kurkumin yararlı antioksidan, antikanser, nöroprotektif ve temel olarak anti-inflamatuvar özelliklerinden dolayı, İBH için yararlı olabileceği düşünülmektedir. Kurkumin, inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin, protein kinazların, sitokinlerin ve inflamasyonu teşvik eden enzimlerin indirgenmesi yoluyla anti-inflamatuvar etkilere aracılık etmektedir. Kurkumin, siklooksijenaz-1 (COX-1, COX-2),

TNF-a, IFN-c, iNOS ve NF-κB üzerindeki inhibitör etkileri içerebilen birçok hücresel hedef ile etkileşime girebilmektedir. NF-κB'nin bozulmuş aktivasyonu, İBH'da mukozal hasara neden olur. Ayrıca, artan TNF-a seviyeleri, NF-κB üretimini düzenleyerek inflamasyon döngüsüyle sonuçlanmaktadır. Bu etkilerinden dolayı, kurkuminin koliti ve inflamasyon azaltmada, bağırsak bariyerini güçlendirmede etkili olabileceği düşünülmektedir^{6,20}

Tablo 2-FGID'lerin patogeneğinde kurkumin etkilerinin özeti¹⁴

İn vitro ve hayvan çalışmaları

- Proinflamatuvar mediatörleri, sinyal yollarını, hücre yüzeyi adezyon moleküllerini inhibe etme
- Bağırsak epitel hücre bozulmasını önleme
- Mide boşalmasını hızlandırma
- Ghrelin seviyesini arttırma
- H. pylori enfeksiyonunu inhibe etme
- HPA aktivitesini modüle ederek, serotonin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör proteinini düzenleyerek olası antidepresan etki
- Viseral ağrıyı azaltma
- Bağırsak kasılmasını önleme

İnsan çalışmaları

- Dispepsi ve mide iltihabını iyileştirin
- Hidrojen üreten kolonik mikrobiyota artışı
- Antidepresan etkisi

Mesalamin tedavisi alan hafif-orta şiddetteki 50 ÜK hastasında kurkuminin (3g/gün) etkisini incelemek amacıyla yapılan çok merkezli, randomize kontrollü, çift-kör bir çalışmada, mesalamin tedavisine kurkumin ilavesinin, hastalarda klinik ve endoskopik remisyonun indüklenmesinde plasebo ve mesalamin kombinasyonundan daha üstün olduğu görülmüştür²¹. 2017 yılında yapılan başka bir prospektif, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada, 62 ÜK hastasına 8 hafta boyunca günde 3 kez plasebo veya 150 mg/gün kurkumin takviyesi verilmiştir. Verilen bu düşük dozda kurkuminin, hafif-orta şiddetteki ÜK hastalarında klinik remisyon ve mukozal iyileşmede anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür²². ÜK hastalarında kurkumin takviyesinin etkisini inceleyen 142 hastanın dahil edildiği 3 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği sistematik derleme ve meta-analizde; mesalamin ile birlikte kurkumin kullanımı, artmış klinik remisyon oranları ile ilişkili bulunurken (havuzlanmış odds oranı 6.78, %95 CI: 2.39-19.23, p=0,042), klinik iyileşme, endoskopik remisyon ve iyileşme oranı da kur-

kumin grubunda plaseboya göre daha yüksek bir eğilim gözlemlenmiştir²³. Hafif-orta şiddette 45 distal tutulumu olan ÜK hastası üzerinde yapılan bir randomize, çift-kör, tek merkezli, pilot bir çalışmada; lavman ve ilaç tedavisine ek olarak kurkumin takviyesinin (20 ml suda çözdürülmüş günde 140mg NCB-02-kurkumin), tedaviye cevap oranını arttırdığı ve kurkumin grubunda, 8. haftada endoskopide iyileşme, klinik remisyon ve klinik cevapta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır²⁴. ÜK hastalarında remisyonun sağlanmasında kurkuminin etkisini ölçen bir çalışmada, hastalara 6 ay boyunca 2g/gün oral kurkumin takviyesi yapılmasının, 6. ayda klinik aktivite indeksi, endoskopik indeksin, nüksetme oranını düşürdüğü gözlemlenirken, 12. ayda ise nüks oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir²⁵. 2018 yılında yapılan, oral kurkumin takviyesinin ÜK üzerindeki etkisini inceleyen randomize-kontrollü çalışmaların meta-analizi ve sistematik bir derlemede, kurkumin tedavisinin remisyon ulaşımda plasebodan daha üstün olmadığı görülmüştür²⁶. Crohn hastalarında kurkumin etkinliği değerlendirilmek üzere 16 çalışmanın incelendiği sistematik bir derlemede, kurkumin takviyesi alan hastalarda hastalık aktivite indeksi puanlarında düşüş, IL-1 ve CRP düzeylerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir²⁷.

Kurkumin ve İrritabl Bağırsak Sendromu

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, gastrointestinal sistemin tamamını etkileyebilen, kronik ve heterojen hastalık grubudur. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar global olarak önemli bir halk sağlığı problemi olup, ciddi anlamda hem sosyal hem ekonomik yüke sebep olmaktadır. Fonksiyonel barsak hastalıklarından dünya çapından en sık görülen hastalık grubu irritabl barsak sendromudur (İBS). Uzun yıllardan beri İBS tanımlanması yapılmasına rağmen hastalığın etiyojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmamıştır. Son zamanlarda, intestinal motilitede değişiklikler, visseral hipersensitivite, intestinal bariyer disfonksiyonu, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ve intestinal florada değişiklikler, intestinal mukozal inflamasyon, genetik ve epigenetik değişiklikler, gut-beyin ekseni etki-

leşimi ve psikososyal disfonksiyon durumlarının hastalığın etiolojisinde etkin olduğu düşünülmektedir²⁸. Yapılan çalışmalarda kurkuminin yararlı etkileri ile İBS hastalarında faydalı olabileceği düşünülmektedir²⁹.

2016 yılında diyare baskın 32 İBS hastasında yapılan randomize-kontrollü çaprazlama bir çalışmada, Murraya koenigii (köri), Punica granatum (nar) ve Curcuma longa (zerdeçal) bitkilerinden oluşan karışım 4 hafta boyunca günde 2 kez kaynatılarak tüketirilmiş ve sonucunda İBS semptom yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir³⁰. Kurkuminin İBS semptomları iyileştirme üzerindeki etkisini gözlemlemek amacıyla 326 hastadan oluşan 3 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde kurkuminin, İBS semptomları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmamasına rağmen, kurkuminin yararlı olduğunu bulmuştur²⁹. Pediatrik İBS hastalarında kurkumin etkinliğini ölçmek için yapılan prospektif bir çalışmada, 11-18 yaş remisyonunda/hafif derecede hastalığı olan 6'sı ÜK veya 5'i Crhon olan 11 hastaya kurkumin takviyesi yapılmıştır (rutin tedavilerine ek, ilk 3 hafta günde 2 kez 500mg, 3.-6. haftalar arası günde 2 kez 1g, 6.-9. haftalar arası günde 2 kez 2g). Hiçbir yan etki gözlemlenmezken, hastalık şiddet skorlarında azalma gözlemlenmiştir³¹.

Pankreatit

Kronik pankreatit (KP) ilerleyici fibrozis, ağrı ve/veya ekzokrin ve endokrin fonksiyonların kaybı ile ilişkili bir hastalıktır. KP'de etiolojik faktörler; alkol ve tütün kullanımı, genetik, çevresel, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, otoimmün olmakla beraber, bazen idiyopattir. Özellikle alkol ve metabolitleri oksidatif stres üretebilmekte, bir dizi oksidasyonla ilişkili faktörleri düzenleyebilmektedir. Bunun sonucunda kronik pankreatit oluşmaktadır. Bu da; asiner hücrelerde NF-κB, aktivatör protein-1 (AP-1) ve antioksidanlar tarafından inhibe edilen üç MAP kinaz sınıfı düzenlenmektedir. Alkol metabolizması ayrıca serbest radikal üretmekte ve CYP450 enzimlerini indüklemektedir³².

Pankreatit patolojilerinin açıkça tanımlanması zordur. Son zamanlarda kronik pankreatitte kaydedilen ilerlemeler; temel olarak hastalığın erken teşhisi, bezin fibrozis derecesinin öngörülmesi, karın ağrısının tıbbi ve cerrahi tedavisinin ve otoimmün pankreatitin doğal öyküsü bilgisi ile ilgili olmaktadır^{14,32}.

Son yıllarda, kurkuminin pankreatit ile sayısız moleküler hedefe temas edebilen oldukça pleiotropik bir moleküle sahip olduğu gösterilmiştir. Hücre kültürü ve hayvan modeli araştırmalar da kurkuminin pankreatitte terapötik bir aday olabileceğini ortaya koymaktadır³².

İndüklenmiş pankreatit sıçan modelinde kurkumin, NF-κB ve AP-1 aktivasyonunu azaltarak ve pankreasta iNOS, TNF-α ve IL-6'nın mRNA indüksiyonunu baskılayarak inflamasyonu azaltmıştır²⁸. Ek olarak, kurkumin, hem etanol hem de serulein ile indüklenen pankreatitte histoloji, serum amilaz, pankreas tripsin ve nötrofil infiltrasyonu ile ölçülen hastalığın şiddetini azaltmak için inflamatuvar mediatörlere etki etmiştir^{14,32}. Altı hafta boyunca oral kurkuminin (500 mg/gün) ve piperinin (5 mg/gün) uygulanan 20 pankreatit hastada, kurkumin tedavisini takiben eritrosit MDA düzeylerinde plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma, GSH seviyelerinde önemli bir artış gözlemlenirken, ağrıda anlamlı bir gelişme olmamıştır³⁴.

Karaciğer Hastalıkları

Kurkuminin, karaciğer hastalıklarını önleyici ve tedavi edici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu etki serbest radikal temizleyici olması ve hidrojen salma kapasitesi ile ilişkilendirilmektedir. Demir ve bakır şelatlama kapasitesi ise diğer bir önemli özelliğidir. Karaciğer hastalıklarının progresyonunda, oksidatif stresin önemli bir etkisi vardır. Kurkuminin karaciğer hastalıkları üzerine etkisi NF-κB azaltıcı ve antioksidan kapasitesiyi artırıcı olması ile ilişkilidir³⁵.

Virüs etiolojisi olanlar hariç, hepatik hastalıklarda kullanılabilir ve etkili olan tedavileri hala yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kurkuminin karaciğer pa-

tolojilerini iyileştirmede yararlı olabileceğini ortaya koymaktadır. Kurkumin hepatobiliyer sistem üzerinde kolorektik-kolik, anti-fibrotik, hepatoprotektif ve antioksidan olmak üzere 4 temel etkiye sahiptir¹⁵. Kurkumin, biliverdin, bilirubin ve diğer antioksidan molekülleri üreten heme oksijenaz-1 ekspresyonunu indüklemektedir. Buna ek olarak kurkumin, HSC'nin aktivasyonunu ve çoğalmasını inhibe ederek, hücre dışı matris kollajen üretiminde bir azalmaya ve karaciğerin fibrojenizden korunmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda kurkumin, lipid hidroperoksit ve MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinde belirgin bir azalmaya yol açan düşük glutatyon sentezini uyarmıştır. GSH seviyesindeki artış kurkuminin, glutatyon sentezinde ve glutamat sistein ligazındaki (GCL) hız sınırlayıcı enzimin gen ekspresyonunu artırma kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Kurkumin tedavisi TNF- α , INF- γ , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyesinde belirgin bir düşüşe yol açmaktadır³⁶.

Yapılan çalışmalarda; kurkuminin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve non-alkolik steatohepatit (NASH) üzerinde yararlı etkileri olduğu görülmüştür. Diyet kaynaklı NAFLD'de transaminaz, insülin direnci, lipidler ve inflamatuvar belirteçleri azaltabileceği (karaciğer lipogenezinin inhibisyonu, DNA metilasyonu ile gen ifadesinin modülasyonu), karaciğer steatozlu bireylerde total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliseritler, vücut ağırlığı, transaminazlar, HbA1C'yi iyileştirebileceği görülmüştür. 2018 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, NAFLD hastalarına 12 hafta boyunca 1500mg/gün kurkumin takviyesi yapılmış ve hepatik fibroz, serum kolesterol, glukoz ve alanin aminotransferaz (ALT) kurkumin grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Antropometrik indeksler, kan lipid profili, insülin direnci ve hepatik steatoz ise her iki grupta da anlamlı olarak azalmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır³⁷.

Hepatit-C ile ilişkili karaciğer hasarlarında ise kurkuminin; HO-1 geninin indüklenmesi ve AKT-SREBP-1 yolunun inhibisyonu ile karaciğer hasarını replikasyonunu

inhibe ettiği görülmüştür. Karaciğer fibrozu üzerine olan yararlı etkilerine, hepatik yıldız hücrelerinin aktivasyonunu bloke etmesi (leptin sinyallemesinin kesintisi, hücre içi glukoz konsantrasyonlarının azaltılması, hücre içi lipid konsantrasyonlarının arttırılması, hepatik dokuda AGE birikiminin önlenmesi), matris metaloproteinaz ekspresyonunu düzenlenmesi ve PPARc ifadesini uyarılması yer almaktadır. Bu mekanizmalar aracılığı ile fibroz gelişimini önlediği ve yavaşlatabileceği görülmüştür. Bunun yanı sıra, kurkuminin hepatik karsinom hücrelerinin çoğalmasını azaltma, ROS indüksiyonu, telomerazların aktivasyonunun zayıflatılma yoluyla pro-apoptotik ve anti-proliferatif etkilere sahip olduğu görülmüştür³⁸.

Akila ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kurkuminin etkinliği ratlarda CCl4 tarafından indüklenen hepatik fibrozisde incelenmiştir. CCl4, serbest radikal üreterek karaciğer hasarına neden olmaktadır. Kurkumin ile tedavinin serum ve doku kolesterol profillerini ve hasarı önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır³⁹. Bruck ve ark. kurkuminin, sıçanlarda tiyoasetamid kaynaklı sirozu inhibe ettiğini ve oksidatif stres, hidroksiprolin seviyeleri, karaciğer histopatolojisi ve dalak ağırlıklarında bir azalma olduğunu göstermiştir⁴⁰. Ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, kurkuminin anti-inflamatuvar etkisinin geri dönüşümsüz karaciğer fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini önleyebileceği gözlemlenmiştir⁴¹. Supriono ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, ratlarda kurkumin uygulamasının karaciğerde TGF- β 1 düzeylerini ve ekspresyonunu azalttığı ve karaciğer fibrozisinin gerilemesini hızlandırdığı görülmüştür⁴².

Çeşitli prelinik çalışmalar, oksidatif stresle ilişkili karaciğer hastalıklarının tedavisinde diyet kurkumin etkinliğini desteklemektedir. Bununla birlikte, kurkuminin karaciğer hastalıklarındaki etkinliğini değerlendiren az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Tablo 2, insanlarda oksidatif ilişkili karaciğer hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde kurkumin etkisini göstermektedir. Bu nedenle, oksidatif ilişkili karaciğer hastalıklarının yönetiminde

ümit verici koruyucu veya iyileştirici ajan olarak kurkuminin rolünü doğrulamak için daha fazla çalışma gereklidir³⁶.

Kolorektal Kanser

Zerdeçalın sarı renginden sorumlu bileşenlerinin kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği gözlemlenmiştir. Kurkuminin aynı anda çoklu hücre sinyal yollarını modüle ederek hem hayvan modellerinde hem de insanlarda çoklu miyelom ve kolorektal, pankreas, meme, prostat, akciğer, kafa ve boyun kanserleri dahil olmak üzere birçok farklı kanser tipini hafiflettiği veya önlediği gösterilmiştir. Bu durum da kanser hastalıklarında kurkuminin tedavi stratejisi olarak kullanımı konusunda fikirler ortaya çıkarmıştır⁴³.

İnflamatuvar cevap, transform hücrelerin çoğalmasına neden olan büyüme ve/veya anjiyojenik faktörler olarak işlev gören sitokinleri üretmektedir. Lökositler, sitokinler, anjiyojenik faktörlerin yanı sıra tümör hücrelerinin çoğalmasına, istila etmesine ve metastaz yapmasına izin veren matris bozucu proteazlar üretmektedir. Tümör infiltrate edici lenfositler, matris metalloproteinaz 9 (MMP-9) gibi matris bozucu proteinazlar salgılamaktadır. Bu mekanizmalar, inflamasyonun karsinogenezin üç aşamasında da rol oynadığını göstermektedir. Kurkuminin konjugasyon enzimlerinin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bunların da ROS aracılı NF- κ B, AP-1 ve mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca kurkumin, nükleer faktör ile ilişkili faktör 2 (NRF-2) ve NF- κ B yolları aracılığıyla HO-1 ekspresyonunu indüklemekte, iNOS seviyelerini azaltmakta ve böylece oksidatif stresi azaltmaktadır. Kurkumin, proinflamatuvar yolağı veya faz-II enzimlerini indükleyerek tümörlerin çoğalmasını önlemektedir. Buna ek olarak kurkuminin T-hücre proliferasyonunun, IL-2 üretiminin ve NF- κ B hedef genlerini inhibe ederek hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini inhibe ettiği bulunmuştur^{43,44}. Sharma ve ark. oral kurkuminin kolorektal kanser üzerindeki etkisini incelemek için iki ayrı klinik çalışma yürütmüştür. İlk pilot çalışmada, standardize edilmiş bir kurku-

ma ait farmakokinetik ve farmakodinamik olarak, 36-180 mg kurkumin'e karşılık gelen 440 ila 2200 mg / gün arasında değişen dozlarda uygulanmıştır. Kolorektal kanser standart kemoterapilere direnç gösteren 15 hastaya, 4 ay boyunca günlük kurkumin özü verilmiş ve bir hastada 440 mg kurkumin özü ile 2 ay tedaviden sonra karsinoembriyonik antijen seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir. İkinci doz yükseltme çalışmasında, standart kemoterapilere dirençli 15 hastaya, 4 ay boyunca 0,45-3,6g/gün kurkumin takviyesi yapılmış ve prostaglin E2 (PGE2) üretiminde düşüşe neden olmuştur⁴⁵. Kolorektal kanser üzerinde kurkuminin etkisini ölçmek için 126 kolorektal kanser hastasına 1 ay boyunca günde 3 kez 360 mg (1,08 g/gün) kurkumin takviyesi yapılan bir çalışmada, TNF- α ve DNA fragmentasyonunda azalma, tümör apoptozunda artış ve p53 aktivitesinde değişme gözlemlenmesinin yanı sıra vücut ağırlığında da iyileşme gözlemlenmiştir⁴⁶. Yapılan çalışmalarda, ratlarda kurkuminin anormal kriptomatları (ACF), 5-hidroksieikosatetraenoik (5-HETE), PGE2 seviyelerini azaltarak kanser gelişimini önlediği görülmüştür. Carroll ve ark. tarafından yapılan randomize olmayan açık-etiketli klinik çalışmada 56 hastaya (1. aşamada 2g/gün oral kurkumin, 2. aşamada 4g/gün) kurkumin takviyesi yapılmış ve 4g/gün kurkuminin ACF seviyelerini azalttığı fakat hiçbir kurkumin dozunun PGE2 ve 5-HETE seviyelerinde değişikliğe neden olmadığı görülmüştür⁴⁷. Garcea ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ameliyat öncesi farklı dozlarda kurkumin takviyesi yapılan 12 kolorektal kanseri hastada günlük 3.6 g kurkumin dozunun farmakolojik olarak etkili olduğu sonucuna varmıştır⁴⁸. Bir çalışma, ailesel adenomatoz polipoz hastalarda kurkumin (1440mg/gün) ve kuersetin (60 mg/gün) kombinasyonunun adenomları baskılayabildiği görülmüştür⁴⁹.

Genel olarak, çoğu çalışma, kurkuminin güvenli olduğunu ve kolorektal kanser hastalarının tedavisi için umut olabileceğini göstermektedir. Kurkumin, birkaç farklı hücresel seviyede etkili olan bir ajan olarak tedavi için potansiyel sunmasına rağmen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır¹⁵.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori, insan gastrik mukoza tabakasında kolonileşen, gram negatif, mikroaerofilik, helisel bir bakteridir. Dünya popülasyonunun %50'sinde *H.pylori* olmasına rağmen, enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir ve *H.pylori* ile enfekte olmuş kişilerin %10-15'i atrofik gastrit, peptik ülser ve mide adenokarsinomuna yol açan kronik inflamasyon geliştirmektedir. Enfeksiyon dünya çapında görülmekle birlikte, ülkeler içinde ve arasında enfeksiyon prevalansında önemli farklılıklar vardır. Genel olarak, gelişmiş ülkelerde *H.pylori* enfeksiyonunun genel prevalansı, gelişmiş tıbbi bakım, kişisel hijyen, sanitasyon veya yaşam koşulları nedeniyle gelişmekte olan ülkelere oranla daha düşük bulunmuştur^{50,51}.

Dünya sağlık örgütü *H.pylori*'yi önemli mide kanseri riski olan bir grup kanserojen olarak sınıflandırmıştır. Bu nedenle, enfeksiyon durumunda, *H.pylori*'nin ortadan kaldırılması, *H.pylori* ile ilişkili hastalıklar için en etkili tedavi yöntemidir. *H.pylori* enfeksiyonunun "Üçlü tedavi" (TT) ile tedavi edilerek ortadan kaldırılması, iki anti-mikrobiyal madde (klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol) ve bir proton pompası inhibitörü içermesi önerilmektedir. Bununla birlikte, bu tür çoklu terapi uygulamaları yan etkileri nedeniyle klinik uygulamada çok başarılı olmamıştır^{50,51}.

Son zamanlarda sayısız araştırmanın odağı, *H.pylori*'ye karşı önemli antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gösterilen çeşitli bitkisel ajanlara yoğunlaşmıştır. Bu ajanlardan biri kurkumindir. Birçok çalışma antimikrobiyal, antioksidan, antitümör ve anti-inflamatuvar etkiler dahil olmak üzere kurkumin geniş bir yelpazede sağlık etkilerine sahip olduğunu bildirmiştir. Ek olarak kurkumin, IL-1 ve TNF-a gibi sitokinlerin ekspresyonunu içeren bazı immünsüpresif aktivitelere sahiptir⁵². Son kanıtlar, kurkumin ile yapılan tedavinin, oksidatif stresi ve *H.pylori* ile ilişkili kronik gastritle birlikte görülen histolojik değişiklikleri hafifletebileceğini ortaya koymuştur⁵¹.

Kurkuminin *H.pylori* üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan randomize klinik bir çalışmada; üçlü tedaviye ek olarak yapılan kurkumin uygulamasının, MDA belirteçlerini, DNA oksidatif hasarını, glutasyon peroksidlerini önemli ölçüde azalttığı ve mide mukozasının toplam antioksidan kapasitesini arttırdığı görülmüştür⁵³. *H.pylori* ile enfekte olmuş farelerde yapılan bir çalışmada, kurkuminin mide mukozasını kolonize eden bakteri sayısını belirgin şekilde azalttığı ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır⁵⁴. Ratlarda yapılan başka bir çalışmada, kurkuminin anti-*H.Pylori* etkileri gösterdiği gözlemlenmiştir⁵². *H.pylori*-pozitif 25 fonksiyonel dispepsili hastaya rutin tedavilerine ek 1 hafta boyunca 30mg/gün kurkumin takviyesi yapılmış ve % 12'sinde *H.pylori* enfeksiyonu tedavi edilmiş, genel semptomlar ve serum pepsinojenlerinde de anlamlı düşüş gözlenmiştir. Bununla birlikte, bakteri kalıcılığına rağmen, 7 günlük tedavi programının sonunda 2 ay sonra dispeptik semptomlarda belirgin bir iyileşme ve serolojik gastrik inflamasyon belirtilerinin azalması saptanmıştır⁵⁵.

Özet olarak; hem proinflamatuvar NF-κB hem de *H.pylori* ile enfekte olmuş epitel hücrelerinde motojenik cevap, kurkumin tarafından inhibe edilmiştir. Son çalışmalarda, üçlü tedavi rejimlerine kurkumin ilavesi, kronik gastritle ilişkili *H.pylori* enfeksiyonlarında oksidatif stresi ve histopatolojik değişiklikleri iyileştirdiği görülmüştür. Bunlarla ilişkili olarak kurkuminin, kronik inflamasyona karşı gastrik mukozal korumayı geliştirmek için yararlı olabileceği ve *H.pylori* ile ilişkili kronik gastrit hastalarında kanserojen değişiklikleri önleyebileceğini düşünülmektedir^{51,56}.

Sonuç

Kurkuminin farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik farmakolojik özellikleri, son yıllarda yoğun bir şekilde incelenmektedir. İn vitro/vivo ve hayvan çalışmalarında kurkuminin antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal etkilerine sahip olduğu görülmüştür. Buna ek olarak bazı çalışmalarda kurkuminin, yara iyileşmesi-

ni hızlandırdığı, otoimmün, gastrointestinal, nörodejeratif, kardiyovasküler hastalıklara karşı faydalı etkileri olduğu saptanmıştır. Yapılan çeşitli klinik çalışmalar da kurkuminin geleneksel tıbbi kullanımını ve terapötik rolünü ortaya koymakta ve desteklemektedir. JECFA ve EFSA raporlarına göre, kurkuminin ADI değeri 0-3 mg / kg'dır. Kurkumin düşük sistemik biyoyararlanımı ve farmakolojik terapötik kullanımları dikkate alındığında, kurkuminin bağırsak mikrobiyotası üzerine etki ederek yarar sağlayabileceği öngörülmektedir. Çalışmaların birçoğu inflamasyonu baskılaması başta olmak üzere, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla, İBH, kolorektal kanser ve hepatik fibroz dahil olmak üzere *H.pylori*, pankreatit ve gut permeabilitesini sağlamada yararlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Kurkuminin gıda takviyesi olarak kullanımının güvenli olduğu görülmektedir. Özellikle güçlü antioksidan etkisi nedeniyle kurkumin çeşitli hastalıkların hem önlenmesi hem de tedavisinde güvenli, etkili ve maliyeti düşük olması nedeniyle tedavide destekleyici bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Kurkuminin gebelerde, laktasyon döneminde ve çocuklarda kullanımının güvenli olduğuna dair çalışmalar yeterli değildir. Tüm bu bilgiler ışığında, gastrointestinal hastalıklarda kurkumin kullanımına yönelik klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla kurkuminin etkilerinin desteklenmesi önem taşımaktadır.

Açıklamalar

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.




Kaynaklar

1. Beevers CS, Huang S. Pharmacological And Clinical Properties Of Curcumin. *Botanics*. 2011; (1): 5–18.
2. Hassan, Snur. *Curcuma longa, turmeric: A monograph*. Aust. J. Medical Herbal. 2016; 18: 66-76.
3. Kostalova D, Bezakova L, Rackovac L et. al. Therapeutic Potential of Curcumin In Medicinal Chemistry. *Acta Chimica Slovaca*. 2013; 6(1):88-99.
4. Lopresyti AL. The Problem Of Curcumin And Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal In Uence Contribute To Its Overall Health-Enhancing Effects?. *Adv Nutr*. 2018; 9: 41–50.
5. Prasad S, Gupta S, Tyagi A et. al. Curcumin, a Component of Golden Spice: From Bedside to Bench and Back. *Biotechnol. Adv*. 2014; 32:1053-1064.
6. Kocaadam B, Şanlier N. Curcumin, An Active Component Of Turmeric (*Curcuma Longa*), And Its Effects On Health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57: 13.
7. İçen H, Güneş E. Kurkumin ve İmmün Sistem Üzerine Etki leri . *DBHAD*.2017; 3: (7).
8. Lestari M, Indrayanto G. Curcumin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2014; 39:113-204.
9. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C et. al. Curcumin and Health. *Molecules*. 2016; 21:264.
10. Liu W, Zhai Y, Heng X et. al. Oral Bioavailability of Curcumin: Problems and Advancements. *J. Drug Target*. 2016.
11. Karaman BE, Kösele E. Zerdeçalın Kronik Hastalıklarla İlişkisi. *BÜSBİD*. 2017; 2: (2).
12. Brumatti LV, Marcuzzi A, Tricarico PM et. al. Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Potential and Limits of Innovative Treatments. *Molecules*. 2014; 19.
13. Rajkumari S, Sanatombi K. Nutritional value, phytochemical composition, and biological activities of edible *Curcuma* species: A review. *Int J Food Prop*. 2017; 20: (3).
14. Hewlings S, Kalman D. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*. 2017; 6: (92). doi:10.3390/foods610092.
15. Dublecco P, Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: (48).
16. Zam W. Gut Microbiota as a Prospective Therapeutic Target for Curcumin: A Review of Mutual Influence. *J Nutr Metab*. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1367984>.
17. Zeng Z, Zhan L, Liao H et. al. Curcumin improves TNBS- induced colitis in rats by inhibiting IL-27 expression via the TLR4/ NF-kappaB signaling pathway. *Planta Med*. 2013; 79 (2):102–109.
18. Ali T, Shakir F, Morton J. Curcumin and inflammatory bowel disease: biological mechanisms and clinical implication. *Digestion*. 2012; 85 (4): 249–55.
19. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Chili Peppers, Curcumins, and Probiotics in Gastrointestinal Health and Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18: (19).
20. Mazieiro R, Frizon RR, Barbalho SM et. al. Is curcumin a Possibility to Treat Inflammatory Bowel Diseases?. *J Med Food*. 2018; (1–9). doi: 10.1089/jmf.2017.0146.
21. Lang A, Salomon N, Wu JCY et. al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 13 :1444–1449.
22. Kedia S, Bhatia V, Thareja S et. al. Low dose oral curcumin is not effective in induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis: Results from a randomized double blind placebo controlled trial. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017; 6 (2): 147-154.
23. Iqbal U, Anwar H, Quadri AA. Use of Curcumin in Achieving Clinical and Endoscopic Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2018; 356 (4) : 350-356.
24. Singla V, Mouli VP, Garg SK et. al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - A randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis*. 2014; 8 : 208–214.
25. Garg SK, Ahuja V, Sankar MJ et. al. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10. DOI: 10.1002/14651858.CD008424.pub2.
26. Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Theodoridis X et. al. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10:1737. doi:10.3390/nu10111737.
27. Schneider A, Hossain I, VanderMolen J et. al. Comparison of remicade to curcumin for the treatment of Crohn's disease: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2017;33: 32-38.
28. Can G, Yılmaz B. İrritabl Barsak Sendromunun Tanı ve Tedavisinde Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*. 2015 (19): 3.
29. Ng QX, Soh AYS, Loke W et. al. A Meta-Analysis of the Clinical Use of Curcumin for Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J. Clin. Med.*. 2018; 7: 298; doi:10.3390/jcm7100298.
30. Lauche R, Kumar S, Hallman J et. al. Efficacy and safety of Ayurvedic herbs in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised controlled crossover trial. *Complement Ther Med*. 2016. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ctim.2016.04.002>.
31. David L, Wahbeh G, Burpee T et. al. Tolerability of Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A forced dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56(3): 277–279. doi:10.1097/MPG.0b013e318276977d.
32. He Y, Yue Y, Zheng X et. al. Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked?. *Molecules*. 2015; 20: 9183-9213.
33. Gulcubuk A, Haktanir D, Cakiris A et. al. Effects of curcumin on proinflammatory cytokines and tissue injury in the early and late phases of experimental acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13: 347–354.
34. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA et. al. Phase II Trial of Curcumin in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14 (14).
35. Nabavi SF, Daglia M, Moghaddam AH et. al. Curcumin and Liver Disease: from Chemistry to Medicine. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2014, 13:62-77.
36. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F et. al. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients*. 2018; 10: 855; doi:10.3390/nu10070855.
37. Saadati S, Hatami B, Yari Z et. al. The effects of curcumin supplementation on liver enzymes, lipid profile, glucose homeostasis, and hepatic steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0382-9>.
38. Riccardo BA, Riccardo S, Salvatore N et. al. The role of curcumin in liver diseases. *Arch Med Sci*. 2017. DOI:<https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73596>.
39. Akila G, Rajakrishnan V, Viswanathan P et. al. Effects of curcumin on lipid profile and lipid peroxidation status in experimental hepatic fibrosis. *Hepatol*. 1998; 11: 147–157.
40. Bruck R, Ashkenazi M, Weiss S et. al. Prevention of liver cirrhosis in rats by curcumin. *Liver Int*. 2007; 27 :373–383.
41. Kyung EJ, Kim HB, Hwang ES et. al. Evaluation of Hepatoprotective Effect of Curcumin on Liver Cirrhosis Using a Combination of Biochemical Analysis and Magnetic Resonance-Based Electrical Conductivity Imaging. *Mediators Inflamm*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5491797>.
42. Supriono I, Nugraheni A, Kalim H et. al. The Effect of Curcumin on Regression of Liver Fibrosis through Decreased Expression of Transforming Growth Factor-β1 (TGF-β1). *Indones Biomed J*. 2019; 11(1): 52-58.
43. Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJH. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutr. Rev*. 2015; 73(3):155–165.
44. Park J, Contreas CN. Anti-carcinogenic properties of curcumin on colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 15: 2(4): 169-176.
45. Sharma RA, Euden SA, Platton SL et. al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 6847-6854.
46. He ZY, Shi CB, Wen H et. al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Invest*. 2011;29: 208–213.
47. Carroll RE. Et. al. Phase Ila Clinical Trial of Curcumin for the Prevention of Colorectal Neoplasia. *Cancer Prev Res*. 2011; 4(3).
48. Garcea G, Berry DP, Jones DJL et. al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 120-125.
49. Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P et. al. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:1035-1038.
50. Sarkar A, De R, Mukhopadhyay AK. Curcumin as a potential therapeutic candidate for *Helicobacter pylori* associated diseases. *World J Gastroenterol*. 2016; 7 22(9): 2736-2748.
51. Kwicien S. Curcumin: A Potent Protectant against Esophageal and Gastric Disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20. Doi:10.3390/ijms20061477.
52. Vetvicka V, Vetvicka J, Fernandez-Botran R. Effects of curcumin on *Helicobacter pylori* infection. *Ann Transl Med*. 2016;4(24):479.
53. Khonche A, Biglarian O, Panahi Y et. al. Adjuvantive therapy with curcumin for peptic ulcer: A randomized controlled trial. *Drug. Res. (Stuttg)*. 2016; 66: 444–448.
54. De R, Kundu P, Swarnakar S et. al. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009; 53: 1592–1597.
55. Mario FD, Cavallaro LG, Nouvenne A et. al. A Curcumin-Based 1-Week Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection: Something to Learn From Failure?. *Helicobacter*. 2007; 12: 238–243.
56. Becit M, Aydın S, Başaran N. Kurkuminin Terapötik ve Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*. 2017;6(2):126-42.



COVID 19 Karaciğer Tutulumu ve Altta Yatan Karaciğer Hastalığı Olanlarda Hastalık Seyrinin İrdelenmesi

COVID 19 Liver Involvement and Examination of Disease Prognosis in Patients with Underlying Liver Disease: A Review

  Işıl Deniz Alırcı¹,  Sevil Alkan Çeviker²

¹ Manavgat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

ORCID ID: Işıl Deniz Alırcı <https://orcid.org/0000-0002-4740-1579>, Sevil Alkan Çeviker <https://orcid.org/0000-0003-1944-2477>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Uzm. Dr. Işıl Deniz Alırcı, e-posta / e-mail: dr_isild Deniz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06-10-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 09-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Alırcı I.D., Alkan Çeviker S. COVID 19 Karaciğer Tutulumu ve Altta Yatan Karaciğer Hastalığı Olanlarda Hastalık Seyrinin İrdelenmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):206-211

Öz

COVID 19 pandemisi tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de giderek artan öneme sahip olmaktadır. Bu virüsün yol açtığı klinik tabloların aydınlatılması, tedavi ve önleme çalışmaları global olarak devam etmektedir. Karaciğer tutulumunun da, SARS-CoV-2 virüsünün karaciğer, safra ve karaciğer epitel hücrelerindeki ACE2 reseptörleri nedeniyle olabileceği bildirilmektedir. SARS-CoV enfeksiyonu seyri sırasında sıklıkla ekstrapulmoner tutulum olabileceği ve hastaların neredeyse yarısının farklı derecelerde karaciğer fonksiyon hasarı yaşadığı bildirilmiştir. Bu enfeksiyonun karaciğeri nasıl etkilediğine ve önceden var olan karaciğer hastalığının enfeksiyona yakalanma veya ciddi bir hastalığa sahip olma risk faktörü olarak ilgisine ilişkin bilgiler hala yetersizdir. Önceki raporlar, COVID-19 hastalarının bir kısmının farklı derecelerde karaciğer fonksiyon anormalliği olduğunu göstermiştir. Bu derlemede SARS-CoV-2 enfeksiyonunun karaciğer tutulumu ve öncesinde karaciğer hastalığı olan hastaların bu hastalık seyri açısından risk durumları hakkında güncel literatür eşliğinde gözden geçirme yapılması amaçlandı. COVID-19'lu bazı hastalarda yüksek karaciğer testleri ve / veya akut hepatit tablosu ile gelebileceğini akılda tutmalıyız. COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yaygın olarak yükselme görülse de, bu bulguların COVID-19'un bir belirtisi olduğu varsayılmamalıdır. Sonuç olarak; COVID-19 karaciğer tutulumu açısından henüz fikir birliği gelişmediğinden ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler COVID 19, karaciğer, ALT, AST.

Abstract

The COVID 19 pandemic is of increasing importance for our country as well as all over the world. Studies of elucidation, treatment and prevention of the clinical pictures caused by this virus continue globally. It has been reported that liver involvement may be due to the ACE2 receptors in the liver, bile and liver epithelial cells of the SARS-CoV-2 virus. It has been reported that extrapulmonary involvement may occur frequently during the course of SARS-CoV infection and nearly half of the patients experience varying degrees of liver function damage. There is still insufficient information on how this infection affects the liver and the relevance of pre-existing liver disease as a risk factor for contracting or having a serious disease. Previous reports have shown that some of the COVID-19 patients have varying degrees of liver function abnormalities. In this review, it is aimed to review the risk of SARS-CoV-2 infection in terms of liver involvement and the course of this disease in patients with liver disease in the light of the current literature. We must keep in mind that some patients with COVID-19 may present with high liver tests and / or acute hepatitis. Although there is a widespread increase in liver function tests in hospitalized patients with a diagnosis of COVID-19, these findings should not be assumed to be a symptom of COVID-19. Since there is no consensus on COVID-19 liver involvement yet, further studies are needed.

Keywords COVID 19, liver, ALT, AST.

GİRİŞ

2019'un sonunda, yeni bir koronavirüs olan severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'daki bir grup pnömoni vakasının nedeni olarak tanımlandı. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), öncelikle hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli pnömoniye, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve ölüme kadar değişen semptomları olan bir akciğer enfeksiyonu olarak kendini gösterdi¹. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 30 Ocak 2020'de, SARS-CoV-2 salgınını pandemi olarak ilan etmiş olup; ilk vaka bildirilen tarihten itibaren ülkemiz verilerine göre; 302867 konfirme vaka, 7506 ölen; DSÖ verilerine göre ise 30.675.675 konfirme vaka, 954.417 ölen hasta sayısına ulaşan COVID 19 pandemisi tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de giderek artan öneme sahiptir². Bu virüsün yol açtığı klinik tabloların aydınlatılması, tedavi ve önleme çalışmaları global olarak devam etmektedir. Bu enfeksiyonun karaciğeri nasıl etkilediğine ve önceden var olan karaciğer hastalığının enfeksiyona yakalanma veya ciddi bir hastalığa sahip olma risk faktörü olarak ilgisine ilişkin bilgiler hala yetersizdir. Önceki raporlar, COVID-19 hastalarının bir kısmının farklı derecelerde karaciğer fonksiyon anormallığı olduğunu göstermiştir^{3,4}. Bu derlemede SARS-CoV-2 enfeksiyonunun karaciğer tutulumu ve öncesinde karaciğer hastalığı olan hastaların bu hastalık seyri açısından risk durumları hakkında güncel literatür eşliğinde gözden geçirme yapılması amaçlandı.

Mikrobiyoloji ve Patoloji

Taksonomik açıdan incelendiğinde Beta-coronavirüs genusunun elemanı olan SARS-CoV-2, zarflı, pozitif yönelimli ve tek iplikçikli RNA virüsüdür. Hücrelere girişi anjiyotensin converting enzim 2 (ACE 2) reseptör aracılığı ile olmaktadır⁵. SARS-CoV-2 virüsünün, SARS-CoV ile genom sekanslarına göre %79.6 oranında benzerlik taşıdığı bildirilmektedir. Bu virüslerin ikisinin de konakçı hücrelerine girmesinin, konakçı hücre membranından salınan transmembrane serine proteaz (TMPRSS) ve ACE 2 reseptörlerine, spike (S) glikoproteinler aracılığıyla olduğu

tahmin edilmektedir⁶⁻¹⁰. Özellikle SARS-CoV-2 virüsünün ACE 2 reseptörüne oldukça yüksek afinite gösterdiği saptanmıştır⁶⁻¹⁰. Karaciğer tutulumunun da, SARS-CoV-2 virüsünün karaciğer, safra ve karaciğer epitel hücrelerindeki ACE2 reseptörleri nedeniyle olabileceği bildirilmektedir^{11,12}. SARS-CoV enfeksiyonu seyri sırasında sıklıkla ekstrapulmoner tutulum olabileceği ve hastaların neredeyse yarısının farklı derecelerde karaciğer fonksiyon hasarı yaşadığı bildirilmiştir¹³.

Xu ve ark.¹⁴ çalışmasında COVID 19 enfeksiyonunda patolojik bulgu olarak karaciğer biyopsi örneklerinde orta derecede mikrovasküler steatoz ve hafif lobüler ve portal aktivitenin mevcut olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada karaciğer hasarının SARS-CoV-2 enfeksiyonundan veya ilaca bağlı karaciğer hasarından kaynaklanabileceği saptanmıştır¹⁴. Farklı iki çalışmada ise; COVID-19 hastalarında karaciğer histolojisi spesifik olmadığı, hafif, karışık lobüler ve portal aktiviteye sahip orta derecede mikrovezikülersteatoz ve fokal nekroz dahil farklı patolojik bulgular olabileceği bildirilmiştir^{14,15}. Sonzogni ve ark. ise¹⁶ 48 olgudan oluşan otopsi serisinde, fokal portal-lobüler lenfositik infiltratları ve hepatik vasküler tutulumu düşündürülen patolojik karaciğer bulgularının olduğunu bildirmiştir. Farcas ve ark.¹⁷ da karaciğer dokusunda yağlı dejenerasyon ve merkezi lobüler nekroz olduğunu göstermiştir. Farklı araştırmacılar tarafından bildirilen tüm bu bulguların tespit edilmesi nedeniyle, SARS-CoV-2'nin insan karaciğerine de saldırabileceğine inanmak için bilimsel kanıtlar bulunmamaktadır¹³⁻¹⁷. Yapısal olarak SARS-CoV-2 virüsü SARS virüsüne benzese de, karaciğer dokusunda SARS virüsüne ait viral RNA tespit edilmiş olmasına rağmen, şu ana kadar yayınlanmış patoloji çalışmaları COVID 19 enfeksiyonu seyri sırasında tutulum olabileceği yönünde olsa da, karaciğer dokusunda SARS-CoV-2 virüsüne ait olabilecek viral inklüzyonlar tespit edilememiştir¹⁴.

Semptomlar, patofizyoloji ve anormal laboratuvar bulguları

COVID 19 genellikle pulmoner semptomlara neden olur-

ken, bazen yalnızca gastrointestinal semptomlarla da karışımımıza çıkabilir. Ciddi kliniği olan olgularda gastrointestinal semptom görülme olasılığının arttığı bildirilmektedir. 10. Karaciğer tutulumu açısından değerlendirildiğinde ise; COVID-19'un klinik görünümü, akut hepatit benzeri belirtileri ve anormal karaciğer biyokimyasal testlerini içerebilir¹⁸. SARS- CoV-2 enfeksiyonu sırasında karaciğer enzimlerinde bozulma ilaca bağlı hepatotoksisite, kritik hastalarda sitokin fırtınası sırasında ya da pnömöni ile ilişkili hipoksi gibi nedenlere bağlı gelişebilir^{18,19}.

3600 COVID-19 hastasını içeren 43 çalışmanın meta-analizinde, ateş [% 83.3 (% 95 CI 78.4-87.7)], öksürük [% 60.3 (54.2-66.3)] ve yorgunluk [% 38.0 (29.8-46.5)] en yaygın klinik semptomlardı, ayrıca balgam, nefes darlığı ve miyaljinin ise % 30'un biraz altında tahmini prevalansta görüldüğü bildirilmiştir²⁰. Bulantı-kusma, anoreksi, karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar COVID 19 enfeksiyonu seyri sırasında görülebilir²¹.

Genel olarak, COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında, çeşitli çalışmalarda hastanede yatan hastalarda karaciğer biyokimyasal parametrelerine bakıldığında, hastaların % 14 ile % 53'ünde Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) ve hafif düzeyde bilirubin seviyelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Ancak genel olarak bakıldığında COVID-19 hastalarında en sık görülen anormallik aminotransferaz (AST ve ALT) yüksekliğidir^{3,13,18,21-23}. Hem AST hem de ALT yükselmeleri çoğunlukla üst referans sınırının 5 katının altındadır ve şiddetli hastalık ve artmış iltihap belirteçleri ile ilişkilidir. AST ve ALT yükselmeleri ABD'li hastalarda (% 39) Çin'li (% 4-33) hastalara göre daha sık olarak bildirilmiştir²⁴. Chen ve ark. 4 çalışmalarında 99 COVID-19 hastasını değerlendirmiş, 43 hastanın ALT-AST değerlerinin yüksek olduğu ve bir kritik COVID-19 hastasında ise ciddi hepatit tablosu görüldüğünü ve ALT değerinin 7590 U/L, AST değerinin 1445 U/L'ye kadar yükseldiği bildirmiştir. Ancak bu hastanın demografik verisi, alta yatan hastalıkları ve mortalitesi hakkında veri paylaşılmamıştır.

Fan ve ark.¹³ 148 COVID-19 hastasını inceledikleri çalışmalarında ayrıca, artmış Alkalen fosfataz (ALP) değeri varlığını araştırmışlar ve sonuç olarak ALP değerinin karaciğer fonksiyon hasarı olan hastalarda %2-5 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca, hastaların %37.2 'inde aminotransferaz değerleri yüksek bulunmuştur. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastaların %14,5'inde ateş yüksekliği saptanırken, karaciğer enzimlerinde yükselme olmayanlarda bu oran %4.3 olarak saptanmıştır (p=0.027). Karaciğer enzim yüksekliği olanlarda prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri daha yüksek bulunmuş. Başvuru sırasında karaciğer enzimleri normal olan 93 hastanın 45'inde hastaneye yatış süresince enzim yüksekliği saptanmış. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda, lopinovir/ritonavir kullanımı daha fazla saptanmış aynı zamanda yatış süreleri daha uzun bulunmuştur¹⁰.

COVID-19 seyri sırasında karaciğer hasarının belirtileri genellikle hafiftir (orta derecede yükselmiş serum aspartat aminotransferaz aktiviteleri) ve genellikle asemptomatiktir. Karaciğer disfonksiyonu hastaların yaklaşık üçte birini etkileyebilir, prevalans erkeklerde ve yaşlılarda daha sıktır²⁵.

Çin'den yapılan büyük bir çalışmada, şiddetli COVID-19 hastalarında daha yüksek karaciğer disfonksiyonu oranları olduğu saptanmıştır. AST / ALT hafif şiddetli COVID hastalarının sırasıyla % 18,2 / 19,8'inde ve şiddetli COVID-19 hastalığı olanların % 39,4 / 28,1'inde artmış olarak saptanmıştır²⁶. Başka bir çalışmada subklinik hastalığı olan hastalarda AST ve ALT, sırasıyla hastaların % 8.7 ve % 8.9'unda yükselmiştir²⁶. Yine Çin'de yapılan daha küçük bir başka çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. AST, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) hastaların % 62'sinde yükselirken, YBÜ'de bakıma ihtiyaç duymayanların % 25'inde yüksek olarak saptanmıştır³.

Richardson ve ark.²⁷ Amerika'da 5700 hasta ile yaptıkları çalışmalarında vakaların % 58,4'ünde AST ve % 39'unda

ALT değerlerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada en sık karaciğer fonksiyon bozukluğunun 18-65 (%18.7%) yaş arasında olduğu bildirilmiştir.

Ancak bazı çalışmalarda da, COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında karaciğer disfonksiyonunun hafif, geçici olduğu, klinik olarak önemli olmadığı ve COVID-19 sonuçları üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir^{28,29}.

Ancak, Xu ve ark.³⁰ ise, hastaneye yatışta hepatoselüler tipte veya karışık tipte karaciğer testi anormal olan hastaların, hastanede kalış sırasında şiddetli hastalığa ilerleme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Diğer iki çalışmada ise, COVID 19 enfeksiyonu seyri sırasında, altta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda, öncesinde karaciğer hastalığı olmayanlara göre (% 44-%81) daha sık oranda karaciğer enzim yüksekliği tespit edildiği bildirilmiştir^{13,31}.

Yayınlanan raporlar, AST'nin ALT'den daha sık yükseldiğini göstermektedir^{21,23,28,31}. Bu durum, Gordon ve ark. 31 çalışmasında, SARS-CoV-2 virüsünün, mitokondriyal proteinlerin virüsle doğrudan etkileşime girerek, doğrudan karaciğer hasarına sebep olması sonucu AST yüksekliği geliştiği şeklinde açıklanmıştır.

Alkalın fosfataz yüksekliği nadirdir ve bilirübinde bir artış daha az yaygın olarak gözlemlenmiştir. Ancak ilginç bir şekilde, bir raporda vakaların yaklaşık olarak % 50'sinde yüksek gama-glutamiltransferaz (GGT) seviyeleri olduğu bildirilmiştir³². AST ön planda karaciğer enzim yüksekliği ve eşlik eden GGT yüksekliği, altta yatan alkolik, iskemik veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda bildirilmektedir³³. Zhang ve ark. 18 56 COVID-19 olgusunu kapsayan çalışmalarında, %54 oranında GGT değeri artış saptamışlardır. Total bilirubin yüksekliği COVID-19 hastalarının % 1-18'i arasında geliştiği bildirilmektedir²⁴.

COVID 19 enfeksiyonu seyriindeki karaciğer hasarının

güçlü inflamatuvar yanıtı neden olan IL-6'ya bağlı olabileceği bildirilmiştir³⁴. IL-6, aktive B hücrelerinden antikor salınımını uyarır, megakaryositler, sitotoksik T-hücreleri ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve diferansiyasyon sağlayıcı etkileri vardır. Hepatik akut faz proteinlerinin salınımı, megakaryositleri etkileyerek trombosit oluşumu, mezenşial hücre proliferasyonu, plazma hücreleri tarafından immünooglobulinlerin yapımının uyarılması, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGFR)'nü artırarak angiogenez oluşumuna ve kardiomyopatiye neden olur. IL-6, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) patofizyolojisinde, kompleman ve koagülasyon sistemini aktive edilmesinde rol alır. Tüm bu özellikleri nedeniyle IL-6, sitokin fırtınasında anahtar moleküldür³⁵.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların % 33'ünde kardiomyopati saptanmıştır³⁶. Bu nedenle, şiddetli hastalarda kardiyak disfonksiyon sonucu gelişen karaciğer konjesyonunun karaciğer hasarına katkıda bulunması mümkündür. COVID 19 enfeksiyonu seyri sırasında akut kardiomyopatinin bir sonucu olarak konjestif hepatopati meydana gelebilir ve bu durum genellikle aminotransferazlar (AST, ALT) ve GGT'deki yükselmelerle ilişkilidir^{37,38}.

Çeşitli çalışmalarda, düşük albümin düzeyi, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hipoalbümineminin şiddetli COVID-19 için bir risk faktörü olup olmadığı veya hipoalbümineminin şiddetli COVID-19'un bir sonucu olup olmadığı açık değildir^{14,34}.

Fan ve ark.¹³ 148 COVID-19 hastasında ilaç kullanımı ve aminotransferaz arasındaki ilişkiyi geriye dönük olarak incelemiş ve başvuru sırasında aminotransferaz anormalliği olmayan hastaların % 48'inde yaklaşık bir hafta sonra ALT/ AST yüksekliği geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastaların % 58'inde lopinavir-ritonavir kullanımı olduğunu bildirmiştir¹³. Cai ve ark.³¹ lopinavir-ritonavir kullanımından sonra ALT/ AST yüksekliği için, 7 kat artmış risk olduğunu bildirmiştir. Tedavide kullanılan bir diğer antiviral

olan remdesivir için, 5 veya 10 günlük tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada, hastaların% 4-6'sında şiddetli ve % 2-3'ünde ise yaşamı tehdit eden ALT / AST yükselmeleri olduğunu bildirilmiştir³⁹.

Anormal karaciğer enzim yüksekliği olan COVID-19 hastalarının komplikasyonları ve dolayısıyla mortalitelerinin azaltılması için; kalp fonksiyon bozukluğu, sitokin fırtınası, iskemi, sepsis ve ilaç etkisi açısından değerlendirilmesi gerekir⁴⁰.

Kronik karaciğer hastalığı olan COVID-19 hastalarına yaklaşım

Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna daha duyarlı olup olmadığı belirsizdir. İmmünsüpresif tedavi yokluğunda kronik karaciğer hastalığının SARS-CoV-2 enfeksiyonu kapma riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmemektedir⁴¹. COVID-19 enfeksiyonu sırasında karaciğer tutulumu ortaya çıkarsa, dikkatli olunması gerekir. Bu, özellikle hastalar yaşlıysa veya önceden var olan bir karaciğer hastalığı geçmişine sahipse geçerlidir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında, karaciğer hasarının olması prognozu bozar ve hastanede kalış süresinin uzamasına sebep olur²⁵. Karaciğer fonksiyon testleri, yükselmiş hastalarda önceden var olan karaciğer hastalığının varlığı çoğu çalışmada kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir, ancak hepsini hesaba katması olası değildir. Ayrıca; her ne kadar anormal karaciğer fonksiyon testleri zaten sıklıkla COVID 19 enfeksiyonuna bağlı olabileceği gibi, potansiyel olarak tedavide kullanılan hepatotoksik olan asetaminofen, lopinavir / ritonavir ve remdesivir sonucu da gelişebilir²⁴.

Singh ve ark.⁴² tarafından yapılan çalışmada, 2780 COVID-19 hastası (kronik karaciğer hastalığı olan 250 hasta dahil) değerlendirilmiş, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, karaciğer hastalığı olmayanlara kıyasla daha yüksek mortalite geliştiği bildirilmiştir (yüzde 12'ye karşı 4; risk oranı [RR] 2.8, % 95 CI 1.9-4.0)

Güncel literatürde; önceden var olan karaciğer hastalığının COVID-19 hastalarında daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu ileri süren çeşitli çalışmalar mevcuttur⁴²⁻⁵. Moon ve ark.⁴³ kohort çalışmasında, COVID-19 ve kronik karaciğer hastalığı olan 152 hastayı (sirozlu 103 hasta dahil) içeren bir kohort çalışmasında, ölüm oranını % 40 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada hastalar; Child-Pugh (CP) sınıflamasına göre siroz hastaları A,B ve C ye ayrılmış olup, mortalite oranları gruplara göre sırayla; %23,43 ve 63 olarak bildirilmiştir. Sirozlu hastalarda ölüm, çoğunlukla akciğer hastalığına (% 79) atfedilirken, sadece karaciğer hastalığına bağlı nedenler hastaların % 12'sinde saptanmıştır.

Buna karşın HBV veya hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan hastalar için antiviral tedavi, şiddetli COVID-19 için artmış risk ile ilişkilendirilmemiştir⁴⁶.

Ayrıca; karaciğer nakli alıcıları ve COVID-19'u olan diğer bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, bağışıklık sistemi baskılanmamış hastalara göre daha uzun viral bulaşma süresine sahip olabilir. Bu nedenle, izolasyon ve klirens testi için stratejiler, enfeksiyonun başkalarına yayılma riskini azaltmak için değişiklik gerektirebilir⁴⁶.

COVID-19'lu bazı hastalarda yüksek karaciğer testleri ve / veya akut hepatit tablosu ile gelebileceğini akılda tutmalıyız. COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yaygın olarak yükselme görülse de, bu bulguların COVID-19'un bir belirtisi olduğu varsayılmamalıdır. Bu hastalar için, öncelikle karaciğer enzim yüksekliğinin etiyojisini belirlemeye yönelik iyi bir anamnez alınmalı (ilaç, toksin, kronik karaciğer hasarı) ve tanısal değerlendirme yapılmalıdır (hepatit markerları, batın ultrasonografi, vs.)^{40,46}.

Sonuç olarak; COVID-19 karaciğer tutulumu açısından henüz fikir birliği gelişmediğinden ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yazarlar arasında çıkar çatışması veya finansal destek yoktur.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (Accessed on February 14, 2020).
- <https://covid19.tubitak.gov.tr/> (erişim tarihi 21.09.2020)
- 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;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Chen N, Zhou M, Dong X, Jieming Q, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new corona virus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579:265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270- 273
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565- 574.
- Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181; 271-280.
- Tortorici MA, Vesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res.* 2019;105; 93-116. doi: 10.1016/bs.avir.2019.08.002
- Derviş Hakim G, Özer Sarı S. Covid-19 ve Sindirim Sistemi. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2020;30(Ek sayı):112-117. doi:10.5222/terh.2020.96630
- Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W. ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
- Xiaoqiang Chai LH, Yan Zhang. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020. (Preprint) Available at: 10.1101/2020.02.03.931766. Accessed February 20, 2020.
- Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, Huang S, Liu Z, Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561-1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283325; PMCID: PMC7194865.
- Xu Z, Shi L, Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-422.
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YE, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. 2020;49(5):411-417.
- Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alessio MG, Gianatti A, Licini L, et al. Liver and COVID 19 infection: A very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. *Preprints* 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0438.v1
- Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis.* 2005;191:193-197.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428.
- Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology* 2020; 159:765-767. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045
- APASL Covid-19 Task Force, Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatol Int.* 2020 Jul;14(4):415-428. doi: 10.1007/s12072-020-10054-w. Epub 2020 May 23. PMID: 32447721; PMCID: PMC7245190.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020 40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.
- Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of Non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A Retrospective study. *Liver Int.* 2020. 10.1111/liv.14449
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720 doi: 10.1056/NEJMoa2002032 2020.
- Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, et al. Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology* 2020. Version of Record. doi: 10.1002/hep.31480
- Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med.* 2020 Jul;77:18-24. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.035. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32507608; PMCID: PMC7262543.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
- Girardi E, Petrosillo N, Aloisi MS, Ravà L, Ippolito G. Peer-reviewed articles and public health: the mad cow affair in Italian news papers. *JAMA*. 1998; 15:280(3):292-4. doi: 10.1001/jama.280.3.292. PMID: 9676687.
- Ridruğjo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Annals of Hepatology.* 2020;19; 353-358.
- Xu L, Beckebaum S, Jacob S, Wu G, Kaiser GM, et al. MicroRNA-101 inhibits human hepatocellular carcinoma progression through EZH2 down regulation and increased cytostatic drug sensitivity. *J Hepatol.* 2014;60(3):590-8. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.028. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24211739.
- Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. Characteristics of liver tests in COVID-19 patients. *J Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
- Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020; 583:459-468. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-1271.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326
- Doğan Ö, Devrim E. Tanı ve İzleme Laboratuvar Testleri. COVID-19-Kitap. Bölüm 4. S 30-34. <http://www.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2020/05/COVID-19-Kitap.pdf>
- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland N, Møller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;5; 1036-1045.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026
- Weisberg IS, Jacobson IM. Cardiovascular diseases and the liver. *Clin Liver Dis* 2011;15:1-20.
- vanDeursen VM, Damman K, Hillege HL, Beek V, Van Veldhuisen DJ, Voors AA, et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010;16:84-90.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301>
- American Association for the Study of Liver Diseases. Clinical Insights for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic. <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-04/AASLD-COVID-19-Clinical%20Insights-April%20162020-FINAL.pdf>. Published April 7, 2020.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428.
- Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology* 2020; 159:768.
- Moon AM, Webb GJ, Aloman C, Armstrong MJ, Cargill T, Dhanasekaran R, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol.* 2020;73(3):705-708. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.013. Epub 2020 May 21. PMID: 32446714; PMCID: PMC7241346.
- CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:382.
- Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020 Aug;73(2):451-453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278005; PMCID: PMC7141624.
- Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Open SAFELY: Factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv* 2020.05.06.20092999; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>
- <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-issues-related-to-liver-disease-in-adults#references>



Probiyotiklerin Kolon Mikrobiyotasına Etkileri: Güncel Çalışmalar

Effects of Probiotics on Colon Microbiota: Recent Studies

 Çağlar Gökırmaklı,   Zeynep Banu Güzel Seydim

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, ISPARTA

ORCID ID: Çağlar Gökırmaklı <https://orcid.org/0000-0002-2572-8589>,
Zeynep Banu Güzel Seydim <https://orcid.org/0000-0002-1536-6545>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Prof. Dr. Zeynep Banu Güzel Seydim, **e-posta / e-mail:** zeynepseydim@sdu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 18-10-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 13-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Gökırmaklı Ç., Seydim Z. Probiyotiklerin Kolon Mikrobiyotasına Etkileri: Güncel Çalışmalar,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):212-224

Öz

Son yıllarda artan antibiyotik kullanımına paralel olarak artan sağlık sorunları, beraberinde yeni çözümlerin araştırılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Artan sanayi üretimi neticesinde yaygın olarak elde edilebilen niteliği düşük gıda ürünlerine alternatif olarak sağlıklı yeni ürünler önem kazanmaya başlamıştır. Probiyotik gıdalar bu ürün grupları içerisinde sağladıkları pek çok avantajlar sayesinde öne çıkmıştır. Ek olarak, kolon mikrobiyotasının önemi son 15 sene içerisinde yaşanan bilimsel gelişmelere paralel olarak daha iyi bir şekilde anlaşılmaya başlanmıştır. COVID-19 pandemisi boyunca, sağlık üzerine etkisinin öneminin daha çok farkedildiği gibi, kolonda yer alan bakteri çeşitliliği insan sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde belirleyici etkilere sahip olabilmektedir. Beslenme ile yakın bir ilişki içerisinde olduğu düşünülen kolon mikrobiyotasının niteliği, yapılan bazı çalışmalarda insanların çeşitli hastalıklara maruz kalma dereceleri ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bu çalışmada, probiyotiklerin kolon mikrobiyotası üzerinde neden olduğu çeşitli etkiler ele alınarak, bu bağlamda konu hakkında yapılan güncel çalışmalar derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler Mikrobiyota, probiyotik gıdalar, beslenme, sindirim sistemi, sağlık

Abstract

In recent years, increasing in health problems parallel to use of antibiotics, required to investigate novel solutions. As a result of increased industrial production, healthy novel products started to gain importance as alternative to widely available low-quality food products. Probiotic foods became prominent within these groups of products under favour of providing many advantages. In addition, the importance of gut microbiota started to be understood better in parallel with scientific developments within last 15 years. As its importance was noticed throughout this year in the COVID-19 pandemic, the variety of bacteria in the colon can have decisive effects on human health and quality of life. The character of the colon microbiota, which is thought to be in a close relationship with nutrition, has been associated with the exposure degree of people to various diseases in some studies. In this study, effects of probiotics on gut microbiota investigated and for this purpose, recent publications related with this topic reviewed.

Keywords Microbiota, probiotic foods, nutrition, gastrointestinal system, health

GİRİŞ

Fermente ürünlerin kullanımı, fermantasyon tekniğinin bir gıda koruma yöntemi olarak kullanıldığı zamanlar olan eski Mısır ve Orta Doğu medeniyetlerine kadar uzanabilir. Ancak, 1900'lü yılların başında insanlarda uzun ömürlü olma ve yoğurt tüketimi arasında gözlenen ilişki, fermente ürünlere olan bakış açısını değiştirmiştir. Bu döneme yakın bir zaman içinde fermente ürünlerin kalın bağırsağın mikroflorasını olumlu yönde değiştirebileceği ve bağırsaktaki toksin üretimini azaltabileceği inancının ortaya çıkmıştır. Bunlara ek olarak, 1900'lerin başında ilk olarak *Bifidobacterium* izole edilmiş ve anti-patojenik etkisi olduğuna yönelik hipotez ortaya atılmıştır. Diğer büyük atılım ise, ilk kez 1960 yılında probiyotik terimi "sindirim sistemine faydalı olduğu düşünülen bakteri türleri" olarak tanımlanmıştır. Ancak, 2001 yılına kadar Dünya Sağlık Örgütü'nden (WHO) probiyotikler hakkında resmi bir tanımlama yapılmamıştır. 2001 yılında "gıdanın bir parçası olarak yeterli sayıda tüketildiğinde konakçının sağlığı üzerinde olumlu etkiye bulunan canlı mikroorganizma" olarak WHO tarafından tanımlanmıştır¹.

Probiyotik kelimesinin anlamı ve içeriği zaman içinde değişime uğramıştır. Çizim 1'de kelimenin anlam ve içeriğinde yaşanan bu değişim gösterilmektedir. Çizim 1 Korkut vd. (2003)², Güzel-Seydim (2016)³ ve Gülbandılar vd. (2017)⁴ tarafından yapılan çalışmalardan faydalanılarak yeniden çizilmiştir.



Çizim 1. Probiyotik kelimesinin zaman içerisinde değişimi ve gelişimi (Korkut vd. 2003; Güzel-Seydim, 2016; Gülbandılar vd. 2017)²⁻⁴.

Dünya genelinde, ülkeden ülkeye ve hatta bölgeden bölgeye, farklı tür ve çeşitte probiyotik bakteriler kullanılarak elde edilen ve kullanılan pek çok probiyotik gıda mevcuttur. Tablo 1'de yaygın olarak kullanımı bulunan probiyotik içerikli gıdalar belirtilmiştir^{5,6}.

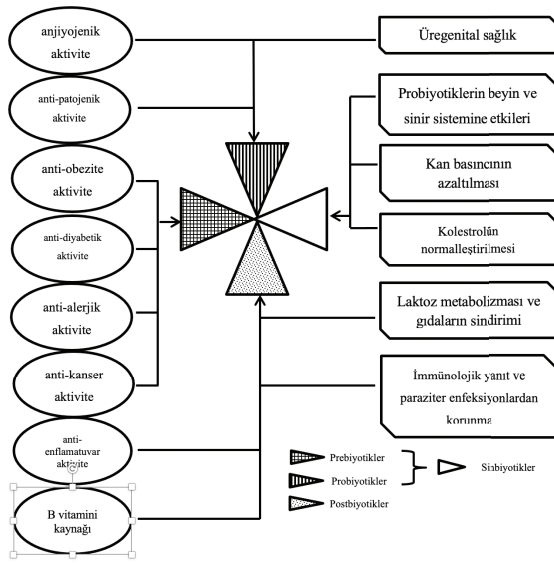
Süt Bazlı Olanlar	Süt Bazlı Olmayanlar
Kefir	Boza
Acidophilus Süt,	Su Kefiri
Acidophilus-Bifidus Süt	Kombucha
Bifidus Süt	Bushera
Yakult	Mahewu (Amahewu)
Arla	Pozol
Yoğurt	Togwa

Tanımlanan ilk probiyotik bakteriler laktik asit ve bifidobakteri türlerine ait bakterilerdir⁷. Günümüzde yaygın olarak kullanılan probiyotik bakteri cinsleri şunlardır: *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Saccharomyces*⁸.

Bir mikroorganizmanın probiyotik bir tür olarak kabul edilebilmesi için, belirtilen şu özelliklere sahip olması gerekmektedir^{6,7}: İnsan kaynaklı olmalı, patojenitesi bulunmamalı, gastrik asit ve safra tuzu gibi kuvvetli vücut salgılarına karşı dayanıklı olmalı, bağırsak epitel dokularına tutunabilme yeteneği olmalı, gastrointestinal sistemde canlılığını koruyabilmeli ve kolonize olabilmek için sürekliliğini devam ettirebilmeli, antimikrobiyel özelliğe sahip maddeler üretebilmeli, immün yanıtı uyaramalı, metabolizmaya faydalı etkiler sağlayabilmelidir (örneğin, kolesterol asimilasyonu, laktaz aktivitesi gösterme, vitamin üretimi yapabileceği), gıda üretiminde kullanılan teknolojik proseslere direnç gösterebilmelidir, güvenilir özellik ve yapıda olmalıdır.

Probiyotik mikroorganizmaların en yaygın bilinen etkileri arasında gastrointestinal sisteme (örneğin, sindirimi

rahatlatma ve kolaylaştırma, ishal, kabızlık vb. sindirim sistemi rahatsızlıklarının etkilerini azaltmada sağladıkları faydalar) ve bağışıklık sistemine sağladıkları faydalar bulunmaktadır. Ancak, bilinen durumun dışında da probiyotik mikroorganizmaların ve gıdaların insan sağlığına sağladığı pek çok farklı fayda mevcuttur. Bu faydalar ve etki biçimleri Çizim 2'de yer almaktadır.



Çizim 2. Probiyotiklerin uygulamaları ve etki şekilleri. George-Kerry vd. (2018)⁸ tarafından yapılan çalışmadan uyarlanmıştır.

Günümüzde, probiyotikler aracılığıyla artan immün fonksiyonlar sonucunda, enfeksiyona maruz kalınması sonucu tüketilen antibiyotiklere olan talebin azalmasını söz konusu olabileceği belirtilmektedir. Bu durumun, günümüzdeki en büyük global tehlikelerden bir tanesi olan antibiyotik direnç riskinin azalmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir¹.

Probiyotik mikroorganizmaların sindirim sistemi sağlığı için genel faydaları şunlardır⁹: laktöz sindirimini kolaylaştırması, diyare, nekrotizan enterokolit, enflamatuvar bağırsak hastalıkları (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, konstipasyon ve kolon kanseri

rahatsızlıklarının belirti ve olumsuz etkilerinin azaltılması.

Fermente gıdalar ve probiyotikler üzerine endişeler

Khalesi vd., (2019)¹ tarafından yapılan derleme çalışmasında, probiyotiklerin kan lipid profilini azaltıcı etkileri hakkında yeterli düzeyde destekleyici verinin mevcut olmadığı belirtilmiştir. Bu tespit, probiyotik tüketimi ile kan lipid değerlerinin iyileşmesinin kolaylaştığını belirten birkaç sistematik derleme ve meta-analiz¹⁰⁻¹³ ile çelişen nitelikte bir tespittir. Bu anlaşmazlık hem sağlıklı hem de sağlıksız (yüksek seviyede kan lipid seviyesine sahip katılımcılar) popülasyonların çalışmalara dahil edilmesi ile netlik kazanabilir. Ayrıca, aynı çalışma, sağlıklı yetişkinlerin probiyotik tüketiminin, beden kitle indeksi, tokluk kan şekeri ve insülin seviyesi değerlerinde, anlamlı düzeyde bir değişime neden olmadığını belirtmiştir. Bu tespit, probiyotik tüketiminin beden kitle indeksi¹⁴ ve tokluk kan şekeri¹⁵ üzerine etkileri hakkında yapılan sistematik derleme ve meta analizden belirttikleri ile çelişmektedir. Bu çelişki, patolojileri (obez veya diyabetik) olan katılımcıların çalışmalara dahil edilmesiyle netleştirilebilir¹. Çünkü, sağlıklı bireyler, halihazırda sağlıklı oldukları için dışarıdan bir müdahale ile anlamlı düzeyde bir değişim gözlenmesi beklenmemelidir. Ancak, sağlık sorunu olan bireylerde, vücutlarının dış etmene (burada probiyotik tüketimi) olumlu yanıt vermeleri daha beklenebilir bir durumdur.

Probiyotikler antibiyotikle ilişkili ishalde fayda göstermiştir. Bununla birlikte, probiyotik bakterilerin kan dolaşımına geçebileceği, bakteriyemi ve sepsise neden olabileceğine dair endişeler belirtilmiştir¹⁶. Nitekim, sınırlı sayıda da olsa *Lactobacillus* spp.'nin bazı türlerinin (ör. *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* ve *Lactobacillus rhamnosus*) insan patojeni olarak rapor edildiği ve sepsis sendromu ile veya bu sendrom olmadan bakteriyemiye sebep olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak, *Lactobacillus* spp.'nin risk altındaki bebeklerde bakteriyemi ve sepsis gelişiminde de rol oynadığı belirtilmiştir¹⁷. Yapılan çalışmalarda, özellikle erken doğan bebekler için probiyotik uygulanmasının riskli olduğu belirtilse, bu riski dengeleyecek bazı avantajlara

sahip olduğu da belirtilmiştir¹⁸. *Lactobacillus spp.* içeren probiyotikler, bağışıklığı baskılanmış konakçılar arasında invazif enfeksiyonlar için potansiyel bir risk faktörü olabilir. Bu nedenle, bu ajanları düşük CD4 sayısı ve altta yatan gastrointestinal hastalık gibi faktörlere sahip HIV/AIDS hastaları arasında kullanırken dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir. Ancak, HIV ile enfekte kişiler arasında probiyotik kullanımından kaynaklanan potansiyel laktobasillemi risklerini açıklayan ek çalışmaların yapılması gerektiği de bildirilmiştir¹⁹. Yelin vd., (2019)²⁰, tarafından yapılan çalışmada, Boston Çocuk Hastanesi'ndeki yoğun bakım ünitesi hastalarında *Lactobacillus spp.* bakteriyemi oranı araştırılmıştır ve *Lactobacillus rhamnosus* suşu GG (LGG) içeren probiyotik tüketen hastaların, tüketmeyen hastalara göre, bakteriyemi açısından anlamlı derecede daha fazla risk sergilediği belirtilmiştir. Bunun üzerine kandaki bakterilerin LGG probiyotiklerinden türetilmiş olup olmadığını belirlemek için, hem kan izolatlarının hem de LGG probiyotik suşunun tüm genom dizilimi gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, kanda bulunan *Lactobacillus spp.* ait çeşitli mutasyonları probiyotik bakterilerde de bulduklarını belirtmişlerdir. Bu bulgulara göre de, bağırsaktan kana translokasyonun gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Şiddetli akut pankreatit tanısı olan hastalarda, probiyotik takviyesinin (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, ve *B. lactis*) profilaksise (hastalık oluşmadan önleme) neden olmadığı ve hatta mortalite riskini artırdığı belirtilmiştir. Bunun üzerine, bu hastalık kategorisinde probiyotik profilaksisinin uygulanmasının uygun olmayabileceği sonucuna varılmıştır^{21,22}.

Yapılan diğer bir çalışmada, sonuçlar beklenmedik şekilde ortaya çıkmıştır, fakat tıbbi açıdan hassas pediatrik hastalar için önemlidir. Bu randomize, plasebo kontrollü çalışmada *L. rhamnosus* GG'nin nozokomiyal (hastane) enfeksiyonlarını azaltmada etkili olmadığı gösterilmiştir. Hatta, enfeksiyonda bir artışa karşı istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim görülmüştür²³. Tüm bu durumlara ek olarak, tıbbi tedavi amaçlı FDA tarafından henüz onaylan-

mış bir probiyotik mevcut değildir. Ayrıca, probiyotiklerle ilgili bulguların birçoğu ilişkiseldir. Çalışmalar genelde hayvan modellerinde veya sınırlı insan çalışmaları ile in vitro koşullarda gerçekleştirilen çalışmalar oluşmaktadır²⁴.

Sirkadyen ritim, kolon mikrobiyotası ve probiyotikler

Sirkadyen ritim, canlı bir yapının yaklaşık olarak 24 saatini kapsayan fizyolojik ve biyolojik işleyişindeki değişiklikleri inceler ve bunları ifade eder²⁵. Yakın zamanda (2017 yılı) sirkadyen ritim üzerine yapılan çalışmaların Nobel Ödülü'ne layık görülmesi, bu konunun ilgi görmesine katkı sunmuştur. Sirkadyen ritim üzerine yapılan çalışmalarda, vücut fizyolojisi, sirkadyen ritim ve beslenme arasında önemli ilişkiler bulunmuştur. Paschos, (2015)²⁶ tarafından yapılan derlemede, sirkadyen ritim ve beslenme arasında tespit edilen ilişkiler şu şekilde özetlenmiştir:

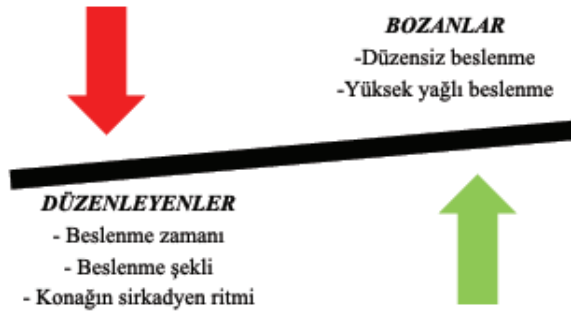
Obezite ve diabet yaygınlığının artışı, sirkadyen ritimde oluşan bir sapmanın ya da kaymanın etkili olabileceği tespit edilmiştir. Ayrıca, obezite yaygınlığının, gece vardiyasında çalışan işçilerde, gündüz vardiyasına oranla, daha çok olduğu tespit edilmiştir. Uyku bozukluğu olan hastalarda obezite gelişme riski daha çok mevcut olmakla beraber, sağlıklı erkek ve bayanlarda uyku süresi ile vücut ağırlığı arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Sirkadiyen saatin genel enerji homeostazı üzerinde önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Ancak, yinede, beslenmenin enerji homeostazı ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerindeki terapötik etkilerini açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Yukarıda bahsi geçen durumların, potansiyel sebepleri olarak azalan uyku zamanının, sindirim sistemi mikrobiyotasında değişikliklere neden olabilmesi ve epitel bariyerlerin geçirgenliğini artırabilmesi gösterilmektedir. İnsanlarda sirkadyen ritimde kayma ve uyku kaybı, disbiyozis ile ilişkilendirilmekte ve bu durumda mikrobiyota konfigürasyonunda değişiklik yaratarak metabolik dengesizliğin oluşumuna katkı sağlayabilmektedir. Kişisel uyku zamanının azalması ya da uyku bölünmeleri, konağın sirkadyen

ritminin fizyolojik stres yanıtı oluşturarak, konağın normal mikrobiyotasının değişmesine neden olabilmektedir. Dahası, bu değişiklikler konakta inflamasyon reaksiyonlarına, metabolik bozukluklara ve de bozulmuş bağışıklık fonksiyonuna neden olabilmektedir²⁷.

Voigt vd., (2016)²⁸ tarafından yapılan derleme çalışmada da, sirkadyen ritim ile bağırsak mikrobiyotası arasında açık bir ilişkinin olduğu ve bu ritimin mikrobiyota fonksiyonuna önemli derecede etki ederek konak bağışıklığını ve metabolizmasını etkilediği belirtilmiştir. Ek olarak, bu güçlü ilişkinin, mikrobiyota odaklı (probiyotik ve prebiyotik kullanımını içeren) tedavi yöntemleri için kullanılabilir potansiyelde olduğunu ve bozulan sirkadyen ritim homeostazına yönelik etkili bir tedavi şekli olabileceği belirtilmiştir.

Bağırsak mikrobiyotasının sirkadyen ritmi Çizim 3'te belirtilenler faktörlerden etkilenmektedir.



Çizim 3. Bağırsak mikrobiyotasının sirkadyen ritmi etkileyen faktörleri. Voigt vd., (2016)²⁸ tarafından yapılan çalışmada bulunan çizimden uyarlanmıştır.

İnsan mikrobiyomu ve bağırsak sağlığı ile ilişkisi

İnsan mikrobiyotası konusu günümüzün en dinamik araştırma alanlarından bir tanesidir. Bu alan çoğunlukla, vücudumuzun pek çok mikroorganizmasına ev sahipliği yapan gastrointestinal sistem üzerine odaklanmıştır²⁹. Günümüzde, kolay ulaşılabilirlik ve yüksek verimli sekanslama teknolojisinin nispeten düşük maliyeti sayesinde mikrobiyom analizi yaygınlaşmakta ve hastalık durumları

arasındaki farklılıklar giderek daha iyi ifade edilebilmektedir³⁰.

İnsan bedeninde yaşayan ancak insan hücresi olmayan, vücudumuzu paylaştığımız kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmalardan meydana gelen ekolojik topluluğa mikrobiyota, bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomuna ise mikrobiyom denilmektedir³¹. Yakın zaman içinde gelişme gösteren moleküler metodlar ve omics teknolojiler, mikrobiyota hakkındaki fikirleri önemli düzeyde etkiledi. Özellikle, metagenomik teknikler, mikrobiyota kavramını daha iyi anlamamıza önemli katkılar sağlamıştır^{7,31}.

Sağlıklı bireylerde kolon mikrobiyotası genellikle denge halindedir ve *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ve *Ruminococcus*'un baskın olduğu bir yapıya sahiptir³². Normal kolon mikrobiyotası kompleks, dinamik ve çeşitli türlerden mikroorganizmalar içerir. İnsanlarla bu mikroorganizmalar arasında kazan-kazan ilişkisi mevcuttur (simbiyotik ilişki). Ek olarak, kolonda bulunan bakteri sayısı (1014), tüm bedende bulunan ökaryotik hücre sayısından 10 kat fazladır³³.

Özellikle *Bacteroidetes*'ler dallı-zincirli amino asit katabolizmasına dahil olan proteinlerin ekspresyonunu artırmaktadır ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretimini artırmaktadır. SCFA üretiminin artması, azaltılmış inflamasyon, artmış tokluk ve genel pozitif metabolik etkilere sebep olmaktadır. Oluşan SCFA kolonda absorbe edilmekte; bütirat, kolon epitel hücreleri için enerji verici olarak kullanılırken, asetat ve propiyonat, karaciğer ve perifer organlarda glukoneogenez ve lipogenez için substrat olarak kullanılmaktadırlar. Enerji verici olmalarının yanı sıra, SCFA, histon deasetilaz enzimini inhibasyona uğratarak, kolon gen ekspresyonunu ve G-protein bağlı reseptörlerin sinyalizasyonu ile de metabolik düzenlemeyi kontrol etmektedirler. Göstermiş oldukları bu aktiviteler ile SCFA'lar antiinflamatuvar, antikarsinogenik ve bağışıklık dü-

zenleyici etkiler sergileyerek, sağlığı geliştirebildiği kabul edilmektedir^{31,34}.

Metagenomik yaklaşıma göre insan bir süperorganizmadır çünkü genomik olarak kendi genomu ve mikrobiyom genomunun toplamından oluşur. Kolonda, insan vücudunun geri kalan bölümlerinden 100 kat fazla gen ve 1000-1500 farklı türde mikroorganizma bulunur. Kolonda en çok *Firmicutes* 30.6–83%, *Bacteroidetes* 8–48%, *Actinobacteria* 0.7–16.7%, ve *Proteobacteria* 0.1–26.6% filumları bulunur³³.

Günümüzde metabolomik analiz için gerekli uzmanlık ve veritabanlarına olan ilgide yükseliş eğilimindedir. Ayrıca, mikrobiyota ve konak transkriptomine yönelik çalışmalar da önemlidir, ancak bunlar hem maliyet ve zaman gerektiren, hem de önemli biyoinformatik destek gerektiren çalışmalardır. Dolayısıyla henüz yaygın bir çalışma şekli değildir³⁰.

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen bazı araştırmalar

Lactobacillus salivarius UCC118'un bağırsak mikrobiyotasının tamamına nasıl etki ettiği araştırıldı. Çalışmada fare ve domuz olmak üzere iki farklı hayvan modeli kullanıldı. Dışkılarından 16S rRNA gen amplikonlarının pirosekanslanması yapılarak mikrobiyota incelendi. Veriler, *L. salivarius* UCC118 uygulamasının, suşun bakteriyosin üretip üretmediğine bakılmaksızın, fare mikrobiyotasını içeren majör filum oranları üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, *L. salivarius* UCC118 WT uygulaması, tedavi edilmemiş domuz mikrobiyotasında üçüncü büyük filum olan *Spirochaetes* seviyelerinde önemli bir azalmaya yol açmıştır. Hem domuzlarda hem de farelerde, *L. salivarius* UCC118 uygulaması, Firmikotlar (*Firmicutes*) cinsi üyeler üzerinde bir etkiye sahiptir. Bu etki, mutant suş uygulandığında gözlenmemiştir ve bu nedenle bakteriyosin üretimi ile ilişkilendirilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, her iki modelde de, Abp118'in normal olarak bu mikroorganizma gruplarına karşı in vitro aktif olmasa da, *L. salivarius* UCC118 uygu-

laması ve Abp118 üretimi, Gram-negatif mikroorganizmalar üzerinde bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, *L. salivarius* UCC118 uygulaması, en azından kısmen bakteriyosine bağımlı görünen bir mekanizma ile fare ve domuz mikrobiyotaları üzerinde önemli fakat ince bir etkiye sahiptir³⁵.

Farklı kaplumbağa türleri (*Sternotherus odoratus*; Çamur Kaplumbağası, *Trachemys scripta scripta*; Kırmızı Yanaklı Su Kaplumbağası) üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada farklı türde kaplumbağalar 2 ayrı gruba ayrılarak toplam 72 hafta sürecek bir deney gerçekleştirilmiştir. İlk grup deneyde, 40 adet Kırmızı Yanaklı Su Kaplumbağası 4 gruba ayrılarak 20 hafta boyunca farklı beslenme rejimlerine tutulmuştur. Bu gruplarda kaplumbağalar 10'ar adedi bir arada olacak şekilde bir arada tutulmuştur. Gruplar, CON; Kontrol, SSPA; *Bacillus subtilis* PB6, MSP; *Lactobacillus plantarum*, *L. delbruecki* subsp. *bulgaricus*, *L. acidophilus* *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococci salivarius* subsp. *Thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Aspergillus oryzae*, *Cveida pintolepessi* ve SSPB; *Bacillus subtilis* C-3102 şeklindedir. İkinci grup deneyde ise bu sefer Çamur Kaplumbağası kullanılarak ilk grup deney tekrarlanmıştır. İkinci grupta toplam 30 adet kaplumbağa, 3 farklı gruba ayrılmıştır ancak her kaplumbağa topluluktan izole bir şekilde tutularak, 52 hafta boyunca, deney yürütülmüştür. Kaplumbağalar CON, SSPA ve MSP olarak 3 gruba ayrılmıştır. İlk çalışmanın sonuçlarına göre, SSPA ve MSP'nin *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* türlerinde toplam bakteri sayısını azalttığı ve duodenumda villus yüksekliği ile mukoza kalınlığını artırdığı tespit edildi. 52 haftalık (2. deney) deneyde MSP'nin vücut kütlesinin artışını, kabuklardaki Ca ve P miktarını artırdığı tespit edildi. Her iki probiyotisinde (SSPA ve MSP) oniki parmak bağırsağının histomorfolojisini etkilediği, ayrıca SSPA'nın villus boyunu azaltırken, MSP'nin ise villus boyu ve mukoza kalınlığını artırdığı tespit edildi. Ayrıca, MSP'nin *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus/Enterococcus* sayısını ince bağırsakta arttırdığı, ve *Clostridium perfringens* ve *Campylobacter* sayısını ise azalttığı tespit edildi. Çalışma sonuçları probiyotiklerin, kaplumbağaların beslenmesin-

de, oniki parmak bağırsağı histomolojisinde ve mikrobiyotasında faydalı olduğunu göstermektedir³⁶.

Yapılan bir çalışmada, yapay olarak oluşturulmuş obez rat modellerinde, probiyotik takviyesinin ve bununla beraber D vitamini takviyesinin; diyabet, lipid profili, obezite, inflamasyon, VDR seviyesi ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri incelenmiştir. Toplam 32 adet rat (ağırlıkları 300-350 g arasında değişen, 4-6 aylık erkek wistar türü) 4 gruba ayrılmıştır (1- kontrol, 2- obez kontrol, 3- probiyotik+obez ve 4- probiyotik+obez+D vitamini). Analizlerde, biyokimyasal metotlar için ELİSA metodu, bağırsak mikrobiyotasının değerlendirilmesi için ise 16S rRNA metagenomik analiz metodu kullanıldı. Çalışma sonuçlarına göre, deneklerin tamamının ilk ve son ağırlıklarında, ağırlık değişimlerinde ve vücut kitle endekslerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (p<0,05). Grup 2'ye oranla Grup 3 ve Grup 4'teki ratlarda; insülin, HOMA-IR, trigliserid, IL-6, CRP ve leptin seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir. Ek olarak, probiyotik takviyesiyle Firmicutes filumlarında azalma, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında artış; probiyotik ile beraber D vitamini takviyesinde ise Firmicutes, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* filumlarında artış, *Bacteroidetes* filumlarında ise azalma tespit edilmiştir³⁷.

Hepatik steatoz ve probiyotikler

Hepatik steatoz, hepatosit sitoplazmasında yağ damlacıklarının toplanması ile karakterize edilmiştir. Basit karaciğer yağlanması ile başlayarak, steatohepatit, fibrozis ve siroza kadar ilerleyebildiği gözlemlenmiştir³⁸. Probiyotik tüketiminin hepatik steatoz rahatsızlığı üzerine sağladığı olumlu etkileri farklı çalışmalar ile gösterilmiştir³⁹⁻⁴¹. Yapılan bir çalışmada, su kefirinden izole edilen *Lactobacillus mali* APS1, yüksek yağlı diyet (HFD) ile beslenen (6 haftalık) Sprague Dawley farelerine 12 hafta verilerek, hepatik steatoz üzerindeki etkisi araştırıldı. Fareler 5 gruba ayrıldı, bunlar; kontrol, ters Kontrol ve 3 farklı konsantrasyonda ASP1'in verildiği gruplardı. Bu suşun *Bacteroidetes/Firmicutes* filum oranını artırdığı ve spesifik olarak alkole bağlı

olmayan karaciğer yağlanması ile ilişkilendirilen bakteri türlerini azalttığı tespit edildi (in vivo). Ayrıca, ASP1 verilmesi yüksek yağlı beslenme uygulanan farelerde *Lachnospiraceae* ailesi içinde yer alan *Lachnoanaerobaculum* ve *Citrobacter*, *Escherichia* türleri ile *Enterobacteriaceae* ailesi içinde yer alan *Shigella* bakterilerini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir⁴².

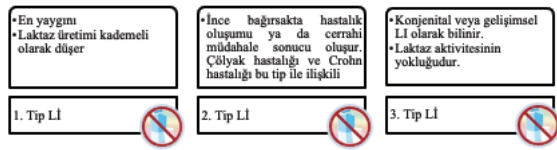
Nekrotizan enterokolit ve probiyotikler

Nekrotizan enterokolit (NEK) erken doğan bebeklerde baş gösteren ve en çok rastlanan gastrointestinal rahatsızlıktır. Genellikle yüksek ölüm ile neticelenir. Aniden gelişim göstererek, yeni doğanlarda beslenme zorluğu, şişkinlik gibi semptomlar ile kendini belli eder⁴³. Yapılan bir çalışmada⁴⁴, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium longum subspecies infantis* içeren Infloran® marka ürün Nekrotizan enterokolit (NEK) rahatsızlığını Norveç'te çok erken doğan bebeklerde gelişimini önlemek adına kullanıma sunulmuştur. Bu ürünün faydası olup olmadığını anlamak adına klinik bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu klinik çalışmada toplam 76 yeni doğan (31'i çok erken doğan (28 h<) ve probiyotikle beslenenler, 35'i erken doğan (28-31 h arası) ve probiyotik verilmeyen ve 10 tanesi sağlıklı, normal zamvea doğan kontrol grubu). Çalışmada, yeni doğanlardan 7. gün, 28. gün ve 4.ay da feçes örnekleri alınmıştır. Tüm gruplarda *Lactobacillus* az miktarda tespit edilirken, 4 aylık süreç içinde artış sağladığı tespit edildi. Ayrıca, *Bifidobacterium*'un (probiyotik verilen gruplarda) baskın tür olduğu tespit edilmiştir. Çok erken doğan bebekler, çok daha fazla antibiyotiğe maruz kalmalarına rağmen, mikrobiyotalarındaki genel mikrobiyal çeşitlilik ve antibiyotiğe direnç, 4. hafta ve 4. ayda, daha geç doğan bebeklerden farklı olmadığı tespit edildi. Çalışma sonuçlarına göre, probiyotik desteğin kolonizasyon direncini indükleyebildiğini ve böylelikle antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyota bileşimi ve antibiyotik direnci gelişimi üzerindeki zararlı etkilerini kısmen azaltabileceği düşünülmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda, probiyotik uygulanmasının, 1500 gramdan daha az doğan bebeklerde NEK oluşumunu ve ölüm riskini azaltabildiği tespit edilmiştir. Yapılan bir me-

ta-analizde probiyotik uygulanmasının, 231. günden önce doğan preterm yenidoğanlarda NEK oluşma potansiyelini azaltabileceği rapor edilmiştir⁴⁵.

Laktoz intoleransı ve probiyotikler

İnsanların düşük seviyedeki laktaz enzimi aktivitesinden dolayı laktozu sindirememe durumuna laktoz intoleransı (LI) denir Dünyanın %60'ı LI'den dolayı müzdariptir. LI; Afrika, Asya ve Güney Amerikada yaygın olarak görül-mektedir⁴⁶. Çizim 4'te LI tipleri gösterilmektedir. LI hakkında çeşitli araştırmalar probiyotik bakteriler düzeyinde yürütülmüştür.



Çizim 4. Laktoz intoleransı tipleri. Oak ve Jha (2018)⁴⁶ çalış-masından uyarlanmıştır

Üzerinde çalışmalar yapılan bakteri türleri ve elde edilen sonuçlar Tablo 2'de özet olarak verilmiştir.

Tablo 2. Probiyotik bakterilerin laktoz intoleransı üzerine etkileri. Oak ve Jha (2018) ⁴⁶ çalışmasından uyarlanmıştır	
<i>Bifidobacterium longum</i>	LI'yı iyileşmesi için genel anlamda faydalı olduğu tespit edilmiştir.
<i>Bifidobacterium animalis</i>	LI'yı tedavi etme potansiyeline sahip olduğu tespit edilmiştir. Yapılan 6 çalışmadan 5'i olumlu sonuçlar içermektedir. Bu zamana kadar üzerinde LI ilişkisiyle ilgili en çok çalışılmış ve en etkili bulunmuş bakteri türüdür.
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	LI üzerine etkili olduğunu belirtebilecek nitelikte yeterli kanıt henüz bulunamamıştır
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Bakterinin LI üzerine etkileri hakkında kısıtlı sayıda kanıt sahibiz. Bu zamana kadar sadece 2 klinik çalışma mevcut. İki çalışmada LI tedavisi için olumlu olarak sonuçlanmış.
<i>Streptococcus thermophilus</i>	LI semptom ve bulgularını hafifletmediği bulundu. Belirli konsantrasyonlarda etkili olduğunu gösteren bazı kanıtlar var, ancak potansiyel terapötik ilişkiyi tanımlamak için spesifik suşların ve konsantrasyonların daha ileri klinik denemeleri gerekmektedir.

Diyare ve probiyotikler

Turist diyaresi yılda 20-40 milyon gezgini etkilemekte, farklı ülkelere yapılan seyahatlerde meydana gelmektedir. Ekonomik olarak yıllık 500 milyon USD kayıp yaratmaktadır. Genellikle *E.coli* ve *Campylobacter* kaynaklıdır. Uzun süreli seyahatler TD olma riskini artırmaktadır⁴⁷. Farklı zamanlarda farklı mikroorganizmalarla, bazen tek bakteri türü (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum KLD*), bazen ise bakteri türlerinin karışımı (*L. helveticus* ATCC33409 + *L. gasseri* ATCC4962, *L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + *Bifido.bifidum* + *Strept. Thermophilus*) kullanılarak çalışmalar gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalarda TD tedavisi için sadece *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 etkili bulunmuştur⁴⁷.

Helicobacter pylori enfeksiyonu ve probiyotikler

Helicobacter pylori; peççok yerde bulunabilen, mide mukozasında yaşamını sürdüren, spiral şekle sahip, Gram negatif ve kamçıya sahip olan bir bakteridir. Farklı gastrointestinal sistem (GIS) rahatsızlıklarında rolü olabilen bir patojendir. Dünya genelinde nüfusun yarısından fazlası *H. pylori* ile ilişkili rahatsızlıklara maruz kalmıştır. Asidik ortamlara dayanıklı çeşitli probiyotik bakterilerin (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus johnsonii* gibi) yapışma ve tutunma bölgeleri konusunda *H. pylori* ile rekabete girdiğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, çeşitli probiyotiklerin tek başına kullanıldığı durumlarda, *H. pylori*'ye bağlı enfeksiyon yoğunluğunda azalma meydana geldiğini rapor edilmiştir. Ek olarak, antibiyotik ve probiyotik kullanımının aynı ve olduğu tedavilerde, probiyotik kullanımının hem antibiyotiğin etkinliğini artırdığı, hem de farklı mekanizmalarla *H. pylori* eradikasyon oranlarını olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir. Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda, *H. pylori* kaynaklı enfeksiyonların tedavi edilmesinde probiyotik kullanımının alternatif bir yol olarak umut verici olduğu düşünülmektedir⁴⁸.

Kolon kanseri ve probiyotikler

Kolon kanseri (KK) Dünya genelinde meydana gelen 3. en

yaygın kanser vakasıdır. Her sene Dünya genelinde yaklaşık 1.4 milyar insanı etkilemektedir. *Fusobacterium nucleatum*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, ve *Streptococcus bovis* KK ile ilişkili olduğu düşünülen ana bakteriyel türlerdir. Bu mikroorganizmaların sindirim epitel hücrelerine geçebilmeleri ve virülans etkileri KK riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen deneysel bulgular disbiyozis ile KK arasında ilişki kurmuştur⁴⁹. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Guzel-Seydim vd., 2016)⁶⁶, doğal süt kefir daneleri kullanılarak elde edilen süt kefir içeceğinin *F. nucleatum*'u inhibe edici/baskılayıcı etkisi belirlenmiştir.

Probiyotiklerin kolorektal kanseri önlemeye karşı etkileri; bağırsak mikrobiyotasının olumlu yönde değiştirilmesi, kanserojen bileşiklerin inaktivasyonu, putrefaktif ve patojenik mikrobiyota ile rekabet, konağın bağışıklık yanıtının iyileştirilmesi Apoptozun düzenlenmesi ve hücre farklılaşması yoluyla anti-proliferatif etkiler, sindirilmemiş gıdaların fermantasyonu, tirozin kinaz sinyal yollarının inhibisyonu gibi mekanizmalarla açıklanabilir⁵⁰. Yapılan çalışmaların sonuçları neticesinde hala en etkili mekanizmanın hangisi olduğu hakkında net bir fikrimiz mevcut değil. Özellikle probiyotiklerin mikroflorayı olumlu yönde etkileyerek önemli bir etkiyi başlatmakata ve yukardaki mekanizmaların da ortam koşullarına bağlı olarak söz konusu olabileceği düşünülmektedir.

Konstipasyon ve probiyotikler

Yapılan farklı çalışmalarda, *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35*, *L. casei shirota*, *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri* DSM, kullanımının konstipasyonun tedavisinde ve semptomlarının hafifletilmesinde olumlu rolleri olduğu tespit edilirken *Bifidobacterium longum* (keçi yoğurdu içinde) kullanımının konstipasyon tedavisinde faydası tespit edilmemiştir⁵¹.

İrritabl bağırsak sendromu ve probiyotikler

IBS, açıklaması olmayan karın rahatsızlığı veya ağrı ile özdeşleşen bağırsak hareketlerinde değişim olması durumudur. Genel olarak %10-25 arasında bir IBS prevalansı mev-

cuttur⁵². Hassas bağırsak sendromu (IBS) hastalarında, sağlıklı bireylerde olan durumun aksine, kolon mikrobiyotasının denge hali mevcut değildir³². Kolon mikrobiyotasının içeriğinde meydana gelen bir değişim, IBS'ye neden olabilmektedir (Karacaer vd. 2017)⁵³. Probiyotik uygulamasının, genel olarak IBS rahatsızlığı üzerinde hasta açısından bazı faydalı etkileri belirlenmiştir. Ancak, tür, suş veya bunların kombinasyonları ile doz ve süre konularında henüz net veriler elde edilememiştir. Farklı çalışmalar, farklı sonuçlara sahip olmakla beraber, probiyotik uygulanmasının IBS rahatsızlığında orta düzeyde etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir⁶⁸. Probiyotiklerin IBS üzerindeki etkiler hakkında yapılan meta-analizlerde ise, probiyotiklerin IBS semptomlarını azalttığı yönünde genel bir görüş birliği mevcuttur. Pek çok çalışmada, genel olarak, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* ve *E. coli* DSM 17252'nin IBS tedavisine pozitif etki sağladığı belirtilmiştir⁵³.

Doğal bir besin olarak kolon mikrobiyotası için

ideal bir gıda: Kefir

Geleneksel kefir, pastörize edilen sütün kefir daneleri ile fermentasyonu sonucunda elde edilmektedir. Günümüzde, sağlık dostu etkileri nedeni ile geleneksel kefirin popülaritesi ve tüketimi artmaktadır^{54,55}. Günümüzde süt kefir ve su kefir olarak iki farklı kefir mevcuttur. Burada, süt kefirinin kolon mikrobiyotasına etkileri ele alınacaktır. Kefir tüketiminin kolon sağlığına ve kolon mikrobiyotasına olumlu etkisini açıklayan pek çok farklı çalışma mevcuttur⁵⁶⁻⁶⁰. Kefir tüketiminin fare mikrobiyotası üzerindeki düzenleyici etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada, patojenlerden arı dişi BALB/c fareler (16 adet; 4 haftalık) 2 gruba ayrılarak, bir gruba 3 hafta boyunca 0.2 ml/gün kefir verildi. Feçes analizleri quantitative real-time PCR ile gerçekleştirildi. Kefir tüketenlerde *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Enterobacteriaceae* anlamlı derecede azaldığı ($p<0,05$), *Bacteroidetes*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* ve mayaların ise anlamlı derece arttığı ($p<0,05$) gözlemlendi. Ayrıca, kefir tüketiminin, anlamlı derecede ($p<0,05$) *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını azalttığı tespit edilmiştir⁶¹.

Yapılan başka bir çalışmada, kefir tüketiminin kolon mikrobiyotasına, fiziksel yorgunluk durumuna ve ekzersiz performansına etkileri fareler üzerinde incelendi. Çalışma için 6 haftalık, erkek, 25 gr ağırlıkta fareler satın alındı. 2 hafta sonra 32 fare 4 gruba bölündü. Bunlardan birisi kontrol grubuydu, kefir verilmedi, glikozlu su içirildi. Diğerlerine ise sırayla 2.15 (KF-1X), 4.31 (KF-2X), ve 10.76 (KF-5X) g/kg/gün miktarda kefir verildi (24±2 OC, 65±5% nem ve 12saat ışık). Toplam 28 gün boyunca denekler belirtilen şekilde beslendi. Mikrobiyota analizi 16S rRNA metoduna göre yapıldı. Deney sonuçlarına göre; tüm farelerde Firmicutes ve Bacteroidetes filumları baskın olarak mevcuttur. Ancak, KF-2X. ve KF-5X grubundaki farelerde Firmicutes oranı azalırken *Bacteroidetes* oranının arttığı gözlemlendi. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre kefir tüketimi kolon mikrobiyotasını modifiye ederek, yer aldığı konağın metabolik fenatipini geliştirmektedir. Bu durumda konağın ekzersiz performansını artırmakta ve fiziksel yorgunluğunu azaltmaktadır³⁴.

Probiyotik tüketimi ve kolon mikrobiyotasının

COVID-19 üzerine etkisi

SARS-CoV-2 virüsü COVID-19 pandemisine neden olarak, küresel çapta yüzbinlerce insanın hayatını kaybetmesine sebep olmuştur⁶². Salgın nedeni ile Dünya genelinde radikal bir değişimin olduğunu söylemek mümkündür⁶³. Pandemi, insanlık için sadece kötü bir felaket olmanın ötesinde, nasıl çalıştığımız, nasıl yaşadığımız, nasıl bilimsel bilgi ürettiğimiz, sağlık sistemlerimizin nasıl olduğu ve Dünya'da bulunan ekosistem ile nasıl bir ilişkimiz olduğu gibi pek çok farklı konuda yeniden düşünmemiz için adeta yeni bir portal açmıştır⁶⁴. Bu bağlamda, sağlıksız beslenme alışkanlığı olanların, artan oranlarda COVID-19'a yakalanma ya da COVID-19 kaynaklı ölüme sahip oldukları belirtilmiştir. Dolayısıyla, COVID-19'un risk ve etkilerinin azaltılabilmesi için tüketicilerin sağlıklı beslenme alışkanlıkları edinmeleri tavsiye edilmiştir⁶⁵. İki meta analiz, viral kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını ve süresini azaltmada probiyotiklerin orta düzeyde etkinliğini bildirmiştir. İki randomize kontrollü çalışma, probiyotik verilen (*Lactobacillus rhamnosus* GG, canlı *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus faecalis*) mekanik ventilasyondaki kritik hastalarda, plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha az ventilatör ilişkili pnömoni geliştirdiğini göstermiştir. Ancak, probiyotiklerin yoğun bakımda yatan hasta ölümlerini ya da yatan hasta ölümlerini azaltmada etkinliği belirsizdir. COVID-19'un bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisine ilişkin az veri mevcuttur. Çinden küçük bir vaka serisi, COVID-19'lu bazı hastaların azalmış *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ile mikrobiyal disbiyoz gösterdiğini ortaya koymuştur. Sağlıklı beslenme kapsamında probiyotik içereklili fermente gıdaların tüketimi önemli olacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Son 40 sene içerisinde fonksiyonel gıdalar kavramının ortaya çıkmasının beraberinde beslenme bilimi ile uğraşan kişilerin gıda sektörüne yaklaşımı değişmiştir. Beslenme bilimi ile uğraşan kişiler ile beraber tıp dünyası da probiyotik ve fonksiyonel gıdalara özel bir önem göstermeye başlamıştır. Bu durum, kolon mikrobiyotasının incelenmesini mümkün kılan teknolojilerin gelişmesi ile daha fazla bilgiye ulaşılmasını mümkün kılmıştır. Son 20 yılda yapılan pek çok çalışma göstermiştir ki çeşitli kronik hastalıklar ile kolon mikrobiyotası arasından doğrudan ve birbir bir ilişki mevcuttur. Kolon mikrobiyotasında yer alan sağlığımıza faydalı ve zararlı mikroorganizmaların denge halinde olması, genel sağlık açısından büyük bir öneme sahiptir. Örneğin, *Bacteroidetes*'lerin kolonda sayıca fazla olması kısa zincirli yağ asitleri üretimini artırmakta, bu durum ise antiinflamatuar, antikarsinojenik ve bağırsıklık düzenleyici etkiler sergileyerek, sağlığı geliştirebilmektedir. Benzer şekilde, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* vb. faydalı probiyotik mikroorganizmaları tüketen bireylerde gelişmiş kolon sağlığına bağlı olarak diyare, konstipasyon, IBS vb. gastrointestinal sistem rahatsızlıklarının daha az meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak, probiyotik tüketiminin Alzheimer, parkinson ve otizm gibi tedavisi zor olan çeşitli hastalıklar için hastalık belirtilerini hafifletecek etkilere sahip olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu etkilerin, probiyotik mikroorganizmaların

beyin-bağırsak ekseninde oluşturduğu olumlu metabolik faaliyetler neticesinde meydana geldiği düşünülmektedir.

Günümüzde probiyotik gıdaların gerek kolon mikrobiyotası gerekse genel sağlık durumu üzerine etkileri hakkında hala pek çok farklı çalışma yürütülmektedir. Yapılan yeni çalışmalar, virüslerin bakterilerle etkileşimlerini, sirkadyen ritimin sağlığa etkilerini, postbiyotikler gibi yeni bazı kavramları ve tüm bunların probiyotiklerle ilişkisini ele alarak kapsamalarını genişletmektedir. Yapılan çalışmaların geneli probiyotiklerin olumlu birtakım etkilere sahip olduğunu belirtmektedir. Ancak, yinede kesin olarak probiyotikler faydalıdır denilemez. Bu duruma gelebilmemiz için farklı koşullarda ve geniş katımlı çalışma gruplarında, uzun süreli ve insanlar üzerinde yürütülen fazla sayıda çalışma gerekmektedir.

Destekleyen Kurum

Süleyman Demirel Üniversitesi BAP Komisyonu Proje Numarası FDK-2020-7481

Teşekkür

Çağlar Gökırmaklı YÖK 100/2000 Bursiyeri olarak Yüksek Öğretim Kurumu'na teşekkürlerini sunar.

Kaynaklar

1. Khalesi S, Bellissimo N, Vandelandotte C, et al. A review of probiotic supplementation in healthy adults: Helpful or hype? *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(1):24-37. doi:https://doi.org/10.1038/s41430-018-0135-9
2. Korkut AY, Hoşsu B, Ferhatoğlu M. (2003). Probiyotikler ve sü ürünlerinde kullanımı. *Ege Üniversitesi Su Ürün Dergisi.* 2003;20(3-4):551-556.
3. Güzel-Seydim ZB. Fonksiyonel Beslenme. (1. Baskı). Sidas Yayınları, İzmir, 2016.
4. Gülbandırar A, Okur M, Dönmez M. Fonksiyonel Gıda Olarak Kullanılan Probiyotikler ve Özellikleri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi.* 2017;10(1):44-47.
5. Kveylis P, Pissaridi K, Bekatorou A, et al. Dairy and non-dairy probiotic beverages. *Curr Opin Food Sci.* 2016;7:58-63. doi:https://doi.org/10.1016/j.cofs.2015.11.012
6. Prado, FC, Parada JL, Pveey A, et al. Trends in non-dairy probiotic beverages. *Food Res Int.* 2008;41(2):111-123. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.10.010
7. Zoumpopoulou G, Pot B, Tsakalidou E, et al. Dairy probiotics: Beyond the role of promoting gut and immune health. *Int. Dairy J.* 2017;67:46-60. doi:https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2016.09.010
8. George-Kerry R, Patra JK, Gouda S, et al. Benefaction of probiotics for human health: A review. *J Food Drug Anal.* 2018;26(3):927-939. doi:https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.002
9. Taşdemir A. Probiyotikler, Prebiyotikler, Sinbiyotikler. Sağlık Akademisi Kastamonu. 2017;2(1):71-88.
10. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:844-50
11. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, et al. Meta-analysis: Effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS ONE.* 2015;10:e0139795.
12. Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2015;94:e1714.
13. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, et al. Effect of probiotic Lactobacillus on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS ONE.* 2017;12:e0178868
14. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2015;67:571-80
15. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, et al. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Nutr.* 2016;57:95-106
16. Kulkarni RP. Probiotics leap from gut to blood. *Sci. Transl Med.* 2019;11(521): eaa29763. doi:https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz9763
17. Sullivan Å, Erik-Nord C. (2006). Probiotic lactobacilli and bacteraemia in Stockholm. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(5):327-331. doi:https://doi.org/10.1080/00365540500449826
18. Fleming PF, Berrington JE, Jacobs SE. Addressing safety concerns of probiotic use in preterm babies. *Early Hum Dev.* 2019;135:72-74. doi:https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.05.016
19. Haghight L, Crum-Cianflone NF. The potential risks of probiotics among HIV-infected persons: Bacteraemia due to Lactobacillus acidophilus and review of the literature. *Int J Std Aids.* 2016;27(13):1223-1230. doi:https://doi.org/10.1177/0956462415590725
20. Yelin I, Flett KB, Merakou C, et al. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients. *Nat Med.* 2019;25(11):1728-1732. doi:https://doi.org/10.1038/s41591-019-0626-9
21. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a reomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9613):651-659. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60207-X
22. Vogel G. Deaths prompt: A review of experimental probiotic therapy. *Science.* 2008;319(5863):557-557. doi:https://doi.org/10.1126/science.319.5863.557a
23. Honeycutt TC, El Khashab M, Wardrop RM, et al. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: A randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(5):452-458.
24. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:35-56. doi:https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2
25. Akıncı E, Orhan FÖ. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2016;8(2):178-189. doi:https://doi.org/10.18863/pgy.81775
26. Paschos GK. Circadian clocks, feeding time, and metabolic homeostasis. *Front Pharmacol.* 2015;6(112). https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00112
27. Li Y, Hao Y, Fan F, et al. The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. *Front Psychiatry.* 2018;9(669). doi:https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00669
28. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, et al. Circadian rhythm and the gut microbiome. *Int Rev Neurobiol.* 2016;131:193-205. doi:https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.07.002
29. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: From association to modulation. *Cell.* 2018;172(6):1198-1215. doi:https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.044
30. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):605-616. doi:https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3
31. TÜBA. Mikrobiyota ve insan sağlığı sempozyumu raporu. Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi; 2017.
32. Kajveer K, Krogius-Kurikka L, Rintila T, et al. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):463-473. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03391.x
33. Serban DE. Gastrointestinal cancers: Influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. *Cancer Lett.* 2014;345(2):258-270. doi:https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.013
34. Hsu YJ, Huang WC, Lin JS, et al. Kefir supplementation modifies gut microbiota composition, reduces physical fatigue, and improves exercise performance in mice. *Nutrients.* 2018;10(7):862. doi:https://doi.org/10.3390/nu10070862
35. Riboulet-Bisson E, Sturme MH, Jeffery IB, et al. Effect of Lactobacillus salivarius bacteriocin Abp118 on the mouse and pig intestinal microbiota. *PLoS One.* 2012;7(2):e31113. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031113
36. Rawski M, Kierociński B, Długosz J, et al. Dietary probiotics affect gastrointestinal microbiota, histological structure and shell mineralization in turtles. *PLoS One.* 2016;11(2):e0147859. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147859
37. Kılınç GE. (2018). Obez ratlarda probiyotik ile d vitamini takviyesinin bağırsak mikrobiyotası ve d vitamini reseptör kompozisyonu üzerine etkilerinin deneysel olarak araştırılması. [yüksek lisans tezi]. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2018.
38. Demir S, Yücel A. The relation of the grade of hepatic steatosis with the risk factors and its association with cholelithiasis. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2003;18(3): 132-134.
39. Jang HR, Park HJ, Kang D, et al. Protective mechanism of probiotic Lactobacillus against hepatic steatosis via reducing host intestinal fatty acid absorption. *Exp Mol Med.* 2019;51:1-14. doi:https://doi.org/10.1038/s12276-019-0293-4
40. Wang W, Xu, A. L. Li, et al. Combination of probiotics and salsvia miltiorrhiza polysaccharide alleviates hepatic steatosis via gut microbiota modulation and insulin resistance improvement in high fat-induced NAFLD mice. *Diabetes Metab.* 2020;44(2):336-348. doi:https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0042
41. Yan Y, Liu C, Zhao S, et al. Probiotic Bifidobacterium lactis V9 attenuates hepatic steatosis and inflammation in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *AMB Expr.* 2020;10:101. https://doi.org/10.1186/s13568-020-01038-y
42. Chen YT, Lin YC, Lin JS, et al. Sugary kefir strain Lactobacillus mali APS1 ameliorated hepatic steatosis by regulation of SIRT-1/Nrf-2 and gut microbiota in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(8):1700903. doi:https://doi.org/10.1002/mnfr.201700903
43. Karaman A, Çakmak Ö. Nekrotizan enterokolit. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Surg-Special Topics.* 2008;1(2):69-77.
44. Esaïassen E, Hjerde E, Cavanagh JR, et al. Effects of probiotic supplementation on the gut microbiota and antibiotic resistance development in preterm infants. *Front Pediatr.* 2018;6(347). doi:https://doi.org/10.3389/fped.2018.00347
45. Kural B. Çocuklarda kanıta dayalı probiyotik kullanımı. *Osmangazi Tıp Dergisi Sosyal Pediatri Özel Sayısı* 2020;41-44. https://doi.org/10.2015/otd.681546
46. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;59(11):1675-1683. doi:https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1425977
47. McFarlie, LV, Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2019;27:11-19. doi:https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.09.007
48. Akdeniz V, Akalın AS, Özer E. Helicobacter pylori enfeksiyonunda probiyotiklerin rolü. *Gıda.* 2018;43(6):943-956. doi:https://doi.org/10.15237/gida.GD18062
49. Mota JF, Walter J, Prado CM. Insights into the relationship between gut microbiota and colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2018;14: 251-265. doi:https://doi.org/10.1007/s11888-018-0419-4
50. Uccello M, Malaguarnera G, Basile F, et al. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC Surgery.* 2012;12(1):S35. doi:https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-s1-s35
51. Pärtty A, Rautava S, Kalliomäki M. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders. *Nutrients.* 2018;10(12):1836.
52. Ede E, Yıldız-İltaç H. İrritable bağırsak sendromunda güncel diyet yaklaşımları. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2019;1(1):1-6.
53. Karacaer C, Varım C, Toka B, et al. Bağırsak mikrobiyotası, probiyotikler ve İrritable Bağırsak Sendromu (İBS). *Journal of Human Rhythm.* 2017;3(3):120-125.
54. Güzel-Seydim Z, Greene AK, Seydim AC, et al. Effects of ferment dairy products against cancer, pathogens and other health issues. Zhou JR, Martirosyan DM, eds. *Texas: Food Science Publisher;* 2017:35-61
55. Hikmetoğlu M, Sogut E, Sogut O, et al (2020). Changes in carbohydrate profile in kefir fermentation. *Bioact Carbohydr Diet Fibre.* 2020;23:100220. doi:https://doi.org/10.1016/j.

- bcd.2020.100220
56. Kim DH, Kim H, Jeong D, et al. (2017). Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *J Nutr Biochem.* 2017;44:35-43. doi:https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.02.014
57. Erdogan FS, Ozarslan S, Guzel-Seydim ZB, et al (2019). The effect of kefir produced from natural kefir grains on the intestinal microbial populations and antioxidant capacities of Balb/c mice. *Food Res Int.* 2019;115:408-413. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.080
58. Gao J, Ding G, Li Q, et al. Tibet kefir milk decreases fat deposition by regulating the gut microbiota and gene expression of Lpl and Angptl4 in high fat diet-fed rats. *Food Res Int.* 2019;121:278-287. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.029
59. Kim DH, Jeong D, Kang IB, et al. Modulation of the intestinal microbiota of dogs by kefir as a functional dairy product. *J Dairy Sci.* 2019;102(5):3903-3911. doi:https://doi.org/10.3168/jds.2018-15639
60. Yılmaz İ, Dolar ME, Özpınar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(3):242-53. doi:https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18227
61. Kim DH, Chon JW, Kim H, et al. Modulation of intestinal microbiota in mice by kefir administration. *Food Sci Biotechnol.* 2015;24(4):1397-1403.
62. Yücel-Şengün İ, Kırmızıgül A, Kılıç G, et al. Gıda işletmelerinde COVID-19 salgınına yönelik alınması gereken önlemler ve etkin dezenfeksiyon uygulamaları. *GIDA.* 2020;45(4):646-664 doi:https://doi.org/10.15237/gida.GD20075
63. Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Impact of nutrition and diet on COVID-19 infection and implications for kidney health and kidney disease management. *J Ren Nutr.* 2020;30(3):179-181. doi:https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.03.006
64. Bayram M, Springer S, Garvey CK, et al. COVID-19 digital health innovation policy: A portal to alternative futures in the making. *OMICS.* 2020;24(8):460-469. http://doi.org/10.1089/omi.2020.0089
65. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun.* 2020;87:53-54. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040
66. Guzel-Seydim ZB, Dibekci M, Çağdas E, et al. Effect of kefir on *Fusobacterium nucleatum* in potentially preventing intestinal cancer. *Funct Food Health Dis.* 2016;6(7):469-477. doi: https://doi.org/10.31989/ffhd.v6i7.272
67. Uymaz B. Probiyotikler ve kullanım alanları. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi.* 2010;16(1):95-104.
68. Yılmaz B, Akbulut G. İrritabl bağırsak sendromuna güncel bakış. *Beslenme ve Diyet Dergisi.* 2018;46(3):276-284. doi:https://doi.org/10.33076/2018.BDD.309



Klinik Uygulamalarda Süreç Yönetimi

Process Management in Clinical Applications

  Osman Hayran

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Kavacak-Beykoz İstanbul

ORCID ID: Osman Hayran <https://orcid.org/0000-0002-9994-5033>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dr. Osman Hayran, e-posta / e-mail: ohayran@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03-12-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 09-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Hayran O. Klinik Uygulamalarda Süreç Yönetimi, ,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):225-231

Öz

Klinik Uygulamalarda Süreç Yönetimi Özet Klinik uygulamalarda süreç yönetimi, hizmetlerin sunumundaki tüm süreçlerin ayrıntılı şekilde tanımlanması, her süreçle ilişkin karşılaşılabilecek önemli sorunların öngörülerek önlemler alınması, süreçlerin sorumlularının belirlenerek iş tanımlarının yapılması, farklı bölümler arasındaki iş akışının düzenlenerek tüm sistemin bütünlük içerisinde çalışmasının sağlanması anlamına gelmektedir. Süreç yönetimi yaklaşımı, çıktılara odaklanan geleneksel yönetim anlayışından süreçlere yönelen bir yönetim anlayışını ifade etmektedir. Yani verilen hizmetin sonuçlarına, çıktılarına odaklanmak yerine bu sonucu ortaya çıkaran süreçlerin iyi yönetilmesi anlamına gelmektedir. Beş aşamalı bir döngüden oluşan süreç yönetiminin birinci aşaması olan Tanımlama aşamasında yönetilecek olan iş süreçlerinin neler olduğunu tanımlanır. İkinci aşama olan Analiz aşamasında tanımlanan iş süreçlerinde neler yapıldığı, kimlerin sorumluluğunda nasıl yapıldığı, zayıf noktaların neler olduğu, yani, mevcut durum değerlendirilir. Üçüncü aşama olan Yeniden Tasarım aşamasında ise toplanan verilerin ışığında süreçleri, oyuncular ve roller arasındaki ilişkileri, etkileşimleri yeniden tasarlama amaçlı grafik çalışmaları yapılır. Dördüncü aşama olan Uygulama aşamasında hazırlanan model uygulamaya konular, tanımlanan görevler otomatize edilir. Beşinci aşama olan İzleme aşaması süreçlerin işleyişinin belirlenen amaçları gerçekleştirip gerçekleştirmediği, amaçlardan sapmalar var ise nedenlerini saptama amacını taşır. Süreç yönetimini uygulayan kliniklerden elde edilen sonuçları yayımlayan çeşitli araştırmalarda performans göstergeleri olarak belirlenen tanı sürelerinde, raporlama, ameliyatlara için bekleme ve hizmetlere erişim sürelerinde kısalma sağlandığı görülmüştür. Ayrıca, günlük çalışma sürelerinde azalma, hemşire başına düşen hasta şikayetlerinde azalma da olumlu yönde değişen göstergeler arasında yer almıştır. Üretim sanayiinde ve bilişim sektöründe yaygın şekilde kullanılan süreç yönetiminin sağlık sektöründe hizmet kalitesini ve hasta güvenliğini arttırıcı özelliği olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler Süreç yönetimi, Klinik uygulamalar, Sağlık hizmetleri, Süreç yönetim döngüsü

Abstract

Process Management in Clinical Practice Abstract Process management in clinical practice means defining all processes in the provision of services in detail, taking measures by foreseeing important problems that may be encountered in each process, determining the responsible people of the processes and making job descriptions, organizing the work flow between different departments and ensuring that the whole system works in integrity. The process management approach refers to a management approach that moves from the traditional management approach focusing on outputs to processes. In other words, instead of focusing on the results and outputs of the service, it means that the processes that produce this result are managed well. The process management consists of a five-stage life-cycle. In the first stage, current status of the clinical processes to be managed are defined. In the second stage, weaknesses and strengths of the current status is analyzed. In the third stage, the processes are redesigned and relationships between actors and roles as well as the interactions are redefined by using graphic methods. In the fourth stage, redesigned processes are implemented and tasks are automated. The fifth stage, the monitoring stage, aims to determine whether the functioning of the processes has achieved the determined goals, and understand why if there are deviations from the goals. Results of various studies that published the experiences of several clinical process management practices indicate that the duration of diagnosis, reporting, waiting for surgery and access to services were shortened as performance indicators. In addition, decrease in daily working hours and decrease in patient complaints per nurse were among the indicators that changed positively. It is seen that process management, which is widely used in the manufacturing industry and information sector, has the feature of increasing the service quality and patient safety in the health sector.

Keywords Process management, Clinical applications, Health services, Process management cycle

GİRİŞ

Süreç kavramı ve süreç yönetimi 1990'lı yıllardan itibaren üretim yönetiminin yeni paradigması haline gelmiştir. Yöneticiler, çıktılar, işlevler, işlemler veya yöntemler yerine süreçlere odaklanmaya başlamışlardır.

Türk Dil Kurumu sözlüğüne göre süreç (proses), aralarında birlik olan veya belli bir düzen veya zaman içinde tekrarlanan, ilerleyen, gelişen olay ve hareketler dizisi anlamına gelmektedir. İşlev (fonksiyon) ise bir nesne veya bir kimsenin gördüğü iş, iş görme yetisi, görev demektir. Bunlarla karışabilen bir başka sözcük olan işlem (prosedür), bir işi sonuçlandırmak için yapılan iş veya uygulamaların hepsi, yöntem anlamında kullanılmaktadır. İşlev ile işlem bazen eş anlamlı kullanılmakla birlikte işlem insana ilişkin işleri, işlev ise hem insana hem de nesnelere ilişkin işleri ifade etmek için kullanılan bir sözcüktür. Daha teknik bir tanım yapmak gerekirse, "Süreç, girdileri kullanarak arzu edilen çıktıları elde etmeyi sağlayan birbiri ile ilişkili veya etkileşim halinde olan faaliyetler kümesidir." Girdiler ve çıktılar, malzeme, araç-gereç, ürün gibi somut ya da veri, bilgi, hizmet gibi soyut varlıklar olabilir.¹

Çalışma hayatında süreç daha çok "İş Süreci" anlamında kullanılmaktadır. İş sözcüğünün sözlük anlamı da "bir sonuç elde etmek, bir değer yaratmak için yapılan çalışma, emek" demektir. Bu iki sözcüğün birleşiminden oluşan "iş süreci", bir organizasyonun müşterisine değer yaratan bir sonuç üreten, uçtan uca, birbiri ile ilişkili ve örgütlü faaliyetler bütünü anlamına gelmektedir. Genellikle iş süreç yönetimi ile eş anlamlı kullanılan süreç yönetimi, işle ilgili süreçlerin enformasyon teknolojileri yardımı ile sürekli olarak iyileştirilmesi olarak tanımlanmaktadır.²

Sanayide, üretim yönetiminde, özellikle de bilişim sektöründe yaygın şekilde kullanılmakta olan süreç yönetimi kavramı ve yöntemleri uzunca bir zamandır sağlık hizmetleri alanında da kullanılmaya başlanmıştır. (Askeri alandan alınan strateji kavramı gibi). Geleneksel olarak insan kaynakları ve finans yönetimi ağırlıklı olan sağlık

hizmetleri yönetiminin değişmesi ve diğer sektörlerde elde edilen deneyimlerden, geliştirilen yöntemlerden yararlanması olumlu bir gelişmedir. Sağlık hizmetlerinde kalite, verimlilik, etkililik konusunda başarı sağlanması, hasta güvenliğinin en üst düzeye ulaşması yeni yönetim anlayış ve yöntemlerine bağlıdır.

Sağlık hizmetlerinde süreç, "hizmet-akışı" (careflow) olarak da isimlendirilebilmektedir. Bu sözcük, özel bir sorunu olan hasta veya hastalara sunulması gereken faaliyetler grubunu ifade eden bir sözcüktür. Sağlık hizmetleri sunumunun tümüne bakıldığında yürüyen süreçlerin "yönetimsel" ve "klinik" süreçler şeklinde iki ana gruptan oluştuğu görülmektedir. Yönetimsel süreçler, hasta giriş-çıkış kayıtları, muhasebe işlemleri, stok kontrolü gibi görevlerden oluşmakta iken klinik süreçler hasta muayenesi, laboratuvar incelemeleri, ameliyatlara, tedavi uygulamaları, gibi görevler içermekte ve farklı meslek mensupları tarafından yapılmaktadır. Klinik süreçlere doğrudan katkıda bulunanların başında yer alan hekim ve hemşirelerin yanı sıra, eczacılar, laborantlar ve sosyal çalışmacılar gibi dolaylı katkı sağlayan meslekler yer almaktadır. Yönetimsel süreçlerde ise, yöneticiler, bilişimciler, muhasebeciler, güvenlikçiler, lojistikçiler gibi meslek gruplarının katkısı söz konusudur. Hizmetlerin kalitesi ve başarısı için bu iki gruptaki hizmetlerin entegre şekilde yürütülmesi önemlidir.³

Sağlık hizmetlerinde süreç yönetimi, hizmetlerin sunumundaki tüm süreçleri ayrıntılı şekilde tanımlamak, her sürece ilişkin karşılaşılabilecek önemli sorunları öngörmek ve önlemler almak, süreçlerin sorumlularını belirleyerek iş tanımlarını yapmak, farklı bölümler arasındaki iş akışını düzenleyerek tüm sistemin bütünlük içerisinde çalışmasını sağlamak anlamına gelmektedir.⁴

Süreç yönetiminin

geleneksel yönetim anlayışından farkı

Süreç yönetimi yaklaşımı, çıktılara odaklanan geleneksel yönetim anlayışından süreçlere yönelen bir yönetim anla-

yışını ifade etmektedir. Yani verilen hizmetin sonuçlarına, çıktılarına odaklanmak yerine bu sonucu ortaya çıkaran süreçlerin iyi yönetilmesi anlamına gelmektedir. Nitekim, üretimi gerçekleştiren tüm organizasyonun aslında süreçlerden oluşan bir sistem olarak görülmesi gerekliliği Ishikawa, Deming ve Juran gibi kalite yönetimi gurularınca eskiden beri vurgulanan bir konudur. Süreç yönetiminde kullanılan önemli kavramların anlamını günlük uygulama örnekleri üzerinde somutlaştırmak konunun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Örneğin, bir hastanede acil servise gelen kafa travmalı bir hastaya sunulan hizmetler dikkate alındığında, hastanın kapıdan girişinden itibaren yapılan çeşitli işlemler ve bu işlemlerin yapılmasını sağlayan işlevler vardır. Bunlar belirli bir sıra içerisinde yapılarak ve bir araya gelerek tanı-tedavi süreçlerini oluşturur.

Hasta kabul ve kayıt işlemleri, tanı koyma amaçlı işlemler, acil müdahale ve cerrahi işlemler, cerrahi sonrası bakım işlemleri, gerektiğinde rehabilitasyon işlemleri ve çıkış işlemleri belirli bir sıra ile yapılan işlemlerdir. Bu işlemler benzer hastalar için farklı zamanlarda aşağı yukarı aynı sıra ile tekrarlanan işlemlerdir. Bunların yapılması için çeşitli cihazlar ile farklı mesleklerin bireysel veya ekip halinde çalışması, işlevleri bulunmaktadır.

Örneğin, hasta kabul ve kayıt işlemleri için sağlık enformasyon sistemleri, bilgisayarlar, bunları kullanan idari personel; ilk yardım ve acil müdahale için çeşitli tıbbi araç-gereçler ve paramedikler; tanı için analiz cihazları ve bunları kullanan laborantlar, teknisyenler; ameliyat için ameliyathane donanımı, solunum ve anestezi cihazlar, cerrahlar, hemşireler, anestezi uzmanları; ameliyat sonrası bakım için hemşireler, diyetisyenler, fizyoterapistler; çıkış işlemleri için muhasebe elemanları, sigorta temsilcileri ve diğer idari personelin farklı işlevleri söz konusudur. Tüm bu işlem ve işlevlerin uyumlu ve bütünlük içinde çalışmasını sağlamak süreci yönetmek anlamına gelir.

Geleneksel sağlık yönetimi anlayışında bu işlemlerin ve işlevlerin yerine getirilmesi için uygun insan gücü, kaynak kullanılarak hizmetin örgütlenmiş olması, yönlendirilerek ve denetlenerek sürdürülmesi amaçlanır. Her işlem ve işlevden sorumlu, yetkili kişilerin iş tanımları belirlenmiştir ve görevlerini hatasız yapmaları beklenir.

Süreç yönetiminde bunlara ek olarak çalışanlar arasında bu hastanın girişinden çıkışına kadar geçen süre içerisindeki tüm süreçler konusunda farkındalık oluşturulması ön plandadır ve bu süreç yönetiminin temel felsefesini oluşturur. Bunun anlamı herkesin bir diğerinin işine karışması, yetki alanına girmesi demek değildir. Verilen hizmetlerin bir bütün olarak anlam taşıdığını, hizmetin başarısının bütün olarak değerlendirilebileceğini bilmek ve görevli olduğu noktadaki işlem ve işlevleri bu bilinçle yerine getirmektir. Bu bilinç, bazı durumlarda hızlı iş yapılmasını, bazı durumlarda hasta ile iyi iletişim kurulmasını, bazı durumlarda diğer görevlilerle iyi eşgüdüm sağlanmasını, uyumlu çalışmayı gerektiren bir farkındalık anlamına gelmelidir. Başka bir deyişle, "ben kendi işimi yapar gerisine karışmam" yaklaşımından ya da ortaya çıkan sorunlar karşısında başkalarını suçlama eğiliminden uzaklaşmasını gerektiren bir bilinç düzeyidir.

Süreç yönetiminden sorumlu olanların görevi ise çalışma ortamında bu bilinci ve kültürü oluşturmak olmalıdır. Bu amaçla verilen tüm hizmetleri oluşturan süreçleri net ve anlaşılır bir şekilde şematize etmeleri, bilişim araç ve yöntemleri yardımı ile en verimli ve kaliteli hizmet sağlayacak hizmet-akış şemasını oluşturmaları gerekir. Bu şema sanayide kullanılan iş-akışı şemasından farklı bir şema olup süreç yönetiminde kendine özgü evrensel notasyonlarla hazırlanan bir şemadır.

Özellikle toplumlardaki demografik ve epidemiyolojik değişimler süreç yönetimini zorunlu kılmaktadır. Yaşlı nüfusun tüm ülkelerde hızlı artışı nedeniyle çoklu sağlık sorunları ve bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar ön plana çıkmıştır. Bunların gerektirdiği tedavi ve bakım hizmet-

leri akut hastalıklara kıyasla daha karmaşık, çok mesleği ilgilendiren ve çok iyi koordine edilmesi gereken hizmetlerdir. Birden çok sağlık sorunu nedeniyle hastaneye gelen bir hastanın öncelikli sorunlarının belirlenmesi, tanı ve tedavi süreçlerinin tanımlanması, izlenecek yol ve yöntemlerin kararlaştırılması başlı başına bir süreç yönetimini gerektirir. Aksi halde hastanın sahipsiz kalması, bazı sorunları çözümlenmeye çalışırken başka yeni sorunlara yol açılması çok mümkündür. Bu tür sorunlar sadece kronik ya da çoklu sağlık sorunları için değil tüm sağlık sorunları için geçerlidir. Nitekim bu gerçeklerden hareketle pek çok ülkede “Acil Hekimliği” gibi acil hizmet süreçlerinde uzmanlaşmış ya da “Hospitalist” gibi hastane hizmetleri konusunda uzmanlaşmış, hastanedeki süreçlerden sorumlu ayrı uzmanların yetiştirildiği ve hizmet sunduğu görülmektedir.^{5,6}

Süreç Yönetimi Döngüsü

Süreç yönetimini başarmanın ve bu konuda beceri geliştirmenin en pratik yolu yapılacak işleri süreç yönetimi döngüsü şeklinde düşünmektir. Şekil 1’de şematize edilen bu döngü 5 aşamalı olup adında da vurgulandığı üzere süreklilik gerektiren bir yönetsel faaliyetlerden oluşmaktadır.



Şekil 1: Süreç Yönetimi Döngüsü^{7,8}

Bu döngünün birinci aşaması olan Tanımlama aşamasının amacı yönetilecek olan iş süreçlerinin neler olduğunu tanımlamaktır.

İkinci aşama olan Analiz aşamasının amacı kurumda neler yapıldığını, kimlerin sorumluluğunda nasıl yapıldığını, zayıf noktaların neler olduğunu anlamak, yani, mevcut durumu saptamaktır. Bu özelliği nedeniyle bazı yazarlar buna AS-IS adını vermektedir.⁸

Üçüncü aşama olan Yeniden tasarım (Modelleme) aşamasında ise toplanan verilerin ışığında süreçleri, oyuncular ve roller arasındaki ilişkileri, etkileşimleri yeniden tasarlamak amaçlı grafik çalışmaları yapılır. Yapılacak işlerin, görevlerin başarısını ve amaca uygunluğunu gösterecek temel performans göstergeleri belirlenir. Mevcut durumdan hareketle varılmak istenen yeni durumun tasarlandığı bu aşamaya TO-BE adı da verilmektedir.

Dördüncü aşama olan Uygulama aşamasında hazırlanan model uygulamaya konular, tanımlanan görevler otomatize edilir.

Beşinci aşama olan İzleme aşaması süreçlerin işleyişinin belirlenen amaçları gerçekleştirip gerçekleştirmediği, amaçlardan sapmalar var ise nedenlerini saptama amacını taşır. Bu saptamaların başarısı için performans göstergelerinin iyi ve net tanımlanmış olması önemlidir.

Elde edilen verilerin ve bulguların ışığında gerekli iyileştirmeler yapılarak sürecin yeniden tanımlanması, analizi, tasarımı ve izlenmesi aşamalarına geçilir, süreç yönetimi döngüsü sürdürülür.

Klinik süreçlerin standardize edilmemiş olması, süreçlerde yer alan personel ile hastalar arasındaki koordinasyonun iyi olmaması süreçlerin hantallaşmasına ve verimsizliğe yol açmaktadır. Örneğin, hasta-hekim iletişimindeki bilgi akışının kullanılan dil nedeniyle çoğu zaman hastanın anlamasına elverişli olmadığı, süreç tanımlarının belirsiz,

eksik hatta hatalı ifadelerle yapıldığı görülmektedir.

Sağlık sektörüne özgü özellikler

Başka alanlarda başarılı olan süreç yönetimi yaklaşımının sihirli bir formül gibi sağlık sektörüne kolayca uyarlanması tabii ki kolay değildir. Sağlık sektörü kendine özgü özellikleri olan bir sektördür. Her şeyden önce üretimin çıktısı mal değil hizmettir ve tüm hizmetler gibi sağlık hizmetleri de soyuttur. Soyut olmaları nedeniyle üretildikleri anda tüketilirler, elle tutulup gözle görülemezler, depolanamazlar. Bu nedenle kaliteli olup olmadıkları ancak sonuçlar ortaya çıktıktan sonra değerlendirilebilmektedir.

Bir başka önemli nokta sağlık sektörünün profesyonelleşme dayanan bir sektör olmasıdır. Hizmetin üretiminde yer alan her çalışanın mesleki uygulamalar konusunda gelişmiş özerklikleri bulunmaktadır ve yöneticiler de dahil olmak üzere başkalarının kendi güç alanlarına girmesine tahammülleri yoktur.

Sağlık hizmetlerinin diğer bir özelliği heterojen olmasıdır. Yani bir sağlık hizmeti türünü standardize etmek mümkün olsa da benzer sağlık sorununa sahip olan farklı kişilerin aynı standarttaki sağlık hizmetlerinden aynı ölçüde yararlanmaları mümkün olmayabilmektedir. Aynı tanıyı almış farklı kişiler için farklı tedavi yöntemleri gerekebilmektedir.

Bir başka özellik de sağlık hizmetlerinin bütüncül olmasıdır. Yani sunulan hizmetler tekil olarak değil de bir bütün olarak iyi sunulduğunda iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. Hizmetlerin pek çoğu birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğundan herhangi birinin iyi sunulmaması tüm sürecin olumsuz sonuçlanmasına neden olabilmektedir.⁹

Bu özelliklerin her birinin önemli etkisi olmakla birlikte süreç yönetimi açısından profesyonelleşimin özel bir yeri vardır. Sağlık hizmetlerinde görev alan personelin neredeyse tamamı mesleki eğitim almış, mesleki özerklikleri gelişmiş kişilerdir. Sağlık sektöründeki profesyonellerin

kimlik gelişimi ve meslek anlayışlarının öncelikle işlevsel olması süreçlere yönelik algıları ve kabulleri zorlaştırmaktadır. Mesleki eğitim almış bir kişinin okulda öğrendiği, hastanede atandığı işi yapması kolaydır, çünkü yapacağı işin tanımı, yetki ve sorumlulukları nettir. Oysa süreçler için aynı durum geçerli değildir. Kişinin yaptığı işin tüm süreçleri konusunda aynı ölçüde bilgili ve deneyimli olmaması, bazı alanlarda her zaman belirsizliklerin sözü olması o alanlardan kaçınmaya, uzak durmaya yol açmaktadır.

Profesyonellerin kendi güç alanları içerisinde durmak istemesi güven duygusundan kaynaklanan, bilinmezden kaçınılan ve son derece doğal karşılanması gereken insani bir durumdur. Bu nedenle, çalışanların kendilerini işlev odaklı değil de süreç odaklı görmeleri için yöneticilerin onları süreçler konusunda bilgilendirmesi, süreç farkındalığı oluşturması ve süreçlere dahil etmesi gerekmektedir. Yapılan araştırmalarda sağlık hizmeti sunumunda süreçleri düşünerek hareket etmenin süreçler konusundaki belirsizlikler ve süreçlerde yer alan kişi sayısının fazlalığı nedeniyle kolay olmadığı dikkati çekmektedir.¹⁰ Bu özellikler nedeniyle yeni yönetim uygulamalarının, inovatif gelişmelerin sağlık sektöründe hızla kabul görmesi ve yerleşmesi kolay olmamaktadır.¹¹

Süreç yönetiminde kullanılan modellemedeki standartlaştırılmış notasyon ve akış şemaları sayesinde süreçler daha net ve herkes tarafından anlaşılır hale getirilmekte, daha iyi yapılandırılmış bilgi paylaşımı sağlanmaktadır. Bu amaçla geliştirilmiş ortak bir işaret dilinin kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Süreç yönetiminin test edildiği çeşitli araştırmalarda performans göstergeleri olarak belirlenen tanı sürelerinde, raporlama, ameliyatlara için bekleme ve hizmetlere erişim sürelerinde kısalma sağlandığı görülmüştür. Ayrıca, günlük çalışma sürelerinde azalma, hemşire başına düşen hasta şikayetlerinde azalma da olumlu yönde değişen göstergeler arasında yer almıştır.

Süreç Yönetim Sistemi otomasyon ve kullanılan enformasyon sistemleri arasında entegrasyon da gerektirmekle birlikte buna pek çok uygulamada yeterince yer verilmediği dikkati çekmektedir. Süreç yönetiminin beş basamaktan oluşan ve süreklilik gerektiren bir döngü olduğu konusunun da neredeyse tüm çalışmalarda ihmal edilen bir konu olduğu görülmektedir. Oysa bu yönetim anlayışının başarıları için otomasyonun sağlanması ve döngünün sürmesi zorunludur. Yani süreç yönetimi bir kez yapıp bırakılacak bir iş değildir. Bu işi sürekli kılmak amacıyla geliştirilmiş yazılımlar, programlar bulunmaktadır.

Süreç yönetiminin klinik uygulamalardaki kullanımına ilişki olarak yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede elde edilen bulgulara göre sağlık hizmetlerinde süreç yönetimine ilişkin güçlü ve zayıf yönler Tablo 1'de özetlenmiştir.¹²

Güçlü yanları	Sınırlılıkları
<ul style="list-style-type: none">Süreçlerin yeniden tasarlanmasıSüreçler konusunda daha net bir bakış açısı olmasıDaha yapılandırılmış enformasyon akışıFarklı roller arasındaki etkileşimlerin tanımlanmasıZayıflıkların ve hata kaynaklarının saptanmasıSüreçlerin standardizasyonu ve esnekliklerinin iyileştirilmesiSüreçlerin sürekli olarak iyileştirilmesiSüreçlerin otomasyonuKarar destek sistemlerinin geliştirilmesiHasta mahremiyetinin iyileştirilmesiKlinik bilgilere erişim güvenliğinin artırılmasıGerçek zamanlı enformasyon analizi ve izlenmesiBekleme süreleri, yatak kullanım hızları, tahlil süreleri gibi anahtar performans göstergelerinin iyileştirilmesi	<ul style="list-style-type: none">Hastanelerde yönetimin süreçlere değil de işlemlere yönelik olmasıBazı rollerle ilgili değişimlerin kabulüne karşı isteksizlikFarklı roller arasında çelişkilerin bulunmasıTaraflar arasında iletişim eksikliğiGörev delegasyonu konusunda güven eksikliğiVarsayımlara ve subjektif değerlendirmelere dayalı sonuçların kullanılmasıHastanın hizmet kalitesine değil de klinik süreçlerin optimizasyonuna ağırlık verilmesiSüreç yönetimi döngüsünün sürdürülmemesiKlinik personelin bilişim uygulamalarındaki teknik beceri eksikliğiİş süreç yönetimi konusunda eğitim eksikliği

Tablodan da anlaşılacağı gibi süreç yönetimin çok sayıda yararları olmakla birlikte özellikle klinik hizmetlerin işlemlere yönelik olması, mesleki rollere ilişkin değişimlerin kabul görmemesi, iletişim eksikliği, görev delegasyonu konusundaki güven sorunları, varsayımların ve subjektif değerlendirmelerin daha ön planda olması gibi nedenlerle uygulama güçlüklerinin olması söz konusudur.

Bu sınırlılık ve güçlüklerin neredeyse tamamının sağlık mesleklerine egemen olan profesyonelizmden kaynaklandığını söylemek yanlış olmaz. Klinik uygulamalarda amaç kaliteli ve hatasız hizmet sunmak ise bunun yolu mesleklerin kendi güç alanları içerisinde ısrarlı bir tutuculukla durmak yerine diğer mesleklerle iyi bir iletişim ve etkileşim kurulması, sinerji oluşturulmasıdır. Bu şekilde teker teker elde edilecek iyi sonuçların toplamının çok ötesinde bir iyi sonuca ve kaliteye ulaşılması mümkün olacaktır. Süreç yönetimi çağdaş bir yaklaşım olarak bu olanağı sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. <https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/en/iso9001-2015-process-appr.pdf>
2. Smith H, Fingar P. *Business process management : the third wave*. Tampa, FL: Meghan-Kiffer Press, 2003.
3. Combi C, Pozzi G, Veltri P. *Process Modeling and Management for Healthcare*. CRC Press Taylor & Francis, 2018.
4. Benner MJ, Tushman ML. Exploitation, exploration, and process management: the productivity dilemma revisited. *Academy of Management Review* 2003;28 (2):238-56.
5. <https://web.archive.org/web/20161128195011/https://www.acep.org/Clinical---Practice-Management/Definition-of-Emergency-Medicine/> (erişim: 26.Kasım.2020)
6. Wachter RM, Goldman L. Zero to 50,000 — The 20th Anniversary of the Hospitalist. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(11): 1009-11. doi:10.1056/NEJMp1607958. ISSN 0028-4793. PMID 27508924
7. Dumas M, La Rosa M, Mendling J, Reijers HA. *Fundamentals of Business Process Management*. Springer, 2013.
8. Harmon P. *Business process change: a manager's guide to improving, redesigning, and automating processes*. Burlington, MA: Morgan Kaufmann, 2003.
9. Hayran O. *Kamta Dayalı İnsan Odaklı Sağlık Yönetimi*. Yüce Yayım, 2016.
10. Hellström A, Lifvergren S, Quist J. Process management in healthcare: Investigating why it's easier said than done. *Journal of Manufacturing Technology Management* 2010;21(4):499-511.
11. Nembhard IM, Alexander JA, Hoff TJ, Ramanujam R. Why does the quality of health care continue to lag? Insights from management research. *Academy of Management Perspectives*, 2009;23(1): 24-42.
12. De Ramón Fernández A, Ruiz Fernández D, Sabuco García Y. *Business Process Management for optimizing clinical processes: A systematic literature review*. *Health Informatics Journal*. 2020;26(2):1305-1320. doi:10.1177/1460458219877092



Hasta Kan Yönetimi; Neden, Nereden Ve Nasıl Başlamalıyız?

Patient Blood Management; Why, Where And How To Start?

  Merve Pilavcı Adıgül¹,  Eyüp Erdoğan²,  Selma Altındış³,  Ayça Taş Tuna⁴

¹ Sağlık Bakanlığı, Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi, Hemovijilans Hemşiresi, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi İşletme Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Bölümü. Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü. Sakarya

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD. Sakarya

ORCID ID: Merve Pilavcı Adıgül <https://orcid.org/0000-0002-2615-0002>, Eyüp Erdoğan <https://orcid.org/0000-0001-8920-9713>, Selma Altındış <https://orcid.org/0000-0003-2805-5516>, Ayça Taş Tuna <https://orcid.org/0000-0001-6764-2647>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Merve Pilavcı Adıgül, e-posta / e-mail: mrvpilavci@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18-12-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 27-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Adıgül Pilavcı M., Erdoğan E., Altındış S., Taş Tuna A. Hasta Kan Yönetimi; Neden, Nereden ve Nasıl Başlamalıyız?, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):232-239

Öz

Kan, dünyada en çok nakledilen organdır ve her yıl artan oranlarda eritrosit süspansiyonu (ES) nakledilmekte, bu da önemi bir miktarda bir maliyete karşılık gelmektedir. Kan transfüzyonu ihtiyacı gerçekçi belirlenirse hasta sonuçlarını iyileştirir, riski en aza indirebilir ve maliyetleri düşürebiliriz. Bu anlamda, Dünya Sağlık Örgütü 2010'dan günümüze, hastanede bağımsız ve hasta merkezli, tıbbi kanıtlara ve cerrahi rehberlere dayanan ve multidisipliner bir yaklaşım ile dikkatli cerrahi hemostaz ve tüm hastaların prognozunu iyileştirmek için kan ürünlerinin rasyonel kullanımı uygulamasından oluşan, aneminin erken teşhisi ve tedavisi planlayan, ES nakli sayısını azaltma stratejisi olarak Hasta Kan Yönetimi (HKY) programını önermiştir. Neden HKY programı kullanılmalı sorusunun yanıtı istatistiklerde gizlidir. Transfüzyon yapılmayan hastaların hastanede kalması, transfüzyon yapılan hastalara göre ortalama %25 daha düşüktür. Çalışmalar, kalp cerrahisinde transfüzyon strateji programının uygulanmasının ölüm oranını %47 ve cerrahi sonrası hastane maliyetlerini %50 oranında azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte, daha önemli olarak kabul edilen ve muhtemelen tüm anestezi uzmanlarının basit ve çok etkili bir şekilde hareket edebilecekleri nokta, preoperatif aneminin yönetimidir. Anemik bir hastayı anestezi öncesi konsültasyonda teşhis etmek ve onu tedavi etmek çok kolaydır. Hastanın anemik durumu 15-20 gün makul bir sürede yönetilebilir, limitler dâhilinde ameliyat geçirebilir. Aneminin preoperatif tanısı ve uygun tedavisi transfüzyon insidansını azaltacaktır. Öneri olarak, anemi ameliyattan önce teşhis ve tedavi edilmelidir. Tek başına bu bile, kan transfüzyonunu azaltmak için hastaya büyük fayda sağlayacak ve anestezinin de kalitesini artıracak ilk ve büyük adımdır.

Anahtar Kelimeler Hasta Kan Yönetimi, Anemi, Ototolog Transfüzyon, Güvenli Kan, Hemovijilans.

Abstract

Blood is the most transplanted organ in the world and increasing rates of erythrocyte suspension (ES) are transplanted each year, which means a considerable cost. If the need for blood transfusion is determined realistically, we can improve patient outcomes, minimize risk, and reduce costs. In this sense, the World Health Organization has planned an early diagnosis and treatment of anemia since 2010, based on independent and patient-centered hospital, medical evidence and surgical guidelines, and careful surgical hemostasis with a multidisciplinary approach and the rational use of blood products to improve the prognosis of all patients. Proposed the patient blood management (PBM) program as a strategy to reduce the number of RBC transplants. The answer to the question why uses the PBM program is hidden in the statistics. Patients who do not undergo transfusion stay on average 25% less than patients who undergo transfusion. Studies show that the application of a transfusion strategy program in cardiac surgery reduces the mortality rate by 47% and postoperative hospital costs by 50%. However, the management of preoperative anemia is considered to be more important and is likely to act simply and very effectively by all anesthesiologists. It is very easy to diagnose and treat an anemic patient in consultation before anesthesia. The patient's anemic condition can be managed within a reasonable period of 15-20 days and can undergo surgery within limits. Preoperative diagnosis and appropriate treatment of anemia will reduce the incidence of transfusion. As a recommendation, anemia should be diagnosed and treated before surgery. This alone is the first and greatest step to reduce blood transfusion, which will greatly benefit the patient and improve the quality of anesthesia.

Keywords Patient Blood Management, Anemia, Autologous Transfusion, Safe Blood, Hemovigilance.

GİRİŞ

Hasta Kanı Yönetimi kavramı, dünyada son yıllarda sıklıkla konuşulan fakat ülkemiz için henüz yeni denilebilecek bir kavramdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Hasta Kan Yönetimini (HKY: Patient Blood Management-PBM), kaliteli ve etkin hasta bakımını sağlamak üzere kan ürünlerinin transfüzyonunu ve hastaların yönetimini optimize etmek için hasta odaklı, kanıta dayalı ve sistematik bir yaklaşım olarak tanımlar¹. Society for the Advancement of Blood Management(SABM) ise HKY'ni "hemogloblin konsantrasyonunu korumak, hemostazı optimize etmek ve hasta sonucunu iyileştirmek amacıyla kan kaybını en aza indirmek için tasarlanmış kanıta dayalı tıbbi ve cerrahi kavramların zamanında uygulanması" olarak tanımlamaktadır^{2,3}. Transfüzyon alanında 'doğru hasta' grubuna 'uygun transfüzyon'un yahut 'güvenli kan'ın yeterli miktarda verilmesinden ya da transfüzyon gerektirmeyen durumlarda bile transfüzyonun gerçekleşmesinden kaynaklanan sorunları içeren birçok çalışma bulunmaktadır⁴. 'Uygun transfüzyon', 'güvenli kan' kavramları; kan gereksinimi olan bir hastaya gereksinimine göre uygun kan bileşenini seçerek, zamanında ve yeterli miktarda kan ürünü vermek olarak tanımlanmaktadır⁵. HKY yaklaşımı, kan ve kan ürünlerinin güvenli ve rasyonel kullanımıyla kan ürünlerine gereksiz maruziyetleri en aza indirerek hasta sonuçlarını iyileştirmek için tasarlanmıştır¹. Ayrıca HKY, hastaneye yatış maliyetlerini düşüren komplikasyonları azaltma ve hastane yatış süresini kısaltma potansiyeline sahiptir⁶.

HKY prensiplerinin ameliyat öncesi hazırlık, ameliyat dönemi ve sonrası aşamalarından oluşmuş üç kronolojik ana sütunda toplanan temel bir algoritması bulunmaktadır. Bu tablonun birinci sütunu, hastanın kendi kan rezervini maksimumda tutmakla (hemopoezis) ile ilgilidir. İkinci sütun, ameliyatta kan kaybını en aza indirmeyi amaçlayan işlemleri içermektedir. Üçüncü sütun ise hastanın kan kaybını tolere etmesini sağlayacak mekanizmaları optimumda tutmak için uygulanacak işlem basamaklarını kapsayan özet bir algoritmadır^{3,7,8,16}.

Hasta Kanı Yönetimi Neden Gereklidir, Kimleri ve Neleri Kapsamaktadır?

Sunulan sağlık hizmeti maliyeti arttığında, kaynak tüketen sağlık müdahalelerinin maliyet etkinliği ve uygunluğunun dikkatlice değerlendirilmesi, büyük önem taşır⁹. Alan yazında HKY programının ekonomik ve sağlık sonuçları nedeniyle bir gereklilik olduğu belirtilmektedir⁹⁻¹¹. HKY, hastaneye yatış maliyetlerini düşüren komplikasyonları azaltma ve böylece hastanede kalış süresi kısaltma potansiyeline sahiptir⁹⁻¹². Çünkü HKY, kan ve kan ürünlerinin güvenli ve rasyonel kullanımıyla ve kan ürünlerine gereksiz yere maruziyetleri en aza indirerek hasta sonuçlarını iyileştirmek için tasarlanmıştır¹. HKY ile gereksiz transfüzyonların azaltılmasının yanı sıra transfüzyona eşlik eden birçok komplikasyonun önlenmesi söz konusudur. HKY ile kullanılan kan komponenti miktarı azalmakta, bunun sonucu olarak ta hem hastalığa ilişkin harcamaların hem de transfüzyon sonucu oluşabilecek komplikasyonların azalması nedeniyle oluşabilecek sağlık harcamalarının azaltılması mümkün olabilmektedir⁹⁻¹².

Benzer şekilde Althoff ve arkadaşlarının HKY alanında yapılan ve 235.779 hastayı içeren 17 çalışma üzerinde yaptıkları meta analizde HKY önlemlerinin, ES transfüzyon hızında %39, hastanede kalış süresi 0,45 gün, majör komplikasyon oranında %20, enfeksiyon oranında %9 ve ölüm oranında %11'lik anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır¹⁰. Ayrıca HKY'nin uygulanması ile Batı Avustralya'da sadece üç kan ürününün (ES, Taze Donmuş Plazma-TDP ve trombosit süspansiyonu) %41 oranında azalmasına neden olmuş ve sadece bu kan ürünlerinin maliyetleri dikkate alınarak yaklaşık 18 milyon ABD Doları tutarında maliyet tasarrufu sağlanmıştır. Bunun yanı sıra yaklaşık 78 ila 97 milyon ABD Doları arasında tahmini faaliyete dayalı tasarruf sağlandığı bildirilmiştir¹². Kleinerüschkamp ve ark. HKY 'nin klinik ve ekonomik etkisini araştırdığı 22 araştırma üzerinde yaptığı çalışmalarında kalp dışı cerrahi hastalarında komplikasyonların %17,68'inin ve ölümlerinin %4,11'inin HKY tarafından önlendiğini, kalp ameliyatı geçirenlerde gelişen kompli-

kasyonların %12,45'inin ve ölümlerin %3,04'ünün önlenildiğini saptamışlardır. Ekonomik modellerinde kaçınılması gereken komplikasyon başına tasarrufun, kardiyak olmayan hastalar için 16.318 Euro, kalp cerrahisi hastaları için 14.139 Euro olduğunu bildirmişlerdir¹³.

Ayrıca yıllar boyunca özellikle preoperatif anemi tedavisinde çekinmeden tercih edilen kan transfüzyonunun bilinmeyen ciddi gerçeklikleri gün yüzüne çıkınca kan transfüzyonunu azaltma yada kan transfüzyonuna alternatifler sunma yoluna gidilmiştir. Transfüzyonu azaltmadaki en önemli faktör transfüzyon sonrası gelişen ve hastada ciddi sonuçlara sebep olan transfüzyon reaksiyonlarıdır. Özellikle transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı, post transfüzyonel purpura ve transfüzyona bağlı Graft Versus Host hastalığı hastada mortalite ile sonuçlanan tablolara sebep olabilmektedir. Gereksiz transfüzyondan kaçınılması gerektiği düşüncesini oluşturan bir diğer faktör de kan transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlardır^{5,11}.

Literatüre bakıldığında da endike edilen kan ürünü transfüzyonunun %20'sinin gereksiz endikasyon olduğunu ispatlayan kanıta dayalı çalışmalar bulunmakta olup, yapılan başka retrospektif bir çalışmada ise 468 hastaya toplam 911 transfüzyon gerçekleştirilmiş olup transfüzyonların %19'unda, hastanın 9 g/dL'den yüksek, pretransfüzyon hemoglobini seviyesine sahip olduğunu ve bunun uluslararası kabul görmüş kurallara uygun olmadığı tespit edilmiştir³. Ayrıca önemli bilimsel kanıtlar HKY'in preoperatif kan kaybını azalttığını, morbidite, mortalite, maliyeti azalttığı ve hastanın hastanede kalış süresini kısalttığı saptanmıştır. Bu literatürün sonucu olarak HKY gibi kan ve kan ürünlerinin optimal, rasyonel, uygun ve güvenli kullanımını amaçlayan bir programa ihtiyaç duyulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de 2010 yılında üye ülkelere HKY uygulanmasını yasal zorunluluk haline getirmiştir^{1,7,8,11}.

Kapsamlı ve verimli bir HKY programı için hastane içinde özellikle kan transfüzyonu açısından kilit nokta olan birimlerde iletişim, eğitim ve dökümantasyondan sorumlu

liderler belirlenmelidir. Bu liderler, cerrahi, anestezi, yoğun bakım, hematoloji, gastroenteroloji, onkoloji, kardiyoloji, hemovijilans birimleri sorumlu uzmanları, laboratuvar, bilgi işlem, idari ve kalite yönetimi uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekibi oluşturmaktadır. Bu ekibin bir parçası olan hemovijilans departmanı güvenli ve uygun kanın temininden, hastaya transfüze edilip daha sonraki süreçte hastanın ve kan ürününün takibine kadar geniş bir süreci kapsadığı için hemovijilans birimi HKY programının kilit üyesi olup HKY programı bu birimle entegrasyonlu bir şekilde çalışmalıdır^{2,3,8}.

Multidisipliner ekip olan HKY komitesi belirli aralıklar toplanmalıdır. Toplantı hemovijilans departmanının sunduğu veriler doğrultusunda kan ve kan ürünlerinin gereksiz kullanım durumları tartışılmalı ayrıca anemik olan tedavi gören hastaların oranı ve kan koruma tekniklerinin kullanımı konularını içermelidir. Varılan sonuçlar, öneriler ve elde edilen veriler birimlerin HKY liderleri tarafından düzenli hizmet içi eğitimler ile birimlere geri bildirimler sağlanmalıdır².

Farklı Ülkelerde Hasta Kanı Yönetimi

Transfüzyonu azaltma veya transfüzyona alternatifler sunma uygulamaları Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılında üye ülkelere HKY uygulanmasını yasal zorunluluk haline getirmiş olması ile yaygınlaşmıştır¹⁴.

Avustralya mevcut çalışma pratiğini uygulamaya geçiren ilk ülkedir. HKY kapsamındaki uygulamaları sisteme en iyi şekilde entegre edebilmek adına NBA (National Blood Authority/Ulusal Kan Oteritesi) iş birliğinde kılavuzlar yayınlamıştır. Bu kılavuzlar, kritik kanama/masif transfüzyon, preoperatif, tıbbi, yoğun bakım, kadın doğum ve yenidoğan/pediyatrik konulu 6 ana başlıktan oluşmaktadır⁸. İngiltere, İspanya ve İsviçre gibi diğer ülkeler özellikle elektif cerrahideki preoperatif aneminin değerlendirilmesi ve düzeltilmesine yönelik algoritmalar oluşturup aktif olarak uygulamaktadır³.

Avrupa 'da son beş yılda ulusal HKY programlarının uygulanması için birçok faaliyet düzenlenmiştir. Bu faaliyetlerden bir tanesi Avrupalı Komisyon tarafından beş Avrupa eğitim hastanesinde HKY uygulamalarını raporlamak adına 30 aylık pilot bir program başlatmıştır. Projenin temel amaçları, farklı tıbbi uzmanlıklar için kan kullanım oranlarını araştırmak ve raporlamak, HKY in en iyi ve etkili uygulamalarını belirlemek adına bir Avrupa Birliği Rehberi geliştirmektir³.

Preoperatif Hasta Kanı Yönetim Süreci: Anemi

Preoperatif tarama, aneminin değerlendirilmesi ve yönetimini içermektedir. İnsan vücudu kan hücreleri ve plazma da dahil olmak üzere yaklaşık 5 lt kan hacmi bulunmaktadır. Kan hücreleri ömür boyu yenilenmekte olup vücut %30'luk bir kan kaybını allojenik kan ürününe gerek duymadan tolere edebilmektedir. Bununla birlikte azalmış RBC üretimi, artmış RBC yıkımı veya kan kaybı aneminin altında yatan nedenlerdir⁷.

Anemi, dokulara yeterli oksijen ulaştırılmamasına yol açan eritrosit kitlesinde bir azalma olarak tanımlanıp en sık karşılaşılan hematolojik problemlerdendir ve rastlantısal olarak fark edilir. Kandaki transferrin seviyesine göre mikrositer ve makrositer anemi olmak üzere iki kategoride sınıflandırılmaktadır. Toplumda en sık karşılaşılan anemi tipi mikrositer anemiler içinde incelenen demir eksikliği anemisi¹⁵⁻¹⁸. Demir eksikliği anemisi yetersiz diyet, vücuttaki emilim bozukluğu ve gastrointestinal, kanser veya menstruasyon kanamasına sekonder kan kaybı ile oluşmaktadır. Dünya nüfusunun %30'unda demir eksikliği anemisi görülmektedir⁷.

Diğer anemi çeşitleri, B12 vitamini ve folik asit eksikliğidir. B12 vitamini eksikliği anemisi toplumun %3 ile %40 arasında görülmektedir. Eksikliğin nedenleri nutrisyonel (alkolizm, yaşlılık, vejetaryen beslenme), malabsorpsiyon (atrofik gastrit, uzun süre proton pompa inhibitörü kullanımı vb.) ve diğer nedenler (enterit, aşırı bakteriyel çoğalma, vb.) olabilmektedir. Folik asit eksikliği anemisi ise

toplumda %2-5 arasında görülmektedir. Diyetle yetersiz alım, absorpsiyon bozuklukları, ihtiyacın artması (gebelik, büyüme, hemodiyaliz vb.) gibi nedenlerden dolayı oluşmaktadır¹⁹.

Dünya Sağlık Örgütü anemiyi erkekler için <13.0g/dL, gebe olmayan kadınlar için <12.0 g/dL ve gebe kadınlar içinse <11.0 g/dL Hb satürasyonu olarak tanımlamaktadır¹⁵. ES transfüzyonu için alt eşik 6-8 g/dL arasında değişmektedir. Anemi kendi başına zararlı olmayabilir ancak diğer patolojik durumlar ve cerrahi ortam faktörleri ile birlikte kan kaybı ciddi sorunlara sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada cerrahi sonrası anemik olan 69229 hasta ile anemisi olmayan 158196 hastanın sonuçları karşılaştırılınca anemi varlığında postoperatif morbiditenin yanı sıra mortalitenin de arttığı gözlenmiş olup hastanede kalış süresi, postoperatif yoğun bakım ünitesine giriş riski arttığı gözlenmiştir⁷.

Ameliyat öncesi dönemde orta dereceli ve majör cerrahi için başvuran hastaların yaklaşık üçte birinin anemik olduğu bu orana kardiyak cerrahi hastaları da dahil edildiğinde bu rakamın %40-%60 arasında olduğu bilinmektedir. Son 10-12 yıl önce hekimler bu profile sahip hasta grubuna rahatlıkla RBC transfüzyonu önerirken şimdilerde transfüzyonun getirmiş olduğu komplikasyonlar, transfüzyon ile bulaşan birçok enfeksiyon etkeni ve transfüzyon sonrası gelişen olumsuz klinik tablolar dolayısıyla hekimler ES transfüzyonu kararını kolay kolay verememektedir. Birleşik krallıktaki NHSBT (NHS Blood and Transfusion) tarafından yapılan denetimde tüm transfüzyonların %6'sının advers (aşırı sıvı yüklenmesi, febril, hemolitik reaksiyonlar, graft versus host hastalığı, akciğer hasarı ve enfeksiyon bulaşmaları) olaylar nedeniyle durdurulduğu raporlanmıştır¹⁵. ABD deki iki sağlık kuruluşu (American Medical Association Physician Consortium for Performance Improvement and The Joint Commission) kan ve kan ürünleri kullanımını en aza indirecek uygulamalar, sağlık hizmetleri stratejileri arasında ilk beş hedeflerinden biridir⁷.

Hasta kan yönetimi uygulayan hastanelerde “anemi polikliniklerinin” kurulmasının anemik hastaya doğru yaklaşım ve transfüzyon oranlarında azalmaya önemli katkısı olduğu gösterilmiştir. Tedavi edilmemiş anemi preoperatif olarak tanımlandığında ameliyatın ertelenmesi veya iptal edilmesi gerektiği, böylece etkin tedavinin başlatılabileceği ve hastanın gereksiz risklere maruz kalmayacağı açıkça görülmektedir. Ameliyat öncesi kan transfüzyonu, yalnızca kalıcı kanama, acil veya acil ameliyat olacak hasta grubunda önerilmektedir^{15,16}.

Majör elektif cerrahilerde operasyon zamanı belirlenmeden önce tam kan sayımı değerlendirilmelidir. İdeal olanı bunun operasyondan 4-6 hafta önce yapılmasıdır. Buna göre anemi tespit edilen hastalarda aneminin nedeni belirlenmeli ve demir eksikliği tespit edilirse mutlaka tedaviye başlanmalı ve hemogloblin düzeyleri yükseltilmelidir²⁰. Demir eksikliği anemisi oral ya da intravenöz (İV) uygulamayla tedavi edilmektedir. Oral demirin biyoyararlanımı yaklaşık olarak %10-15'dir. Oral demir tedavisi 3 ay ya da daha fazla uygulandığında demir depolarının dolmasını sağlayarak kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmaktadır. İV demir preparatları oral preparatlara kıyasla daha az yan etki ile etki gösterirler. Ferrik karboksimaltoz gibi yeni İV demir preparatlarının demir dekstranlardan daha güvenilirdir olduğu bildirilmiştir²⁰.

Elektif ortopedik hastada preoperatif aneminin tespiti, değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili NATA kılavuzlarında, hastanın ameliyattan 28 gün önce hemogloblin düzeyinin belirlenmesini tavsiye ederek hem hastayı preoperatif olarak optimize etmek hemde potansiyel olarak gereksiz intraoperatif kan nakli ihtiyacını azaltmak için zaman kazanılmaktadır²¹.

Demir eksikliği tedavisi demirin oral (ağızdan) yada intravenöz (IV) uygulanmasıyla tedavi edilmektedir. Oral demir tedavisi optimum etkinlik için preoperatif olarak 4-6 hafta uygulanması gerekmektedir. Önemli sayıda hasta grubunda da gastrointestinal yan etkiler nedeniyle oral de-

miri tolere edememektedir. Bu gruba IV demir infüzyonu önerilmektedir¹⁵. HKY uygulayan hastanelerde “anemi polikliniklerinin” kurulmasının anemik hastaya doğru yaklaşım ve transfüzyon oranlarında azalmaya önemli katkısı olduğu gösterilmiştir. Tedavi edilmemiş anemi preoperatif olarak tanımlandığında ameliyatın ertelenmesi veya iptal edilmesi gerektiği, böylece etkin tedavinin başlatılabileceği ve hastanın gereksiz risklere maruz kalmayacağı açıkça görülmektedir. Ameliyat öncesi kan transfüzyonu, yalnızca kalıcı kanama, acil veya acil ameliyat olacak hasta grubunda önerilmektedir^{15,16}.

İntraoperatif Hasta Kanı Yönetim Süreci

Hastalar, hastalık veya farmakolojik ajanların kullanımı nedeniyle anemik veya koagülopati riski altında olabilir. İntraoperatif kan kaybını asgariye indirmek için bu hastaların pıhtılaşma profilini optimize etmek çok önemlidir. Klinisyenlerin hem cerrahi hem de antikoagülan tedavi gerektiren hastalarını yönetmelerine yardımcı olmak için geliştirilmiş bir koagülasyon algoritması içeren kılavuzlardan yararlanmalıdır¹⁵.

Ameliyat süresince normal fizyolojinin sürdürülmesi, pıhtılaşma parametrelerinin optimize edilmesi ve kan/kan ürünlerinin transfüzyon ihtiyacının en aza indirilmesi ana hedeftir. Hastaların hemodinamik ve ısı monitorizasyonu, ısıtıcı blanketler ve sıcak hava battanitesi cihazlarının kullanılması, intravenöz sıvı ve kan ısıtıcıların kullanılması hipotermi ilişkili trombosit fonksiyon bozukluğu ve koagülopatiyi önleyecektir¹⁵.

İntraoperatif kanamalı bir hastaya öncelikle iki büyük intravenöz yol açıklığı sağlanmalıdır. Eğer masif kanama varsa mutlaka her kliniğin kendi mevcut şartlarına ve uygulamalarına uygun olarak hazırlanmış olan Masif Transfüzyon Algoritması aktifleştirilmelidir^{11,17}.

Koagülopatinin tedavisinde antifibrinolitik ajan olan traneksamik asit kullanımı düşünülmelidir. 2017 yılında çok merkezli gebelerde yapılan WOMAN (The World Mater-

nal Antifibrinolytic trial) çalışmasında özellikle doğum ile birlikte ilk 3 saatte traneksamit asit uygulanan gebelerde kanamaya bağlı ölümlerin belirgin derecede azaldığı ve tromboembolik olayların plasebodan farklı olmadığı bildirilmiştir²².

Fibrinojen, hemostazın sağlanmasında kritik role sahip bir faktördür. Masif hemorajiye bağlı olarak fibrinojen düzeyi azalmaktadır. Kanama yönetiminde fibrinojen konsantreleri veya kriyopresipitat ile fibrinojen replasmanı önemlidir. Taze donmuş plazmanın (TDP) 1 L'sinde 2,5 g, kriyoprasipitatın 1 L'sinde 15 g fibrinojen bulunmaktadır. Volüm yükü nedeniyle TDP ile fibrinojen replasmanı önerilmemektedir. Kriyopirasipitat insan plazmasından elde edildiği için potansiyel olarak viral kontaminasyon riski taşıması nedeniyle bazı ülkelerde kullanılmamaktadır. Fibrinojen konsantrisi ise insan plazmasından elde edilen viral inaktivasyon uygulanmış ticari bir preparattır. Tedaviye dirençli kanamalarda rekombinant faktör VIIa İV uygulaması düşünülebilir, ancak tromboemboli oluşturma riskinin 1:20 olduğu unutulmamalıdır²³.

Ameliyat sırasında, koagülopatinin değerlendirilmesi ve eğer imkân varsa viskoelastometrik testlerin uygulanması önemlidir. Rotasyonel tromboelastometri (ROTEM®) ve tromboelastogram (TEG®) pıhtı oluşumu, maksimum pıhtı sertliği ve fibrinolizi, tam kan örneğinde in vitro değerlendirmeyi sağlayarak koagülopatinin nedenini en kısa sürede bize göstermektedir. Bu viskoelastometrik testler, gerekli kan ürünlerinin hızlı ve doğru bir şekilde seçilmesine izin vermektedir. Pıhtılaşma faktörlerinin ve farmakolojik ajanların zamanında uygulanması, optimize edilmiş pıhtılaşmaya ve kanama riskinde potansiyel bir azalmaya yol açmaktadır³.

Cerrahi teknik, periferik kan kaybını belirlemede anahtar faktördür. Laparoskopik, robot yardımcı ve endovasküler teknikler gibi minimal invaziv tekniklerin kullanımı doku travmasını en aza indirmekte ve kan kaybını azaltmaya yardımcı olmaktadır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte,

hücre kurtarma cihazları kullanılarak operasyon sırasında kan toplanabilmekte, temizlenerek hastaya tekrar geri uygulanabilmektedir. Bu işleme otolog transfüzyon denilmektedir¹⁵.

Akut normovolemik hemodilüsyon (ANH), önemli miktarda kan kaybının beklendiği ameliyat olacak hastalar için düşünülebilecek bir otolog transfüzyon çeşididir. Tam kan, yerçekimi ile ameliyattan önce antikoagülan içeren kan toplama torbalarına boşaltılmaktadır. Hemodinamik optimizasyon, kristalloidli veya kolloidli sıvının verilmesiyle elde edilmektedir. Toplanan kan, ameliyat bitmeden önce transfüze edilir, böylece hastanın allojenik kan transfüzyonu ihtiyacı azaltılmaktadır^{15,16}. Hastanın ameliyat sırasında veya sonrasında kaybettiği kanın hastaya geri verilmesi (cell salvage – hücre kurtarma) diğerlerine göre daha yaygın kullanılan bir otolog transfüzyon yöntemidir. Cerrahi alandan kanı basitçe toplayıp filtre ederek geri veren sistemler olduğu gibi, eğitimli personel tarafından kullanılan ve tek kullanımlık setler aracılığı ile kanı toplayan, santrifügasyon, yıkama, filtrasyon işlemlerinden geçirerek hastaya geri veren kompleks cihazlar da mevcut bulunmaktadır¹⁵.

PBM programı ile otolog transfüzyonun önemi artmış olup allojenik RBC transfüzyonuna duyulan ihtiyacın azaldığı gözlenmiştir. Avrupa Birliği PBM programları tarafından kan kaybı rutin olacak veya 500 ml'nin üzerinde olması beklenen cerrahi vakalarda otolog transfüzyon tavsiye edilmektedir².

Postoperatif Hasta Kanı Yönetim Süreci

Ameliyat sonrası dönemde HKY stratejileri, hastaya özel kişiselleştirilmiş bakım ihtiyacını daha da vurgulamaktadır. Teşhis edilirse, anemi tedavi edilmeli ve hastanın yandaşlıklarına bağlı olarak uygun transfüzyon hedefleri belirlenmelidir. Kanaması olmayan hastalarda 2 ünite kan nakli yerine hem hasta güvenliği hem de masrafın azaltılması açısından hastanın durumu stabil ise tek kan transfüzyonu önerilmektedir. Her bir ünite RBC trans-

füzyonundan sonra, hemoglobın kontrolü ve sadece gerektiğinde transfüzyon verilmelidir. Klinisyenler yeterli beslenme, demir ve vitamin takviyeleri ile hastanın kemik iliği fonksiyonlarının çalışmasına teşvik etmelidir. Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ), büyük ameliyat sonrası gerekli olan ameliyat sonrası destek ve izlemenin çoğunu sağlamakla birlikte, bu yüksek seviye izleme ve bakımın hastaya birkaç dezavantaj bulunmaktadır. Yapılan alışmalar bu durumun hastada iyatrojenik anemiye sebep olduğunu gözlemlemiştir. Yakın tarihli bir yayın, YBÜ de her hastadan günlük ortalama olarak 52.4 ml kan alındığını ortaya koymuştur. Gereksiz rutin araştırmalardan kaçınmak ve sadece hedefli araştırmalar yapmak iyatrojenik anemiden kaçınmaya yardımcı olmaktadır¹⁵.

ÖNERİLER

Etkili bir HKY programını uygulanması, hasta merkezli bir bakımın sunulmasının yanı sıra her ekip için güçlü liderliği gerektirir. Ayrıca, hemovijilans departmanının bu süreçte etkin bir role sahiptir. Uygulamada dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

- Kan bileşenlerinin uygun kullanımına ilişkin farkındalığı artırmak için ulusal bir program olmalıdır.
- Cerrahi olmayan hastalarda kısıtlayıcı transfüzyon tetikleyicileri için yönergeler düzenlenmelidir.
- Yerel düzeyde HKY'nin uygulama stratejisi ve pratikte uygulamayı kolaylaştıran kılavuzlar hazırlanmalıdır.
- Etkin veri toplanması için ortak bir ađ olacak HKY web sitesinden profesyonel destek sunulmalıdır.
- E-öğrenme programları da dahil olmak üzere eğitim materyalleri detaylandırılmalıdır.
- Ulusal HKY toplantıları düzenli aralıklarla planlanmalıdır.
- Transfüzyon Komiteleri ve transfüzyon uzmanları için HKY araçları geliştirilmelidir.

SONUÇ

HKY'nin gösterilmiş olan faydalarına rağmen, birçok faktör HKY rehberlerinin dünya çapında klinik uygulamaya dönüştürülmesini engellemektedir. Özellikle bilgi eksik-

liği, disiplinler arası iletişim kopukluğu, kaynak eksikliği ve genel kaygılar nedeniyle HKY programı sınırlanmaktadır¹¹. Etkin uygulanan bir HKY programına bakıldığında hasta sonuçlarında önemli bir iyileşme ve maliyetlerde azalma olduğu raporlanmaktadır. Ayrıca HKY programları hemovijilans sistemiyle birlikte hastanenin hasta güvenliği programının bir parçası olarak görülmelidir.

Gelecekte, yerel hastane içindeki HKY programlarının kalitesi belki hastane akreditasyonu ile değerlendirilebilir. HKY ile ilgili farklı konular için, örneğin anemi yönetimi, koagülopatinin yönetimi, kanın korunması veya optimal kan kullanımı için akreditasyon verilebilmekte olup bu durum HKY programının ulusallaşmasına katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

Dünyada HKY programlarının yararları hakkında artan literatür olmasına rağmen ölkemizde hem hemovijilans sisteminin yeni yeni kavranmış olmasından hemde hasta kan yönetimi kavramının çok taze bir terim olmasından dolayı bu alanda yapılacak başka çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. WHO HQ/Geneva and Sharjah Blood Transfusion and Research Centre. (2011, March 14 15). Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management. Erişim Tarihi: 17.11.2019 https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf
2. Meybohm P, Froessler B, Goodnough LT, et al. Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management (SIR4PBM). *Perioperative Medicine*. 2017; 6(5): 1-7.
3. Espinosaa A, Arsenovicb M, Hervigc T, et al. Implementing a patient blood management program in Norway: Where to start? *Transfusion and Apheresis Science*. 2016; 54(3): 422-7.
4. Sarı İ, Altuntaş F. Transfüzyon İlkeleri ve Erken Komplikasyonlar. *Hematolojide Enfeksiyon ve Destek Tedaviler Kursu Kitapçığı, Antalya, 2007*; 64-76.
5. Çetin T. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonunda Pratik Noktalar. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji İlk Basamak Kursu Kitabı, Antalya, 2003; 39-49.
6. Kleinerüschkamp A, Meybohm P, Straub N, Zacharowski K, Choorapoikayil S. A model-based cost-effectiveness analysis of Patient Blood Management. *Blood Transfus*. 2019;17(1):16-26.
7. Choorapoikayil S, Zacharowski K, Meybohm P. Patient blood management: is it worth to be employed? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29(2): 186-191.
8. Bielby L, Moss R.L. Patient blood management and the importance of the Transfusion Practitioner role to embed this into practice. *Transfusion Medicine*. 2018; 28(2): 98-106.
9. Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A, Farmer SL, Shander A. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013; 27(1): 59-68.
10. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019; 269(5): 794-804.
11. Meybohm, P., Richards, T., Isbister, J., et al. Patient blood management bundles to facilitate implementation. *Transfusion Medicine Reviews*, 2017; 31(1): 62-71.
12. Leahy, M. F., Hofmann, A., Towler, S., et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017; 57(6): 1347-1358.
13. Kleinerüschkamp, A., Meybohm, P., Straub, N., et al. A model-based cost-effectiveness analysis of patient blood management. *Blood Transfusion*. 2019; 17(1): 16-26.
14. <https://hastakanyonetimi.saglik.gov.tr/Content/Index/?id=2> Erişim Tarihi: 10.05.2020
15. Eeles A, Baikady R.R. Peri-operative blood management. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2017; 61(6): 456-462.
16. Heper Y. Hasta Kanı Yönetimi. *İKSST Derg*. 2018; 10(3): 87-94.
17. Meybohm P, Froessler B, Goodnough LT, et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfusion Medicine Reviews*. 2017; 31(1): 62-71.
18. Turgut B. Anemi Klinisyen İçin Ne Kadar Önemli? *Trakya Univ Tıp Fak Derg*. 2010; 27(1): 31-34.
19. Karakuş V, Giden A, Soysal DE, Bozkurt S, Kurtoğlu E. Erişkin Hastalarda Anemi Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Nüksün Değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2016; 3(1): 1-6.
20. Thakrar SV, Clevenger B, Mallett S. Patient blood management and perioperative anaemia. *BJA Education*. 2017; 17(1): 28-34.
21. Goodnough LT, Maniatis B, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of pre-operative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth*. 2011; 106(1): 13-22.
22. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10084): 2105-2116.
23. Günaydın B, Ok G, Taş Tuna A, et al. Obstetrik Kanama Yönetimi, *Medya*, 2019.
24. Munoz M, Acheson AG, Aurbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017; 72(2): 233-247.



COVID-19 Aşıları; Pandemide Sona Doğru?

COVID 19 Vaccines; Towards The end of The Pandemic?

  Elmas Pınar Kahraman¹,  Mustafa Altındış²

¹ Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri BD. İstanbul

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD. Sakarya

ORCID ID: Elmas Pınar Kahraman <https://orcid.org/0000-0003-1348-625X>, Mustafa Altındış <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Öğr. Gör. Elmas Pınar KAHRAMAN, **e-posta / e-mail:** elmaspnar11@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 20-12-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 24-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Kahraman E.P., Altındış M. COVID-19 Aşıları; Pandemide Sona Doğru?,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):240-249

Öz

Küresel olarak, bir COVID-19 aşısının, COVID-19 pandemisini sürdürülebilir şekilde kontrol altına almak için muhtemelen en etkili yaklaşım olduğuna dair güçlü bir fikir birliği vardır. Eşi görülmemiş bir araştırma çabası ve küresel koordinasyon, aşı adaylarının hızla gelişmesine ve denemelerin başlatılmasına neden olmuştur. Bu yazıda, aşı teknolojileri ve aşı türleri gözden geçirilecek, şu anda erken faz insan denemelerinden geçen SARS-CoV-2'ye (COVID-19'a neden olan virüs) karşı geliştirilen aşı adayları detaylı incelenecektir. Ayrıca, küresel ölçekte yeni bir aşı geliştirmenin ve dağıtımının zorlukları gözler önüne serilecek, ileride olabilecek muhtemel diğer salgınlar için aşı hazırlama ile ilgili beklentiler konusunda ülke ve küresel anlamda atılması gereken adımlar sıralanacaktır.

Anahtar Kelimeler SARS CoV-2, COVID-19, aşı, pandemi, aşı karşıtlığı

Abstract

Globally, there is strong consensus that a COVID-19 vaccine is probably the most effective approach to sustainably take control of the COVID-19 pandemic. An unprecedented research effort and global coordination has led to the rapid development of vaccine candidates and trials being initiated. In this article, vaccine technologies and vaccine types will be reviewed, and vaccines candidates against SARS-CoV-2 (virus that causes COVID-19), currently undergoing early phase human trials, will be examined in detail. In addition, the difficulties of developing and distributing a new vaccine on a global scale will be revealed, and the steps to be taken in the country and globally regarding the expectations regarding the preparation of vaccines for other possible future epidemics will be listed.

Keywords SARS CoV-2, COVID-19, vaccine, pandemic, anti-vaccine

GİRİŞ

Yeni SARS koronavirüsün (SARS-CoV-2) Aralık 2019 tarihinde Wuhan'da yarasalardan köken aldığı kanısı yaygındır. SARS-CoV-2 tür engelini aşarak insana bulaşmış, sonrasında enfeksiyon insandan insana da yayılmaya başlamıştır.¹ Çin sağlık yetkilileri, 1 Ocak 2020'de yoğun gözetim, çeşitli epidemiyolojik araştırmalar ve hayvan pazarının kapatılması dahil olmak üzere pek çok acil halk sağlığı önlemi almıştır. Çinli bilim adamları, 7 Ocak 2020 tarihinde kısa bir süre içinde bir hastadan 2019-nCoV izole etmiş ve 2019-nCoV genom dizilimini çıkarmıştır. İlk çıktığında 2019-nCoV olarak adlandırılan yeni koronavirüs, genetik sekans açısından SARS-CoV ile en az %70 benzerliğe sahip bir β koronavirüs olduğundan daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından SARS CoV-2 şeklinde isimlendirilmiştir.²

İmmünoterapi, immün yanıtı uyarmak için bağışıklık sisteminin yapay olarak tetiklenmesini içeren çeşitli bulaşıcı hastalıkların ve kanserlerin profilaksisi ve tedavisi için etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir.³ Aşılanan deneklerde S proteini nötralize edici antikörlerin üretimi COVID-19 aşılara yönelik tüm çalışmaların birincil amacıdır. Çalışmalar, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 serumları arasında bir çapraz nötrleştirme olmadığını ortaya çıkarmıştır, bu da bir enfeksiyondan iyileşmenin diğerine karşı koruma sağlamayacağını göstermektedir.⁴ Ayrıca, çeşitli ülkelerden izole edilmiş yaklaşık 5500 SARS-CoV-2 genomunun dizilimi şu anda National Center for Biotechnology Information (NCBI)'de mevcuttur. Bu dizilim S proteini ve virüsün aşı gelişimi ile ilgili diğer önemli proteinlerindeki polimorfizmlerin tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır. SARS-CoV-2 virolojisinin dizileme vb. genetik teknolojilerle aydınlatılması aşı çalışmalarının hızlanmasını sağlamıştır. Bu derlemenin amacı, COVID-19 aşı geliştirme programları hakkında, üzerinde çalışılan aşı türleri ve bu aşuların klinik denemelerinin mevcut durumları hakkında bilgiler vermektir.

COVID-19 ve pandemi

COVID-19 salgını, 2019 yılının Aralık ayı başlarında Çin'in en kalabalık 7. şehri olan Wuhan'da başladı. Hızla Çin genelinde ve ardından diğer ülkelerde görülmeye başlamıştır. Çin dışında doğrulanmış ilk COVID-19 vakasının 13 Ocak 2020'de Bangkok'ta (Tayland) tanımlandığı belirtilmiştir. 2 Mart 2020'de, Çin dışındaki 67 bölgede, 132 ölümlerle birlikte 8565 doğrulanmış COVID-19 vakasının yanı sıra İran ve İtalya da dahil olmak üzere dünya çapında birçok ülkede önemli sayıda COVID-19 vakası rapor edilmiş ve bu durum, 11 Mart 2020'de WHO tarafından küresel bir pandemi olarak ilan edilmiştir.⁵

Doğrulanmış vaka sayısı dünya çapında sürekli artmaktadır. Asya ve Avrupa bölgelerinden sonra, düşük gelirli ülkelerde vakalarda keskin bir artış gözlemlenmiştir.1 Sadece şiddetli ve semptomatik vakaları değil aynı zamanda hafif vakalar da dahil tüm vakaların saptanması gerektiğinden, pandeminin tam boyutunu ölçmek son derece karmaşık bir süreçtir.⁶ Ne yazık ki bugüne kadar pandemiye karşı küresel ve standart bir çözüm yoktur ve her ülke kendi imkanlarına, uzmanlıklarına ve hipotezlerine dayanarak pandemi ile baş etmeye çalışmaktadır. Ülkelerde farklı tanı, tedavi ve korunma metotları kullanılmaktadır. Şimdiye kadar elde edilen verilere dayanarak, tıbbi tedavi gören hastaların tahmini ölüm oranlarının yaklaşık %2 olduğu ancak bu oranın da gerçekliğinin net olmadığı belirtilmektedir.⁵

Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır.⁷ Ülkedeki son COVID-19 ile ilgili sağlık istatistiklerinde 11 Aralık 2020 itibarıyla toplam 1.809.809 vaka ve 16.199 vefat sayısı gösterilmiştir.⁸ Ülkemizde sosyal mesafeyi korumak, yüksek risk taşıyan ülkelere dönüş yapan ziyaretçilere karantina uygulaması, okullar, mağazalar ve eğlence mekanlarının geçici bir süreliğine kapatılması gibi çeşitli sınırlamalarla pandemi kontrol altında tutulmaya çalışılmaktadır.^{9,10}

Aşılar ve aşı hazırlama yöntemleri

Aşıların işlevleri bağışıklık üzerine inşa edilmiştir. İmmün hücreler, aynı patojenin vücuda tekrar bulaşıp bulaşmadığını hafızalarında tutabilirler. Bu patojenleri daha önceden etkisiz hale getirdiklerinden, vücuda yayılmadan önce onları yok edebilirler.¹¹

Aşılar antijen gibi çalışırlar ancak vücutta hastalık oluşturmazlar. Biyolojik, kimyasal veya fiziksel yollarla zayıflatılmış veya öldürülmüş nitelikteki patojenlerden yapıldığı için etkili immün yanıt indüklemeye kabiliyetini de korurlar.¹²

Temel olarak dört aşı türü vardır; canlı zayıflatılmış, inaktive, alt birim ve toksoid aşılar.¹³ Geleneksel aşıların yanı sıra, karma aşılar da vardır. Çeşitli patojen mikroorganizmaların antijenlerini içeren immünize edici preparatlar olarak tanımlanırlar. Bu tarz aşılar, birden fazla hastalığa karşı bağışıklık oluşturabilmektedirler. Örneğin MMR, kızamık, kabakulak ve kızamıkçıkta oluşan canlı zayıflatılmış virüsleri içeren aşı tipik bir karma aşıdır.¹⁴

Canlı atenüe aşılar

Canlı zayıflatılmış aşılar, doğal enfeksiyon döngüsünü taklit etmektedir, ancak patojenler zayıflatılmış formdadır. Mikroorganizmaların zayıflatılmış formları, patojenin tekrar tekrar doku kültürlerine aktarılmasıyla elde edilmektedir.¹² Canlı zayıflatılmış aşılar, hastalıktan sorumlu olan mikroorganizmalara karşı bir veya iki doz ile vücutta ömür boyu koruma sağlayabilmektedirler. Bu aşılar örnek olarak kızamık, çiçek hastalığı ve sarı humma virüs aşıları ve bakteri aşısı olarak tüberküloz aşısı verilebilir. Ne yazık ki bu aşı türünün bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Soğuk zincirde taşınması gerektiğinden teslimat ve depolamada problemler yaşanabilmektedir. Ayrıca, immün sistemi zayıf kişilerde kullanımı güvenilir değildir.¹³ Ek olarak HIV gibi bazı virüsler, hastalığa yakalanma riski olmadan insanlara verilecek kadar zayıflatılamamaktadırlar. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonu gibi öldürücü özellikteki bir virüs için canlı aşı ilk etapta pek uygun değildir.

İnaktif aşılar

İnaktif aşılar patojenler, kimyasal ve/veya fiziksel yollarla etkisiz hale getirilmektedir. Ancak, inaktivasyon süreci koruyucu bağışıklığı ortaya çıkarmak için gerekli antijen yapısını yok edebilmektedir.¹² İnaktif aşılar, hastalığa neden olan mikroorganizmaların cansız versiyonları kullanılarak canlı zayıflatılmış aşılarla farklılık göstermektedirler. Canlı zayıflatılmış aşılar kadar etkili değildirler ve ömür boyu koruma sağlamazlar. Ancak patojenin cansız hali kullandığı için immün sistemleri zayıf kişilere uygulanabilmektedirler. Kalıcı koruyuculuk elde etmek için periyodik olarak uygulanması gerekmektedir. Bu tip aşılar örnek olarak; Hepatit A, kuduz, tifo verilebilir.¹³ Şu anda faz çalışmalarına başlanan yerli aşılarımızdan biri de inaktif aşıdır, ancak virüsün fazla miktarda üretilmesinde zorluklar bulunmaktadır. İnaktif ve canlı aşılar mikroorganizmaların tümü kullanılmaktadır. Kültür ve pasaj işlemlerinde çalışan personel ve çevre açısından riskler barındırmaktadır. Hücreye ait "yabancı" proteinler içerme riski bulunmaktadır. COVID-19 için kullanılan Çin menşeli (Coronovac-Sinovac) aşısı bu yönetime örnektir.

Alt birim aşıları

Alt birim aşıları, patojenin yalnızca protein kısmını bu-lunduran ve genetik materyalini içermeyen bir aşı türüdür. Alt birim aşıları hazırlamak için öncelikle aşıya dahil edilecek antijenik hedef belirlenmelidir. Bu aşıların immünojenleri bakteri proteinlerinden, polisakaritlerden veya her ikisinin konjugatlarından oluşmaktadır.¹² Bu tip aşılar mikropların anahtar kısımlarını içerdiğinden güçlü bir bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır. İnaktif aşılarla benzerlikleri bulunmaktadır. İmmün sistemi zayıf kişilere de alt birim aşıları uygulanabilmektedir. Koruyuculuğunun sürdürülmesi için birkaç kez tekrarlanması gerekir.¹³ Alt birim aşılar; Hepatit B ve pnömokok örnek verilebilir.¹³

Toksoid aşılar

Toksoidler, kimyasal olarak inaktive edilmiş toksinlerdir. Toksoid aşılar, daha önce bahsedilen aşı türlerinden biraz farklıdır. Bu aşılar patojenlerin salgıladıkları toksinler

kullanılmaktadır. Bağışıklık, hastalığa neden olan kısımlara karşı oluşturulmaktadır, bu nedenle bağışıklık yanıtı sadece toksini hedeflemektedir. Toksoid aşılar ömür boyu koruma sağlamaz, bu nedenle rapeller gerekebilir. Bu aşılar; difteri ve tetanoz örnek verilebilir.¹³

Viral Vektör Aşıları

Viral vektör aşılarında gen teknolojileri ile virüslerin taşıdığı genetik maddenin bir bölümü, başka bir virüsün içeresine yerleştirilmekte ve bu virüs vücuda enjekte edilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan virüsler içinde Modifiye Vaccinia Virus Ankara (MVA) ve Adenovirus sayılabilir. Bu aşılar hücrel ve humoral bağışıklığı güçlü ve uzun ömürlü uyarmaktadır. Mukozaya uygulanabilmekte ve kolay geliştirilmektedir. Bu aşıların maliyetleri daha azdır. Oxford ve Rus menşeli (Sputnik V) COVID-19 aşıları bu aşılar örnek verilebilir.¹⁵

mRNA Aşıları

Enfeksiyon etkenleri için kısmen yeni olan bu aşı geliştirme yönteminde hastalık etkeni mikroorganizmanın antijenik özelliğini üretilecek olan messenger RNA'lar lipid nanopartiküller ile kaplanarak insan kas içine enjekte edilir. mRNA'lar hücre çekirdeğine ulaşmaz. Hücre kültüründe çoğaltmaya gerek olmaksızın sentetik biyolojik

yöntemlerle çok hızlı bir şekilde çok yüksek miktarlarda aşı hazırlanabilmektedir. COVID-19 için hazırlanan ve dünyaya dağıtılma aşamasında olan bu tür aşılar soğuk zincir gerekliliği bir zorluk gibi görünmektedir. Aşıya karşı faz çalışmalarında alerji bildirilmiş olup atopik bünyelerde dikkatli kullanılması önerilmektedir.¹⁶ Alman (Biontech-Pfizer) ve Amerikan (Moderna) menşeli COVID-19 aşıları bu aşılar örnektir. Selçuk Üniversitesi'nin de bu kalemde aşı çalışması bulunmaktadır.¹⁷

VLP Aşılar

Virüs benzeri partiküller (VLP'ler), belirli bir uzaysal konformasyonda kendi kendine birleşerek yapısal protein/kapsid proteinlerinden oluşmaktadır. VLP'ler genetik bileşenleri olmayan canlı bir virüse benzemektedir.¹⁸ Epitopların yüzeyindeki yüksek yoğunluğu, antijen sunan hücreler tarafından tanınarak bağışıklık sistemine sunulabilir, böylece patojenlerin yaptığı gibi benzer yollarla humoral ve hücrel bağışıklığı etkili bir şekilde uyurabilmektedir.¹⁹ Aynı zamanda, viral genetik materyallerin hiçbiri VLP'lerin gelişim sürecine katılmayacaktır, bu da viral replikasyon riski olmadığı anlamına gelmektedir. Bu nedenle, VLP'ler en güvenli aday aşılarından biri olarak kabul edilmektedir. Yerli aşılarından bu kategoride geliştirilmeye çalışılan COVID-19 aşıları da mevcuttur.

Tablo 1: Geliştirilen COVID-19 aşılarının çeşitli özellikleri.

Aşı teknolojisi	Çalışma yöntemi	Avantajları	Dezavantajları	Diğer aşılar örnekler	COVID-19 Aşı Adayları (Faz III evresinde-13 aşı)
Virüs bazlı (Klasik metot)	Zayıflatılmış veya öldürülmüş virüs kullanılır.	İyi seviyede bağışıklık cevabı oluşturması beklenir.	Üretimi zordur. Yüksek güvenlik seviyesinde (4. sınıf) fazla miktarlarda virüs kullanılarak üretimi yapılır.	Kızamık, kızıl, kabakulak, çiçek, suçiçeği, Hepatit A, grip	1. Sinovac (Çin) 2. Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm 3. Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm 4. Bharat Biotech
Protein temelli	Virüs proteinleri doğrudan virüsten izole edilerek veya yapay şekilde üretilerek kullanılır.	Yan etkisi az. Sentetik proteinlerin hızlı üretilmesi.	İmmün cevabın düşük olma olasılığı	Grip aşısı	1. Novavax 2. Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical and the Institute of Microbiology of the Chinese Academy of Sciences 3. Medicago Inc. (VLP)

Nükleik asit bazlı (RNA&DNA) aşılar	Virüs proteinlerini kodlayan genlerin bulunduğu DNA veya RNA kısımları kullanılır.	Hızlı üretim, maliyeti daha düşük. Gelişebilecek mutasyonlara karşı hızlı güncelleme olanağı. Hüresel seviyede yüksek immünite.	Yeni bir teknoloji. Küçük moleküllerin hassasiyeti nedeniyle -20 ile -70oC arasında soğuk zincir ihtiyacı.	COVID-19 aşıları ilk örneği	1. BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer (mRNA) 2. Moderna/NIAID (mRNA)
Viral vektör bazlı	Virüse ait genetik madde hastalık oluşturma niteliği olmayan diğer virüslere yerleştirilerek insanlara uygulanır.	Hızlı gelişim ve üretim.	Taşıyıcı olarak kullanılan zararsız virüsler (Adenovirüs vb.) ile daha önce temas eden bireylerde düşük bağışıklık yanıtı.	Ebola	1. University of Oxford/AstraZeneca 2. CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology 3. Gamaleya Research Institute 4. Janssen Pharmaceutical

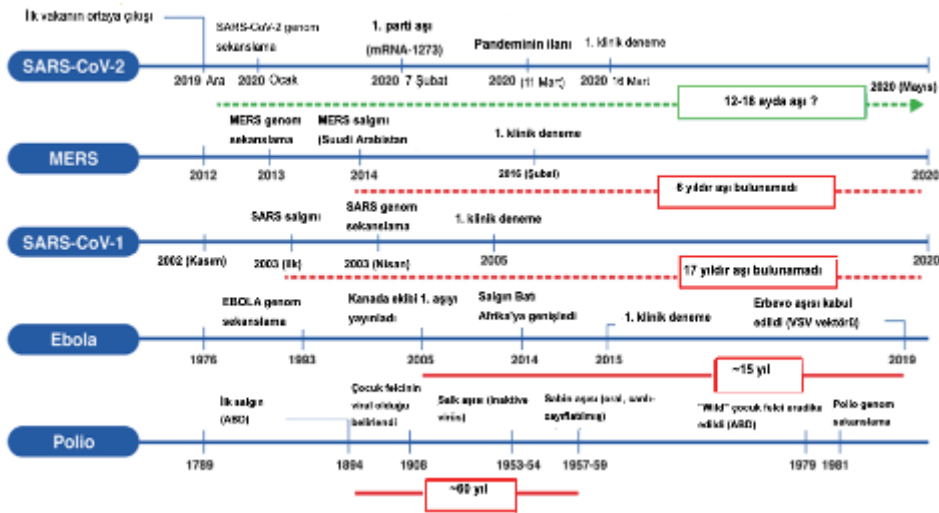
Koronavirüs Aşıları

(SARS CoV, MERS CoV aşı çalışmaları)

SARS-CoV salgınının ardından koronavirüs aşısı geliştirme konusundaki küresel irade yavaşlamıştır, ancak MERS-CoV salgını karşısında bu çalışmalar yeniden bir ivme kazanmıştır. Koronavirüs aşılarının geliştirilmesine yönelik önceki yaklaşımlar çok çeşitli olup canlı, inaktive aşılar, rekombinant vektörler ve protein alt birimlerinin yanı sıra DNA ve RNA tabanlı platformlar da kullanılmıştır.²⁰ Çoğu araştırmacı, immünojen tasarımlarını, doğal bir koronavirüs enfeksiyonu sırasında antikorları nötralize etmek için birincil hedef olan S yüzey glikoproteinine dayandırmıştır. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, SARS-CoV S1 protein alt biriminin ve özellikle çekirdeğindeki RBD'nin (Receptor Binding Domain of the Spike glycoprotein), farelerde,

primatlarda ve insanlarda antikorları nötralize etmek için baskın bir hedef olarak görev alabildiğini göstermiştir.²¹ Bu nedenle S1, umut verici bir dizi SARS-CoV aşı adayının temeli haline gelmiştir.

Hem SARS-CoV hem de MERS için aşı adayları olmasına ve projeler devam etmesine rağmen, her iki ajan için sırasıyla 18 ve 7 yıldır hala onaylanmış aşı bulunmamaktadır (Şekil 1).^{22,23} Bunun ışığında, COVID-19'u hedefleyen etkili bir aşı geliştirmek için çıta oldukça yüksektir. SARS-CoV-2'nin diğer koronavirüslerle aynı yöne mi gideceği yoksa grip gibi mevsimsel bir salgın haline geleceği veya yıllarca süren orta derecede iyi huylu ya da şiddetli bulaşıcı hastalık olarak devam mı edeceği hala tartışılmaktadır.



Şekil 1: Çocuk felci, Ebola virüs ve üç beta koronavirüs (SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) için aşı geliştirilmesi için oluşturulan zaman çizelgeleri.²⁴

SARS-COV-2/COVID-19 Aşıları

COVID-19 aşılarının geliştirilmesine yönelik pek çok çaba gösterilmiştir ve gelişmekte olan aşı adaylarının çoğu SARS-CoV-2'nin S-proteinini kullanmaktadır.²⁵ 9 Aralık 2020 itibarıyla, dünya çapında 233 aşı adayı bulunmakta ve 40 SARS-CoV-2 aşısı faz 1, 17 aşı faz 2, 14 aşı faz 3 çalışmasındadır. Şu anda, mRNA-1273 (Moderna), Ad5-nCoV (CanSino Biologicals), INO-4800 (Inovio, Inc.), LV-SMENP-DC, Patojene özgü aAPC (ShinzenGeno-Immune Medical Institute) ve ChAdOx1 (University of Oxford) aşama I / II klinik araştırmalarına girmiştir.²⁶ Çalışmaları yapılan aşilar, inaktive edilmiş veya canlı za-

yıflatılmış virüslere, protein alt birimine, VLP, viral vektöre (replikasyon yapan ve replikasyon yapmayan), DNA, RNA, nanopartiküller vb. şeklindedir (Tablo 2) (funk ve diğerleri, 2020).²⁴ Farklı COVID-19 aşı türlerinin çeşitli özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. İmmünojeniteyi artırmak için, AS03 (GSK), MF-59 (Novartis), CpG 1018 (Dynavax) vb. çeşitli adjuvan teknolojileri, aşı geliştirme için araştırmacılar tarafından artık erişilebilir durumdadır.²⁷ İmmüno-bilişim yaklaşımı, SARS-CoV-2 aşı adayları için epitop tanımlaması için de kullanılır. Viral proteinler önemli sitotoksik T hücresi ve B hücresi epitoplarını tanımlamak için kullanılabilir.²⁸

Tablo 2: 5 önemli COVID-19 aşısının karşılaştırılması.²⁴

AŞI	ÜLKE	YÖNTEM	ETKİNLİK	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
CoronaVac/Sinovac	Çin	İnaktif	%90	Potent Güçlü B hücre yanıtı	Daha zayıf bağışıklık Büyük miktarlarda olması gerekir
Oxford/AstraZeneca	İngiltere	Vektör	%70	Güçlü B hücre yanıtı Ucuz Hızlı üretim	Vektör virüsle önceden karşılaşma immünojeniteyi azaltabilir
Moderna/INH	ABD	mRNA	%95	Güçlü T hücre yanıtı Üretimi kolay	Takviye doza ihtiyaç olması
Pfizer/BioNTech	Almanya	mRNA	%95	Güçlü T hücre yanıtı Üretimi kolay	Takviye doza ihtiyaç olması
Sputnik V	Rusya	Vektör	%92	Güçlü B hücre yanıtı Ucuz Hızlı üretim	Vektör virüsle önceden karşılaşma immünojeniteyi azaltabilir

Ülkemizde muhtemel kullanılacak olan CoronaVac aşısı inaktif bir aşıdır. Bu yönüyle canlı atenüe aşılarla kıyasla daha kararlı ve güvenlidir. Geliştirilmesi için gerekli olan teknoloji ve altyapı zaten bulunmaktadır. SARS-CoV ve diğer çeşitli hastalıklar için testleri yapılmıştır. İmmünojenitesini artırmak için adjuvanlarla birlikte kullanılabilir. Ancak, immüniteyi sürdürürebilmek için rapeller gerektirmektedir. Ayrıca, fazla sayıda virüs kullanılmasını ve immünojenik partiküllerin bütünlüğünün muhafaza edilmesini gerektirmektedir. Virüsün spike proteinlerinin tamamını verildiğinde vücutta oluşan nötralizan antikorların seviyesi, virüsün spesifik bir bölümü verildiği zamankinden daha düşük olabilmektedir.²⁹ Bu gibi nedenlerle 2003 SARS-CoV salgınında inaktive aşılar insanlarda denenmemiştir.

Türkiye’de Aşı çalışmaları

10 Aralık 2020 tarihi itibarıyla WHO güncel verilerine göre COVID-19 aşısı çalışmalarında 52 aşısı adayını klinik çalışmaya aşamasında, 162 aşısı adayını ise pre-klinik değerlendirme aşamasındadır (WHO, 2020b).²⁶ Türkiye’de 13 aşısı adayını (3 inaktif virüs, 3 protein subunit, 2 VLP, 2 Replik olmayan Viral vektör, 1 canlı atenüe virüs, 1 DNA, 1

mRNA) pre-klinik aşamadadır (Tablo 3). 11 Aralık 2020 itibarıyla Sağlık Bakanının verdiği bilgilere göre devam etmekte olan 16 adet COVID-19 aşısı çalışması vardır.³⁰ Bu aşısı çalışmalarından pre-klinik aşamadaki aşısı adaylarımızdan 3’ü klinik aşamaya geçmiş durumdadır. Erciyes Üniversitesi Aşısı Araştırma ve Geliştirme Merkezi’nde (ERAGEM) SARS CoV2’ye karşı geliştirilen, Koçak Farma şirketi tarafından üretimi yapılan ve Sağlık Bakanlığınca desteklenen “ERUCOV-VAC” adı verilen COVID-19 aşısı adayının 1. aşama klinik denemeleri başlamıştır. Virüsün inaktif formunu içeren aşısı adayı 5 Kasım’da gönüllüler üzerinde test edilmeye başlamıştır. İlk dozu 18-55 yaşlarındaki 44 gönüllüye uygulanan aşısı adayı “Türkiye’de insanlar üzerinde test edilmeye başlanan ilk yerli COVID-19 aşısı adayı” olmuştur. İlk kez 26 Kasım’da bir gönüllüye 2. dozu uygulanan aşısı adayının ikinci doz uygulamaları 14 Aralık 2020’ye kadar sürecektir. Aşının güvenli olup olmadığının, olası yan etkilerinin sınındığı birinci aşama denemesinde şu ana kadar olumsuz bir durumla karşılaşmadığı bildirilmiştir. Yerli aşısı adayının Nisan 2021’de uygulanabilir hale gelmesi hedeflenmektedir. Diğer aşısı adaylarımız için de araştırma ürünü İyi Üretim Uygulamaları (GMP) olan tesislerde üretim safhasındadır.

Tablo 3: WHO’ya yapılan bildirimler çerçevesinde Türkiye’deki COVID-19 aşısı adaylarına ait veriler.²⁶

	Platform	Aşısı Adayının Tipi	Geliştiren	Klinik Değerlendirmedeki Mevcut Aşama
1.	DNA	DNA Aşısı	Ege Üniversitesi	Pre-klinik
2.	İnaktive	İnaktive	Koçak Farma İlaç ve Kimya A.Ş.	Pre-klinik
3.	İnaktive	İnaktive	Selçuk Üniversitesi	Pre-klinik
4.	İnaktive	İnaktive	Erciyes Üniversitesi	Faz 1
5.	Canlı Zayıflatılmış Virus	Kodon deoptimize canlı zayıflatılmış aşısı	Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi/ Acıbadem Labmed Sağlık Hizmetleri A.Ş.	Pre-klinik
6.	Replik olmayan Viral Vektör	Adenovirus temelli	Ankara Üniversitesi	Pre-klinik
7.	Replik olmayan Viral Vektör	Adenovirus temelli	Erciyes Üniversitesi	Pre-klinik
8.	Protein Altünite	Rekombinant S protein	İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi	Pre-klinik
9.	Protein Altünite	Peptid+ Yeni adjuvan	Boğaziçi Üniversitesi	Pre-klinik
10.	Protein Altünite	Spike proteini temelli	Nanografi Nano Teknoloji, ODTÜ, Ankara Üniversitesi	Pre-klinik
11.	RNA	mRNA	Selçuk Üniversitesi	Pre-klinik
12.	VLP (Virüs Benzeri Parçacık)	VLP	Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi	Pre-klinik
13.	VLP (Virüs Benzeri Parçacık)	VLP	ODTÜ	Pre-klinik

Muhtemel mutasyonlar ve aşının geleceği

SARS-CoV-2 virüsünün genomunda 2019 yılının sonlarında ortaya çıkışından itibaren binlerce mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonlar tanımlandıkça, yeni mutasyon kombinasyonları da giderek artmaktadır. Mutasyonların büyük bir kısmının virüs üzerinde görünür bir etkisi bulunmamaktadır. Bu mutasyonlar virüsün insanlardaki enfeksiyon/bulaşma yeteneğinde değişikliklere neden olabilir. Ayrıca hastalık şiddetinde veya virüsün bağışıklık sistemiyle etkileşime girme biçiminde (aşının oluşturduğu yanıt dahil) değişikliklere yol açabileceği bildirilmektedir. Mutasyonlardaki en çok odaklanılan kısım, hücrelere girişle ve aşı etkinliğiyle ilgili olan Spike proteinini kodlayan genlerdir.³¹

COVID-19 Genomics UK (COG-UK) 20 Aralık 2020' de SARS-CoV-2'nin D614G, A222V N439K, Δ69-70, N501Y, N501Y + Δ69-70, N439K + Δ69-70 ve Y453F olmak üzere önemli mutasyonlarını tanımlamıştır. 17 mutasyonun (14 yer değiştirme ve 3 delesyon) (T1001I, A1708D, I2230T, SGF 3675-3677 del ORF1ab'de; Spike'da 69-70 del, Y144 del, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A ve D1118H; ORF8'de Q27stop, R52I ve Y73C; N'deki D3L ve S235F) yer aldığı B.1.1.7 varyantı çeşitli nedenlerden dolayı özellikle takip edilmektedir. Bu mutasyonlar virüsün ACE2 bağlanma afinitesini arttırmaktadır. Ayrıca bazı immüno- lojik rolleri bulunmaktadır, bu da bazı teşhis başarısızlıkları ile ilişkilidir. Ancak, bu mutasyonların virüsün, aşılardan oluşturduğu bağışıklıktan kaçmasına neden olacağına dair henüz hiçbir kanıt bulunmamaktadır.³¹

Sınırlılıklar

Klinik denemelerin süresi, hızlı aşı geliştirmeye ciddi anlamda engel teşkil etmektedir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve WHO tarafından belirlenen normlara göre, bir aşı adayını, yıllar süren güvenlik ve etkinlik doğrulanması için plasebo kontrollü klinik denemelerin en az 3 fazından geçmek zorundadır. Küresel ekonominin çökmesine neden olan salgının ciddiyeti göz önüne alındığında, hızlı bir aşı geliştirmeye ihtiyaç bulunmaktadır.³²

Güvenli ve etkili aşılardan test edilmesi ve geliştirilmesi, laboratuvar hayvanı modellerine dayanmaktadır. Bu hayvan modelleri, insanlarda olduğu gibi benzer bir hastalık seyri göstermelidir. Bununla birlikte, standart kendi içinde melezlenmiş fare türleri, insanlar ve fareler arasındaki ACE2 reseptörleri arasındaki farktan dolayı COVID-19 enfeksiyonuna duyarlı değildir.³³ Bu durum, hACE2 reseptörlerini eksprese eden transgenik farelerin geliştirilmesini gerektirmektedir. Daha önce SARS-CoV için iki hayvan modeli (hACE2 transgenik fare modeli ve bir makak modeli) geliştirilmiştir, ancak mevcut durum, dünyanın dört bir yanındaki araştırmacıların taleplerini karşılamak için bu hayvan modellerinin büyük oranlarda yetiştirilmesini ve dağıtılmasını gerektirmektedir.³⁴ SARS-CoV-2 virüs izolatları, Suriye hamsterlarının akciğerlerinde verimli bir şekilde çoğalabilmektedir. Enfekte hamsterlerin akciğerleri, pnömonili COVID-19 hastalarına benzer patolojik lezyonlar sergilemektedir. Ayrıca, enfekte olmuş hamster tarafından sergilenen nötralizan antikor yanıtı, sonraki çalışmalarda bağışıklık sağlamıştır. Ayrıca, antikor bulunan serumların naif hamsterlere transfüzyonu sonucunda, antikor yanıtı artmıştır ve dolayısıyla akciğerlerdeki viral replikasyonu engellemiştir. Bu deneylerin bir araya getirilmesi, Suriye hamsterinin SARS-CoV-2 patogenezi anlamak, antiviral ilaçları ve immünoterapileri değerlendirmek için mükemmel bir model olabileceğini göstermiştir.³⁵ Bununla birlikte, insanlarda aşya bağlı bağışıklık yanıtı sadece hayvan modelleri üzerinden değerlendirilemez.

Antikora bağımlı güçlendirme, konakçı hücreleri enfekte eden Dang, HIV, hayvan koronavirüsleri vb. çeşitli virüsler için alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Virüs-antikor kompleksi Fc reseptörlerine bağlanabilmekte, kompleman sistemini aktive edebilmekte veya viral zarfın glikoproteininde konformasyonel bir değişikliğe neden olabilmektedir.³⁶ Bu mekanizma, aşı ile indüklenen antikorlar nötralizan olmadığında veya yetersiz konsantrasyonlarda olduğunda gözlenmektedir. Bu süreç, virüs-antikor komplekslerinin FcR taşıyan hücrelere yoğunlaştırılmış bağlanma verimliliği nedeniyle hücreye vi-

ral girişi tetiklemektedir. SARS-CoV aşısı adaylarının klinik ve prelinik deneyleri, antikora bağımlı güçlendirmeye bağılı olarak hastalığın şiddetlendiğini göstermiştir.³⁷

Viral genom, mutasyonlara karşı savunmasızdır ve bir popülasyondan diğerine yayılmaya devam ederken antijenik shift ve driftlere maruz kalabilmektedir. Mutasyonlar, bir coğrafi bölgenin çevre koşullarına ve nüfus yoğunluğuna göre değişiklik göstermektedir. Bilim adamları, 7500 enfekte hastayı tarayarak, bağımsız olarak gerçekleşmiş olabilecek ve virüsün insan konakçısı içindeki evrimini gösterebilecek 198 mutasyon tanımlamışlardır. Bu mutasyonlar, aşının uygulanmasından sonra bile virüsün bağışıklık sisteminden kaçmasına yol açabilecek farklı alt tipleri meydana getirebilir.³⁸

Sonuç

Dünyanın dört bir yanındaki bilim insanları, ilaçları yeniden kullanmak, aşısı geliştirmek ve bu ezici pandeminin ilerlemesini engelleyecek cihazlar geliştirmek için hem ilaç firmaları hem de tıbbi startuplar ile yenilikçi bağlantılar için el ele vermektedir. Çeşitli metotlara dayanan çok sayıda COVID-19 aşısı adayı halihazırda bulunmaktadır. Devam eden çabalara rağmen, kesin bir çözüm mevcut değildir. Aşısı geliştirme çalışmaları, çeşitli aşamalardan oluşan oldukça zahmetli bir süreçtir. Bununla birlikte, yeterli veri mevcutsa hızlı bir araştırma, onay, üretim ve kalite kontrol ile bir aşının elde edilmesini hızlandırmak için birkaç aşamayı atlamak önerilmektedir. COVID-19 pandemisi, bu nedenle bilim camiasının aşısı geliştirme sürecini hızlandırmak için alışılmadık yaklaşımlar kullanmaya zorlamıştır. WHO'ya göre: "aşısı oldukça uygun bir fayda-risk dağılımı sağlamalıdır; yüksek etkinliğe sahip ve yalnızca hafif veya geçici yan etkileri olmalıdır". Aşısı her yaş grubundaki bireye, hamile ve emziren kadınlar için de uygun olmalı ve tek bir dozla hızlı bir koruma sağlamalıdır.

Aşısı geliştirme için yeni teknolojilerin kullanımı, bir aşının güvenliği ve etkinliği için kapsamlı testler gerektirmektedir. SARS-CoV-2 için geliştirilen aşısı adaylarından bazıları

insan kullanımına hazır olmaktan en az aylar kadar uzakta iken, bazıları onaya daha yakındır.

Koronavirüs aşısının geliştirilmesini, üretilmesini ve stoklanmasını desteklemek için uluslararası finansman mekanizmalarını belirlemek evrensel önceliktir. Aşısı uygulamasının bir hafta bile gecikmesi milyonlarca ölüme neden olabileceği için bir pan-koronavirüs aşısına acilen ihtiyaç bulunmaktadır.

Günümüzde hızlandırılmış aşısı geliştirme çabalarına rağmen, erken klinik deneyler için tamamlama tarihleri 2020 sonu ile 2021'lerin ilk/orta kısımları arasında olacağı tahmin edilmektedir. Hızlı aşısı geliştirme stratejilerinin yanı sıra pandemide fiziksel mesafe, erken tanı, gerektiğinde izolasyon ve salgın kontrolü gibi kanıtlanmış diğer halk sağlığı stratejilerine olan ihtiyaç da halen devam etmektedir.

Gelecek araştırma yönergeleri

Var olan COVID-19 aşısı çalışmalarına ek olarak ileriki çalışmalarda, virüsün S-glikoproteine dayalı aşısı geliştirme ve yeni epitop bazlı aşısı üzerine çalışılmaktadır. Aşısı çalışmalarının gelişimi ve güvenilirliğinin artması için;

- COVID-19'un immünopatogenezinin devam eden ayrıntılı karakterizasyonu ortaya konulabilmelidir.
- SARS-CoV-2 ile ilgili kısıtlı bilgiler, S-glikoproteininin bütün rollerini ve antijenik özelliklerini açıklayamamaktadır. Bu nedenle spike proteinleri üzerine ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.
- Klinik öncesi ve klinik çalışmalar yoluyla aday aşısının devam eden gelişimleri belirlenmeli uzun vadede en sağlıklı kalıcı aşısı ve tedavi seçenekleri netleşmelidir.
- SARS-CoV 2 aşısı güvenliğini izlemek için pazarlama sonrası büyük ölçekli gözetim sistemleri uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. WHO. Emergencies preparedness, response. Pneumonia of unknown origin – China. 5 January 2020. Disease outbreak news. 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/> (accessed, Dec 10, 2020)
2. Hui DS, Azhar IE, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;91:264–266.
3. Masihi K Noel. Fighting infection using immunomodulatory agents. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2001;1(4):641–653.
4. Ou X, Liu Y, Lei X. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1620):1–12.
5. Gennaro FD, Pizzol D, Marotta C, et al. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:2690.
6. Lipsitch M, Sverdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of COVID-19—Studies needed. *N Engl J Med*. 2020;382:1194–1196.
7. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNE YÖNELİK GENEL BİR DEĞERLENDİRME: TÜRKİYE ÖRNEĞİ. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*. 2020;1:62-79.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Güncel COVID-19 Vaka Sayıları. <https://covid19.saglik.gov.tr> (Erişim, Aralık 12, 2020)
9. Kutlu R. What We Have Learned About The New Coronavirus Pandemic, Current Diagnostic and Therapeutic Approaches and The Situation in Turkey. *TJFMPC*. 2020;14(2):329-344.
10. Tabipler Birliği. COVID-19 Pandemisi İki Aylık Değerlendirme Raporu. 14 Mayıs 2020. <https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/covid19-rapor.pdf> (Erişim, Aralık 12, 2020)
11. How Vaccines Work, updated 15 August 2016, Vaccine Information You Need. <http://www.vaccineinformation.org/how-vaccines-work> (Accessed, Aralık 11, 2020)
12. Ho, Gibaldi. *Biotechnology and Biopharmaceuticals (Transforming Proteins and Genes into Drugs)*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. ISBN 0-471-20690-3 Copyright © 2003.
13. Types of Vaccine. WHO. Module 1: Introduction to Vaccine Safety. <http://vaccine-safety-training.org/types-of-vaccine-overview.html> (accessed, Aralık 11, 2020)
14. Cruse Julius M, Robert L. *Illustrated Dictionary of Immunology* (3rd ed.). CRC Press, 2009. <https://doi.org/10.1201/9780849379888>
15. Haque A, Pant AB. Efforts at COVID-19 Vaccine Development: Challenges and Successes. *Vaccines*. 2020;8(4):739.
16. CDC. What Clinicians Need to Know About the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 13 Aralık 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/pfizer-biontech-vaccine-what-clinicians-need-to-know.pdf> (accessed, Aralık 19, 2020)
17. Selçuk Üniversitesi. Kurumsal İletişim Koordinatörlüğü. Selçuk Üniversitesi aşı çalışmaları Dünya Sağlık Örgütü listesinde. <https://selcuk.edu.tr/HaberKulturSporDetay/2020-selcuk-uni-versitesi-asi-calismalari-dunya-saglik-orgutu-listesinde--4504> (Erişim, Aralık 19, 2020)
18. Chroboczek J, Szurgot I, Szolajska E. Virus-like particles as vaccine. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(3):531–539.
19. Keller SA, Bauer M, Manolova V, Muntwiler S, Saudan P, Bachmann MF. Cutting edge: limited specialization of dendritic cell subsets for MHC class II-associated presentation of viral particles. *J Immunol*. 2010;184:26–29.
20. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:836-848.
21. Kumar V, Jung YS, Liang PH. Anti-SARS coronavirus agents: a patent review (2008 - present). *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23:1337-1348.
22. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol*. 2016;14:523–534.
23. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11:59.
24. Funk CD, Laferriere C, Ardakani A. A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:937–954.
25. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(6):1232–1238.
26. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020b. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed, Dec 13, 2020)
27. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305-306.
28. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*. 2020;92:495–500.
29. Liu L, Wang P, Nair MS, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*. 2020;584(7821):450-456.
30. AA Haber Ajansı. Kovid-19'u yenilecek aşı çalışmalarında bir yıldan kısa sürede ilk sonuçlar alındı. 6 Aralık 2020. <https://www.aa.com.tr/tr/bilim-teknoloji/kovid-19-u-yenilecek-asi-calismalarinda-bir-yildan-kisa-surede-ilk-sonuclar-alindi/2067214> (erişim, Aralık 14, 2020)
31. COVID-19 Genomics UK Consortium. COG-UK update on SARS-CoV-2 Spike mutations of special interest Report 1. 20 Dec 2020.
32. Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure. *s.l.: The Journal of infectious diseases. J Infect Dis*. 2020;221(11):1752–1756.
33. Anon. COVID-19 / SARS-CoV-2. 2020. <http://www.animalresearch.info/en/medical-advances/diseases-research/sars-cov-2/> (accessed, April 30, 2020).
34. Linlin Bao, Wei Deng, Baoying Huang, et al. The Pathogenicity of 2019 Novel Coronavirus in hACE2 Transgenic. *s.l. bioRxiv*. 2020 doi:10.1101/2020.02.07.939389. preprint.
35. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(28):16587–16595.
36. Yip MS, Leung HL, Li PH, et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Med J*. 2016;22(3 Suppl 4):25-31.
37. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*. 2020;368(6494):945-946.
38. van Dorp L, Acman M, Richard D, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2020;83:104351.



Aile Hekimlerinin Maternal Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Yönetimi Hakkındaki Farkındalık Durumu

Awareness of the Management of Maternal Chronic Hepatitis B Infection among Family Physicians

  Handan Alay

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

ORCID ID: Handan Alay 0000-0002-4406-014X

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dr. Handan Alay, e-posta / e-mail: alayhandan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09-07-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 04-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Alay H. Aile Hekimlerinin Maternal Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Yönetimi Hakkındaki Farkındalık Durumu, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):250-256

Özet

Amaç	Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada giderek azalma eğiliminde olan halk sağlığı açısından önemli bir hastalıktır. HBsAg pozitif saptanan gebelerde hastalığın şiddeti ve tedavisi gerekirken gerekmediği yakın takip edilmelidir. Bu çalışmada gebelik ve bebek takiplerinin yakından izleniminin yapıldığı birinci basamakta görevli aile hekimlerinin maternal kronik hepatit B yönetimi hakkındaki farkındalıklarını belirlemeyi amaçladık.
Materyal ve Metod	Çalışmaya birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev yapmakta olan aile hekimleri dahil edildi. Katılımcılara maternal kronik hepatit B enfeksiyonu yönetimi ile ilgili sorular içeren anket elektronik ortamda dolduruldu.
Bulgular	Çalışmamıza 125 (%57.1)'i kadın ve 94 (%42.9)'ü erkek olmak üzere toplam 219 hekim katıldı. Hekimlerin 43 (%19.6)'ü aile hekimi uzmanı, 97 (%44.3)'ü aile hekimliği asistanı ve 79 (%36.1)'i pratisyen hekim olarak çalışmaktaydı. Katılımcıların yaş ortalaması 31±7.36 yıl, çalışma yılı ortalaması 5±7.6 yıl idi. Hekimlere hepatit B enfeksiyonu hakkında yeterli bilgiye sahip olup olmadıklarını sorduk. 137 (%62.6) hekim yeterli bilgiye sahip olduğunu belirtti. Hekimlerin 126 (%30.5)'i hepatit B virüsünün anneden bebeğe intrauterin dönemde geçtiğini, 195 (%47.2)'i doğum esnasında ve 92 (%22.3)'ü postnatal dönemde geçtiğini ifade etti. Katılımcıların 187 (%85.4)'ünün bebeğin emzirilmesinde sakınca olmadığını belirtti. 184 (%84) hekim gebelik döneminde annelere hepatit B enfeksiyonu taraması yaptığını, 143 (%65.3) hekim HBsAg ve AntiHBs negatif olan gebeye gebelik döneminde hepatit B aşısı yaptırdığını belirtti. Katılımcıların 156 (%36.4)'ü HBsAg pozitif tespit edilen gebeyi enfeksiyon hastalıkları veya gastroenteroloji uzmanına yönlendirdiğini, hepatit B'li anne bebeğine hepatit B aşısı ve hepatit B immünglobulin uyguladığını diyen hekimlerin sayısı sırasıyla 178 (%40.6) ve 197 (%45) idi. Hepatit B'li anneden doğan bebeğin takibinde 163 (%38.5) hekim "HBsAg pozitif saptanan bebeğin pediatrik enfeksiyon kliniğine yönlendiririm", 76 (%18) hekim "hepatit B aşı uygulamasından sonra AntiHBs bakırım", 72 (%17) hekim "hepatit B aşı uygulamasından sonra HBsAg bakırım" ve 112 kişi "AntiHBs<10IU/ml olan bebeklere bir kür aşı daha uygulayalım" şeklinde ifade etti.
Sonuç	Gebelik ve bebek takiplerinin düzenli olarak yapıldığı birinci basamak sağlık kurumlarında görev yapan aile hekimlerinin maternal hepatit B virüsü enfeksiyonu yönetimi konusunda bilgi eksiklikleri söz konusudur. Gebe ve bebeklerin takibi konusunda aile hekimlerine eğitimler verilmeli, takip süreçlerine yardımcı olacak algoritmalar oluşturulmalı ve Sağlık Bakanlığı politikaları içerisine dahil edilmelidir.
Anahtar kelimeler	aile hekimi, hepatit B, gebelik, HBsAg taraması, hepatit B immünglobulin

Abstract

Aim	Hepatitis B virus (HBV) infection is an important disease in terms of public health and one exhibiting a global decreasing trend. The severity of the disease and whether or not treatment is required must be closely monitored in pregnant women identified as HBsAg-positive. The purpose of this study was to determine the awareness of maternal chronic hepatitis B management among family physicians working in primary care providing close pregnancy and baby monitoring.
Material and Method	Family physicians working in primary health services were included in the study. Participants completed a survey containing questions concerning the management of maternal chronic hepatitis B infection in an electronic environment.
Results	Two hundred nineteen physicians were included, 125 (57.1%) women and 94 (42.9%) men. Forty-three (19.6%) participants were specialist family physicians, 97 (44.3%) were assistant family physicians, and 79 (36.1%) were working as general practitioners. Participants' mean age was 31±7.36 years, and their mean length of work experience was 5±7.6 years. We asked the physicians whether they possessed sufficient knowledge concerning hepatitis B infection. One hundred thirty-seven (62.6%) physicians described themselves as possessing adequate knowledge. One hundred twenty-six physicians stated that the hepatitis B virus passes from the mother to the baby in the intrauterine period, 195 (47.2%) that transmission occurs during birth, and 92 (22.3%) in the postnatal period. One hundred eighty-seven (85.4%) stated there was no objection to breastfeeding. One hundred eighty-four (84%) physicians stated that mothers were screened for hepatitis B infection during pregnancy, and 143 (65.3%) reported having hepatitis B vaccination administered to HBsAg- and AntiHBs-negative pregnant women during pregnancy. One hundred fifty-six (36.4%) participants reported that they would refer an HBsAg-positive pregnant woman to an infectious diseases or gastroenterology specialist, while 178 (40.6%) and 197 (45%), respectively, stated that the baby of a mother with hepatitis B should receive hepatitis B vaccination and hepatitis B immunoglobulin. One hundred sixty-physicians (38.5%) stated that "I would refer a baby identified as HBsAg-positive to a pediatric infection clinic" during the monitoring of a baby born to a mother with hepatitis B, while 76 (18%) responded "I would investigate AntiHBs following hepatitis B vaccination," and 112 stated "I would administer a further course of vaccination to babies with AntiHBs<10IU/ml".
Conclusion	There are information deficiencies regarding the management of maternal hepatitis B infection management among family physicians working in primary care and providing regular pregnancy and baby monitoring. Family physicians should be given training concerning the monitoring of pregnant women and babies, algorithms to assist the monitoring process must be established, and these must be incorporated into Health Ministry policies.
Key words	family physicians, hepatitis B, pregnancy, HBsAg screening, hepatitis B immunoglobulin

GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada giderek azalma eğiliminde olmasına karşın halen halk sağlığı açısından önemli bir hastalıktır. Hepatit B virüsünün önemli geçiş yollarından biri anneden bebeğe bulaştır. Endemik ülkelerde en önemli geçiş yolu olup ülkemizde de yaygın olarak gözlenmektedir.¹ Dünyada yaklaşık yılda 600,000 kişi HBV enfeksiyonuna bağlı yaşamını yitirmektedir ve bu kişilerin %21'inin perinatal dönemde enfekte olduğu bilinmektedir. Doğumda gerekli bağışıklama yapılmadığı takdirde hepatit B e-antijen (HBeAg) pozitif anneden doğan çocuklara HBV'nün geçişi %70-90 oranında olmakta ve enfeksiyonun %90'ı kronikleşmektedir.^{2,3} Bu nedenle hem Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) hem de Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Koleji her gebelikte hepatit B yüzey-antijeni (HBsAg) taraması yapılmasını önermektedir.^{4,5}

Gebelikte HBV prevalansı genel popülasyonla aynıdır. Dünyada annelerin HBsAg pozitiflik oranı %5, düşük endemik bölgelerde bu oran %0.6 iken yüksek endemik bölgelerde bu oran %20'lere çıkmaktadır.^{6,7} Orta endemik bölgede yer alan ülkemizde yapılan çalışmalarda %1.2 ve %4.7 gibi farklı oranlar verilmektedir.⁸⁻¹⁰ Ülkemizde yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada 204,865 gebede HBsAg pozitifliği %1.14 olarak bildirilmiştir.¹¹ Gebelikte HBV enfeksiyonunun kendi seyri, anne ve fetusa olası zararları, HBV'nün yayılımında kaynak olmaları ve doğum sonrası bebeklerin takibi ve yönetimi açısından önemli bir sorundur.^{12,13} HBsAg pozitif kadınların gebelikte tespiti hem virüsün yayılımını önlemek hem de anne sağlığını korumak açısından oldukça önemlidir. Gebelik döneminde anne HBV enfeksiyonunun immun toleran veya immun aktif fazında olabilir. Gebelikte HBV viral yük yüksekliği (>106 IU/ml) ve HBeAg pozitifliği durumunda anneden bebeğe geçiş riski artmaktadır.¹⁴

Bu nedenle gebelik döneminde annenin takibe alınması ve gerekirse antiviral tedavi başlanması anne ve bebeği için yakalanmış bir fırsattır. Bu çalışmada gebelik ve bebek

takiplerinin yapıldığı birinci basamak aile hekimlerinde maternal kronik hepatit B yönetimi hakkındaki farkındalıklarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın etik kurul onayı (27.02.2020 tarihli, Karar No:22) alındı. Çalışmaya ülkemizde birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev yapmakta olan aile hekimleri dahil edildi. Yaklaşık 300 aile hekimine e-posta/elektronik ortam yoluyla ulaşıldı fakat yalnızca 219 aile hekimi anketi cevaplamayı kabul etti. Katılımcılara maternal kronik hepatit B enfeksiyonu yönetimi ile ilgili anket soruları oluşturuldu. Anket soruları rehberler ve literatür bilgileri doğrultusunda hazırlandı. Anket formunda katılımcıların sosyodemografik verilerini içeren (buldukları şehir, yaş, cinsiyet, çalıştıkları yer, meslekteki yıl ve mesleki durumları) bilgiler yer aldı. Maternal hepatit B enfeksiyonu yönetimi hakkında bilgi düzeylerini değerlendirmek amacı ile 8 soru soruldu. Elde edilen cevaplar sayı ve yüzdelik olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamıza 125 (%57.1)'i kadın ve 94 (%42.9)'ü erkek olmak üzere toplam 219 aile hekimi katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması 31±7.36 yıl, çalışma yılı ortalaması 5±7.6 yıl idi. Hekimlerin 43 (%19.6)'ü aile hekimi uzmanı, 97 (%44.3)'si aile hekimliği asistanı ve 79 (%36.1)'i pratisyen hekim olarak çalışmaktaydı. 148 (%67.6) hekim il merkezinde, 61 (%27.9)'i ilçede ve 10 (%4.6)'u köyde çalışmaktaydı (Tablo 1).

Demografik Özellikler		
Yaş	Ort.±SD	31±7.4 yıl
		N(%)
Cinsiyet	Kadın	125 (%57.1)
	Erkek	94 (%42.9)
Çalışma yılı	<5 yıl	111 (%50.7)
	6-10 yıl	55 (%25.1)
	>10 yıl	53 (%24.2)
Mesleki Durum	Aile hekimi uzmanı	43 (%19.6)
	Aile hekimi asistanı	97 (%44.3)
	Pratisyen hekim	79 (%36.1)
Çalıştığı yer	İl	148 (%67.6)
	İlçe	61 (%27.9)
	Köy	10 (%4.6)

Hekimlere “hepatit B enfeksiyonu hakkında yeterli bilgiye sahip olup olmadıkları” soruldu. 137 (%62.6) hekim yeterli bilgiye sahip olduğunu, 82 (%37.4)’si yeterli bilgiye sahip olmadığını belirtti. Hekimlerin 126 (%30.5)’si hepatit B virüsünün anneden bebeğe intrauterin dönemde geçtiğini, 195 (%47.2)’i doğum esnasında ve 92 (%22.3)’si postnatal dönemde geçtiğini ifade etti.

Katılımcıların 187 (%85,4)’si hepatit B’li annenin bebeğini emzirmesinde sakınca olmadığını, 20 (%9,1)’si hepatit B enfeksiyonu olan annenin bebeğini emzirmesinin kontrendike olduğunu ve 12 (%5,5)’si konu hakkında bilgisi olmadığını belirtti.

184 (%84) hekim gebelik döneminde annelere hepatit B enfeksiyonu taraması yapıldığını, 143 (%65,3) hekim HBsAg ve AntiHBs negatif olan gebeye gebelik döneminde hepatit B aşısı yapılabileceğini belirtti. Katılımcıların 156 (%36,4)’sı HBsAg pozitif tespit edilen gebeyi enfeksiyon hastalıkları veya gastroenteroloji uzmanına yönlendirdiğini belirtti.

“Hepatit B’li anne bebeğine hepatit B aşısı” ve “hepatit B immünglobulin yapılmalıdır” diyen hekimlerin sayısı sırasıyla 178 (%40.6) ve 197 (%45) idi. Hepatit B’li anne-

den doğan bebeğin takibinde 163 (%38,5) hekim “HBsAg pozitif saptanan bebeği pediatrik enfeksiyon kliniğine yönlendiririm”, 76 (%18) hekim “hepatit B aşısı uygulamasından sonra AntiHBs bakarım”, 72 (%17) hekim “hepatit B aşısı uygulamasından sonra HBsAg bakarım” ve 112 kişi “AntiHBs<10IU/ml olan bebeklere bir kür aşısı daha uygulamam” şeklinde cevaplar verdi (Tablo 2).

Anket Soruları	Cevaplar	N (%)
Hepatit B enfeksiyonu hakkında yeterli bilgiye sahip misiniz?	Evet	137 (%62.6)
	Hayır	82 (%37.4)
	Total	219 (%100)
Gebelik döneminde annelere hepatit B taraması yapılır mı?	Evet	184 (%84)
	Hayır	25 (%11.4)
	Bilmiyorum	10 (%4.6)
	Total	219 (%100)
HBsAg ve AntiHBs negatif olan gebeye hepatit B aşısı yapılır mı?	Evet	143 (%65.3)
	Hayır	54 (%24.7)
	Bilmiyorum	22 (%10)
	Total	219 (%100)
Hepatit B virüsü anneden bebeğe hangi dönemde/dönemlerde geçer?*	İntrauterin dönemde	126 (%30.5)
	Doğum sırasında	195 (%47.2)
	Postnatal dönemde	92 (%22.3)
	Total	413 (%100)
Hepatit B enfeksiyonu tanısı olan annenin bebeğini emzirmesi kontrendike midir?	Evet	20 (%9.1)
	Hayır	187 (%85.4)
	Bilmiyorum	12 (%5.5)
	Total	219 (%100)

HBsAg pozitif ve AntiHBs negatif olan gebe tespit ettiğinizde nasıl bir yol izlersiniz?*	Karaciğer fonksiyon testlerine (KCFT) bakarım.	89 (%20.7)
	KCFT normalse herhangi bir şey yapmam.	12 (%2.8)
	KCFT normal olsa bile enfeksiyon hastalıkları/gastroenteroloji uzmanına yönlendiririm.	122 (%28.4)
	KCFT bozursa enfeksiyon hastalıkları/gastroenteroloji uzmanına yönlendiririm.	50 (%11.7)
	HBsAg pozitif tespit ettiğimde enfeksiyon hastalıkları/gastroenteroloji uzmanına yönlendiririm.	156 (%36.4)
	Total	429 (%100)
Hepatit B'li anne bebeğine aşağıdakilerden hangisi/hangileri yapılır?*	Hepatit B aşısı	178 (%40.6)
	Hepatit B immunglobulin	197 (%45)
	Normal aşılama takvimine uyurum	63 (%14.4)
	Total	438 (%100)
Hepatit B'li anneden doğan bebeğin takibinde hangisi/hangileri yapılır?*	Hepatit B aşısının son dozundan en erken 1 ay sonra HBsAg bakarım	72 (%17)
	Hepatit B aşısının son dozundan en erken 1 ay sonra AntiHBs bakarım	76 (%18)
	HBsAg pozitif saptanan bebeği pediatrik enfeksiyon hastalıklarına yönlendiririm.	163 (%38.5)
	AntiHBs<10 IU/ml olan bebeklere bir kür (0-1-6. ay) daha uygularım	112 (%26.5)
	Total	423 (%100)

*soruların birden fazla yanıtları mevcuttur.

Tartışma

Birinci basamak sağlık birimlerinde çalışan aile hekimleri gebelik takibi ve sonrasında bebeklerin takibinde oldukça önemli rol almaktadırlar. Aile hekimlerinin HBV enfeksiyonu ve gebelikteki önemi hakkında yeterli düzeyde bilgi düzeylerinin olması maternal HBV enfeksiyonu yönetiminde oldukça başarılı sonuçlara neden olacaktır. Çalışmamızda hekimlerin %62,6'sı HBV enfeksiyonu hakkında yeterli bilgiye sahip olduklarını belirttiler. %37,4'lük bir

oranda aile hekimi ise yeterli bilgiye sahip olmadıklarını belirttiler. Tıp fakültesi eğitimi ve uzmanlık eğitimleri sırasında HBV enfeksiyonu ve yönetimi hakkında yeterli düzeyde eğitim verilmektedir. Mezuniyet sonrası aile hekimlerinin maternal HBV enfeksiyonu yönetiminin önemi konusunda farkındalıklarını artırmak için eğitimler düzenlenmelidir.

Gerek Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi gerekse Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Koleji tarafından HBsAg taramasının her gebelikte tetkik edilmesini önermektedir.^{4,5} Ülkemizde tüm gebe kadınların taranması zorunlu olmamakla birlikte Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Klavuzu tüm gebe kadınların taranmasını önermektedir.¹⁵ Gebelikte HBsAg taranmasının maliyet etkin olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Çalışmamıza katılan aile hekimlerinin büyük bir çoğunluğu gebelikte HBsAg taraması yapıldığını ifade etti. Yapılan tarama ile erken dönemde hastalığa müdahale edilebilir ve bebeklere uygun bağışıklama yapılarak HBV'nün geçiş yollarından birine engel olunacaktır.

Hepatit B aşısı ülkemizde seronegatif veya eksik aşı olan tüm erişkinlere önerilmektedir. 0, 1 ve 6. ay şeması ile üç doz şeklinde aşı uygulanmaktadır. Gebelik süresince risk varlığı durumunda önerilen aşılarda yer almaktadır.¹⁷ Çalışmaya katılan hekimlerin %65,3'ü seronegatif gebelerin gebelikte aşılanabileceğini belirtti. Gebelik döneminde hepatit B aşısının yapılmadığını belirten ve aşı yapıp yapılmaması konusunda bilgisi olmadığını belirten hekimlerin oranı %34,7 idi. Gebelikte aşı uygulamaları konusunda kurum içi eğitimlerin düzenlenmesi konu hakkındaki bilgi eksikliğini giderecektir.

Hepatit B virüsü başlıca kan ve vücut sıvılarıyla deri ya da mukosa teması ile bulaşmaktadır. HBV'nin anneden bebeğe geçişi intrauterin dönemde, doğum anında yada doğum sonrasında olabilmektedir.^{2,6} Perinatal dönemde alınan HBV enfeksiyonu önemli oranda kronik enfeksiyona, siroza ve hepatoselüler kanser gibi komplikasyonlara yol

açabilmektedir.¹⁸ Anneden bebeğe HBV enfeksiyon geçişini azaltmak için doğumdan sonra ilk 12 saat içinde hepatit B aşısı ve hepatit B immunglobulin (HBIG) yapılmaktadır.¹⁰ Antenatal tarama programları ve postnatal HBIG ve HBV aşısı uygulaması ile anneden bebeğe geçiş hızı %5-10'a kadar inmiştir.^{6,13,18} Çalışmamızda hekimlerin çoğunluğu bebeğe HBV geçişinin doğum sırasında (%47.2) ve intrauterin dönemde (%30.5) olduğunu belirtti. Postnatal dönemde geçiş olduğunu belirten hekim sayısı 92 (%22.3) idi. HBV enfeksiyonu postnatal dönemde anne ve bebeğin uzun süreli yakın teması sonucu da bulaşabilmektedir.¹⁹

Uygun bağışıklamaya rağmen HBV enfeksiyonunun anneden bebeğe geçişi söz konusu olabilmektedir. Hepatit B e-antijen (HBeAg) pozitif gebelerin bebeklerine doğumda yapılan aşı ve HBIG'e rağmen bebeklerin %10-20'sinin taşıyıcı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.²⁰⁻²² Ülkemizde 53 HBV enfeksiyonu olan anne bebeklerinin değerlendirildiği bir çalışmada uygun bağışıklamaya rağmen antikor yanıtı gelişmeyen bebeğin annesinin HBeAg pozitif ve viral yükü yüksek olarak bildirilmiştir.²³ Bu nedenle HBV enfeksiyonu olmayan annelerin bebeklerine aşı yanıtına bakılmazken, HBV enfeksiyonu olan anne bebeklerine son aşı dozundan en erken 1 ay sonra HBsAg ve anti-HBs titresi bakılması önerilmektedir.²⁴ Anti-HBs düzeyi 10 IU/ml altında olan bebeklere bir kür aşı (0, 1, 6 aylarda) daha uygulanmalıdır. Bebeklerin aşı takiplerinin yapıldığı birinci basamak sağlık hizmetlerinde bu konunun bilinmesi gereklidir. Bebeğin sonraki aşılama durumu ve aşı sonrası antikor titresinin değerlendirilmesi bebeğin erken tanısında ve önlem almak için oldukça önemlidir. Çalışmamıza katılan aile hekimlerinin 178 (%40.6)'i aşı ve 197 (%45)'si HBIG yapma durumlarını bildiklerini fakat aşı sonrası HBsAg ve AntiHBs bakılma durumunun beklenen düzeyde olmadığını gördük.

Uygun immunoprofilaksiye rağmen HBsAg pozitif ve AntiHBs negatif tespit edilen bebeklerin mutlaka pediatrik enfeksiyon uzmanına yönlendirilmesi gereklidir.

Katılımcıların 163 (%38.5)'ü HBsAg pozitif tespit edilen bebeği uygun kliniğe yönlendirilmesi gerektiğini belirtti. 112 (%26,5) hekim de anti-HBs negatif bebeklerde bir kür daha aşı uyguladığını ifade etti.

Çalışmamızda aile hekimlerinin 187 (%85.4)'si HBV'li annelerin bebeklerini emzirmesinin kontrendike olmadığını belirttiler. Toplam 32 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, aşıları tam olan 5650 bebekte anne sütüne bağlı HBV enfeksiyonu bulaşma hızı %4.32 olarak bulunmuş ve emzirme ile vertikal bulaşma arasında bir ilişki saptanmamıştır.²⁵ HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklere uygulanan hepatit B immünoprofilaksisi sonrası emzirilen ve mamayla beslenen bebekler arasında anti-HBs oluşma hızları açısından fark olmadığı gösterilmiştir.^{7,12} Amerikan Pediatri Akademisi Kuruluşu ve CDC HBV'li annelerin bebeklerini emzirmesini önermektedir.^{26,27}

Gebeliğin kronik HBV enfeksiyonu üzerindeki ya da HBV enfeksiyonunun gebelik üzerindeki etkileri net olarak bilinmemektedir.^{7,18,28,29} Kronik HBV enfeksiyonu olan gebedeki yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri immünsupresif etki ile HBV replikasyonunu artırabilir. Ayrıca seks steroid düzeylerinin artması karaciğer sentez ve metabolizması üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.³⁰ Gebelik döneminde HBV enfeksiyonunda aminotransferazlar normal düzeylerde seyrederek ancak akut alevlenmeler görülebilir ve %20-30 fatalite hızları ile karşılaşılabilir.^{18,31,32} Bu nedenle gebelik döneminde HBsAg pozitif saptanan gebelerin mutlaka uygun kliniklere yönlendirilerek takiplerinin yapılması gerekmektedir. Gerekli olduğunda kullanılacak antiviral tedavi ile hem anne morbidite ve mortalitesi azaltılacak hem de bebeğe bulaş engellenmiş olacaktır. KCFT'lerine bakılmaksızın HBsAg pozitif saptanan gebenin enfeksiyon hastalıkları/gastroenteroloji uzmanına yönlendirilmesi önerilmektedir.¹⁵ Çalışmamızda gebelikte HBsAg pozitifliği tespit edildiğinde ve KCFT normal olsa bile hastayı ilgili uzmana yönlendiren hekim sayıları sırasıyla 156 (%36.4) ve 122 (%28.4) idi. Herhangi bir şey yapmayan hekim sayısı oldukça azdı (12 (%2.8)).

Bu da maternal HBV enfeksiyonu yönetiminde hekimlerimizimizin bilgi düzeylerinin iyi olduğunu göstermektedir.

Anne ve çocuk sağlığı açısından gebelikte HBsAg taraması mutlaka yapılmalıdır. Aşı ile korunabilen bir hastalık olan HBV enfeksiyonunun maternal dönemde takibinin yapılması ile perinatal geçişi önlemek mümkündür. HBV'li anne bebeklerinin aşı sonrası antikor yanıtı takibi yapılmalıdır. Çalışmamız gebelik ve bebek takiplerinin yapıldığı birinci basamak sağlık kurumlarında görev yapmakta olan aile hekimlerinin maternal kronik HBV enfeksiyonu yönetimi hakkında farkındalıklarına bakış açısı sunmaktadır. Bilgi ve takip eksikliklerinin olması nedeniyle gebe ve bebeklerin takibi konusunda aile hekimlerine eğitimler verilmeli, takip süreçlerine yardımcı olacak algoritmalar oluşturulmalı ve Sağlık Bakanlığı politikaları içerisine dahil edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada maternal KHB enfeksiyon yönetimi konusundaki bilgi düzeyleri aile hekimi uzmanı, asistanı ve pratisyen hekimler olarak ayrı ayrı değerlendirilmedi.

Etik Kurul Onayı

Çalışmanın B.30.2.ATA.0.01.00/100 sayılı numaralı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar etik kurulu onayı alınmıştır.

Yazar Katkısı

Concept: HA; Tasarım: HA; Literatür tarama, Materyaller: HA; Veri toplama ve İşleme: HA; Analiz ve yorum: HA; Yazma: HA

Çıkar çatışması

Yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür

Çalışmanın istatistiksel analizinde desteği olan Uzm.Dr. Turgay ARAS'a teşekkür ediyorum.

Kaynaklar

1. Tosun S. Gebelik ve Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *Mediter J Infect Microb Antimicrob* 2016; 5: 4.
2. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol*. 2016; 77: 32-9.
3. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizde değişen epidemiyolojisi. *ANKEM Derg*. 2013; 27: 128-34.
4. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW, Centers for Disease C, Prevention. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57: 1-20.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 941- 56.
6. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(40): 5042-6.
7. Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *J Hepatol*. 2011; 55(6): 1171-3.
8. Coşkun EI, Dingçez B, Koyucu RG, Ayanoğlu YT, Ender Yumru A. Gebelerde HBSAg, Anti-HBS ve Anti-HCV sıklığı. *Perinatal Journal* 2011; 19(2): 71-5.
9. Polat S, Camurdan A, Aksakal N, Agladıoğlu S, Beyazova U, Sahin F, et al. Evaluation of perinatal and intrafamilial hepatitis B prevention programmes in a well child clinic: 9-year follow-up study in Turkey. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2011; 105(4): 220-5.
10. Karaca Ç, Karaca N, Taner U, Demir K, Kaymakoğlu S, Beşşik F, et al. Gebe popülasyonunda hepatit B, C, D virus enfeksiyonu sıklığı ve hepatit C virusunun perinatal yolla geçiş oranı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2003; 2(3): 122-4.
11. Bilman FB, Tosun S, Yıldız IE, Alay H et al. Gebelik Döneminde HBsAg Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Çalışma. *Viral Hepatitlerde Eliminasyona Doğru Sempozyum (ENFEKDER)*, Trabzon, 27-29 Eylül 2019; SS-4; 39-40.
12. Bzowej NH. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant. *Curr Hepat Rep*. 2012; 11(2): 82-9.
13. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2012; 67(1): 37-44.
14. Pan CQ, Duan ZB, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, Tong MJ: An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2012; 10(5): 452-9.
15. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. <https://www.vhsd.org/tr/article/desc/48317/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html> adresinden 26/02/2020 tarihinde indirilmiştir.
16. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology*. 2012; 142: 773-81.
17. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older. United States 2020. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html> adresinden 26/02/2020 tarihinde indirilmiştir.
18. Degli Esposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011; 40(2): 355-72.
19. Demir NA, Asan A, Çelen MK, Köse Ş, et al. Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klimik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klimik Dergisi* 2013; 26(Özel Sayı 1): 12-9.
20. Zhang L, Gui X, Wang B, Ji H, Yisilafu R, Li F, Zhou Y, Zhang L, Zhang H, Liu X. A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission. *Eur J Pediatr*. 2014; 173: 1161-8.
21. Tran TT. Hepatitis B and pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(Suppl 4): 314-7.
22. Lin X, Guo Y, Zhou A, Zhang Y, Cao J, Yang M, Xiao F, Zhang B, Du Y. Immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus in the Chinese population: a hospital-based study and a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 897-903.
23. Alay H, Şahiner M, Kadoğlu BG, Alay RA. Outcomes of Passive-Active Immunoprophylaxis Administered to Infants of Mothers Infected with Hepatitis B Virus in Erzurum, Turkey. *JCP* 2019; 17(1): 110-120.
24. Schillie S, Murphy TV, Fenlon N, Ko S, Ward JW. Update: shortened interval for postvaccination serologic testing of infants born to hepatitis B-infected mothers. *MMWR* 2015; 64(39): 1118-20.
25. Zheng Y, Lu Y, Ye Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? A meta analysis. *BMC Public Health*. 2011; 11: 502.
26. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, Moyer LA, Bell BP, Alter MJ, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005; 54(RR-16): 1-31.
27. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005; 115(2): 496-506.
28. Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile I. Hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(34): 4677-83.
29. Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(33): 4517-21.
30. Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, Trinh H, Keeffe EB, Nguyen MH. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(7): 755-64.
31. Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5(3): 323-39.
32. Kakogawa J, Sakurabashi A, Sadatsuki M, Gomibuchi H, Minoura S. Chronic hepatitis B infection in pregnancy illustrated by a case of successful treatment with entecavir. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284(6):1595-6.



Akut Gastroenteritli Hastalarda İnsan Bokavirüsün Moleküler Yöntem ile Araştırılması

Molecular Detection of Human Bocavirus (HBoV) in Stool Samples in Patients with Acute Gastroenteritis

Fadime Kahyaoğlu¹, Sevin Kırdar²

¹ Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa

² Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

ORCID ID: Sevin Kırdar, <https://orcid.org/0000-0002-4511-578X>, Fadime Kahyaoğlu, <https://orcid.org/0000-0002-5149-8051>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Prof. Dr. Sevin KIRDAR, e-posta / e-mail: sevin.kirdar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 28-07-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 14-10-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Kırdar S., Kahyaoğlu F. Akut Gastroenteritli Hastalarda İnsan Bokavirüsün Moleküler Yöntem ile Araştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):256-261

Özet

Amaç Akut gastroenteritler tüm dünyada özellikle çocuk yaş grubunda daha fazla olmak üzere morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Gastroenterit etiyolojisinin ve epidemiolojisinin bilinmesi, etkin tedavi uygulanmasını yanı sıra gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesini ve ayrıca hastalık etkenleri ile mücadeleyi sağlamaktadır. Gastroenterite neden olan viral patojenler; rotavirus (RV), norovirus (NoV), sapovirus (SaV), adenovirus (AdV), astrovirus (AstV) ve bokavirüs (BoV)'dur. Bu çalışmada Aydın ilinde akut gastroenteritli hastalarda insan BoV (HBoV) sıklığının ve tiplerinin moleküler yöntem ile araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod Çalışmaya Eylül 2013 ile Ekim 2014 tarihleri arasında hastanemize başvuran akut gastroenteritli 44 (%46)' ı kadın, 52 (% 54)' si erkek olmak üzere toplam 96 hastaya ait dışkı örneği dahil edildi. İnsan BoV-DNA'sı NS-1 gen bölgesine uygun primer dizilerinin kullanıldığı real-time (gerçek zamanlı) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile araştırıldı. Bokavirüs tiplendirilmesi tipe özgül real-time (gerçek zamanlı) PZR yöntemi ile ve koenfeksiyon varlığı ise multiplex PZR ile belirlendi.

Bulgular Çalışmada incelenen 96 dışkı örneğinin 2'sinin (% 2) HBoV pozitif olduğu belirlendi. Pozitif iki örnek, tipe özgül gerçek zamanlı PZR ile HBoV tip 1 olarak bulundu. Diğer bokavirüs tipleri saptanmadı. İnsan BoV tip 1 pozitif hastalar erkek cinsiyetinde ve 0- 2 yaş grubundaydı. İki hastada rotavirus ile koenfeksiyon gözlemlendi.

Sonuç Bu çalışma ile akut gastroenteritli hastalarda etiyolojik ajan olarak bokavirüsün da diğer sıklıkla saptanan viruslar gibi gastroenterite neden olabileceği belirlenmiştir. Gastroenteritlerde viral etkenlerin belirlenmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesini hem hasta maliyetini hem de patojenlerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesini azaltacaktır.

Anahtar kelimeler İnsan bokavirüs, gastroenterit, dışkı, real-time PZR

Abstract

Aim Acute gastroenteritis is the most important causes of morbidity and mortality, especially in children worldwide. To know the factors that cause gastroenteritis enables effective treatment as well as prevent the use of unnecessary antibiotics. Viral pathogens that cause gastroenteritis; rotavirus (HRV), norovirus (HNoV), sapovirus (HSaV), adenovirus (HAdV), astrovirus (HAsV) and bocavirus (BoV). The aim of study was to investigate the frequency and types of HBoV in patients with gastroenteritis by molecular methods in Aydın province.

Material and Method Between September 2013 and October 2014, a total 96 patients who were admitted to our hospital with stool samples were included. Forty four of patients were female and 52 were male. BoV-DNA was investigated by real-time PCR appropriate to NS-1 gene region. The typing of HBoV was determined by type-specific PCR and the coinfection of the other viruses was determined by multiplex PCR.

Results Two (2 %) of the 96 samples were determined to be HBoV positive. Two samples with positive were determined as HBoV type 1 by type specific real-time PCR. Other types of HBoV not detected. The positive patients for HBoV type 1 were 0-2 years old and male gender. Mixed infection with RV were observed in 2 (100%) patients.

Conclusion it was determined that bocavirus as an etiological agent in patients with acute gastroenteritis may cause gastroenteritis like other frequently detected viruses. The identification of viral agents in gastroenteritis will reduce both the cost of preventing unnecessary antibiotic use and the development of resistance to antibiotics in pathogens.

Key words Human Bocavirus, gastroenteritis, stool, real time PCR

GİRİŞ

İshal tüm dünyada çocuk yaş grubunda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Özellikle beş yaş altı çocuklarda ishal, gelişmekte olan ülkeler ile Afrika'da mortalitenin üçüncü en büyük nedenidir¹. Akut gastroenteritin en önemli bulgularından biri olan ishal akut dehidratasyona, neden olduğu malnutrisyon çocuklarda büyümenin etkilenmesine ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açması nedeni ile önem taşımaktadır². Viruslar, özellikle çocuk yaş grubunda, gastroenteritin en önemli nedeni olup rotavirus, norovirus, astrovirus ve adenovirus en sık saptanan viruslar olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda insanlarda ishal ile ilişkili viral ajanların sayısı giderek artmaktadır¹. Gastroenterit ile ilişkili yeni viruslardan biri olan insan bokavirüs (HBoV) ilk kez 2005 yılında Allander ve arkadaşları tarafından alt solunum yolu enfeksiyonu gözlenen çocukların solunum yolu örneklerinden belirlenmiş³ ve 2007 yılından bu yana gastroenteritli çocukların dışkı örneklerinde etken olarak dünyanın değişik bölgelerinden birçok çalışmada gösterilmiştir⁴⁻¹². Filogenetik analiz ile bokavirusların HBoV1-4 olmak üzere 4 alt tipden oluştuğu bildirilmiştir³. İnsan BoV1 sıklıkla çocuklarda solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olup, aynı zamanda gastrointestinal semptomlarla da ilişkilidir^{3,12}. İnsan BoV2, BoV3 ve BoV4 sıklıkla dışkı örneklerinde nadiren solunum yolunda görülmektedir^{7,13,14}. İnsan bokavirus tip 2 ilk kez Pakistan'da gevşek paralizli hastaların dışkı örneklerinden izole edilirken, Avustralya'da HBoV2 yanı sıra HBoV3 izole edilmiştir¹⁴. Bu çalışmada hastanemize akut gastroenterit tanısı ile başvuran hastaların dışkı örneklerinde real time (gerçek zamanlı) polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile HBoV varlığının ve genotiplerinin araştırılmasını amaçlanmıştır. Ayrıca bokavirus pozitif bulunan hasta örneklerinde viral koenfeksiyon varlığı için diğer sık karşılaşılan gastroenterit etkeni viruslar multipleks PZR yöntemi ile araştırılmıştır.

YÖNTEM

Eylül 2013-Ekim 2014 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk

Hastalıkları Polikliniği ve Acil Servisten Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına akut gastroenterit şüphesi ile gönderilen 44 (%46)'ü kadın, 52 (% 54)'si erkek olmak üzere toplam 96 hastaya ait dışkı örneği çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan dışkı örnekleri dışkı kapları içinde çalışılncaya kadar -80°C de saklandı.

Hastaların yaş ortalaması 4 yıl (0-79) olarak belirlendi ve %51'i 0-24 ay grubunda yer almaktaydı. Hastaların yaş dağılımı Tablo1'de gösterilmiştir. Hastalar rastgele seçildi ve çalışma prospektif olarak yürütüldü. Çalışmada Tıbbi Etik Kurul Yönergesine göre hastaların bilgilendirilmiş onayları alındı (ADÜ-Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 11.09.2013 tarih ve 56989545/050.04-198 sayılı etik kurul kararı).

Dışkı örneklerinden DNA izolasyonu QIAampR Fast DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Hilden, Almanya) ile üretici firmanın önerdiği talimatlara göre yapıldı. HBoV varlığı ORF bölgesinden kodlanan NS-1 gen bölgesine uygun primer dizileri (Pan-HBoV-F; ATA AAG TTC CAA ACT CAT TTC CTC TTG Pan-HBoV-R; AGT GCA GWA TCC GTT TTC GTG (88 bp) kullanılarak belirlendi. Amplifikasyon için 200 µl'lik PZR tüplerine 0.6 µl distile su, 0.2 µl forward primer (0.4 µM) 0.2 µl (0.4 µM) revers primer ve 5 µl enzim karışımı (2x)'ından oluşan 6 µl PCR karışımı ve 4 µl DNA eklendi. Amplifikasyon, LightCycler 480 (Roche, Almanya) cihazında 95 °C'de 15 saniye denatürasyon, 55°C'de 15 saniye bağlanma ve 72 °C'de 10 saniye uzama olmak üzere 40 siklus sonunda 60 °C'de 45 saniye ekstansiyon aşamaları ile gerçekleştirildi⁸. Pozitif örneklerin kantitatif sonuçları "absolute 25 quantitation second derivative" analizi kullanılarak "ct" değerleri ile cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Doğrulama amacıyla çoğaltılan PZR ürünleri %2 oranında hazırlanan agaroz jelde görüntülendi. Çalışmanın sınırlı bütçesi nedeniyle referans köken sağlanamadığı için pozitif kontrol olarak solunum yolu örneklerinde HBoV pozitif bulunan ve viral yükleri sırasıyla 4.106 (PK1) ve 4.102 (PK2) kopya/ml. olan iki klinik örnek kullanıldı.

Bokavirus pozitif örneklerin genotiplendirilmesi için özgül HBoV 1-4 primerleri [HBoV1: F; TCTCCGGCGAGTGAACATC ve RT1; CAT CCG GAT GAG GAG CGC (226 bç); HBoV2:F;TCTCCGGCGAGTGAACATCveRT-2primerGCTCTTCTCTTTCCAGTTTTTC(149bç);H-BoV3:F;TCTCCGGCGAGTGAACATCveF;TCTCCGGCGAGTGAACATC;HBoV4:F;TCTCCGGCGAGTGAACATCveRT4;GCCAATTTTCAGACTGGCAAAC (384 bp)] kullanılarak real time PZR yöntemi ile gerçekleştirildi ve pozitif örnekler melting analizi ile değerlendirildi.

Koenfeksiyon varlığı, diğer sık karşılaşılan gastroenterit etkeni virüsleri [enteric adenovirus (EAV), astrovirus (AsV), rotavirus grup A (RV grup A) ve norovirus (NoV) genogrup I ve II] belirleyebilen Seeplex® Diarrhea ACE Detection multiplex PZR system (Seeplex system; Seegene, Korea) kiti ile üretici firmanın talimatlarına göre araştırıldı.

BULGULAR

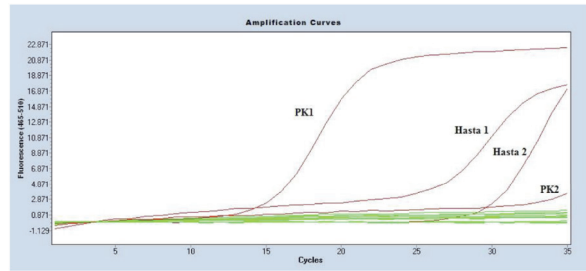
İnsan BoV varlığının tüm tipleri belirleyen pan-primerleri kullanılarak real time PZR yöntemi ile yapılan bu çalışmada 2 (%2) dışkı örneğinde pozitiflik saptanmıştır. İnsan BoV saptanan örnekler için amplifikasyon eğrileri şekil 1'de ve doğrulama amacıyla yapılan elektroforez sonucu pozitif saptanan hastalara ait jel görüntüsü şekil 2'de gösterilmiştir. Pozitif saptanan iki örnekte tipe özgül real time PZR yöntemi ile HBoV tip 1 belirlenmiştir. Bu iki örneğin viral yükleri birinci hastada 6.103 kopya/ml, ikinci hastada 4.102 kopya/ml olarak belirlenmiştir. HBoV tip 1 pozitif hastalar 0-2 yaş grubunda ve erkek cinsindeydi (Tablo 1). Hastaların her ikisi de solunum yolu enfeksiyon bulguları olmaksızın ishal ve kusma yakınmaları ile hastaneye başvurmuştu.

Çalışmada yer alan hasta örneklerinde viral koenfeksiyon varlığı multipleks PZR yöntemi ile araştırılmış ve HBoV tip 1 saptanan 2 hastada rotavirus ile mik s enfeksiyon belirlenmiştir.

Tablo 1. İnsan Bokavirus saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

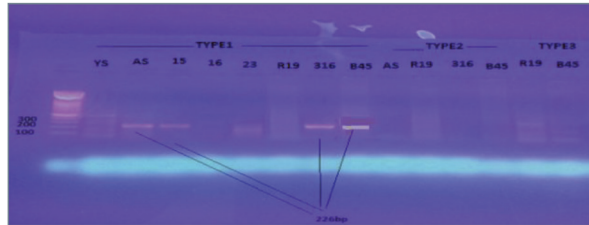
Hasta Yaş Grupları n(%)	HBoV PCR		HBoV Tip 1
	Pozitif	Negatif	Pozitif saptanan
0-12 ay, 17(17.7)	2*	15	2
2-12 y, 16 (16.7)	0	16	-
13-24 y, 16(16.7)	0	16	-
25-60 y, 36(37.5)	0	16	-
≥ 60 y ve üstü, 11(11.4)	0	11	-

*Erkek cinsinde



Şekil 1. HBoV pozitif saptanan hastaların amplifikasyon eğrileri

PK1, PK2: pozitif kontroller



Şekil 2. Tipe özgül real-time PZR ile pozitif HBoV Tip 1 saptanan hastaların agaroz jel görüntüsü. 316, B45: pozitif kontroller; AS, 15: hastalar

TARTIŞMA

Akut gastroenterit gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Günümüzde çocukluk çağında akut gastroenteritlere neden olan etkenlerin çoğu viruslardır¹⁵. Allender ve ark. tarafından HBoV'un tanımlanmasından sonra, 2007 yılından sonraki çalışmalarda gastrointestinal semptomlar gösteren çocukların dışkı örneklerinde yaygın olarak pozitiflik saptanmış

ve bu virusun gastroenterite yol açtığı fikrinin ortaya atılmasını sağlamıştır. Vicente ve ark.'nın İspanya'da yaptıkları çalışma ile, ilk kez akut gastroenteritli çocukların dışkı örneklerinde HBoV pozitifliği bildirilmiş ve 527 hastanın 48'inde (%9,1) HBoV saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada, pozitiflik oranının yüksek bulunması akut gastroenterit olgularında etken olabileceğini düşündürmüştür⁵.

Akut gastroenteritli hastaların dışkı örneklerinde HBoV prevalansı %0.8 ile %24 arasında değişmektedir^{4,6,9-11,16-18}. HBoV prevalansının %42 ve %46 gibi çok yüksek oranlarda saptandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır^{8,15}. Bokavirus çalışmalarında saptanma oranlarının bu değişkenliğin nedeni bokavirusun saptanma yöntemlerindeki farklılığa bağlı olabilir. Hastanemize başvuran akut gastroenterit tanılı hastalara ait 92 dışkı örneğinin dahil edildiği çalışmamızda 2 (%2) örnek HBoV pozitif olarak saptanmıştır. Belirlediğimiz bu oran Brezilya (%2), HongKong (%2.1), ve İtalya (%2)'da yapılan çalışmalarda 4,12,20 oranlar ile benzer, Kore (%0.18) ve Meksika (%1.3)'dan^{18,19} bildirilen oranlardan daha yüksek, Arnavutluk (%9.1) ve Çin(%17.3)'de bulunan oranlardan daha düşük bulunmuştur^{10,21}.

Ülkemizde, HBoV ile ilgili solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak gösterildiği çalışmalar yanı sıra akut gastroenterite neden olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır^{9, 22-24}. Gastroenterit ile ilişkili iki çalışmadan birinde; Mitui ve ark. beş yaş altındaki akut ishali çocuklarda yaptıkları çalışmada, Bangladeş'ten 138 ve Türkiye'den 150 olmak üzere toplam 288 dışkı örneğini incelemişler ve HBoV pozitifliğini sırasıyla 87 (%63) ve 13 (%8,7) olarak bulmuşlardır⁹. Sirekbasan ve ark. 0-5 yaş arası çocuklardaki akut gastroenteritlerde HBoV varlığı ve sıklığının araştırdıkları çalışmalarında 101 dışkı örneğinden 7(%6.9)'sinde HBoV pozitifliği saptamışlardır²⁴. Çalışmamızda belirlediğimiz %2'lik oran bu iki çalışmaya göre daha düşük olarak bulunmuştur. Bokavirüsüne bağlı akut gastroenteritler özellikle iki yaş altında olmak üzere en fazla çocuklarda görülmesinin yanında, erişkinlerde de

saptanabilir¹⁴. Çalışmamızda da HBoV pozitif saptanan 2 olgunun yaşları iki yaş altında olup, çocuklarda özellikle iki yaş altı çocuklarda bokavirüsün daha sık belirlendiği çalışmalara benzer bulunmuştur^{4,25,26}. Çalışmada HBoV tip-1 iki erkek hastada bulunmuş ve HBoV'ün cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda erkek hastalarda kadın hastalara oranla daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir^{12,27}. Tüm dünyada semptomatik hastalarda HBoV tiplerinin prevalansı, HBoV tip 1 için %1.5-94.8^{10,17,18,25,27}, HBoV tip 2 için %2.6-48^{6,9,18} arasında değişirken, HBoV tip 3 %1.6-2.6^{18,28} ve HBoV tip 4 için %3.2²⁸ olarak saptanmıştır. Akut gastroenteritli hasta örneklerinde HBoV1'in diğer tiplerden daha fazla oranlarda görüldüğünü bildiren çalışmaların^{10,18,25} yanısıra HBoV 2'nin diğer tiplere oranla daha yüksek oranlarda saptandığı çalışmalar da bulunmaktadır^{6,9}. Çalışmamızda HBoV pozitif bulunan iki örneğin tipe özgül real-time PZR ile tiplendirilmesi sonucunda ikisinin de HBoV tip 1 olduğu belirlenmiş ve Zhang ve ark' nın Çin' de, Lee ve ark Kore'de ve Netshikweta ve ark.'nın Güney Afrika'da yaptıkları çalışmalar ile benzer bulunmuştur^{27,29,30}. Bununla birlikte Proenca-Modena ve ark.'ları HBoVtip1'in gastroenteritdeki rolünün hala belirsiz olduğunu, HBoV tip1'in aslında solunum yolunda çoğaldığını ve yutulan nazofaringeal sekresyonların dışkıda virusun kontaminasyon kaynağı olabileceğini ileri sürmüşlerdir³¹.

Çalışmamızda viral koenfeksiyon varlığı multipleks PZR yöntemi ile araştırılmış ve HBoV saptanan 2 hastada rotavirus ile mikis enfeksiyon belirlenmiştir. Bokavirüsüne bağlı gastroenteritlerde koenfeksiyon oranları %60-%90 arasında değiştiği¹⁴ ve koenfeksiyonların araştırıldığı çalışmalarda, HBoV ile en fazla rotavirus olmak üzere norovirus ile koenfeksiyon belirlendiği bildirilmiştir^{10,18,22,25}. Çalışmamızda Arnavutluk, Pakistan, Çin ve Brezilya'da yapılan çalışmalara benzer şekilde en fazla rotavirus ile koenfeksiyon belirlenmiştir^{10,18,27}.

Gastroenterite neden olan HBoV enfeksiyonunun mevsimlerle ilişkisi tüm dünyada farklılıklar göstermektedir ve

en fazla sonbahar ve kış aylarında daha yüksek oranlarda görülmektedir^{12,16} Pakistanda yapılan bir çalışmada²⁵ kışın ve ilkbaharın sonunda (özellikle Ocak ve Mayıs ayında pik yaptığı) ve Çin'de yapılan bir çalışmada yaz ve ilkbaharın başında daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir²¹. Çalışmamızda HBoV saptanan hastaların önceki çalışmalarına benzer şekilde sonbaharda hastaneye başvurdıkları belirlenmiştir^{12,16}. Sonuç olarak, bu çalışma ile akut gastroenteritli hastalarda bokavirusun da rotavirus, norovirus, adenovirus tip 40/41, astrovirus gibi gastroenterite neden olabileceği belirlenmiştir. İnsan BoV'un akut gastroenteritlerdeki rolüne yönelik yapılan çalışmalar tedavi ve epidemiyolojik açıdan çok önemlidir. Günümüzde daha çok solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda saptanmış olan bu virusun gastrointestinal sistem enfeksiyonlarındaki rolü ile ilişkili çalışmaların az sayıda olması nedeniyle ülkemizdeki önemi bilinmemektedir. Bu nedenle bu virusun çocukluk çağı gastroenteritlerindeki rolünü belirlemek amacıyla daha fazla moleküler ve epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca gastroenteritlerde diğer viral etkenler gibi bokavirusun belirlenmesi de gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesini hem maliyeti hem de patojenlerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimini azaltabilecektir. Bunun yanında genotip belirleme gibi virolojik özelliklerinin ortaya konulması hastalıkların patogenezi, klinik özellikleri ve tanı stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilecektir. Bu çalışma, Fadime Kahyaoğlu'nun yüksek lisans tez yayınıdır ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TPF-14042 proje numarası ile desteklenmiş ve 16-18 Kasım, 2017 tarihinde Bulgaristan (Sofya)'da düzenlenen X. Balkan Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur, üçüncülük ödülü almıştır.







Kaynaklar

1. Rikhtoso MC, Kabue JP, Ledwaba SE, et al. Prevalence of Human Bocavirus in Africa and Other Developing Countries between 2005 and 2016: A Potential Emerging Viral Pathogen for Diarrhea. *J Trop Med* 2018, 12: 7875482.
2. Özkan A, Çocukluk çağı akut gastroenterit olgularında etiyolojik ajanların belirlenmesi. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye-2005.
3. De R, Liu L, Qian Y, et al. Risk of acute gastroenteritis associated with Human bocavirus infection in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(9):e0184833.9
4. Albuquerque MC, Rocha LN, Benati FJ, et al. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2007;13(11):1756-8.
5. Vicente D, G. Cilla, M. Montes, et al. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 (4): 636-7.
6. Arthur Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, et al. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis Australian children. *PLoSPathogens* doi.org/10.1371/journal.ppat.1000391.
7. Kapoor A, Simmonds P, Slikas B, et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent enteric infections. *J Infect Dis* 2010 1; 201(11): 1633-43.
8. Nawaz S, Allen DJ, Aladin F, et al. Human bocaviruses are not significantly associated with gastroenteritis: results of retesting archive DNA from a case control study in the UK. *PLoS One* 2012;7:e41346 doi: 10.1371/journal.pone.0041346.
9. Mitui MT, Bozdayi G, Ahmed S, et al. Detection and molecular characterization of diarrhea causing viruses in single and mixed infections in children: a comparative study between Bangladesh and Turkey. *J Med Virol* 2014 Jul;86(7):1159-68.
10. La Rosa G, Della Libera S, Laconelli M, et al. Human bocavirus in children with acute gastroenteritis in Albania. *J Med Virol* 2016; 88(5): 906-10.
11. Lee JI, Chung JY, Han TH, et al. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 2007; 196(7): 994-7.
12. Lau SK, Yip CC, Que TL, et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis* 2007; 196: 986-93.
13. Chow BD, Ou Z, Esper FP. Newly recognized bocaviruses (HBoV, HBoV2) in children and adults with gastrointestinal illness in the United States. *J Clin Virol* 2010; 47: 143-47.
14. Schildgen O. Human Bocavirus: Lessons learned to date; *Pathogens* 2013, 2: 1-12.
15. Campos GS, Sampaio MLS, Menezes ADL, et al. Human Bocavirus in Acute Gastroenteritis in Children in Brazil. *J Med Virol* 2016; 88:166-70.
16. Romani S, Mohebbi SR, Khanyaghma M, et al. Detection of Human Bocavirus 1, 2 and 3 from patients with acute gastroenteritis. *Gastroenterology Hepatology from Bed to Bench* 2013; 6:77-81.
17. Kim S. Prevalence of human bocavirus 1 among people without gastroenteritis symptoms in South Korea between 2008 and 2010. *Arch Virol* 2014;159 (10):2741-4.
18. Soares LS, Lima AB, Pantoja KC, et al. Detection and Molecular Epidemiology of Human Bocavirus in Children with Acute Gastroenteritis from Brazil. *BioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/404632>.
19. Martinez MA, Soto-Del Rio Mde L, et al. DNA microarray for detection of gastrointestinal viruses. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 136-45.10
20. Rovida F, Campanini G, Piralla A, et al. Molecular detection of gastrointestinal viral infections in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 231-5.
21. Zhou T, Chen Y, Chen J, et al. Prevalence and Clinical profile of human bocavirus in children with acute gastroenteritis in Chengdu, West China, 2012-2013. *J Med Virol* 2017; 89(10):1743-48.
22. Midilli K, Yılmaz G, Türkoğlu S, ve ark. Akut solunum yolu enfeksiyonlu çocuk ve erişkinlerde insan bokavirüs DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanması. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44: 405-13.
23. Uyar M, Kuyucu N, Tezcan S, ve ark. Bronşiyolit Tanısı Alan 0-2 Yaş Grubu Çocuklarda İnsan Bokavirüs ve Diğer Solunum Virüslerinin Sıklığının Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(2):242-58.
24. Sirekbasan S, Midilli K, Akın Y, ve ark. Akut gastroenteritli çocuklarda human Bocavirus DNA varlığının araştırılması. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2017;74(4): 261-68.
25. Alam MM, Khurshid A, Shaikat S, et al. Human bocavirus in Pakistani children with gastroenteritis. *J Med Virol* 2015; 87: 656-63.
26. Wang Y, Gonzalez R, Zhou H, et al. Detection of human bocavirus 3 in China. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2011;30,799-805.
27. Zhang DM, Ma MM, Wen WT, et al. Clinical epidemiology and molecular profiling of human bocavirus in faecal samples from children with diarrhoea in Guangzhou, China. *Epidemiol Infect* 2014;3:1-15.
28. Tymentsev A, Tikunov A, Zhirakovskaia E, et al. Human bocavirus in hospitalized children with acute gastroenteritis in Russia from 2010 to 2012. *Infect Genet Evol* 2016;37:143-9.
29. Lee EJ, Kim HS, Kim HS, et al. Human Bocavirus in Korean Children with Gastroenteritis and Respiratory Tract Infections. *BioMed Res Inter* 2016;5.
30. Netshikweta R, Chidamba L, Nadan S, Taylor MB, Page N. Molecular epidemiology of human bocavirus infection in hospitalized children with acute gastroenteritis in South Africa, 2009-2015. *J Med Virol*. 2020;92:1124-1132.
31. Proenca-Modena JL, Martinez M, Amarilla AA, et al. Viral load of human bocavirus-1 in stools from children with viral diarrhoea in Paraguay. *Epidemiol Infect* 2013 ;141(12):2576-80.



Çocuk Yaş Grubunda COVID 19 Enfeksiyonunun Görülme Sıklığı ve Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Frequency of COVID 19 Infection in the Child Age Group and Thoracic Computerized Tomography Findings

  Alper Karacan¹,  Zehra Kurt²,  Mehmet Halil Öztürk¹,
 Yasemin Gündüz¹,  Ömer Faruk Ateş²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

² Sağlık Bakanlığı Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

ORCID ID: Alper Karacan, <https://orcid.org/0000-0001-8930-9546>, Zehra Kurt, <https://orcid.org/0000-0001-6148-764X>, Mehmet Halil Öztürk, <https://orcid.org/0000-0002-4530-7167>, Yasemin Gündüz, <https://orcid.org/0000-0002-8373-4792>, Ömer Faruk Ateş, <https://orcid.org/0000-0002-0281-1128>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Yrd. Doç. Dr. Alper KARACAN, e-posta / e-mail: alperkaracan@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 30-07-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 22-10-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Karacan A., Kurt Z., Öztürk M.H., Gündüz Y., Ateş Ö.F. Çocuk Yaş Grubunda COVID 19 Enfeksiyonunun Görülme Sıklığı ve Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):262-265

Özet

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 hastalığı ile ilgili çocuk yaş grubunda oldukça az yayın bulunmaktadır. Yetişkinlere kıyasla çocuklarda hastalık daha hafif seyretilmektedir ancak yayınlanmış mortal sonuçlanan veya ağır seyreden vakalarda bulunmaktadır. Bu araştırmanın amacı COVID-19 hastalığının çocuklarda görülme sıklığını ve toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularını değerlendirmektir. Kliniğimizde COVID-19 tanısı konmuş 1024 hastanın sadece 45'i (%4,11) çocuktur. Çocuk hastaların yaş ortalaması 12,8 olarak hesaplandı. Hastaların 23'ünde (%51,2) görüntüleme bulgusu saptanmadı. Görüntüleme bulgusu olan 22 hastada (%48,8) ise bir veya birden fazla bulgu mevcuttu.

Anahtar kelimeler

Çocuk, COVID-19, Bilgisayarlı Tomografi.

Abstract

Aim There are very few articles in the children's age group related to COVID-19 disease which affects the whole world. Although the disease is milder in children than in adults, there are still severe or mortal cases.

The aim of this study is to evaluate the incidence of COVID-19 disease in children and thorax computed tomography imaging findings. Only 45 (4.11%) of 1024 patients diagnosed with COVID-19 were pediatric patients. The mean age of pediatric patients was 12.8. No imaging findings were detected in 23 (51.2%) of the patients. In 22 patients (48.8%) with imaging findings, there was one or more findings.

Key words

Child, COVID-19, Computed Tomography

GİRİŞ

Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde 12 Aralık 2019 da ilk Coronavirus (COVID-19) vakasının tespit edilmesi ve 11 Mart 2019 da Dünya Sağlık Örgütü'nün bu hastalığı pandemi olarak ilan etmesinden bu yana (24 Temmuz 2020 itibarıyla) 15.450.000 doğrulanmış vaka ve 631.680 ölüm ile COVID-19 tüm dünyayı etkilemeye devam etmektedir. COVID-19 insandan insana hızla yayılabilen ve Coronavirüs ailesinin diğer önemli üyeleri olan şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) e göre çok daha fazla bulaşıcı olan bir hastalıktır. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu insidansı yetişkinlere göre daha az olmasına rağmen, çocuk olgularının toplam sayısının önümüzdeki dönemde artması beklenmektedir. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocuklarda COVID-19 ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Bunun nedeni muhtemelen çocuklarda hastalığın daha hafif seyretmesi ve mortalitenin yetişkin gruba oranla çok düşük olmasıdır¹⁻². Çocuklara yönelik yapılan çalışmaların hepsi COVID-19'un hem semptom hem de bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları açısından yetişkinlere göre genellikle daha az şiddetli olduğunu göstermiştir³.

Bu çalışmanın amacı COVID-19 hastalığının çocuklarda görülme oranı ve toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleme (BT) bulguları sıklığının belirlenmesidir.

YÖNTEM

Bu retrospektif, tek merkezli çalışma da Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak- 1 Nisan 2020 tarihleri arasında izlenen hastalar değerlendirme kapsamına alındı. 16 yaş ve altı ailesel veya toplumsal CoVID-19 maruziyeti bulunan çocukların nazofaringeal sürüntülerine real time reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) uygulandı. Daha sonra bu hastalara akciğer patolojisini değerlendirmek için kontrastsız Toraks BT çekildi. PCR testi pozitif olan hastaların BT görüntüleri iki radyolog tarafından bağımsız olarak gözden geçirildi. BT özellikleri hakkındaki görüşler tutarsız olduğunda, iki radyolog birlikte tartışıp karar verdi ve neticede sadece konsensüsle

varılan nihai kararlar rapor edildi.

Buzlu Cam Opasiteleri

İnterstisyel kalınlaşma, alveollerin parsiyel dolumu ya da kollapsını yansıtan ve vasküler izleri silmeden akciğer parankim dansitesinin artması olarak tanımlanan bulgudur.

Konsolidasyon

Alveolar hava olması gereken alanların çeşitli sıvı, hücre veya dokular tarafından doldurulup çevre damar ve hava yolları duvarlarının görüntüsünü silen dansite artışı olarak tanımlanan bulgudur.

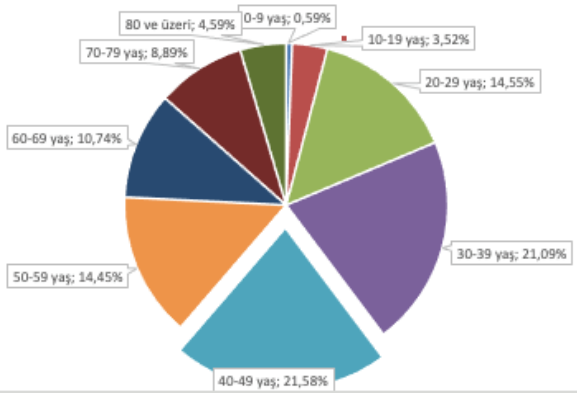
Halo İşareti

Buzlucam opasitesi ile çevrili nodül veya kitlelerin görünümü olarak tanımlanan bulgudur.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

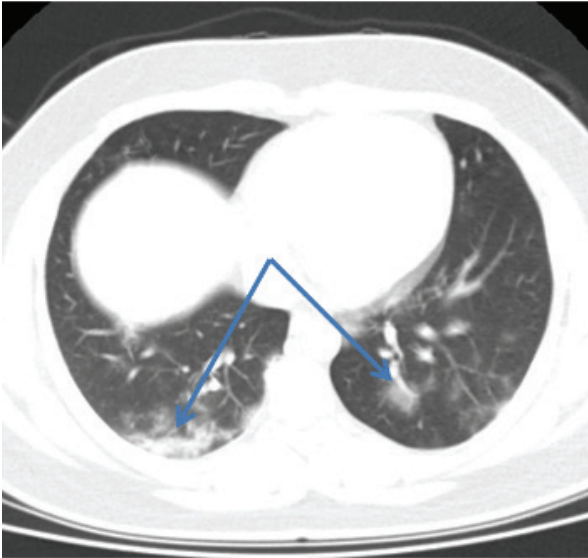
BULGULAR

COVID-19 tanısı konmuş 1024 hastanın 45'i (%4,11) çocuktaki (Şekil 1). Çocuk hastaların yaş ortalaması 12,8 olarak hesaplandı. Hastaların 23'ünde (%51,2) görüntüleme bulgusu saptanmadı. Görüntüleme bulgusu olan 22 hasta da (%48,8) ise bir veya birden fazla bulgu mevcuttu.



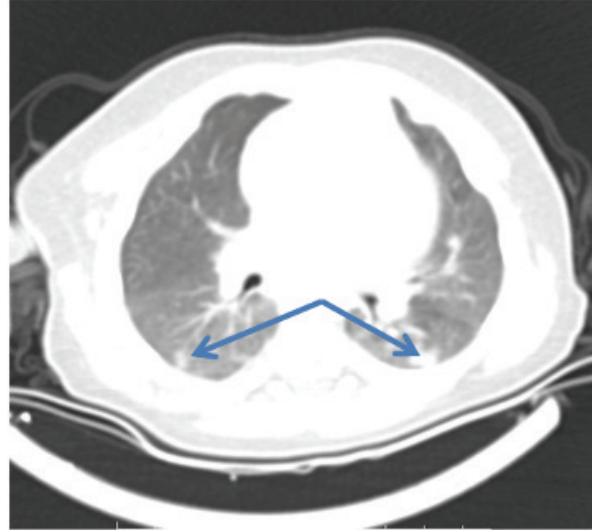
Şekil 1: Yaş gruplarına göre COVID-19 görülme oranları.

Buzlu cam opasiteleri COVID-19 hastalığında hem yetişkin hem de çocuk yaş grubunda toraks BT'de saptanan en yaygın radyolojik bulguydu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Resim 1) (Tablo 1).



Resim 1: 16 yaşında erkek hastaya ait aksiyel kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsünde her iki akciğerde buzlu cam opasitesi (ok) izleniyor.

Konsolidasyon ikinci en sık bulgudur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Resim 2) (Tablo 1).



Resim 2: 3 aylık erkek hastaya ait aksiyel kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsünde her iki akciğer alt lobda periferik yerleşimli konsolidasyonlar (oklar) izleniyor.

Halo işareti üçüncü sıklıkta görülmektedir (Tablo 1).

Birçok akciğer hastalığına eşlik eden bulgular olan plevral efüzyon ve lenfadenopati ise çocuk hastalarda saptanmadı.

Tablo 1: Çocuk yaş grubunda bulgu görülme sıklığı ve istatistiksel değerleri.

	0-9 yaş		10-19 yaş		p
	n	%	n	%	
Buzlu Cam Alanı	4	(66,67)	10	(27,78)	<0,001
Konsolidasyon	3	(50,00)	4	(11,11)	<0,001
Halo			1	(2,78)	0,323

TARTIŞMA VE SONUÇ

Toraks BT ' nin COVID-19 erişkin yaş grubu hastalarda pnömoni tanımlamak için güçlü bir araç olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir⁴⁻⁵. Yetişkin yaş grubunda COVID-19 BT görüntüleme bulguları üzerine yapılmış pek çok çalışma bulunmasına rağmen çocukların değerlendirilmesinde BT görüntüleme bulguları üzerine kapsamlı bir

yayın yoktur.

Çalışma öncesi etik kurul izni alınmıştır.

Çocuk hastaların COVID-19 enfeksiyonu BT görüntüleme bulguları erişkin yaş grubu ile benzer olmakla birlikte bulgu sayısı ve görülme sıklığı yetişkinlere göre daha azdır⁶⁻⁸.

Merkus ve ark. 1391 çocuk üzerinde yapmış oldukları çalışmada COVID-19 görülme oranını %12,3 olarak belirtmiştir. COVID-19 tanısı alan çocuklarda toraks BT de bulgu görülme oranı ise % 65 dir (9). Bizim çalışmamızda hem COVID-19 görülme oranı (%4.11) hemde toraks BT de bulgu görülme oranı (%48,8) daha düşük idi.

Bo Li. Ve ark. COVID-19 tanısı olan 22 çocukta yapmış oldukları çalışmalarda sadece 2 çocukta (% 9.09) toraks BT de bulgu görülmediğini belirtmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda bulgu görülme oranı çok daha az olup bu farklılık görüntüleme zamanına bağlı olabilir. Aynı çalışmada en sık görülen %36 ile buzlu cam opasitesi ve konsolidasyon iken ikinci sıklıkta %32 ile konsolidasyon yer almaktadır ve bu sıralama bizim çalışmamız ile benzer şekildedir.

Sonuç olarak çocukların COVID-19 hastalığını genellikle asemptomatik veya hafif semptomlarla geçirmesi ve PCR testi pozitif olan vakaların da yarısında bilgisayarlı tomografide görüntüleme bulgusu olmaması nedenleri ile toraks BT inceleme çocuk hastalar için COVID-19 pnömonisinin gidişatını ve iyileşmeyi değerlendirmekten ziyade seçilmiş vakalarda tanı aşamasında kullanılması gereken bir araçtır. Ayrıca çocuklarda BT kullanımına karar verirken, radyasyonun hali hazırda büyümeye devam eden bir vücut üzerinde yaratabileceği zararlı etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

BİLGİLENDİRME

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur. Yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi veya çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020;119:670-3.
2. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>.
3. Huijing Ma, Jiani Hu, Jie Tian, Xi Zhou, Hui Li, Maxwell Thomas Laws, Luke David Wesemann, Baiqi Zhu, Wei Chen, Rafael Ramos, Jun Xia and Jianbo Shao. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation. *Ma et al. BMC Medicine* (2020) 18:123 <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01596-9>.
4. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>.
5. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Han Y, Qiu Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
9. Merkus PJFM, Klein WM. The value of chest CT as a COVID-19 screening tool in children. *Eur Respir J* 2020; 55: 2001241 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01241-2020>].
10. Li, Bo, et al. Radiographic and Clinical Features of Children With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia. *Indian Pediatrics*, 2020, 57: 423-426.



Aktif Ortodontik Tedavi Gören Hastalarda COVID-19 Salgını Süresinde Braketin Dişten Ayrılması ve Oral Hijyen Durumu

Bracket Failure from the Tooth and Oral Hygiene Status During the COVID-19 Outbreak in Patients Receiving Active Orthodontic Treatment

  Refika Topal

Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Refika Topal, <https://orcid.org/0000-0002-1961-127X>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi Refika Topal, e-posta / e-mail: refikatopal@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 17-09-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 19-09-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Topal R. Aktif Ortodontik Tedavi Gören Hastalarda COVID-19 Salgını Süresinde Braketin Dişten Ayrılması ve Oral Hijyen Durumu, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):266-271

Özet

- Amaç** Bu çalışmada COVID-19 salgını süresinde aktif ortodontik tedavisi devam etmekte olan hastalarda dişten ayrılan braket sayılarını ve oral hijyen durumlarını tespit etmek amaçlanmıştır.
- Yöntem** Çalışmaya ortodonti kliniğinde tedavisi devam etmekte olan 102 hasta davet edilmiş ve bütün hastalar çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Araştırmada değişkenler hastaların cinsiyet ve yaşa göre plak indeks (PI) değerleri ve kırılan braket sayıları değerlendirilmiştir. Analizlerde bağımsız örneklem için t testi, one-way ANOVA ve Ki-kare testi kullanılmıştır.
- Bulgular** Hastalarımızda erkeklerin kadınlara göre plak indeks (PI) değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Kadın hastalarımızın da erkek hastalarımıza göre daha fazla braket kırıldığı görülmüştür ($p<0,05$).
- Sonuç** COVID-19 pandemisinin başlangıç süresinde aktif ortodontik tedavisi devam eden hastalarımızda oral hijyeni sağlamakta yetersiz kaldıkları görülmüştür.
- Anahtar kelimeler** COVID-19, Pandemi, Ortodontik Tedavi

Abstract

- Aim** The aim of this study is to determine the number of failure brackets and oral hygienic status in patients on going active orthodontic treatment during the COVID-19 outbreak process.
- Methods** For this study, 102 patients actively receiving treatment in the department of orthodontics were invited and all the patients accepted the participation. The parameters in the present study were examined using plaque index (PI) and number of broken brackets depending on the age and gender of participants. Independent samples t-test, One-Way ANOVA, and Chi-square test were used in the analyses.
- Results** It was determined that men had higher level of plaque index (PI) values than women ($p<0,05$). It was also observed that female break more brackets than male ($p<0,05$).
- Conclusion** It was observed that COVID-19 pandemic was inadequate in providing oral hygiene in patients who continued active orthodontic treatment during the initial period.
- Key words** COVID-19, Pandemic, Orthodontic Treatment

GİRİŞ

2019 aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde bilim insanları tarafından atipik bir pnömoni türü tespit edilmiştir. 2020 ocak ayında Çinli bilim insanları hastalığa neden olan patojeni COVID-19 olarak tanımlamıştır. Hastalıkta yayılım ve bulaş hızı çok yüksek olup sadece Çin etkilenmekle kalmayıp kısa sürede dünyadaki bütün ülkelerde eş zamanlı yayılım göstermiştir. 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu salgını uluslararası ve endişe verici bir halk sağlığı sorunu olduğunu açıklamıştır.¹ 11 Mart 2020 tarihi itibari ile DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020'de ve ilk COVID-19 kaynaklı ölüm 17 Mart 2020 tarihinde görülmüştür.² Ortaya çıkan tablo ile Türkiye'de salgının yayılmasını önlemeye yönelik bazı tedbirlerin alınması gerekliliğini ortaya çıkarmış ve bu anlamda ilk vakanın tespiti ile birlikte önlemler alınmıştır. Bu kapsamda eğitim öğretime ara verilmiş, seyahat kısıtlamaları getirilmiş, yurt dışından gelenlerde 14 gün karantına uygulaması, belirli yaş gruplarına sokağa çıkma yasağı getirilmiş, sosyal izolasyon uygulanması vurgulanmış, belirli günlerde bütün bireyleri kapsayan sokağa çıkma yasağı uygulanmış, ortak kullanım alanları kapatılmış, gerekli acil durumlar dışında diş tedavilerinde erteleme kararı alınmıştır. Aniden yapılmış olan bu kısıtlamalar bireylerde istenmeyen ruhsal sıkıntıların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bireylerde sadece COVID-19 kaynaklı viral enfeksiyondan kaynaklı ölüm riski değil aynı zamanda sosyal izolasyonla birlikte, yüksek düzeyde psikolojik baskı meydana geldiği belirtilmiştir.³ COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için 17.03.2020 tarihinde diş hekimliği uygulamaları ve dental kliniklerde alınabilecek önlemler kapsamında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne elektif işlemleri ertelemesini ve acil olmayan diş hekimliği uygulamalarını mümkün olduğunca ertelenmesi önerilmiştir. 23.03.2020 tarihli Bilim Kurulu kararlarına göre; ortodontik tedaviler için, ortodontik tedavi gören hastaların braket ve tellerinin yerinden çıkması veya kırılması şeklinde tanımlanmıştır.⁴

Sabit ortodontik tedavilerde başarılı olmak ve etkin bir te-

davi gerçekleştirebilmek için braketlerin dış yüzeyine yeterli tutuculukta yapıştırılabilmesi gerekmektedir.⁵ Başarılı bir bonding işlemi için adeziv sistemlerin dişlere bağlanma kuvvetinin; çiğneme kuvvetlerine, ark tellerinin uyguladığı kuvvetlere ve hastalarının kötü alışkanlıklarının oluşturduğu gerilimlere dayanabilecek miktarda olması gerekmektedir.⁶ Çok yüksek bağlanma kuvvetlerinin tedavi bitiminde braketlerin söküm sırasında mine çatlaklarına ya da minede kırılmalara yol açabileceğinden dolayı istenmemektedir.⁷ Çalışmalar yeterli bağlanma kuvvetinin 8,10 megapascal (MPa) arasında olması gerektiğini belirtmektedir.^{6,8} Minenin kırılma gücü olan 14 MPa'dan daha az miktarda bağlanma kuvveti olması gerektiği belirtilmektedir.⁹

Sabit ortodontik tedaviler, maloklüzyonların tedavi edilmesi ve giderilmesi amacıyla yapılmaktadır. Tedavide braketler, ark telleri, elastik ligatürler, tel ligatürler plak retansiyonunu arttırıcı etkenler olabilmektedir. Bu durum oral hijyen girişimlerini zorlaştırmaktadır.¹⁰ Ortodontik tedavilerde, oral hijyenin sağlanması için hastalara tedaviye başlamadan önce oral hijyen motivasyon eğitimleri verilmektedir.^{11,12}

Tüm ülkede ve dünyada olduğu gibi Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Kliniğinde aktif ortodontik tedavisi devam etmekte olan hastaların COVID-19 pandemi dönemi içerisinde alınan tedbirler kapsamında rutin kontrollerinde aksama olmuştur. Olağanüstü yaşanan bu durum karşısında hastalarda motivasyon eksikliği ile birlikte yeme içme alışkanlıklarına dikkat etmeme ve oral hijyenlerine yeterli özeni göstermedikleri gözlemlenmiştir. Bu çalışmada amaç hastalarda COVID-19 pandemi dönemi içerisinde braketin dişten ayrılması ve oral hijyen durumlarını tespit etmektir.

Yöntem

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Ortodonti Kliniği'nde (11.06.2020-30.06.2020) COVID-19 pandemi süresinde aktif olarak ortodontik te-

davisi devam eden 102 hasta üzerinde klinikte yapılan bir anket çalışmasıdır. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 10.06.2020 tarihli 71522473/050.01.04/348 sayılı onayı ile yapılmıştır. Çalışma esnasında Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyularak gerekli hasta onamları alınmıştır. Çalışmaya katılım gönüllük esasına göre belirlenmiş olup, 102 anket formunun tamamı geri dönmüş olup, katılım oranı %100'dür. Çalışmaya katılmayı kabul eden, aktif ortodontik tedavisi devam eden, zihinsel herhangi bir engeli olmayan hastalar dahil edildi. Tüm hastalara COVID-19 pandemisinin başlangıç döneminden itibaren ortalama 2,5 ay sonra rutin kontrol seansları yapılırken tarafımızdan hazırlanan sosyodemografik anketle birlikte, diş yüzeyinden ayrılan braket sayılarının tespitini içeren bir soru ve aynı zamanda oral hijyen durumunu belirlemek için araştırmacı tarafından plak indeksi (PI)¹³ birlikte uygulandı. Çalışmada dental plak miktarı için bütün dişlerin mezial, distal, bukkal, palatal yüzeyleri değerlendirildi. Plak indeksi (PI)¹³ sınıflandırması kullanılan değerlendirme 0; dişeti kenarında plak yok, 1: Serbest dişeti kenarında ve komşu bölgeye yapışmış film halinde plak varlığı, 2: Dişeti cebi ve gingival marjinde ve/veya komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti birikimi, 3: Dişeti cebi ve/veya gingival marjin ve komşu diş yüzeyinde bol miktarda yumuşak eklenti, şeklinde yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS Statistics 17.0 paket programında oral hijyen durumu için plak indeks değerlendirmesinde one-way ANOVA, bağımsız örneklem için t testi, ve kırılan braket sayılarının cinsiyetlere göre karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Araştırmadaki verilerin anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Tablo 1'de görüldüğü gibi periodontal plak indeks değerlerinde erkeklerin kadınlarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,048$) Tablo 2'de 13-22 yaş grubunda en yüksek ortalama değerlerde plak indeks

(PI) tespit edildi. Yaşa göre ortalama plak indeks değerleri karşılaştırıldığında ise en yüksek ortalama plak indeks (PI) değerinin 13-22 yaş grubunda olduğu, bunu sırasıyla 33-42 yaş ve 23-32 yaş grubunun takip ettiği tespit edildi. Ayrıca tüm gruplar arasında farklılığın anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,025$) (Tablo 2).

Tablo 1. Plak İndeksi (PI) ortalama değerinin cinsiyet durumuna göre kıyaslama

		Plak İndeksi (PI)		
		MİN	Mean±SD	MAX
Cinsiyet	Kadın (n=54)	0,49	0,55±0,01	0,61
	Erkek (n=48)	0,93	0,94±0,01	0,95
	Student's t-testi	p= 0,048		

Student's t-test $p<0,05$, n= birey sayısı

Tablo 2. Plak İndeksi (PI) ortalama değerinin yaş durumuna göre kıyaslama

		Plak İndeksi (PI)		
		MİN	Mean±SD	MAX
Cinsiyet	13-22 yaş (n=42)	0,59	0,65±0,01	0,71
	23-32 yaş (n=36)	0,33	0,37±0,02	0,41
	33-42 yaş (n=24)	0,51	0,52±0,01	0,53
	ANOVA	p= 0,025		

ANOVA $p<0,05$, n= birey sayısı

Tablo 3'te diş yüzeyinden ayrılan braket sayılarının cinsiyetlerin kendi içerisinde kıyaslaması yapılmıştır. Bütün braketleri diş yüzeyinde bağlantısı mevcut olan kadın sayısı toplam kadın sayısında en fazla oranı oluşturmaktadır ($n=20$, %19,9). 2 ve üzeri sayıda braketi diş yüzeyinden ayrılan kadın oranı ($n=10$, %0,09) olarak en düşük tespit edildi. Erkeklerde en fazla 1 braketi diş yüzeyinden ayrılan hastalar ($n=16$, %15,6) oranında görüldü. 1 braketi diş yüzeyinden ayrılan hasta sayı oranı ($n=16$, %15,6) braketi diş yüzeyinden ayrılmayan erkek sayılarına ($n=13$, %12,7) oranla daha yüksek olduğu görüldü. Kadınların kendi içe-

risinde (p=0,028) ve erkeklerin kendi (p=0,037) içerisinde braketin dış yüzeyinden ayrılması ve ayrılmaması oranlarında anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi.

		Dış yüzeyinden ayrılan braket sayısı				P
		0	1	2	2 ve üzeri	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	20 (%19,6)	12(%11,7)	12(%11,7)	10(%0,9)	0,028
	Erkek	13(%12,7)	16(%15,6)	13(%12,7)	6(%0,05)	0,037

Ki-Kare Testi, p<0,05

Tartışma

Beklenmedik bir anda aniden ortaya çıkan ve bütün dünyayı hızlıca etkisi altına alan ve halen etkisi devam eden COVID-19 pandemi ister istemez bütün bireylerde yaşam rutinlerinde değişimlere neden olmuştur. Ortodonti kliniğimizde aktif ortodontik tedavisi devam eden hastalarda pandemi süresinde rutin ortodonti tedavi kontrollerine ara verilmek durumunda kalmıştır. Bu çalışmada COVID-19 pandemi dönemi başlangıcında 18.03.2020-01.06.2020 tarihleri arasında randevularına düzenli gelmemelerinden dolayı meydana gelen oral hijyen eksikliğini ve dış yüzeyinde ayrılan braket sayılarının yaş ve cinsiyetlere göre değerlendirme amaçlanmıştır.

Sabit ortodontik tedavilerde mikrobiyal dental plak birikimini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur.¹⁴⁻¹⁶

Çalışmada bütün hastalara ortodontik tedaviye başlamadan önce oral hijyeni sağlamak için oral hijyen motivasyon bilgilendirmesi yapılmıştır. Rutin kontrolleri sırasında eksik bulunan noktalar tekrarlanarak hastalar sürekli bilgilendirilmiştir. Ancak hazırlıksız yakalanan COVID-19 pandemi döneminde hastalarda kontrollerdeki aksamalardan ötürü oral hijyendeki eksiklik beklenen bir durum olacağı tahmin edilmiştir. Bütün hastalarda dış yüzeyle-

rinde mikrobiyal dental plak varlığı gözlemlenmiştir. Ortodontik tedavi başlangıcından sonra yapılan kontrollerde dış yüzeylerinde bulunan braketler, ark telleri, bantlar nedeniyle plak birikiminin arttığını belirten çalışmalar mevcuttur.^{15,17}

COVID-19 pandemi döneminde ortalama olarak 2,5 ay hastaların kontrollerinde aksama görülmüştür. Bu süreç sonrasındaki ilk kontrole geldiklerinde bütün hastalarımızda her yaş gurubunda mikrobiyal dental plaklarda artış tespit edilmiştir. Bu çalışmada en yüksek plak indeks değerlerinin 13-22 yaş gurubunda olduğu gözlemlenmiştir. 18-32 yaş grupları arasında sabit ortodontik tedavi başladıktan sonra bütün bireylerde plak birikimin artmış olduğu bir başka araştırmacı tarafından daha önce de belirtilmektedir.¹⁴ Oral hijyen problemleri pek çok hastada sabit ortodontik tedavi başlangıcından ortalama olarak 1 ay sonra görülebildiği belirtilmektedir. Uzun dönem sonunda çapraşık dişler düzelmeye başlayıp, diş fırçalamanın daha etkin bir şekilde gerçekleşmesi ile gingival sağlığın iyiyeye gittiği belirten araştırmacılar da bulunmaktadır.¹⁸ Sabit ortodontik tedavide plak indeks değerlerinin tedavi başladıktan 48 saat sonra maksimum düzeye ulaştığını, 1 ay sonrasındaki kontrollerde tedavi öncesindeki değerlere göre daha yüksek değerlerde olduğu belirtilmektedir.¹⁹ Naranjo ve ark., plak indeks değerlerinin kadın hastalarda 3 aylık dönem içerisinde tedavi etmedikleri kontrol grubundaki kadın hastalarla kıyaslaması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olarak plak indeks değerlerinde artış gösterdiğini belirtmektedir.²⁰

Bu çalışmada erkek hastaların kadın hastalara göre plak indeks değerlerinde anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Bulgumuz daha önce yapılmış olan çalışmalarda erkeklerin kadınlardan daha fazla plak birikimi gözlemlendiği belirten bulgular ile benzerdir.^{16,21} Bunun yanında erkekler ve kadınlar arasında plak birikimi açısından farklılık olmadığını belirten çalışma da mevcuttur.¹⁴ Kadınlar ve erkekler arasında plak birikim farklılığını erkeklerdeki tükürük bezinin daha büyük olmasına aynı za-

manda erkekler ve kadınlardaki hormonal değişime bağlı olarak tükürük salım hızındaki farklılıktan kaynaklandığı belirtilmektedir.²² Tedavi planlaması farklılığının da plak birikimlerinde farklılık oluşturabileceği belirtilmektedir.²³

Çalışmada aktif ortodontik tedavi gören kadınların sayısı 54'tür. Kadın hastalarımız erkek hastalarımıza göre daha fazla sayıda braketin diş yüzeyinden ayrıldığı tespit edilmiştir. Bu oranın yüksek olmasının nedeninin COVID-19 pandemi döneminde hastalarımızın stres altında hissetmelerinden ötürü yeterli özeni göstermemelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sabit ortodontik tedavide braketlerin bağlanması için minenin kırılma gücü olan 14 MPa'dan daha az miktarda bağlanma kuvveti olması gerektiği belirtilmektedir.⁹ Yapılan in-vitro çalışmalarda braketlerin diş yüzeyinde tutunması için adeziv sistemleri ve yöntemleri ile bağlanma dayanımları incelenmektedir.^{24,26} Ağız içi koşulları, sıcaklığı, nemi, pH, farklı yönlerden ve kontrolsüz gelen çiğneme basınçları, hastanın oral hijyeni, dental plak varlığı tam anlamıyla in-vitro ortamlara yansıtılmamaktadır. Bundan ötürü in-vitro testlerin sonuçları arasında farklılık görülebilmektedir.^{24,26}

Düzenli kontrollerinizi sağlayamadığımız bu dönem içerisinde hastaları braketlerini korumaları yönünde gerekli telkin ve motivasyonları yeterince veremeden ötürü bireylerde diş yüzeyinden braket ayrılma oranının yüksek olduğunu düşünülmektedir. Diş yüzeyinden ayrılan braketi olan hasta sayısı diş yüzeyinden braketi hiç ayrılmayan hasta sayısına göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Elekdağ ve ark., 37 hasta için klinik performans değerlendirmesinde iki farklı bonding prosedüründe başarısızlık oranlarını %0,6 olarak tespit etmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığını belirtmektedir.²⁷ Murfitt ve ark., hastalarda klinik performans değerlendirmesinde farklı iki bonding yöntemi ile braket yapıştırılmasını gerçekleştirmiştir. Self-etch yöntemin, konvansiyonel yöntemle göre bağlanma başarısızlığı gösterdiğini belirtmektedir.²⁸

Bütün hastalarımıza sabit ortodontik tedavi başlangıcında bütün dişlerine eksiksiz braketlerin hepsi yerleştirilmiştir. Hastalar her seans kliniğe kontrole geldiklerinde araştırmacı tarafından tedavileri gerçekleştirilip yine bütün dişlerde braket kontrolü sağlanıp dişten ayrılan braketin var olması durumunda tekrar yerleştirilmiştir. Bu bakımdan pandemi dönemi başlangıcında bütün bireylerde tüm dişlerinde braket mevcuttur. Ancak çalışmada tedavi başlangıcından önce plak indeks kayıtlarının alınmamış olması bu çalışmanın limitasyonu oluşturmaktadır. Rutin olarak ortodonti kliniğinde sabit ortodontik tedaviye başlamadan önce muhakkak birincil olarak gerekli olan bütün periodontal tedavilerin hepsi yapılarak, yeterli düzeyde oral hijyen motivasyon eğitimi verilip, kontrolleri sağlandıktan sonra ancak sabit ortodontik tedavilere başlanmaktadır. Bundan ötürü hastalarda başlangıç aşamasında plak indeks değerlerinin çok düşük olduğu hatta hiç dental mikrobiyal plak olmadığı düşünülebilir. Gelecekteki çalışmalarda periodontal sağlığı belirlemek adına kullanılan parametrelerde plak indeksi ile birlikte, gingival indeks, sondalamada kanama yüzdesi, periodontal cep derinliğine birlikte bakılması daha kapsamlı sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

Sonuç

Çalışmamın sonucunda COVID-19 pandemi başlangıcında rutin kontrollerinin yapılamamasından ötürü erkek hastaların oral hijyeni sağlamada kadınlara kıyasla daha yetersiz oldukları gözlemlenirken, diş yüzeyinden ayrılan braket sayıları oranlarının erkeklerin kadınlardan daha düşük oranda olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224):565–74.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Günlük Koronavirüs Tablosu. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. (27.05.2020).
3. Xiao C. A novel approach of consultation on 2019 novel coronavirus (COVID-19) Related psychological and mental problems: structured letter therapy. *Psychiatry Investig*. 2020 ; 17(2): 175–6.
4. Yılmaz D. Diş hekimliği ve dental klinikler yönünden COVID-19 enfeksiyonu. *J of Biotech Strate Health R*. 2020; 1(Özel sayı):22-8.
5. Atik E, Çiğir S. Ortodontik bonding işleminde self-etch primer ve konvansiyonel asit-etch tekniklerinin karşılaştırılması. *Atatürk Üniv. Diş Hek Fak Derg*. 2014; 24(3): 452-7.
6. Lopez JL. Retentive shear strengths of various bonding attachment bases. *Am J Orthod* 1980; 77(6):669-78.
7. Millett DT, Glenn AM, Mattick RCR, et al. Adhesives for fixed orthodontic bands. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; doi:10.1002/14651858.CD004485.pub3.
8. Keizer CJ, Arends J. Direct bonding of orthodontic brackets. *Am J Orthod* 1976; 69(3):318-27.
9. Retief DH. Failure at the dental adhesive-etched enamel interface. *J Oral Rehabil* 1974; 1(3):265-84.
10. Ousehal L, Lazrak L, Es-Said R, et al. Evaluation of dental plaque control in patients wearing fixed orthodontic appliances: a clinical study. *Int Orthod* 2011; 9(1): 140-55.
11. Lees A, Rock WP. A comparison between written, verbal, and videotape oral hygiene instruction for patients with fixed appliances. *J Orthod* 2000; 27(4): 323-8.
12. Yetkin AZ, Esenlik E, Çağlar F. Farklı oral hijyen motivasyon yöntemlerinin sabit ortodontik tedavi gören bireylerin halitosis düzeylerine etkisi. *Atatürk Üniv Di Hek Fak Derg*. 2013; 21(3): 307-12.
13. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22(1): 121–35.
14. Rakhshan H, Rakhshan V. Effects of the initial stage of active fixed orthodontic treatment and sex on dental plaque accumulation: A preliminary prospective cohort study. *Saudi J Dental Research*. 2015; 6(2):86-90.
15. Ristic M, Vlahovic Svabic M, Sasic M, et al. Clinical and microbiological effects of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues in adolescents. *Orthod Craniofac Res* 2007; 10(4):187–95.
16. Lara-Carrillo E, Montiel-Bastida NM, Sanchez-Perez L, et al. Effect of orthodontic treatment on saliva, plaque and the levels of *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(6): e924–9.
17. Zachrisson S, Zachrisson BU. Gingival condition associated with orthodontic treatment. *Angle Orthod* 1972; 42(1):26–34.
18. Glans R, Larsson E, Øgaard B. Longitudinal changes in gingival condition in crowded and noncrowded dentitions subjected to fixed orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 124(6): 679-82.
19. Sinclair P, Cannito F, Goates J, Solomos F, Alexander M. Patient Responses To Lingual Appliances. *J Clinic Orthod* 1986; 20 (6): 396–04.
20. Naranjo AA, Trivino ML, Jaramillo A, et al. Changes in the Subgingival Microbiota And Periodontal Parameters Before And 3 Months After Bracket Placement. *Am J Dentofacial Orthop* 2006; 130 (3): 275.e(17-22)
21. Edith LC, Montiel-Bastida NM, Leonor SP, et al. Changes in the oral environment during four stages of orthodontic treatment. *Korean J Orthod* 2008; 40(2): 95–05.
22. Bollen AM, Cunha-Cruz J, Bakko DW, et al. The effects of orthodontic therapy on periodontal health: a systematic review of controlled evidence. *J Am Dent Assoc* 2008; 139(4):413–22.
23. Scheurer PA, Firestone AR, Bürgin WB. Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod* 1996; 18(1):349–57.
24. Mirzakouchaki B, Kimyai S, Hydari M, et al. Effect of self-etching primer/ adhesive and conventional bonding on the shear bond strength in metallic and ceramic brackets. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(1) :e164-70.
25. Habibi M, Nik TH, Hooshmand T. Comparison of debonding characteristics of metal and ceramic orthodontic brackets to enamel: an in-vitro study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;132(5):675-9.
26. Theodorakopoulou LP, Sadowsky PL, Jacobson A, et al. Evaluation of the debonding characteristics of 2 ceramic brackets: an in vitro study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125(3):329-36.
27. Elekdag-Turk S, Isci D, Turk T, et al. Sixmonth bracket failure rate evaluation of a selfetching primer. *Eur J Orthod* 2008; 30(2):211-6.
28. Murfitt PG, Quick AN, Swain MV, et al. A randomised clinical trial to investigate bond failure rates using a self-etching primer. *Eur J Orthod* 2006; 28(5):444-9.



İki Farklı Hidrojen Peroksit Gaz Plazma Sterilizatörünün Lümenli Tıbbi Cihazlardaki Performanslarının Değerlendirilmesi

Evaluation of The Performance Of Two Different Hydrogen Peroxide Gas Plasma Sterilizers in Lumenic Medical Devices

Mustafa Altay Atalay¹, Meral Altakhan², Pınar Sağıroğlu¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkezi Sterilizasyon Ünitesi, Kayseri

ORCID ID: Mustafa Altay Atalay, <https://orcid.org/0000-0003-4169-0637>, Meral Altakhan, <https://orcid.org/0000-0003-3859-1638>

Pınar Sağıroğlu, <https://orcid.org/0000-0001-6742-0200>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mustafa Altay Atalay, e-posta / e-mail: altayatalay@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 22-09-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 18-10-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Atalay M.A., Altakhan M., Sağıroğlu P. İki Farklı Hidrojen Peroksit Gaz Plazma Sterilizatörünün Lümenli Tıbbi Cihazlardaki Performanslarının Değerlendirilmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):272-276

Çalışma kısmı olarak 38. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti kongresi 2018'de PS 266 olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç Hidrojen peroksitin penetrasyon özelliği zayıftır. Lümenli tıbbi cihazlarda, çap ve uzunluk sınırlaması olduğundan uygunluk açısından firmaların önerileri dikkate alınmalıdır. Bu çalışmada, iki farklı Hidrojen peroksit gaz plazma (H₂O₂ GP) cihazının lümenli tıbbi cihazları steril etmede uzunluk ve lümen çapı açısından, etilen oksitle sterilizasyona göre bir farklarının olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem Özel olarak hazırlanmış, biyolojik indikatörün her iki ucundan da gaz girişine müsaade ettiği, biyolojik validasyon kitinin içine uzunlukları ve lümen çapları birbirinden farklı polietilen lümenli cihazlar konularak poliolefin paketleme malzemesi (Tyvek 60 gr, PMS; Türkiye) içine paketlendi. Sterilizasyon koşullarının en kötü olduğu vakum çıkış noktasına yakın bir yere konularak kısa döngüde sterilizasyon işlemi yapıldı. Bu işlemler Sterrad 100S (Advanced Sterilization Products; ABD) cihazında 55 °C'de 55 dk, LK/MJG-150 (Laoken, Low Temperature and Examination Center, State Food and Drug Administration; Çin) cihazında 55°C'de 35 dk sürdü. Bu işlemler her bir uzunluk ve çap için altı kez tekrarlandı. Aynı işlemler etilen oksit sterilizatör (Steri-Vac sterilizer/aerator model 8XL3M; ABD) için de yapıldı. Çevrim sonunda, üretici firmanın önerileri doğrultusunda tüp kırıldı ve indikatöre uygun inkübatöre yerleştirildi ve uygun sıcaklıkta inkübe edildi. Inkübasyon süresi bitiminde üreme varlığı hem görsel hem de mikrobiyolojik olarak değerlendirildi. Ayrıca her bir döngü için pozitif kontroller sterilizasyona maruz bırakılmadan kırılarak inkübatöre yerleştirildi.

Bulgular Bir mm lümen çaplı, 2000 mm'ye kadar uzunluktaki ve 0.55mm çaplı-800mm uzunluğundaki polietilen lümenli cihazların, her iki H₂O₂ GP sterilizatör ile de biyolojik indikatörlerde pozitiflik ve mikrobiyolojik olarak da üreme saptanmadı. Bununla birlikte 0.55 mm çaplı, 1000 mm uzunluğundaki polietilen lümenli cihazların sterilizasyonunda Sterrad 100 S H₂O₂ GP (2/6) ve LK/MJG-150 H₂O₂ GP sterilizatörlerinde (4/6) biyolojik indikatörlerde pozitiflikler saptandı ve mikrobiyolojik olarak doğrulandı. EO ile sterilizasyon yöntemiyle ise denenen tüm lümen uzunluklarında ve çaplarında negatiflik saptandı.

Sonuç Biyolojik indikatör sonuçlarına göre iki farklı H₂O₂ GP sterilizatörünün karşılaştırıldığı çalışmamızda, her iki sterilizatör ile de yaklaşık olarak benzer sonuçlar elde edildi. Ama indikatörlerin kontrol edildikleri yükte bulunan malzemelerin steril olduklarının kanıtı olmadığı bilinmelidir. Sterilizasyon işleminin etkili olmasının, kontamine olmuş cihazların kapsamlı ve doğrulanmış bir şekilde temizlenmesi, paketleme malzemesi ve yöntemi, paketlerin sterilizatöre uygun şekilde yerleştirilmesi gibi birçok faktöre bağlı olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler Hidrojen peroksit gaz plazma sterilizasyonu, etilen oksit sterilizasyonu, lümenli cihazlar

Abstract

Aim The penetration of hydrogen peroxide is poor. Since the lumenic medical devices have a diameter and length limitation, the recommendations of the companies should be taken into consideration in terms of suitability. In this study, we aimed to investigate two different H₂O₂ Gas Plasma (H₂O₂ GP) sterilization systems performances in different lengths and diameters lumenic medical devices and compared sterilization efficiency with ethylene oxide.

Methods Polyethylene lumenic devices with different lumen lengths and diameters were placed into the biological validation kit, which allows polyolefin packaging material (Tyvek 60 gr, PMS; Turkey) gas entry from both ends of the specially prepared biological indicator, and packaged into. The sterilization process was performed in a short cycle by placing it near the vacuum exit point where the sterilization conditions were the worst. These processes took 55 minutes at 55 °C on Sterrad 100S (Advanced Sterilization Products; USA) device and 35 minutes at 55 °C on LK/MJG-150 (Laoken, Low Temperature and Examination Center, State Food and Drug Administration; China) device. These processes were repeated six times for each length and diameter. The same procedure was done for the ethylene oxide sterilizer (Steri-Vac sterilizer/aerator model 8XL3M; USA). At the end of the cycle, according to the manufacturer's recommendations, the tube was broken and placed into an incubator and incubated at the appropriate temperature. The presence of growth was evaluated both visually and microbiologically. Besides, positive controls for each cycle were broken and placed in the incubator without being exposed to sterilization.

Results There was no positive and microbiological growth in biological indicators of both H₂O₂ GP sterilizers of polyethylene lumen devices with a one-millimeter lumen diameter, up to 2000 mm length, and 0.55 mm diameter, 800 mm length. However, positive results were found in biological indicators of Sterrad 100 S H₂O₂ GP (2/6) and LK/MJG-150 H₂O₂ GP sterilizers (4/6) in the sterilization of polyethylene lumen devices with 0.55 mm diameter and 1000 mm length and these results confirmed by microbiologically. In EO sterilization method, we obtained negative results in all lumen lengths and diameters.

Conclusion In this study, we compared two different H₂O₂ GP sterilization systems according to biological indicator results, and we obtained approximately similar results with both systems. However, it should be known that the materials in the load on which the indicators were controlled were not proof that they were sterile. It should be noted that the effectiveness of the sterilization process depends on many factors such as thorough and verified cleaning of contaminated devices, packaging material and method, proper placement of packages in the sterilizer.

Key words Hydrogen gas plasma sterilization, ethylene oxide sterilization, lumenic devices

GİRİŞ

Hidrojen peroksit gaz plazma (H₂O₂ GP) sistemi ile sterilizasyon yöntemi, hızlı, güvenli, toksik kalıntı bırakmayan, ısıya ve neme duyarlı malzemeler için etkin bir sterilizasyon yöntemidir. Çok sayıda tıbbi cihaz için kullanılmaktadır. Ancak selülozik materyal (kağıt ve bez), pudra, sıvıların sterilizasyonu için önerilmemektedir.¹ Hidrojen peroksitin penetrasyon özelliği zayıftır. Lümenli tıbbi cihazlarda çap ve uzunluk sınırlaması olduğundan, uygunluğu konusunda firmanın önerileri dikkate alınmalıdır.² Etilen Oksit (EO) ile sterilizasyon yöntemi de sıcaklığa duyarlı malzemeler ve lümenli aletler için tercih edilir. Öte yandan EO ile sterilizasyonda, sterilizasyon ve havalandırma süresi uzundur. EO; toksik, kanserojen, yanıcı ve patlayıcı bir gazdır.³

Bu çalışmada, iki farklı H₂O₂ GP cihazının lümenli tıbbi cihazları steril etmede uzunluk ve lümen çapı açısından, EO ile sterilizasyona göre bir farklarının olup olmadığını araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Özel olarak hazırlanmış, biyolojik indikatörün her iki ucundan da gaz girişine müsaade ettiği, biyolojik validasyon kitinin (Full Care; Çin) (Resim 1) içine uzunlukları ve lümen çapları sırasıyla; 4000 mm-1 mm (2000 mm biyolojik indikatörün bir ucuna, 2000 mm diğer ucuna gelecek şekilde), 3000 mm-1 mm (1500 mm biyolojik indikatörün bir ucuna, 1500 mm diğer ucuna gelecek şekilde), 2000 mm-0.55 mm (1000 mm biyolojik indikatörün bir ucuna, 1000 mm diğer ucuna gelecek şekilde ve 1600 mm-0.55 mm (800 mm biyolojik indikatörün bir ucuna, 800 mm diğer ucuna gelecek şekilde) olan polietilen lümenli cihazlar konularak polyolefin paketleme malzemesi (Tyvek 60 gr, PMS; Türkiye) içine paketlenmiş ve sterilizasyon koşullarının en kötü olduğu vakum çıkış noktasına yakın bir yere konularak kısa döngüde sterilizasyon işlemi yapıldı. Bu işlemler Sterrad 100S (ABD) cihazında 55 °C'de 55 dk, Laoken, LK/MJG-150 (Çin) cihazında 55°C'de 35 dk sürdü. Bu işlemler her bir uzunluk ve çap için altı kez tekrarlandı.



Resim 1. Biyolojik indikatörün her iki ucundan da gaz girişine müsaade ettiği, biyolojik validasyon kiti

Aynı işlemler etilen oksit sterilizatör (Steri-Vac sterilizer/aerator model 8XL;3M; ABD) için de yapıldı. Çevrim sonunda, üretici firmanın önerileri doğrultusunda tüp kırıldı ve indikatöre uygun inkübatöre yerleştirildi ve uygun sıcaklıkta inkübe edildi. İnkübasyon süresi bitiminde üreme varlığı değerlendirildi. Ayrıca her bir döngü için pozitif kontroller sterilizasyona maruz bırakılmadan kırılarak inkübatöre yerleştirildi.

Mikrobiyoloji laboratuvarında da ekim işlemleri yapılarak biyolojik indikatörler ve pozitif kontroller değerlendirildi. Bunun için; indikatörün içindeki spor taşıyıcı stripler çıkarıldı, steril tüplere yerleştirildi ve her tüpe 0.6 mL steril distile su konuldu, mekanik olarak karıştırıldı ve üzerlerine 0,4mL etanol eklenerek tekrar karıştırıldı, iki saat oda ısısında bekletildi ve sonrasında 80-85°C suya konuldu ve 15 dk bekletildi, buradan alınarak +4 °C'deki soğuk suya batırıldı, triptik soy broth ve %5 koyun kanlı agar besiyerlerine ekimleri yapıldı, 60 °C'ye ayarlanmış etüvde inkübe edildi.

BULGULAR

Bir mm lümen çaplı, 2000 mm'ye kadar uzunluktaki ve 0.55mm çaplı-800mm uzunluğundaki polietilen lümenli cihazların, her iki H₂O₂ GP ile de biyolojik indikatörlerde pozitiflik ve mikrobiyolojik olarak da üreme saptanmadı. Bununla birlikte 0.55 mm çaplı, 1000 mm uzunluğundaki polietilen lümenli cihazların sterilizasyonunda Sterrad 100

Tablo 1. Lümenli aletlerin sterilizasyonunda, iki H₂O₂ GP sterilizatörünün Etilen Oksit sterilizatör ile karşılaştırma sonuçları

Uzunluk-Lümen Çapı	Sterrad 100 S H ₂ O ₂ GP	Laoken H ₂ O ₂ GP	Etilen Oksit
1500 mm-1 mm	N/N/N/N/N/N	N/N/N/N/N/N	N/N/N/N/N/N
2000 mm-1 mm	N/N/N/N/N/N	N/N/N/N/N/N	N/N/N/N/N/N
800 mm-0.55 mm	N/N/N/N/N/N	N/N/N/N/N/N	N/N/N/N/N/N
1000 mm-0.55 mm	P/N/N/P/N/N	P/P/N/P/P/N	N/N/N/N/N/N

N: Negatif, P: Pozitif

S H₂O₂GP (2/6) ve LK/MJG-150 H₂O₂ GP sterilizatörlerinde (4/6) biyolojik indikatörlerde pozitiflikler saptandı ve mikrobiyolojik olarak doğrulandı. EO ile sterilizasyon yöntemiyle ise denenen tüm lümen uzunluklarında ve çaplarında negatiflik saptandı (Tablo 1).

TARTIŞMA

H₂O₂ yüksek düzey dezenfeksiyon ve sterilizasyon amacıyla kullanılan geniş spektrumlu ve güçlü okside edici bir ajandır.4 Sıvı formda kullanılacaksa, %25 üzerinde ki yüksek konsantrasyonlarının sporisidal olduğu unutulmamalıdır. Diğer taraftan, H₂O₂ buharı, çok düşük konsantrasyonlarda (>0.1 mg/litre) bile sporisidal etki gösterir.2 H₂O₂, merkezi sterilizasyon ünitelerinde maddenin dördüncü hali olarak da tanımlanan ve elektromanyetik alanlarda üretilen gaz plazma şeklinde kullanılmaktadır.5 Plazmada bulunan serbest radikaller hücre membranları, nükleik asitler ve enzimler ile etkileşime girerek hücre fonksiyonlarında bozulma ve mikroorganizmaların ölmesine neden olurlar.6

H₂O₂ GP sistemi ile sterilizasyon yönteminin avantajları; ısı ve neme hassas malzemeler için uygunluk, sterilizasyon süresinin kısa olması, toksisite yokluğu ve havalandırma gerektirmemesi, malzemeler için kozmetik değişikliğin %5'in altında olması sayılabilir.5,7,8 Lümenli cihazlarda lümen çapı ve uzunluğuna bağlı kısıtlamalar, selüloz, tekstil, pudra ve sıvı sterilizasyonuna uygun olmaması ve nispeten pahalı olması dezavantajlarıdır.5,7,8

EO, tüm mikroorganizmalara etkili, oldukça penetran, renksiz, havadan biraz ağır, çok toksik, patlayıcı ve kan-

serojen bir gazdır. Isıya duyarlı malzemelerin sterilizasyonunda etkin güvenlik önlemleri altında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.7 Malzeme uyumunun iyi olması, lümenli cihazlar için nispeten uzunluk ve çap kısıtlamasının olmaması avantajlarıdır. Bağımsız havalandırma sistemi olan ayrı bir oda gerektirmesi, sterilizasyon süresinin uzun olması ve uzun havalandırmaya ihtiyaç duyulması, toksik ve kanserojen olması, implantlar, solunum yolunda kullanılacak cihazlar ve emici özelliği fazla olan pamuklu, selüloz içeren vb. malzemeler için uygun olmaması ise dezavantajlarıdır.2,7

Ünitemizde bulunan H₂O₂ GP sterilizatörlerinden biri olan Sterrad 100S'in metal olmayan (polietilen ve teflon), lümen çapı ≥1mm ve lümen uzunluğu ≤1000 mm olan cihazlarda kısa ve uzun döngüde booster/adaptör kullanılmadan sterilizasyon yapılabileceği bildirilmektedir. Lümen uzunluğu 1000-2000 mm arasında olan ve ≥1mm lümen çaplı cihazlarda ise uzun döngüde mutlaka booster/adaptör kullanarak sterilizasyon önerilmektedir.5 LK/MJG-150 H₂O₂ GP sterilizatörünün ise, booster/adaptör kullanılmadan toplam uzunluğu 2000 mm olan, 1 mm çaplı metal olmayan materyallerden yapılmış lümenli bir cihazı steril edebildiğini bildirmektedir. Son belgelere göre ise, Sterrad NX ve yeni model LK/MJG-150 H₂O₂ GP sterilizatörlerinin, 0.7 mm lümen çaplı ve 850 mm'ye kadar uzunluktaki polietilen veya teflon gibi tıbbi cihazların sterilizasyonunu tüm programlarda eksiksiz olarak sağlama- cağı firmalar tarafından belirtilmektedir.

EO, düşük sıcaklık buhar-formaldehit ve H₂O₂ GP yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sterilizasyon-

dan önce uygun şekilde yıkanamayan uzun, dar lümenli kompleks cihazların sterilizasyonunda EO ve düşük sıcaklık buhar-formaldehit ile sterilizasyona göre ve H₂O₂ GP yönteminin yetersiz olabileceği belirtilmektedir.⁹ Dört farklı model Sterrad sterilizatörünün, çeşitli lümen çapı ve uzunluğuna sahip endoskopların steril etmedeki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, kalitatif test sonuçlarına göre, Sterrad 200 ve 100S sterilizatörlerindeki sterilizasyonun etkinliğinin Sterrad 50 ve 100 sterilizatörlerden daha yüksek olduğu bildirilmektedir.¹

SONUÇ

Sonuç olarak, biyolojik indikatör sonuçlarına göre iki farklı H₂O₂ GP sterilizatörünün karşılaştırıldığı çalışmamızda, her iki sterilizatör ile de yaklaşık olarak benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızın deneysel koşullarda yapılmış olduğunu, sonucun pratikte, rutin yükte farklılık gösterebileceğini de belirtmek isteriz. Ayrıca, indikatörlerin kontrol edildikleri yükte bulunan malzemelerin steril olduklarının kanıtı olmadığı bilinmelidir. Sterilizasyon işleminin etkili olmasının, kontamine olmuş cihazların kapsamlı ve doğrulanmış bir şekilde temizlenmesi, paketlenme malzemesi ve yöntemi, paketlerin sterilizatöre uygun şekilde yerleştirilmesi gibi birçok faktöre bağlı olduğu unutulmamalıdır.

Not

Sözlü Sunu olarak sunulmuştur. (11. Uluslararası Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon Kongresi 27 Kasım-1 Aralık 2019, Antalya)

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Etik Kurul Onayı

Etik kurul izni gerektirmemektedir.







Kaynaklar

1. Okpara-Hofmann J, Knoll M, Dürr M, Schmitt B, Borneff-Lipp M. Comparison of low-temperature hydrogen peroxide gas plasma sterilization for endoscopes using various Sterrad models. *J Hosp Infect* 2005; 59(4): 280-5.
2. [https://www.das.org.tr/kitaplar/DASRehber2019V10.pdf\(sayfa 127\)](https://www.das.org.tr/kitaplar/DASRehber2019V10.pdf(sayfa%20127))
3. Shintani H. Ethylene oxide gas sterilisation of medical devices. *Biocontrol Sci* 2017;22(2):1-16.
4. Wendt C, Frei R, Widmer AF. Decontamination, disinfection and sterilization. In: Jorgensen JH, Pfaller MA eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th editon, Washington DC:ASM Press, 2015:183-216.
5. Günaydın M. Yeni sterilizasyon yöntemleri. *ANKEM Derg* 2011; 25(Ek 2):170-5.
6. Fichet G, Antloga K, Comoy E et al. Prion inactivation using a new gaseous hydrogen peroxide sterilisation process. *J Hosp Infect* 2007; 67(3): 278- 86.
7. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection, sterilization and antisepsis: An overview. *Am J Infect Control* 2019; 47S:A3- A9.
8. Sultan N. Yeni sterilizasyon yöntemleri, *ANKEM Derg* 2006; 20(Ek 2): 84-8
9. Kanemitsu K, Imasaka T, Ishikawa S, et al. A comparative study of ethylene oxide gas, hydrogen peroxide gas plasma, and low-temperature steam formaldehyde sterilization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(5):486-9.



İnfluenza Tanısında Kullanılan Hızlı Tanı Kitlerinin RT-PCR yöntemi ile Karşılaştırılması

Comparison of Rapid Diagnostic Kits with RT-PCR in the Diagnosis of Influenza

  Ayşe Başak Altaş¹,  Yasemin Coşgun¹,  Fatma Bayrakdar²,
 Gülay Korukluoğlu¹,  Selçuk Kılıç³

¹ T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı, Ankara

² T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara

ORCID ID: Ayşe Başak Altaş, <https://orcid.org/0000-0003-4367-813X>, Yasemin Coşgun, <https://orcid.org/0000-0002-3815-8036>
Fatma Bayrakdar, <https://orcid.org/0000-0001-7531-5080>, Gülay Korukluoğlu, <https://orcid.org/0000-0001-7625-6350>,
Selçuk Kılıç, <https://orcid.org/0000-0002-4993-650X>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayşe Başak Altaş, e-posta / e-mail: aysebasakdemir@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09-10-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 14-11-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Altaş A.B., Coşgun Y., Bayrakdar F., Korukluoğlu G., Kılıç S. İnfluenza Tanısında Kullanılan Hızlı Tanı Kitlerinin rT-PCR yöntemi İle Karşılaştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):277-282

Özet

Amaç İnfluenza rutin tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle real-time PCR testi tercih edilmektedir. Ancak PCR testlerinin yüksek maliyet ve deneyimli personel gereksinimi, laboratuvar ortamına ve cihazlarına ihtiyaç duyulması, numune transferi ve hekime sonucun ulaşmasında geçen süre gibi nedenlerle hasta başı kullanılan hızlı influenza tanı testlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu çalışmanın amacı, influenza enfeksiyonu tanısında kullanılan 3 farklı hızlı tanı testinin gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi ile karşılaştırılması ve tanılma performansının belirlenmesidir.

Yöntem Çalışmamıza 2017-2018 influenza sezonunda laboratuvarımıza gönderilen toplam 209 solunum yolu örneği dahil edilmiştir. Örnekler Humasis Influenza antigen card plus (Kore), SD Biosensor Standard-Q Influenza A/B (Kore) ve SD Biosensor Standard-F Influenza A/B FIA (Kore) hızlı antijen tanı kitleri ile üretici firmaların önerileri doğrultusunda test edilmiştir.

Bulgular Çalışmamızda Humasis kiti ile İnfluenza A için duyarlılık %80,99, İnfluenza B için %68,66 hesaplanmıştır. SD Biosensor Standard Q İnfluenza A/B ve SD Biosensor Standard F İnfluenza A/B FIA kiti ile her iki virüs için de duyarlılık %70'in altında bulunmuştur. Humasis kitinin duyarlılığı diğer kitlere oranla daha yüksek saptanırken özgüllük tüm kitlerde %90'ın üzerinde belirlenmiştir.

Sonuç Bu çalışma ile hızlı antijen testlerinin, influenza virüs aktivitesinin yoğun olduğu influenza sezonu dönemi veya salgın durumlarında influenza virüs enfeksiyonu tanısında tarama testi veya destekleyici test olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler İnfluenza, Hızlı test, PCR, Virüs kültürü

Abstract

Aim Due to its high sensitivity and specificity, real-time PCR testing is preferred for routine diagnosis. However, for PCR tests, the use of rapid influenza diagnostic tests at bedside due to reasons such as high cost, experienced personnel, laboratory conditions and equipment requirement, sample transfer and test time has come to the fore. Purpose of the study was to compare three different diagnostic tests used in the diagnosis of influenza infection with the real-time RT-PCR method and to determine the diagnostic performance.

Methods A total of 209 respiratory tract samples sent to our laboratory during the 2017-2018 influenza season were included in our study. The samples were tested with Humasis Influenza antigen card plus, SD Biosensor Standard-Q Influenza A/B, and SD Biosensor Standard-F Influenza A/B FIA rapid antigen diagnostic kits according to the recommendations of the manufacturers.

Results In our study, susceptibility was calculated 80.99% for influenza A and 68.66% for influenza B with Humasis kit. With the SD Biosensor Standard Q Influenza A/B and the SD Biosensor Standard F Influenza A/B FIA kit, the sensitivity for both viruses was below 70%. While the sensitivity of the humasis kit was higher than the other kits, the specificity was higher than 90% in all kits.

Conclusion In this study, it was concluded that rapid antigen tests can be used as a screening test or supportive test for the diagnosis of influenza virus infection during the influenza season period or epidemic conditions during which influenza virus activity is intense.

Key words Influenza, Rapid test, PCR, Virus culture

GİRİŞ

İnfluenza virüs enfeksiyonları yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, öksürük ve bulantı kusma gibi semptomlarla başlayıp, öldürücü seyredebilmekte, toplumda salgınlara yol açabilmektedirler¹. Kış sezonunda alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile gelen hastalarda influenza pozitiflik oranı genellikle %20 civarındadır²⁻⁴. Etkenin laboratuvar tanısında hücre kültüründe virüs izolasyonu altın standart yöntem olmasına rağmen RT-PCR hızlı sonuç vermesi, özgüllüğü ve duyarlılığının yüksek olması, aynı testle birden çok etkenin test edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle en sık kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen test haline gelmiştir⁵⁻⁷. Ancak yüksek maliyet, deneyimli personel gereksinimi, laboratuvar şartlarına ve cihazlarına ihtiyaç duyulması, numune transferi ve hekime sonucun ulaşmasında geçen sürenin tedaviyi geciktirmesi gibi nedenlerle hasta başı kullanılan hızlı influenza tanı testlerinin kullanımı gündeme gelmiştir⁸⁻¹⁰. Özellikle 2009 influenza A H1N1 pdm09 pandemisi sırasında hastaya hızlı tanı konulması, tedavi başlanması, izolasyon tedbirlerinin alınarak bulaşıcılığın önlenmesi gereklilikleri artmış ve ticari hızlı tanı kitlerinin geliştirilmesi çalışmaları hız kazanmıştır. Bu testlerin kolay uygulanabilir olması, tecrübe gerektirmemesi, yaklaşık 10 dakika gibi kısa bir sürede sonuç vermesi, ucuz olması gibi avantajları bulunmakla birlikte, duyarlılık düzeylerinin düşük olması negatif saptanan sonuçlar için doğrulamaya ihtiyaç göstermektedirler^{10,11}. Ancak pozitif sonuçlar anlamlıdır ve antiviral tedavinin hemen başlanabilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi gibi önemli katkılar sağlamaktadır. Son zamanlarda 20 dakika gibi kısa bir sürede hızlı nükleik asit amplifikasyon testleri geliştirilmiş ve hızlı antijen testlerine alternatif olarak ortaya çıkmıştır, ancak test maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle henüz yaygın olarak kullanıma girmemiştir. Bu çalışmanın amacı, influenza virüs enfeksiyonu tanısında kullanılan 3 farklı hızlı tanı testinin gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi ile karşılaştırılması ve nisal performansının belirlenmesidir.

Yöntem

Örnek seçimi

Bu çalışmaya Ulusal İnfluenza Merkezi olarak görev yapan laboratuvarımıza 2017-2018 influenza sezonunda, akut üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle gönderilen ve gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi ile influenza A/H1N1, A/H3N2 ve İnfluenza B virüs pozitifliği saptanan klinik örnekler, klinik örneklerin hücre kültürü izolatlarının dilüsyonları ve influenza referans aşısı viruslarının hücre kültürü izolatlarının dilüsyonlarından oluşturulan toplam 209 örnek dahil edilmiştir. Viruslar için özel olarak üretilmiş taşıma sistemleri (Copan, İtaly) kullanılarak ve soğuk zincir kurallarına uyularak laboratuvarımıza ulaştırılan solunum yolu örneklerine; laboratuvara kabul ve kayıt işlemlerinin ardından 2 ml viral transport vasatı (VTM; penisilin-streptomisin ve sığır serum albumini ile desteklenmiş modifiye eagle medium) ilave edilip vorteksenerek homojenize edildi ve 2 mL hacim kapasiteli kryovial tüplere aktarıldı. Örnekler +40C'de muhafaza edilerek 24-48 saat içerisinde çalışmaya alındı.

RT-PCR

Bu kapsamda numunelerden virus RNA'sının elde edilmesi amacıyla nükleik asit izolasyonu gerçekleştirildi. İzolasyon işlemi, Qiagen EZ1 Advanced XL Ekstraksiyon Cihazı (Qiagen, Almanya) ve Qiagen EZ1Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Almanya) ekstraksiyon kiti kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi. İnfluenza virus rRT-PCR aşaması için, CDC tarafından önerilen rRT-PCR protokolü uygulandı^{12,13}. Bu protokol gereği, rRT-PCR işlemi "SuperScript™III Platinum® One-Step qRT-PCR Kit" (Invitrogen, ABD) kullanılarak ABI 7500 ve ABI 7500 fast (Applied Biosystems, ABD) real-time PCR cihazlarında gerçekleştirildi.

Hücre kültürü

Virus izolasyonu amacıyla, influenza aşısı kompozisyonunda yer alan referans influenza virus suşları ve influenza PCR pozitifliği tespit edilen klinik örnekler; 12.5 cm² hacim kapasiteli hücre kültürü flasklarında en az %80 oranında

monolayer tabaka oluşturacak şekilde alanı kaplamış olan Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) (ATCC, ABD) veya MDCK-SIAT (NIMR, Londra) hücre kültürlerine inokule edildi. Virus inokulasyonunun ardından flasklar 34°C'de %5 CO₂'li etüvde 30-45dk süreyle inkübe edildi. İnkübasyonun ardından flasklara 2 µg/ml TPCK-tripsin içeren, penisilin-streptomisin ve şğır serum albümin ile desteklenmiş besiyeri ilave edildi ve tekrar inkübasyona alındı. Viral proliferasyonun varlığı sitopatik etki (CPE) takibi ve rRT-PCR ile tespit edildi. Bu kapsamda; inokulasyon yapılan flasklar günlük olarak takip edildi, %75-100 oranında CPE görülen hücre kültürlerine ait süpernatantlar toplanarak rRT-PCR ile viral proliferasyon doğrulandı ve CT (Cycle Treshold) değerleri kaydedildi.

Hızlı test

Örnekler Humasis İnfluenza antigen card plus (Katalog no: AINFC-7010, Kore), SD Biosensor Standard-Q İnfluenza A/B (Katalog no: 09INF40D, Kore) ve SD Biosensor Standard-F İnfluenza A/B FIA (Katalog no: 10INF10D, Kore) hızlı antijen tanı kitleri ile üretici firmaların önerileri doğrultusunda test edilmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

İstatistiksel yöntem

Gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi referans alınarak hızlı tanı kitlerine ait duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değerler (NPD) ve doğruluk

% 95 güven aralığında (GA) hesaplanmıştır. Tüm analizler SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır.

Etik Onam

Çalışmada laboratuvarda stoklanmış olan numuneler kullanıldığından etik onama ihtiyaç duyulmamıştır.

Bulgular

Testlere ait duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda Humasis kiti ile İnfluenza A için duyarlılık %80,99, İnfluenza B için %68,66 hesaplanmıştır. SD Biosensor Standard Q İnfluenza A/B ve SD Biosensor Standard F İnfluenza A/B FIA kiti ile her iki virüs için de duyarlılık %70'in altında bulunmuştur. Özgüllük tüm testlerde %90'ın üzerinde hesaplanmıştır. Humasis kiti ile İnfluenza A için İnfluenza B'ye göre duyarlılık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek hesaplanmıştır (z değeri: 1.9779, p değeri 0.02385). Humasis kiti ile ayrıca İnfluenza H1N1'de duyarlılık H3N2'ye göre daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (z değeri: 1.459, p değeri: 0.07215). Biosensor standard Q İnfluenza A/B kiti ile İnfluenza A için İnfluenza B'ye göre duyarlılık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek hesaplanmıştır (z değeri: 4.2349, p değeri <0.00001). SD Biosensor standard F İnfluenza A/B FIA kiti ile İnfluenza A ve B arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 1. Hızlı testlerin sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve doğruluk sonuçları

Kit Adı	Etken	Pozitif/Toplam	Duyarlılık	Negatif/Toplam	Özgüllük	PPD	NPD	Doğruluk
Humasis	İnfluenza A	115/142	%80,99	66/67	%98,51	%99,14	%70,97	%86,6
	H1N1	85/102	%83,33	106/107	%99,07	%98,84	%86,18	%91,39
	H3N2	29/40	%72,5	169/169	%100	100%	%93,89	%94,74
	İnfluenza B	46/67	%68,66	139/142	%97,89	%93,88	%86,88	%88,52
SD Biosensor standard-Q	İnfluenza A	95/142	%66,9	66/67	%98,51	%98,96	%58,41	%77,03
	H1N1	68/102	%66,67	106/107	%99,07	%98,55	%75,71	%83,25
	H3N2	26/40	%65	169/169	%100	100%	%92,35	%93,3
	İnfluenza B	24/67	%35,82	130/142	%91,55	%66,67	%75,14	%73,68
SD Biosensor standard-F	İnfluenza A	96/142	%67,61	66/67	%98,51	%98,97	%58,93	%77,51
	H1N1	69/102	%67,65	106/107	%99,07	%98,57	%76,26	%83,73
	H3N2	26/40	%65	169/169	%100	100%	%92,35	%93,3
	İnfluenza B	46/67	%68,66	130/142	%91,55	%79,31	%86,09	%84,21

Tartışma

Hızlı testlerin duyarlılığını etkileyen faktörler; karşılaştırıldığı altın standart yöntem, popülasyona, hastalığın prevalansına, örnek toplanması, transport, sürüntü çubuğu, kullanılan vaka tanımları, enfeksiyonun dönemi, kullanılan hızlı testin özellikleri ve uygulanması, test edilen alt tipler gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişmektedir¹⁴⁻¹⁶. Tanı testlerinin prediktif değerleri prevalansa bağlı olduğundan, test sonuçları sezondaki influenza aktivitesine göre yorumlanmalıdır. Prevalansın arttığı dönemlerde pozitif sonuçların enfeksiyon kanıtı olarak kullanılabilmesi, ancak negatif sonuçların enfeksiyon olasılığını dışlayamayacağı kabul edilmektedir. Ne zaman mevsimsel aktivite yüksekse, RIDT'ler gibi orta duyarlılıktaki testler önemli ölçüde yanlış negatif sonuçlara sahip olacaktır. CDC, influenza'nın klinik bulguları uyumlu ise negatif RIDT sonuçları nedeniyle influenza tedavisinin, ihmal edilmemesini önerir¹¹. Hızlı testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü ile çeşitli hasta gruplarında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Chartrand ve ark. nın yaptığı bir metaanalizde 26 hızlı influenza tanı kitinin test edildiği 159 çalışma değerlendirilmiş ve toplam duyarlılık %62,3, toplam özgüllük ise %98,2 hesaplanmıştır. Duyarlılığın çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek, influenza A'da B'ye göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir¹⁴. SOFIA İnfluenza A+B

FIA (Quidel, San Diego, CA) kiti ile yapılan bir çalışmada duyarlılık ve özgüllük sırasıyla influenza A için % 41.5 ve % 99.2, influenza B için % 37.5 ve % 99.5 olarak hesaplanmıştır¹⁷. Türkiyede yapılan bir çalışmada Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson) testinin influenza A/B RT-PCR testine göre duyarlılığı %62.5, özgüllüğü %96.2, influenza A (H1N1) pdm09 RT-PCR testine göre duyarlılığı %63.4, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur¹⁸. Berktaş ve ark. çalışmasında ise Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson) kitinin H1N1 için duyarlılığı %49, özgüllüğü ise %100 olarak bulunmuştur¹⁹. BD Veritor System Flu A+B testi, 1. Basamak sağlık hizmetinde kullanılmış ve influenza A ve B için toplam ortalama duyarlılık %80, özgüllük %94 saptanmış ve oldukça iyi performans göstermiştir²⁰. İnflü A&B Respi-Strip (Coris BioConcept, Belçika), SD-Bioline İnfluenza Antigen (SD-Standard Diagnostic, Kore), Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson), QuickVue İnfluenza A+B (Quidel, Almanya) kitlerinin değerlendirildiği bir çalışmada real-time RT-PCR ile etken saptanan 104 ornekten, Coris Bio Concept kiti ile 33'u (%31.7), SD-Standard Diagnostic kiti ile 35'i (%33.7), Becton Dickinson kiti ile 52'si (%50) ve Quidel kiti ile 50'si (%48) pozitif bulunmuştur²¹. 2017 yılında, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) influenza hızlı tanı testleri için minimum kriterler belirledi. Buna göre; hızlı tanı testlerinin, RT-PCR ile karşılaştırıl-

dığında, influenza A ve influenza B virüslerinin tespiti için %80 duyarlılığa, %95 özgüllüğe ulaşması gereklidir. Pozitif ve negatif prediktif değerler, test edilen hasta popülasyonundaki influenza prevalansına bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Grip mevsimi dışında hastalık prevalansı düşük olduğundan yanlış-pozitif sonuçların ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir, grip mevsiminde yani prevalansın yüksek olduğu dönemde ise yanlış-negatif sonuçların ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Hastanın klinik özelliklerini ve influenza prevalansını dikkate alınmalıdır bulunmuştur¹¹. Bizim çalışmamızda Humasis kiti ile İnfluenza A için duyarlılık %80,99 hesaplanmış ve CDC'nin kriterlerini karşılamış ancak İnfluenza B için %68,66 hesaplanarak kriterlerin altında kalmıştır. SD ve SD FIA kiti ile her iki virüs için de duyarlılık %70'in altında bulunmuştur. Özgüllük tüm testlerde %90'ın üzerinde hesaplanmıştır. Humasis A kiti İnfluenza A testinde diğer çalışmalarla kıyaslandığında oldukça yüksek duyarlılık göstermiştir. Directizen EZ Grip A ve B (Becton Dickinson, Sparks, ABD), Binax Now Influenza A / B antijen kiti (Binax, Portland, ABD), Genedia influenza Ag (Green Cross, Yongin, ROK), Humasis Grip A / B antijen testi (Humasis, Anyang, ROK) ve SD Bioline hızlı grip kiti (Standart Diagnostics, Yongin, ROK) sonuçlarının viral kültür ve ters transkripsiyon RT-PCR ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 253 hastadan alınan nazofarengeal swab analiz sonuçlarına göre beş hızlı test kitinin duyarlılığı, influenza A ve B'nin saptanması için sırasıyla %71.0 ile 82.1 ve %37.2 ile 47.7 arasında saptanmıştır. Directizen EZ Grip A ve B, Binax Now Influenza A / B antijen kiti, Genedia influenza Ag, Humasis İnfluenza A / B antijen testi ve SD Bioline hızlı influenza kitlerinin duyarlılıkları İnfluenza A için, sırasıyla %82,1, %71,0, 76.1 idi. Sırasıyla, %79,1 ve %82,1; İnfluenza B için ise sırasıyla %40.7, %37.2, %40.7, %41.8 ve %47.7 bulunmuş, özgüllük hepsinde %100 bulunmuştur. Humasis kitinin çalışmamızdaki sonuçları ile bu çalışmadaki sonuçları arasında influenza A için benzerlik görünmektedir, ancak kit influenza B için çalışmamızda daha iyi performans göstermiştir²². Hızlı influenza testleri ile ilgili 2012 yılında yapılan bir metaanalizde 1879 pozitif ve 3477 negatif örnekle yapılmış olan

toplam 17 çalışma incelenmiş, toplam ortalama duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %51 ve %98 hesaplanmıştır²³.

Humasis kitinin duyarlılığı diğer kitlere oranla daha yüksek saptanırken özgüllük tüm kitlerde %90'ın üzerinde belirlenmiştir. Hızlı testlerle pozitif sonuçların saptanması tanı koydurucu olmasına karşın, negatif sonuçlar hastalığı ekarte ettirmeyeceğinden RT-PCR ile doğrulanması gereklidir. Bu çalışma ile hızlı antijen testlerinin, influenza virüs aktivitesinin yoğun olduğu influenza sezonu dönemi veya salgın durumlarında influenza virüs enfeksiyonu tanısında tarama testi veya destekleyici test olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Duyarlılığı yüksek hızlı tanı kitleri ile influenza'nın hızlı tanısının, antiviral ilaçların zamanında kullanımına olanak sağlayacağı; bu sayede hastalığın morbidite ve mortalitesinin azalmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Ayrıca bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı düşünülen hastada hızlı test ile influenza virüs pozitifliği elde edilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44518/1/9789241548090_eng.pdf adresinden 01.10.2020 tarihinde erişildi.
2. Yıldırım D, Özdoğru Sağdıç D, Şeflek B, et al. Detection of influenza virus infections by molecular and immunofluorescence methods. [Article in Turkish] Mikrobiyol Bul. 2017; 51(4): 370-7.
3. Ozdemir M, Yavru S, Baysal B. Comparison of the detection of influenza A and B viruses by different methods. J Int Med Res 2012; 40(6): 2401-8.
4. Zhang G, Hu Y, Wang H, et al. High incidence of multiple viral infections identified in upper respiratory tract infected children under three years of age in Shanghai, China. PLoS One 2012; 7(9): e44568.
5. Matsuzaki Y. Detection of influenza virus (RT-PCR assay and others). [Article in Japanese] Nihon Rinsho. 2003; 61(11): 1909-13.
6. Reina J, Plasencia V, Leyes M, et al. Comparison study of a real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay with an enzyme immunoassay and shell vial culture for influenza A and B virus detection in adult patients. [Article in Spanish] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(2):95-8.
7. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. Crit Rev Clin Lab Sci. 2011; 48: 217-49.
8. Zambon M, Hays J, Webster A, et al. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. Arch Intern Med. 2001; 161: 2116-22.
9. Dunn J, Obuekwe J, Baun T, et al. Promptdetection-of-influenza-A-and-B-viruses-using-the-BD-Veritor-System-Flu-A-B-Quidel-Sofia-Influenza-A-B-FIA-and-Alere-Binax-NOW® Influenza A&B compared to real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Diagn Microbiol Infect Dis. 2014; 79(1): 10-3.
10. Allen AJ, O'Leary RA, Davis S, et al. Cost implications for the NHS of using the Alere™ i Influenza A & B near patient test with nasal swabs. Diagn Progn Res. 2018; 1;2: 15.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Rapid diagnostic testing for influenza: information for clinical laboratory directors. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>.adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
12. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44518/1/9789241548090_eng.pdfadresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
13. World Health Organisation (WHO). CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A(H1N1).www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_Swine-H1Assay-2009_20090430.pdf?ua=1.adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
14. Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 156(7): 500-11.
15. World Health Organization. Use of influenza rapid diagnostic tests, 2010. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44304/9789241599283_eng.pdf?sequence=1 adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
16. Nam MH, Jang JW, Lee JH, et al. Clinical performance evaluation of the BD Veritor System Flu A+B assay. J Virol Methods. 2014; 204: 86-90.
17. Selove W, Rao LV. Performance of rapid SOFIA Influenza A+B test compared to Luminex x-TAG respiratory viral panel assay in the diagnosis of influenza A, B, and subtype H3. J Investig Med 2016; 64: 905-7.
18. Nalça Erdin B, Özbek AÖ, Duman M, et al. İnfuenza A (H1N1) pdm09 Tanısında Hızlı Antijen Testi ile RT-PCR Testinin Karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2015; 45(4): 160-164.
19. Berkaş M, Çıkman A, Yaman G, et al. Pandemi İnfuenza A (H1N1) Tanısında DirectigenTM EZ Flu A+B Hızlı Antijen Tanı Testinin Değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2011; 31(3): 548-52.
20. Mese S, Akan H, Badur S, et al. Analytical performance of the BD veritor™ system for rapid detection of influenza virus A and B in a primary healthcare setting. BMC Infect Dis. 2016; 16: 481.
21. Kanturvardar M, Akçay-Ciblak M, Asar S, et al. Pandemi A/H1N1 İnfeksiyonlarının Tanısında Hızlı Test "Sorumu" Klimik Derg. 2009; 22(3): 79-81.
22. Cho CH, Woo MK, Kim JY, et al. Evaluation of five rapid diagnostic kits for influenza A/B virus. J Virol Methods. 2013; 187(1): 51-6.
23. Chu H, Lofgren ET, Halloran ME, et al. Performance of rapid influenza H1N1 diagnostic tests: a meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2012; 6: 80-86.



Yoğun Bakım Hastalarında Gelişen Sağlık Hizmeti İle İlişkili *Acinetobacter Baumannii* Bakteriyemilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Healthcare-Associated *Acinetobacter Baumannii* Bacteremia in Intensive Care Patients

Emel Yıldız¹, Murat Emre Tokur¹, Canan Balcı¹,
 Özlem Arık², Sevil Alkan Çeviker³

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD,

² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Biyoistatistik

³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ORCID ID: Emel Yıldız, <https://orcid.org/0000-0003-4493-2099>, Murat Emre Tokur, <https://orcid.org/0000-0002-3957-4971>

Özlem Arık, <https://orcid.org/0000-0002-9427-3733>, Sevil Alkan Çeviker, <https://orcid.org/0000-0003-1944-2477>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi Sevil Alkan Çeviker, e-posta / e-mail: s-ewil@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 21-10-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 14-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Yıldız E., Tokur M.E., Arık Ö., Alkan Çeviker S. Yoğun Bakım Hastalarında Gelişen Sağlık Hizmeti İle İlişkili *Acinetobacter Baumannii* Bakteriyemilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):283-291

Özet

Amaç	Çalışmada yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda gelişen sağlık hizmeti ile ilişkili (SHI) <i>Acinetobacter baumannii</i> bakteriyemilerinin klinik özelliklerinin irdelenmesi ve bu enfeksiyon gelişen hastalarda sağkalımı etkileyen risk faktörlerinin saptanması amaçlandı.
Yöntem	Yoğun bakım ünitelerinde yatan ve <i>A. baumannii</i> 'ye bağlı SHI bakteriyemi tanısı konulan, erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. En az bir set kan kültürlerinde <i>A. baumannii</i> üremesi saptanan ve ilgili hekim/enfeksiyon hekimi tarafından SHI bakteriyemi tanısı konulan hastalara ait veriler retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, antibiyotik kullanım öyküleri, yatış tanısı, alta yatan hastalıklar, uygulanan invazif girişimler gibi risk faktörleri, Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score) SAPS II değerleri ve hastaların mortalite durumları değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmaya 36 vaka dahil edildi. Vakaların ortalama yaşı (67,3611 (±18) min:20, max:98) ve %55,5 (n:20) erkek idi. En sık ek hastalık hipertansiyon (%22) ve en sık yoğun bakıma yatış tanısı travma (%30) idi. Hastaların yoğun bakıma yatış ortalama SAPS II skoru 54,05+/-16,21 (min:20/max 79) idi. Hastaların demografik özellikleri, uygulanan invazif işlemler ve antibiyotik tedavileri, mortalite açısından karşılaştırıldığında; yaş, SAPS II puanı mortalite gelişen grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.
Sonuç	Hastanede uzun süreli kalış, steroid ve antibiyotik maruziyeti varlığı, sınırlı terapötik seçenekleri olan <i>A. baumannii</i> bakteriyemili hastalarda artmış mortalite riskine neden olabilir. Gereksiz antibiyotik tedavisinden kaçınmak ve sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri gibi kontrol edilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, <i>A. baumannii</i> kaynaklı bakteriyemileri ve buna bağlı ölümleri azaltabilir.
Anahtar kelimeler	Yoğun bakım, <i>Acinetobacter baumannii</i> , sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyemi.

Abstract

Aim	In this study, it was aimed to examine the clinical features of <i>Acinetobacter baumannii</i> bacteremias associated with health care (SHI) developing in patients in the intensive care unit and to determine the risk factors affecting survival in patients with this infection.
Methods	Adult patients hospitalized in intensive care units (ICU) and diagnosed with SHI bacteremia due to <i>A. baumannii</i> were included in the study. The data of patients with <i>A. baumannii</i> growth in at least one set of blood cultures and diagnosed with SHI bacteremia by the relevant physician / infectious physician were retrieved retrospectively from the patient files and the hospital automation system. Risk factors such as age, gender, history of antibiotic use, hospitalization diagnosis, underlying diseases, invasive procedures applied, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II values and mortality status of the patients were evaluated.
Results	36 cases were included in the study. The mean age of the cases was (67.3611 (± 18) min: 20, max: 98) and 55.5% (n: 20) male. The most common comorbidities were hypertension (22%) and the most common diagnosis of intensive care admission was trauma (30%). The mean SAPS II score of the patients who were hospitalized in intensive care was 54.05 +/- 16.21 (min: 20 / max 79). When demographic characteristics of patients, invasive procedures and antibiotic treatments were compared in terms of mortality; age, SAPS II score were found to be significantly higher in the mortality group.
Conclusion	Prolonged hospital stay, presence of steroid and antibiotic exposure may lead to an increased risk of mortality in <i>A. baumannii</i> bacteremia patients with limited therapeutic options. Avoiding unnecessary antibiotic therapy and eliminating controllable risk factors, such as strict infection control measures, can reduce bacteremia and related deaths caused by <i>A. baumannii</i> .
Key words	Intensive care, <i>Acinetobacter baumannii</i> , healthcare associated bacteremia.

GİRİŞ

Acinetobacter cinsi bakteriler, zorunlu aerop, gram negatif kokobasil, oksidaz negatif, hareketsiz, genellikle nitrat-negatif ve non-fermentatif basillerden oluşmaktadır. *Acinetobacter* türleri, doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunmaktadır. Nemli ve kuru ortamda yaşayabilmekte, gıdalarda, sağlıklı insan cildinde ve sağlık çalışanlarının ellerinde uzun süre canlılığını devam ettirebilmektedirler¹.

Acinetobacter türleri genel olarak virülansı düşük patojenlerdir, sağlıklı bireylerde enfeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Özellikle, yaşlı ve immünitesi düşük bireylerde sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlara neden olmaktadır. Malignite, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşı enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir. Son yıllarda *Acinetobacter* türleri antibiyotiklere direnç kazanmaları ve salgınlara yol açabilmeleri nedenleriyle, başta yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere, hastane enfeksiyonlarına neden olan başlıca etkenlerden birisi haline gelmişlerdir².

Acinetobacter türleri arasında en sık enfeksiyon etkeni olarak saptanan *Acinetobacter baumannii* olup, neden olduğu enfeksiyonlar arasında, ventilatör ilişkili pnömoni, bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit ve yara enfeksiyonları sayılabilir. *A. baumannii*, klinik seyri geçici bir bakteriyemiden septik şoka kadar değişebilen klinik seyirde enfeksiyonlara neden olabilir³.

Acinetobacter bakteriyemisi ile ilişkili kaba mortalite oranları %6,5 ile %57 arasında olarak bildirilmektedir⁴. *A. baumannii* bakteriyemileri; global düzeyde hastane enfeksiyonlarında sık karşılaşılan etkenlerden olması ve yüksek mortalite hızı nedenleri ile önemini korumaktadır.

Çalışmada yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda gelişen sağlık hizmeti ile ilişkili (SHİ) *A. baumannii* bakteriyemilerinin klinik özelliklerinin irdelenmesi ve bu enfeksiyon gelişen hastalarda sağkalımı etkileyen risk faktörlerinin saptanması amaçlandı.

YÖNTEM

Ocak 2014-Ocak 2019 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan ve *A. baumannii*'ye bağlı SHİ bakteriyemi tanısı konulan, erişkin hastalar (≥ 18 yaş) çalışmaya dahil edildi. YBÜ'nde yatan hastalara ait kan kültürleri incelendi. Kan kültürlerinde *A. baumannii* üremesi saptanan ve ilgili hekim/enfeksiyon hekimi tarafından SHİ bakteriyemi tanısı konulan hastalara ait verilere retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Demografik olarak yaş, cinsiyet, antibiyotik kullanım öyküleri, hastaneye yatış tanısı, altta yatan hastalıklar (diyabetes mellitus (DM), immünsüpresyon, malignite, travma, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık (SVH) vs..), transfüzyon, uygulanan invazif girişimler (foley sonda, santral venöz kateter, transfüzyon, mekanik ventilasyon vs..) gibi risk faktörleri, Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II değerleri ile C-Reaktif Protein (CRP) ve hastaların mortalite durumları değerlendirildi. Kan kültürlerinin sonuçları değerlendirilerek, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre SHİ bakteriyemi tanısı konulan vakalar çalışmaya dahil edildi. SHİ *A. baumannii* bakteriyemisi, kan kültürü sadece *A. baumannii* için pozitif olan ve hastaneye yatıştan en az 48 saat sonra klinik bulgu veya enfeksiyon semptomları olan hastalar olarak tanımlandı. Çalışmamızda, SHİ *A. baumannii* bakteriyemisi, bu mikroorganizmanın en az bir kan kültüründen izolasyonu olarak tanımlandı. Vasküler kateterle ilişkili bakteriyemi ise; santral venöz kateteri olan ve başka bir enfeksiyon kaynağı olmayan hastada gelişen, pozitif periferik kan kültürünün olması olarak tanımlandı. Her bir hasta için sadece bir bakteriyemi epizodu çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmeler için IBM SPSS Statistics for Windows Version 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama ve yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak %95 güven aralığında ve $p < 0.05$

olan değerler anlamlı kabul edildi. Tanımlayıcı İstatistikler, çapraz tablolar, frekans tabloları, Mann-Whitney U Testi, Ki-kare Testleri, Olağanlık İlişki Katsayısı, Eta İlişki Katsayısı, Phi İlişki Katsayısı kullanılarak değerlendirildi.

Etik Kurul

Çalışmanın yapılabilmesi için Kütahya İl Sağlık Müdürlüğü ve Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu ve 01.10.2019 tarihli ve /2019/10 karara istinaden onay alındı.

BULGULAR

Dahil edilme kriterlerini karşılayan ve verilerine ulaşılabilen SHİ A. baumannii bakteriyemisi olan 36 vaka çalışmaya dahil edildi. 2014 yılında 11, 2015 yılında 4, 2016 yılında 6, 2017 yılında 6, 2018 yılında 7, 2019 yılında 2 (ilk ay) vaka saptandı. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı (67,3611 (±18) min:20, max:98) idi. Bunların %55,5 (n:20) erkek, % 44,4 (n:16) kadın cinsiyette idi. Hastaların 35 (%97)'inde yoğun bakım yatışları sırasında ek hastalık vardı. En sık altta yatan hastalık hipertansiyon (HT) (%22) olup, en sık hastaların en sık yoğun bakıma yatış tanısı travma (%30) idi (Tablo 1).

Hastaların 19 (%52)'unda bakteriyemi saptanmadan önce eritrosit, trombosit veya taze donmuş plazma ürünlerinden en az bir kez uygulandığı saptandı (Tablo 1).

Hastaların yoğun bakıma yatış SAPS II skoru ortalama 54,05+/-16,21 (min:20/max 79) olarak tespit edildi. Hastaların bakteriyemi tespit edildiği sırada bakılan CPR değerleri ortalama 188,38+/-99,45 (min:23,max:458) olarak tespit edildi.

Acinetobacter bakteriyemisi gelişen hastaların 19 (%52)'u exitus olurken, 17 (%48)'si yoğun bakımdan çıkartılmıştır. Cinsiyet ile sağ kalım arasında yaklaşık olarak %30' luk bir ilişki saptandı. İstatistiksel açıdan %5 hata payı ile anlamsız iken; %10 hata payı ile anlamlı olarak saptandı (Tablo

1).

Mortalite gelişen ile mortalite gelişmeyen gruplar arasında ortalama YBÜ' de kalış süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptandı (p>0.05, p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik özellikler, CRP, SAPS II skorlama puanı, mortalite durumları

	n	%
Yaş*	67,36 ± 18.37	
Cinsiyet (%)		
Kadın	16	44.4
Erkek	20	55.6
Ek hastalıklar**		
Diabetes mellitus	6	16
Kronik böbrek yetmezliği (KBY)	2	5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	6	16
Hipertansiyon	8	22
Malignite	1	2
Konjestif kalp yetmezliği	3	8
Serebrovasküler hastalık	3	8
Hipotiroidi	2	5
Koroner arter hastalığı	4	11
Parkinson	2	5
Alzheimer	2	5
Karaciğer yetmezliği	1	2
Yatış tanıları**		
Kardiyopulmoner arrest	7	19
Travma	11	30
Sepsis	5	13
Akut Solunum yetmezliği	7	19
Serebrovasküler hastalık	4	11
Konjestif kalp yetmezliği	2	5
Transfüzyon durumu**	19	52
Yatış SAPS II skoru*	54,05±16,21	
CRP*	188,38±99,45	
Yoğun bakım yatış gün sayısı*	66,52±49,35	
Mortalite**	19	52,77

*(Ortanca±SD)

** n(%)

Tüm hastaların invaziv mekanik ventilatör desteği, santal venöz kateteri ve idrar sondası vardı. Hastaların 21

(%58)'inin nazogastrik sondası, 4 (%11)'ünün invaziv intararteriyel kateterizasyonu vardı (Tablo 2).

	n	%
İnvaziv mekanik ventilasyon	36	100
Üriner kateterizasyon	36	100
Nazogastrik sonda	21	58
Santral venöz kateterizasyon	36	100
İnvaziv arteriyel kateterizasyon	4	11
*Veriler n(%) olarak verilmiştir.		

Acinetobacter bakteriyemisi gelişimi öncesi kullanılan antimikrobiyal ajanlara bakıldığında en sık meropenem olduğu saptandı (Tablo 3).

	n	%
Moksifloksasin	5	13
Levofloksasin	1	2
Siprofloksasin	0	0
Meropenem	16	44
İmipenem	1	2
Sefuroksim	1	2
Seftazidim	2	5
Flukonazol	3	8
Kaspofungin	1	2
Piperasilin tazobaktam	8	22
Klindamisin	1	2
Ertapenem	1	2
Tigesiklin	3	8
Linezolid	3	8
Teikoplanin	5	13
Vankomisin	2	5
Kolistin	1	2
Gentamisin	1	2
*Veriler n(%) olarak verilmiştir.		

Hastaların demografik özellikleri, uygulanan invaziv işlemler ve almakta olduğu antibiyoterapiler mortalite açısından karşılaştırıldı ve Tablo 4'de sunulduğu gibi yaş, hastanede kalış süresi, SAPS II skorlama puanı mortalite

gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Mortalite gelişen ile mortalite gelişmeyen gruplar arasında yaş ortalama açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.05$). Sağkalım ile yaş arasında %90'lık yüksek bir ilişki olduğu ve exitus grubunda yer alan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 4).

Mortalite gelişen ile mortalite gelişmeyen gruplar arasında ortalama hastanede kalış süreleri, SAP II skoru, SAPS II yüzde değeri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu ve ($p<0.045$, $p<0.05$, $p<0.05$) mortalite gelişenlerin ortalama hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu saptandı (Tablo 4).

	Mortalite gelişen (n=19) (ortanca değer \pm SD)	Mortalite gelişmeyen (n=17) (ortanca değer \pm SD)	P değeri
Yaş	71.73 \pm 17.27	62.47 \pm 18.83	0,047*
Hastanede kalış süresi (gün)	37,26 \pm 16,41	99,23 \pm 53,58	<0,001
SAPS II skoru	66,10 \pm 6,41	40,58 \pm 12,79	<0,001
SAPS II yüzde	0,75 \pm 0,09	0,31 \pm 0,21	<0,001
*:0,05 hata payında anlamlı p-değeri., SAPS: Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score)			

TARTIŞMA

Acinetobacter baumannii dünya genelinde ve ülkemizde birçok merkezde önemli bir nozokomiyal patojen haline gelmiştir. *Acinetobacter* bakteriyemilerinin görülme sıklığının artmasının yanısıra, bu patojenin pnömoni, menenjit, bakteriyemi gibi ağır infeksiyonlara neden olması, antibiyotiklere karşı çoğul direnç gösterip tedavide güçlüklerle yol açması sonucu artmış mortalite oranları nedeniyle önemi artmaktadır⁵⁻⁸.

İleri yaş, yaygın antibiyotik kullanımı, santral venöz kateterizasyon ve nazogastrik tüpün varlığı, genellikle tüm YBÜ hastalarında yaygın görülen *A. baumannii* de dahil olmak üzere nozokomial enfeksiyonların gelişmesi için risk faktörleridir⁵⁻⁸. Literatürde *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarında bazı çalışmalarda 50 yaş bazı çalışmalarda 65 yaş üzerinde olmanın mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir⁷⁻⁹.

Yang ve ark.¹⁰ yaptıkları bir çalışmada hastane kökenli *A. baumannii* bakteriyemisi olan toplam 118 hastayı değerlendirmişler ve hastalığın şiddetini, MODS (multiple organ dysfunction syndrome) varlığı ve yüksek APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) skoru, mekanik ventilasyon kullanımı ile ilişkili olarak bulmuşlardır. Özellikle mekanik ventilasyonun mortalitede rolü vurgulanmış bu da solunum fonksiyon bozukluğunun kötü sonuca neden olabileceğini düşündürmüştür. Bizim hasta grubumuzun da hepsinin mekanik ventilasyon kullanımı mevcuttu ancak kontrol grubumuz olmadığı için değerlendirme yapılamadı.

Blot ve ark.¹¹ tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada SHİ *A. baumannii* bakteriyemisinin yoğun bakımdaki hastalarda mortalite oranını artırıp artırmadığını araştırılmış ve prognozun alta yatan hastalığın şiddeti ve akut hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. YBÜ hastalarında *A. baumannii* bakteriyemisinin yüksek mortalite (% 42.2) ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Chusri ve ark.¹² yaptıkları bir çalışmada toplum ve hastane kaynaklı *A. baumannii* bakteriyemilerinin çoklu ilaç direnci nedeniyle en sorunlu patojenlerden biri olarak bildirmiştir. Leão ve ark.¹³ yaptığı bir çalışmada hematolojik maligniteleri olan hastalarda *A. baumannii* bakteriyemisine bağlı mortalite oranını % 63,5 olarak bildirmiştir. Literatürde de benzer şekilde, %30 ile % 80 aralığında mortalite oranı olduğu ve bu oranın hastanın komorbiditesine göre değiştiği bildirilmiştir¹⁴. Güneş ve ark.¹⁵ tarafından

yapılan bir çalışmada gram negatif bakteriyemili hastalarda malignensi, konjestif kalp yetmezliği ve diabetes mellitus (DM) varlığı mortalite ile ilişkili anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada YBÜ'sinde *A. baumannii* mortalitesi %47,1 bulunmuştur. Kwon ve ark.¹⁶ çalışmasında çok ilaca dirençli *A. baumannii* bakteriyemisi olan hastalarda sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirilmiş ve *A. baumannii* hastane salgınlarının görülme sıklığı artmakta olduğunu ve buna bağlı ölüm oranı % 22 ile % 59 arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda mortalite %52,77 bulundu.

Amerika'da YBÜ enfeksiyonlarında en sık saptanan etkenler sırasıyla; *P.aeruginosa*, *Enterobacter* ve *Klebsiella* türleri olarak bulunmuş¹⁷. Brezilya'da ise *Acinetobacter* türleri en sık saptanan etken olarak bulunmuştur¹⁸. Güneş ve ark.¹⁵ da *A.baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K.pneumoniae*'yi en sık etken olarak bildirmiştir.

Son yıllarda dünyanın farklı bölgelerinde *A. baumannii* bakteriyemisinde mortalite için risk faktörleri bildirilmiştir. Yaşlılık, nötropeni, malignite, bakteriyemi öncesi, cerrahi, transplantasyon sonrası olmak, Pitt bakteriyemi skoru veya Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II skoru ile tanımlanan hastalığın şiddeti, yoğun bakımda kalış, düşük albümin düzeyi, solunum yolu enfeksiyonuna sekonder bakteriyemi varlığı ve uygunsuz antimikrobiyal tedavi sayılmaktadır¹⁹. Alta yatan hematolojik hastalığı olan hastalarda *A. baumannii* enfeksiyonları için bilinen risk faktörlerinden birinin geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı olduğu bildirilmektedir²⁰. Bizim çalışmamızda ise bakteriyemi öncesinde meropenem en sık kullanılan antibiyotik olarak saptandı.

Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrol programını iyileştirmek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Tüm YBÜ enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından günlük olarak ziyaret edilmesi, YBÜ'ne enfeksiyon kontrol önlemleri hakkında hatırlatıcı posterlerin asılması ve Gram-negatif/Gram-pozitif bakterilerle enfekte olan hastaların yatak

kenarlarına hatırlatıcı kartlar yerleştirilmesi, alkol bazlı el dezenfektanlarının hasta yatak kenarlarına konarak tüm sağlık personeli için rutin bir enfeksiyon kontrol eğitim programı yapılması ve YBÜ' de yeterli sayıda personel olmasına dikkat edilmesi önerilmektedir²¹. Bizim çalışmamızda 2014 yılında 11, 2015 yılında 4, 2016 yılında 6, 2017 yılında 6, 2018 yılında 7, 2019 yılında 2 (ilk ay) vakaya rastlanmıştır. Çalışmamızda, önceki yıllara göre; yıllar içerisinde *Acinetobacter* bakteriyemisi gelişen hasta sayılarında azalma olduğu saptandı. Bunun nedeni olarak etkili enfeksiyon kontrol programları, sağlık personelinin eğitilmesi ve antibiyotik kullanımının enfeksiyon hekimlerinin kontrolünde olmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporları'na bakıldığında etkene özgü bakteriyemi etkenlerine ait veriye ulaşılamadığı için diğer hastanelerin verileri ile kıyaslama yapılamadı.

2010-2015 yılları arasında Beyrut'taki üçüncü basamak bir hastanede yapılan bir çalışmada *A. baumannii* bakteriyemisi tespit edilmiş olan 85 hastanın risk faktörleri ve klinik sonuçları incelenmiş yüksek doz steroid maruziyeti, DM varlığı, mekanik ventilasyon ihtiyaç durumu, kolistin ve tigesiklin kullanımı, septik şokun varlığına ve yoğun bakım ünitesinde kalmanın kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Kaba ölüm oranı% 63,5 olarak bildirilmiştir²². Guo ve ark.²³ da *A. baumannii* bakteriyemili hastalarda immünosupresyonun daha kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Başka bir çalışmada, hastanede uzun süreli kalış, steroid ve antibiyotik maruziyetinin *A.baumannii* bakteriyemisine bağlı mortaliteyi etkilediğini belirtmişlerdir. *A. baumannii* enfeksiyonunu tedavi etmektense, bakteriyemi gelişmesi için önlem alınmasının önemi vurgulanmıştır³.

Acinetobacter türlerinin hastane ortamında uzun süre canlılığını koruması, hasta-personel, çevre ve kullanılan aletlerde kolonize olmaları, nozokomiyal enfeksiyonlara

yol açmalarına neden olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal yayılım ventilatör ekipmanları, eldivenler, kolonize personel, kontamine total parenteral beslenme ve bilgisayar klavyeleri ile olur. YBÜ'lerde izlenen kritik hastalar daha sık ve daha uzun süre invaziv işlemlere ihtiyaç duyduğundan ve sıklıkla antimikrobiyal tedavi almakta olduğundan, *A.baumannii* bakteriyemisi epizotları bu grup hastalarda daha sık görülmektedir. Yetişkinlerde 10 yıllık dönem içinde görülen *Acinetobacter* bakteriyemisi ile ilgili bir çalışmada, bakteriyemi gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri 65 yaş üzerinde olmak, septik şok gelişimi ve koagülopati olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada en sık kaynak alt solunum yolu olup, enfeksiyonların %46'sından sorumlu olduğu düşünülmüş, hastaların yarısında septik şok, respiratuvar distres sendromu veya multiorgan yetmezliği gelişmiştir. Kaba mortalite hızı %54 gibi yüksek oranda bulunmuştur⁴.

Baran ve ark.⁴; *Acinetobacter* bakteriyemilerinde, ilk 14 günde ölen hastalardaki mortalite risk faktörü incelemelerinde; tek değişkenli analizinde; 65 yaşın üzerinde olma, APACHE II skoru yüksekliği, ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olmaması, bilincin kapalı olması, hipotansiyon varlığı, lökopeninin olması, septik şok varlığı, üre yüksekliği, mekanik ventilasyon desteği, total parenteral nütrisyon desteği, arteriyel kateterizasyon, izole edilen suşun siprofloksasin ve imipeneme dirençli olması risk faktörü olarak saptanmıştır. Ballouz ve ark.²⁴ ise, tek değişkenli analizde, yüksek doz steroid, kolistin ve tigesiklin kullanımı, DM, mekanik ventilasyon, septik şok varlığına ve kritik bakım ünitesinde kalışa maruz kalmanın kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli analizde yüksek doz steroid kullanımı ve septik şok varlığı anlamlı olarak saptanmıştır.

Acinetobacter baumannii bakteriyemisi olan hastalarda, mortalite, serviste yatan hastalarda %5 ve yoğun bakım ünitelerinde %54 oranlarına ulaşmaktadır. *A. baumannii* suşlarında karbapenemler dahil birçok antibiyotik grubuna gittikçe artan direnç nedeniyle başlanan ampirik tedavi

çoğu zaman uygun olmamaktadır. Ulu-Kılıç ve ark.⁸ çalışmasında ise; hastalara uygulanan mekanik ventilasyon desteği, trakeostomi, santral venöz kateter, arteriyel kateter, üriner sonda, nazogastrik sonda ve göğüs tüpü yerleştirilmesi gibi invaziv girişimler mortalite için risk faktörü olarak anlamlı bulunmadı olarak bildirilmiştir.

Falagas ve ark. 25 altı farklı eşleştirmeli vaka-kontrol çalışmasının ele alındığı derlemesinde *A. baumannii* enfeksiyonlarının mortalitesinin hastanede servislerde yatan olgularda %7,8-23, yoğun bakım ünitesinde yatanlarda ise %10-%43 arasında değiştiğini bildirmiştir. *A. baumannii* bakteriyemisinin, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresinin uzamasına yol açmakta, tanı amaçlı girişimler ve tedavi maliyetine bağlı olarak ciddi bir ekonomik yük oluşturduğu bildirilmiştir.

Acinetobacter baumannii çok hızla direnç geliştirebilen bir bakteridir. İmipenem *Acinetobacter* türlerine en etkili antibiyotik olmasına rağmen dirençli suşların giderek arttığı bilinmektedir. Çoğul antibiyotik direnci olan *A. baumannii* bakteriyemileri daha yüksek mortalite hızı, daha uzun süre hastanede kalış ve daha fazla hastane maliyeti olarak karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyon düşünülen hastalara hemen her zaman ampirik tedavi başlanmasına rağmen bunların çoğunluğu uygun tedavi değildir⁸.

Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte olan hastalarda mortalite tahminleri sistematik bir gözden geçirme, özellikle kritik hastalar arasında ventilatörle ilişkili pnömoni dahil olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonlara, ağırlıklı olarak kan dolaşımı ve solunum enfeksiyonlarına neden olan önemli bir fırsatçı patojendir. Yoğun bakım ünitesinde veya hastaneye başvuruda APACHE II skorunun, sağkalım grupta mortalite gelişen gruba göre daha düşük seyretmiştir²⁶.

Karbapenem dirençli *A. baumannii*, kolonizasyondan septik şoka kadar birçok klinik semptomlara yol açabilir²⁷. Joung ve ark.²⁸ APACHE II skorunun *Acinetobacter*

pnömonisinde prognoz tahmini için yararlı olduğunu göstermiştir. Inchai ve ark.²⁹ *A. baumannii* enfeksiyonlarında 30 günlük sürede mortalite gelişiminde; çok değişkenli analiz sonucunda, septik şok varlığında, SAPS II skorunun ve SOFA skorunun yüksek olması ve uygun olmayan antibiyotik tedavisi ile ilişkili anlamlı bağımsız faktörleri olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız bakteriyemi sırasındaki septik şokun mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ayrıca; çalışmamızda mortalite gelişen ile mortalite gelişmeyen gruplar arasında ortalama hastanede kalış süreleri, SAP II skoru, SAPS II yüzde değeri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu benzer şekilde saptandı.

Acinetobacter baumannii, antimikrobiallere karşı direnç geliştirme, gelişmiş çevresel direnç ve eğilime sahip belirgin bir nozokomiyal patojen olarak ortaya çıkan, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve uzun süreli hastanede kalış süresine ve yüksek hastane maliyetlerine sebep olmaktadır. *Acinetobacter* cinsi bakterilerin, özellikle kritik hastalığı olan hastalarda, klinik seyri iyi huylu bir geçici bakteriyemiden fulminan septik şoka kadar değişebilen kan akımı enfeksiyonlarına neden olma kabiliyeti özellikle önemlidir. Bununla birlikte, atfedilebilir mortalite ile alta yatan hastalıklara ve hastaların komorbid koşullarına atfedilebilir olanı ayırt etmek zordur^{23,30}. Çalışmamızda da atfedilebilir mortalite % 70,3 idi, bu da bakteriyeminin sonuç üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Sağlık hizmeti verilen ortamlarda kolonize olduktan sonra eradikasyonu zor olan *Acinetobacter* türleri ile olan enfeksiyonlarla mücadelenin bir diğer sorunu da karbapenem direncidir. Karbapenem direnci Dünya Sağlık Örgütü Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı 2020 Yıllık Raporu (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual Report (CAESAR) 2020) *Acinetobacter* spp. Avrupa Bölgesi içinde büyük ölçüde değişiklik gösterdiğini, bu oranın; Belçika, Danimarka, Finlandiya, Malta, Hollanda ve Norveç'te %1'in altında iken, Güney ve Doğu Avrupadaki birçok

ülkede >% 50'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir.³¹ Bizim çalışmamızda da meropenem direnci %44 ve imipenem direnci %20 olarak saptandı. Bu nedenle ülkemiz için de halen gündemini koruyan bir enfeksiyon etkeni olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, hastalarda mortaliteye işaret eden risk faktörlerinin bilinmesi ve bu hastaların yakın izlenerek bakteriyemisinin erken belirlenmesi hastanın prognozu açısından önem taşımaktadır. Hastanede uzun süreli kalış ve antibiyotik maruziyeti varlığı, sınırlı terapötik seçenekleri olan *A. baumannii* bakteriyemili hastalarda artmış mortalite riskine neden olabilir. Gereksiz antibiyotik tedavisinden kaçınmak ve sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri gibi kontrol edilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, *A. baumannii* kaynaklı bakteriyemileri ve buna bağlı ölümleri azaltabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif ve tek kurumu kapsayan bir çalışma olması nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur.

Hasta Onamı

Bu çalışma, tıbbi kayıtlarının retrospektif değerlendirilmesi ile elde edildi. Hastane yatışı sırasında alınan bilgilendirilmiş onam formu dışında onam formu alınmadı.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Protic D, Pejovic A, Andjelkovic D, et al. Nosocomial Infections Caused by *Acinetobacter baumannii*: Are We Losing the Battle? *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):236-242. doi:10.1089/sur.2015.128
2. Uçar M, Kutlu M, Kaleli İ. *Acinetobacter* Türlerine Bağlı Kan Doluşımı İnfeksiyonlarında Risk Faktörleri: İleriye Dönük Bir Olgu-Kontrol Çalışması. *Klinik Derg*. 2015; 28: 103-107. doi: 10.5152/kd.2015.21
3. Ballouz T, Aridi J, Afif C, et al. Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:156. doi: 10.3389/fcimb.2017.00156
4. Baran G, Erbay A, Bodur H, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):16-21. doi: 10.1016/j.ijid.2007.03.005
5. Dizbay M, Tunçcan OG, Sezer BE, et al. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(10):741-746. doi:10.3109/00365548.2010.489568
6. Turkoğlu M, Mirza E, Tunçcan ÖG, et al. *Acinetobacter baumannii* infection in patients with hematologic malignancies in intensive care unit: risk factors and impact on mortality. *J Crit Care*. 2011; 26(5):460-467. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.04.007.
7. Ozdemir K, Turgut H, Dikmen A, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan yaşlı hastalarda *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonunun sonuçları. *Pamukkale Tıp Derg*. 2015;2:100-104.
8. Ulu-Kılıç A, Ergonul O, Kocagül-Celikbaş A, ve ark. *Acinetobacter baumannii* bakteriyemilerinde mortalite için risk faktörleri. *Klinik Derg*. 2011;24(3):162-166.
9. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):293-298.
10. Yang S, Sun J, Wu X, et al. Determinants of Mortality in Patients with Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Bacteremia in Southwest China: A Five-Year Case-Control Study. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2018;3150965. doi: 10.1155/2018/3150965.
11. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):471-475. doi:10.1007/s00134-003-1648-8
12. Chusri S, Chongsuvivatwong V, Silpapojakul K, et al. Clinical characteristics and outcomes of community and hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(5). 796-806. doi.org/10.1016/j.jmii.2019.03.004
13. Leao AC, Menezes PR, Oliveira MS, et al. *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infect Dis*. 2016;16:386. https://doi.org/ 10.1186/s12879-016-1695-8
14. Gu Z, Han Y, Meng T, Zhao S, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes for Patients With *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2943. doi: 10.1097/MD.0000000000002943. PMID: 26945403; PMCID: PMC4782887.
15. Güneş F, Ak Ö, Haciseyitoğlu D, ve ark. Gram Negatif Bakteriyemi Etkenleri ve Hastalarda Mortalite İlişkili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2016;8(3): 150-162.
16. Kwon KT, Oh WS, Song JH, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):525-530. doi:10.1093/jac/dkl499
17. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-317. doi:10.1086/421946
18. Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):1866-1871. doi:10.1128/JCM.00376-11
19. Zhou H, Yao Y, Zhu B, et al. Risk factors for acquisition and mortality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A retrospective study from a Chinese hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14937. doi.org/10.1097/MD.00000000000014937
20. Shargian-Alon L, Gafer-Gvili A, Ben-Zvi H, et al. Risk factors for mortality due to *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with hematological malignancies - a retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:2787-2792. doi:10.1080/10428194.2019.1599113
21. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Intern Med*. 2009; 20 (5): 540-544. 10.1016/j.ejim.2009.05.005.
22. Ballouz T, Aridi J, Afif C, et al. Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:156. doi: 10.3389/fcimb.2017.00156
23. Guo N, Xue W, Tang D, et al. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex in a hospital of Northern China. *Am J Infect Control*. 2016;44(4):e37-e39. doi:10.1016/j.ajic.2015.11.019
24. Ballouz T, Aridi J, Afif C, et al. Risk factors, clinical presentation, and outcome of *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:1-8.
25. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: asystematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care*. 2006; 10(2): R48
26. Du X, Xu X, Yao J, et al. Predictors of mortality in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2019;47(9):1140-1145. doi:10.1016/j.ajic.2019.03.003
27. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, et al. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci*. 2012;27(5):471-475.
28. Joung MK, Kwon KT, Kang CI, et al. Impact of inappropriate antimicrobial therapy on outcome in patients with hospital-acquired pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *J Infect*. 2010;61(3):212-218. doi:10.1016/j.jinf.2010.06.014
29. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, et al. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(3):181-186. doi:10.7883/yoken.JJID.2014.282
30. Leão ACQ, Menezes PR, Oliveira MS, et al. *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:386-370.
31. https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2020/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2020 (Erişim tarihi: 13 Aralık 2020)



Maksiller Sinüs Augmentasyonunun Preoperatif Radyolojik İncelemesinde Panoramik Radyografi ile Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effectiveness of Panoramic Radiography and Cone-Beam Computed Tomography in Preoperative Radiological Examination of Maxillary Sinus Augmentation

  Ebru Sağlam¹,  Nesrin Saruhan²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

ORCID ID: Ebru Sağlam, <https://orcid.org/0000-0002-7329-8085>, Nesrin Saruhan, <https://orcid.org/0000-0003-1160-4179>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Dr. Öğr. Üyesi Ebru SAĞLAM, **e-posta / e-mail:** saglam.ebru@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 11-11-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 16-11-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Sağlam E., Saruhan N. Maksiller Sinüs Augmentasyonunun Preoperatif Radyolojik İncelemesinde Panoramik Radyografi ile Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):292-297

Özet

Amaç Bu çalışmanın amacı, maksiller sinüs augmentasyonun preoperatif radyolojik incelemesinde panoramik radyografi (PAN) ile konik ışınli bilgisayarlı tomografinin (KIBT) etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Yöntem PAN'da maksiller sinüs augmentasyonu endikasyonu konulan ve maksiller sinüse ait herhangi bir patoloji tespit edilmeyen 78 katılımcının maksiller posterior segmentleri çalışmaya dahil edildi. Hastaların KIBT verileri maksiller sinüs augmentasyonu ve sinüs patolojileri açısından yeniden değerlendirilerek PAN ile karşılaştırıldı.

Bulgular Yaşları minimum 19 maksimum 75 (ortalama 54,3±10,7) olan katılımcıların 121 maksiller posterior segmenti değerlendirilmiştir. Bu maksiller posterior segmentlerin 61'i (%50,4) kadın 60'i (%49,6) erkek katılımcı; 69'u (%57) sol 52'si (%43) sağ bölgede bulunmaktaydı. KIBT verileri maksiller sinüs augmentasyonunun endikasyonu ve maksiller sinüs patolojileri açısından değerlendirildiğinde; 106'sının (%87,6) endike olduğu, 15'inde ise (%12,4) maksiller sinüs patolojisi olduğu görüldü.

Sonuç Maksiller sinüs augmentasyonunun preoperatif radyolojik değerlendirilmesinde; PAN sıklıkla kullanılan konvansiyonel bir yöntemdir ancak KIBT daha kesin ve net bilgi vermektedir.

Anahtar kelimeler Maksiller sinüs, Sinüs taban yükseltmesi, Panoramik radyografi, Konik ışınli bilgisayarlı tomografi

Abstract

Aim The aim of this study is to evaluate the efficacy of panoramic radiography (PAN) and cone-beam computed tomography (CBCT) in the preoperative radiological examination of maxillary sinus augmentation.

Methods The maxillary posterior segments of 78 participants who were indicated for maxillary sinus augmentation in PAN and who had no pathology of the maxillary sinus were included in the study. CBCT data of the patients were re-evaluated in terms of maxillary sinus augmentation and sinus pathologies and compared with PAN.

Results 121 maxillary posterior segments of the participants with a minimum age of 19 and a maximum of 75 years (mean age 54.3 ± 10.7) were evaluated. 61 (50.4%) of these maxillary posterior segments were in female and 60 (49.6%) in male participants; 69 (57%) of them were in the left and 52 (43%) of them were in the right region. When CBCT data were evaluated in terms of indication of maxillary sinus augmentation and sinus pathologies; it was observed that 106 of them (87.6%) were indicated and 15 of them (12.4%) had maxillary sinus pathology.

Conclusion In the preoperative radiological evaluation of maxillary sinus augmentation; PAN is a commonly used conventional method, but CBCT provides more precise and clear information.

Key words Maxillary sinus, Sinus floor augmentation, Panoramic radiography, Cone-Beam computed tomography

GİRİŞ

Maksiller sinüs augmentasyonu; sinüs pnömatizasyonu, alveolar kemik atrofisi veya travma nedeniyle ciddi kemik kaybına uğramış maksiller posterior bölgeye implantların yerleştirilmesinden önce uygulanan popüler bir cerrahi prosedürdür.¹

Maksiller sinüs augmentasyonu endikasyonları yetersiz rezidüel kemik yüksekliği (<10 mm), şiddetli atrofik maksilla, posterior maksillada zayıf kemik kalitesi ve miktarı olarak belirtilmektedir.² Ancak sinüs patolojilerinin varlığı, maksillaya yeni uygulanan radyoterapi, diabet gibi kontrolsüz sistemik hastalıklar, akut/kronik sinüzit, ağır sigara içiciliği, alkol bağımlılığı, psikoz, şiddetli alerjik rinit, maksillada tümör veya geniş kist varlığı ise maksiller sinüs kontrendikasyonları arasında yer almaktadır.²

Mukoza kalınlaşma, mukus retansiyon kistleri, sinüs polipleri veya oroantral açıklıklar gibi yaygın görülen sinüs patolojileri, maksiller sinüs augmentasyonu planlanan bölgenin preoperatif olarak uygun radyolojik teşhis yöntemlerinin kullanılması ile saptanabilmektedir. Böylece uygun tedavi planlaması ve uygulaması yapılarak implant tedavisinin prognozunu iyileştirmek mümkün olmaktadır.³

Maksiller sinüs augmentasyonu öncesi preoperatif radyolojik değerlendirmede birçok görüntüleme tekniği kullanılmaktadır.⁴ Panoramik radyografiler (PAN) bu yöntemlerin başında gelmektedir. PAN'larda dişlerin, çenelerin temporomandibular eklemlerin ve maksiller sinüslerin incelenmesi amacıyla dental ark boyunca ince bir 'focal trough' oluşturarak 2 boyutlu görüntü elde edilir.⁵⁻⁷ Focal through dışında kalan görüntülerin bulanık kalması veya görüntülenememesi bu tekniğin kısıtlamalarındandır.⁷

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) maksiller sinüs augmentasyonu öncesi preoperatif radyolojik değerlendirme amacıyla kullanılan bir diğer görüntüleme tekniğidir. KIBT üç boyutlu görüntüleme yöntemidir ve iki boyutlu

görüntüleme yöntemlerine göre daha güvenilirdir. Ayrıca KIBT ile sinüs sınırlarının üç boyutlu olarak belirlenmesi, alveolar kemik ile sinüs tabanı arasındaki mesafenin ölçülmesi ve maksiller sinüs patolojilerinin tespiti oldukça önemlidir. Fakat bu tekniğin daha pahalı olması ve hastaların daha yüksek doz radyasyon almaları gibi dezavantajları da bulunmaktadır.⁸

EAO kılavuzlarında implant uygulamalarındaki radyolojik değerlendirmeler ele alınmıştır. 2002 yılında yayınlanan EAO kılavuzunda, implant planlaması için PAN'ların kullanım alanları alt ve üst çenede parsiyel ya da tam dişsizlik olarak belirtilmiştir.² 2011 yılında EAO tarafından diş hekimliğinde implant uygulamalarında radyolojik kılavuzlar üzerine bir konsensus düzenlenerek daha önceki EAO yönergeleri KIBT'ı da içerecek şekilde genişletilmiştir. KIBT'ın lateral sinüs duvarındaki arteriyel kanallar, septa varlığı ve maksiller sinüs patolojisi hakkında da bilgi sağlayabildiği belirtilmiştir.⁹

Bu çalışmanın amacı, maksiller sinüs augmentasyonunun preoperatif radyolojik değerlendirilmesinde ve sinüs patolojilerinin saptanmasında PAN ve KIBT'ın etkinliğinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.

YÖNTEM

Bu retrospektif kesitsel çalışmaya, Ekim 2017 – Nisan 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na maksiller posterior bölgeye implant tedavisi için başvuran toplam 78 hasta dahil edildi. Çift taraflı dişsizliğin bulunduğu maksiller posterior bölgelerin her biri ayrı bir segment olarak değerlendirildi ve toplam 121 maksiller posterior segment çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul başkanlığından onay alındı (Karar no:2020-200).

Dahil Edilme Kriterleri

- Maksiller posterior bölgede dişsizliği bulunan ve

- implant tedavisi için sinüs augmentasyonu gereken,
- 18 yaşından büyük,
 - Hem PAN hem de KIBT verileri bulunan ve aynı gün çekilen,
 - KIBT verileri maksiller sinüsü içeren hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hariç Tutma Kriterleri

- İmplant tedavisi için sinüs augmentasyonu gerekmeden,
- Daha önceden maksiller sinüs cerrahisi geçirmiş,
- Farklı zaman dilimlerinde çekilmiş PAN ve KIBT verileri bulunan,
- KIBT verileri maksiller sinüsü içermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm KIBT verileri ayakta pozisyonda KIBT cihazı (Pro-max 3D Mid; Planmeca, Helsinki, Finland) ile elde edildi. Verilerin değerlendirilmesinde, Planmeca Romexis görüntüleme yazılımı (4.3.0.R; Planmeca, Helsinki, Finland) kullanıldı.

Hastaların hem PAN hem de KIBT verileri tek bir hekim tarafından değerlendirildi. Maksiller sinüs augmentasyonu için başvuran hastaların öncelikle PAN verileri, EAO^{ya2} göre maksiller sinüs augmentasyonu için kontrendike sayılan sinüs patolojilerinin (Retansiyon kistleri, mukozal kalınlaşma, Sinüzit gibi) tespiti açısından değerlendirildi. Daha sonra, PAN verilerinde maksiller sinüs augmentasyonu endikasyonu konulan ve herhangi bir maksiller sinüs patolojisi tespit edilmeyen hastaların KIBT verileri aynı amaçla yeniden değerlendirildi. Böylelikle maksiller sinüs augmentasyonunun preoperatif radyolojik incelemesinde PAN ve KIBT'in etkinlikleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 20 paket programı (IBM Corp, Armonk, NY) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm demografik veriler için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Rastgele seçilen 25 PAN ve KIBT verisi 1 ay sonra

aynı araştırmacı tarafından yeniden değerlendirildi, güvenilirlik kat sayısı yüksek bulundu (korelasyon katsayıları: 0.90-0.95).

SONUÇ

Radyolojik olarak 134 maksiller posterior segmentin PAN'ı incelendi, maksiller sinüs augmentasyonu endikasyonu konulan ve herhangi bir sinüs patolojisi tespit edilmeyen 121 maksiller posterior segment değerlendirildi. Hastaların yaşlarının minimum 19 maksimum 75 (ortalama 54,3±10,7) arasında olduğu görüldü. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde maksiller posterior segmentlerin; 61'inin (%50,4) kadın, 60'inin (%49,6) erkek hastada bulunduğu tespit edildi. Maksiller posterior segmentler sağ ve sol olarak değerlendirildiğinde ise 69'unun (%57) sol, 52'sinin ise (%43) sağ bölgede olduğu görüldü.

PAN'da maksiller sinüs augmentasyonu endikasyonu konulan hastaların KIBT verileri incelendi. KIBT verileri maksiller sinüs augmentasyonu endikasyonu ve maksiller sinüs patolojileri açısından değerlendirildiğinde; 121 maksiller posterior segmentin 106'sında (%87,6) herhangi bir maksiller sinüs patolojisi bulunmadığı ve maksiller sinüs augmentasyonunun endike olduğu, 15'inde ise (%12,4) maksiller sinüs patolojisi bulunduğu ve dolayısıyla maksiller sinüs augmentasyonunun kontrendike olduğu görüldü. PAN'da 11 segmentte maksiller sinüste septa varlığı tespit edildi fakat KIBT'ta yeniden yapılan değerlendirmede sadece 7 segmentte maksiller sinüste septa olduğu teyit edildi.

PAN'da maksiller sinüste herhangi bir patoloji görülmesine rağmen KIBT verileri maksiller sinüs patolojileri açısından yeniden değerlendirildiğinde; 9 segmentte retansiyon kisti, 4 segmentte mukozal kalınlaşma, 2 segmentte maksiller sinüzit (1 segmentte radyoopasite ile ilişkili) olmak üzere toplamda 15 (%12,4) segmentte maksiller sinüs patolojisi bulunduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Maksiller sinüs augmentasyonu planlanan bölgelerin preoperatif radyolojik değerlendirmesi doğru yöntemin seçilebilmesi ve başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için oldukça önemlidir. Bu nedenle uygun radyolojik teknik kullanılarak hastalar maksiller sinüs augmentasyonunun endikasyon ve kontrendikasyonları açısından preoperatif olarak değerlendirilmelidir. Bu çalışmada, PAN ve KIBT'nin maksiller sinüs augmentasyonunda preoperatif radyolojik değerlendirmedeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

İlk kez 1970'lerde Dr. Hilt Tatum tarafından modifiye Caldwell-Luc cerrahisi maksiller sinüs augmentasyonu olarak önerildi.¹ Maksiller sinüs augmentasyonunun primer endikasyonu, diş çekimi sonrası alveoler kemik kaybı ve sinüs pnömatisasyonu sonucu atrofik hale gelen dişsiz posterior maksillanın implant tedavisi için rekonstrüksiyonudur. Maksiller sinüs augmentasyonu, tek diş ve çok diş rekonstrüksiyonunun yanı sıra tamamen dişsiz posterior maksilla rekonstrüksiyonu için de endikedir.¹⁰

Maksiller sinüs augmentasyonunun kontrendikasyonları ise mutlak kontrendikasyonlar ve rölatif kontrendikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Mutlak kontrendikasyonlar; şiddetli veya kontrol edilemeyen sistemik hastalıkları, maksillada yüksek dozda radyasyon tedavisini, mental bozuklukları, sepsisi, yoğun sigara kullanımını ve şiddetli alkolizmi veya uyuşturucu kullanımını içermektedir. Diğer yandan rölatif kontraendikasyonları oluşturan faktörler ise, sinüs enfeksiyonu, akut enfeksiyon (diş kaynaklı), sinüsün patolojik durumu (polip, kist ve tümör varlığı) ve alerjik riniti içeren sinüzit gibi lokal sert veya yumuşak doku lezyonları; sinüs cerrahisi geçmişi; maksillada düşük doz radyasyon tedavisi, habitüel ilaç, alkol ve tütün kullanımı; ağız açıklığı kısıtlılıkları; maloklüzyon; ve şiddetli brüksizmdir.¹¹ Çalışmamızda, maksiller sinüs augmentasyonunun endikasyonları ve kontrendikasyonları açısından belirleyici faktörler arasında olan, sinüs patolojilerinin ve enfeksiyonlarının varlığı 134 maksiller posterior segment PAN'da incelendi. 121 segmentte herhangi bir maksiller

sinüs patolojisi veya enfeksiyonu bulunmadı ve maksiller sinüs augmentasyonunun endike olduğu saptandı.

İmplant tedavi planlamasının önemli komponentlerinden biri de tanısız görüntülemidir. 1980'lerin sonlarına kadar intraoral, sefalometrik ve PAN grafipler standart olarak kabul edilmekteydi. Sonrasında ise spiral tomografi ve bilgisayarlı tomograflar (BT) gibi kesitsel görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, implant hastalarının ameliyat öncesi değerlendirme ve planlamasında giderek daha popüler hale geldi. Ek olarak, klinisyenlerin bilgisayardaki dijital görüntüleri işlemesine olanak tanıyan özel yazılımlar da kullanıma sunuldu.²

Standart olarak kabul edilen grafiplerden biri olan PAN'daki görüntüler yumuşak dokuların yansımaları ile bozulabilmektedir. PAN'larda büyüme oranları %10-30 arasında değişmekte ve yatay büyüme oranları daha fazla değişiklik göstererek güvenilirliği azaltmaktadır.¹² Temmerman ve ark.¹³ PAN'nın uygun mesio-distal kemik mesafesini görüntülenmesinde sistemik olarak küçülmeye neden olduğunu ve bu durumun sinüs augmentasyonu ihtiyacının belirlenmesinde önemli olduğunu vurgulamıştır. Nedbalski ve ark.¹⁴ da üst premolar ve molar dişlerin çekiminden sonra sinüsün değerlendirilmesinde PAN'nın güvenilir olmadığını belirtmiştir. Constantine ve ark.⁷ ise maksiller sinüs hastalıklarının değerlendirilmesinde PAN'ların etkinliğini değerlendirmişlerdir. PAN'ın mukozal kalınlaşmayı tespit etme duyarlılığının %36,7 olduğunu bunun yanında pozitif prediktif değeri %79,9, negatif prediktif değeri %51,9 olduğunu bildirmişlerdir. PAN'nın sinüs hastalıklarının teşhisinde düşük etkinlikte olduğunu, hastalığı dışlamak için kullanılabileceklerini ancak sinüs lezyonlarının kesin incelemesi için 3 boyutlu görüntülemenin gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Kesitsel görüntüleme teknikleri olan BT ve KIBT ise genellikle sinüslerin görüntülenmesi için radyografik altın standart olarak kabul edilmektedir.^{15,16} Görüntüler anatomik olarak doğru olsa da, BT ve KIBT'nin PAN'a kıyasla hastaya daha yüksek radyasyon dozu ve daha yüksek maliyeti içeren bir takım

dezavantajları bulunmaktadır.⁷ Çalışmamızda ise PAN'da herhangi bir maksiller sinüs patolojisi veya enfeksiyonu saptanmayan 121 maksiller posterior segmentin KIBT verileri incelendiğinde 15'inde maksiller sinüs patolojisi veya enfeksiyonu tespit edildi.

Ayrıca önceden var olan sinüs patolojisini dışlamak ve septa varlığını değerlendirmek için de preoperatif olarak KIBT önerilmektedir.¹⁷ Alkurt ve ark.¹⁸ maksiller sinüs septasının belirlenmesinde KIBT ve PAN'ı karşılaştırdıkları çalışmalarında; 104 maksiller sinüsü değerlendirdiklerinde PAN'ların %23,1'inde KIBT'ların ise %29,8'inde maksiller sinüste septa tespit edilmişler ve maksiller sinüs septasının varlığını değerlendirmede PAN ile KIBT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmuşlardır. Ayrıca maksiller sinüs septasının belirlenmesinde PAN'ların güvenilirliğinin düşük olduğu ve KIBT'in maksiller sinüs septasının varlığı hakkında daha yararlı bilgiler verebileceği sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda ise, 121 PAN'da 11 maksiller posterior segmentte septa tespit edildiği halde KIBT verilerinde sadece 7 segmentte septa var olduğu görüldü. PAN görüntülerinin septa varlığını değerlendirmede yanıltıcı olabileceği ve KIBT'ların septa varlığının tespitinde daha başarılı olduğu görüldü.

Sonuç olarak, maksiller sinüs augmentasyonunun maksiller sinüs patolojileri ve enfeksiyonları açısından endikasyonlarının ve kontrendikasyonlarının preoperatif radyolojik değerlendirmesinde KIBT PAN'a göre daha etkili bir radyolojik yöntemdir.

Kaynaklar

1. Tatum Jr H. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am.* 1986;30(2):207-29.
2. Harris D, Buser D, Dula K, et al. EAO Guidelines for the use of Diagnostic Imaging in Implant Dentistry: A consensus workshop organized by the European Association for Osseointegration in Trinity College Dublin. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(5):566-70.
3. Kumar AT, Anand U. Maxillary sinus augmentation. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization* 2015;7(3):81.
4. Shahbazian M, Vandewoude C, Wyatt J, et al. Comparative assessment of panoramic radiography and CBCT imaging for radiodiagnostics in the posterior maxilla. *Clin Oral Investig.* 2014;18(1):293-300.
5. Sharan A, Madjar D. Correlation between maxillary sinus floor topography and related root position of posterior teeth using panoramic and cross-sectional computed tomography imaging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(3):375-81.
6. Beason R, Brooks S. Preoperative implant site assessment in southeast Michigan. *J Dent Res* 2001;80:137.
7. Constantine S, Clark B, Kiermeier A, et al. Panoramic radiography is of limited value in the evaluation of maxillary sinus disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(3):237-46.
8. Vazquez L, Saulacic N, Belser U, et al. Efficacy of panoramic radiographs in the preoperative planning of posterior mandibular implants: a prospective clinical study of 1527 consecutively treated patients. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(1):81-85.
9. Cha J-Y, Mah J, Sinclair P. Incidental findings in the maxillofacial area with 3-dimensional cone-beam imaging. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;132(1):7-14.
10. Stern A, Green J. Sinus lift procedures: an overview of current techniques. *Dental Clinics* 2012;56(1):219-33.
11. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *J Periodontol.* 2004;75(4):511-16.
12. Gijbels F, De Meyer A-M, Serhal CB, et al. The subjective image quality of direct digital and conventional panoramic radiography. *Clin Oral Investig.* 2000;4(3):162-67.
13. Temmerman A, Hertelé S, Teughels W, et al. Are panoramic images reliable in planning sinus augmentation procedures? *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(2):189-94.
14. Nedbalski TR, Laskin DM. Use of panoramic radiography to predict possible maxillary sinus membrane perforation during dental extraction. *Quintessence Int.* 2008;39(8).
15. Bhattacharyya N, Fried MP. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2003;113(1):125-29.
16. Xu J, Reh D, Carey JP, et al. Technical assessment of a cone-beam CT scanner for otolaryngology imaging: image quality, dose, and technique protocols. *Med Phys.* 2012;39(8):4932-42.
17. Cote MT, Segelnick SL, Rastogi A, et al. New York State Ear, Nose, and Throat Specialists' Views on Pre-Sinus Lift Referral. *J Periodontol.* 2011;82(2):227-33.
18. Alkurt MT, Peker I, Degerli S, et al. Comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiographs in detecting maxillary sinus septa. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2016;50(3):8.



Effect of Polyetheretherketone and Indirect Composite Resin Thickness on Stress Distribution in Maxillary Premolar Teeth Restored With Endocrown: A 3D Finite Element Analysis

Polietereketon ve İndirekt Kompozit Rezin Kalınlığının, Endokronla Restore Edilmiş Maksiller Premolar Dişteki Stres Dağılımına Etkisi: 3 Boyutlu Sonlu Elemanlar Analizi

  Merve Koseoglu¹,  Fatma Furuncuoglu²

¹ Department of Prosthodontics, School of Dentistry, University of Sakarya, Sakarya, Turkey

² Department of Endodontics, School of Dentistry, University of Sakarya, Sakarya, Turkey

ORCID ID: Merve Koseoglu, <https://orcid.org/0000-0001-9110-9586>, Fatma Furuncuoglu, <https://orcid.org/0000-0001-5986-1508>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Dr. Merve KOSEOGLU, **e-posta / e-mail:** mervekoseoglu89@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 13-11-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 27-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Koseoglu M., Furuncuoglu F. Effect of Polyetheretherketone and Indirect Composite Resin Thickness On Stress Distribution In Maxillary Premolar Teeth Restored With Endocrown: A 3D Finite Element Analysis, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):298-305

Özet

Amaç Mevcut çalışmanın amacı, polietereketon alt yapı ve indirekt kompozit rezin üst yapı materyallerinin kalınlıklarının, endodontik tedavisi yapılmış ve endokronla restore edilmiş maksiller premolar dişlerdeki stres dağılımına etkisinin incelenmesidir.

Yöntem Çalışmada kontrol grubu olarak, sağlam maksiller premolar diş kullanılmıştır. Tüm gruplarda endokron materyali olarak polietereketon alt yapı materyali ve indirekt kompozit rezin venter materyali kullanılmıştır. Çalışma gruplarında, endokronun okluzal kalınlığı 3 mm olarak sabitlenmiştir. Polyetheretherketone ve indirekt kompozit rezin venter materyalinin kalınlığı; 1, 1,5 ve 2 mm olarak belirlenmiştir. 200 N büyüklüğünde vertikal ve oblik kuvvet altında, maksiller premolar dişteki stres dağılımı analiz edilmiştir.

Bulgular Tüm gruplarda, Von Mises stres dağılımlarının aynı olduğu görülmüştür. Ayrıca, mine ve dentindeki von Mises stres değerleri, tüm endokron gruplarında aynı ve sağlam diştten daha yüksek bulunmuştur. Restoratif materyaldeki en düşük von Mises stres değerleri, 2 mm polietereketon alt yapı ve 1 mm indirekt kompozit venter materyalinden oluşan çalışma grubunda görülmüştür.

Sonuç Polietereketon ve indirekt kompozit materyallerinin kalınlıkları, mine ve dentindeki von Mises stres dağılımları ve stres değerlerini etkilememiştir.

Anahtar kelimeler Sonlu Elemanlar Analizi, Dental Restorasyonlar, Endodonti, Protetik Diş Tedavisi

Abstract

Aim The objective of this study was to evaluate the influence of polyetheretherketone substructure and indirect composite resin veneering material thicknesses on stress distribution in endodontically treated maxillary premolar teeth restored with endocrowns.

Methods A sound maxillary premolar teeth was used as control group. Polyetheretherketone substructure and indirect composite resin veneering materials were used as endocrown materials in all study groups. The occlusal thicknesses of the endocrowns were fixed at 3 mm in study groups. Thicknesses of polyetheretherketone and indirect composite resin veneering material were determined as; 1, 1.5 and 2 mm. Stress distributions of maxillary premolar teeth under 200 N vertical and oblique loads were analyzed.

Results Von Mises stress distributions were same in study groups. Von Mises stress values in enamel and dentin were same in all study groups and they were higher than sound teeth. The lowest Von Mises in restorative material were found in a study group with 2 mm PEEK substructure and 1 mm indirect composite resin veneering material thickness.

Conclusion Difference in polyetheretherketone and indirect composite resin veneering materials' thickness didn't affect von Mises stress values and distributions in enamel, dentin.

Key words Finite Element Analysis, Dental Restorations, Endodontics, Prosthodontics

INTRODUCTION

The restoration of endodontically treated teeth has been a controversial issue for many years. The loss of vitality of teeth causes physical and structural changes that affect the properties of the dentin, such as micro-hardness, modulus of elasticity, and fracture toughness.¹ In endodontically treated teeth, it is important to preserve the integrity of the remaining dental tissue and to select the appropriate restorative material for both restoration and the structural strength of the tooth.²

Endodontically treated teeth with excessive substance loss are typically restored by the post-core system.³ However, while inserting a post, complications such as perforation in the root, weakening and fracture of the root structure can be observed.^{2,4}

Along with the development of adhesive techniques and the emergence of minimally invasive dentistry, a new form of treatment has emerged as an alternative to the post-core system in the restoration of endodontically treated teeth. Endocrown restorations are monolithic ceramic restorations based on the principles of adhesive dentistry, containing a central retention cavity in the pulp chamber.⁵ Additionally, the retention of endocrowns is also based on macro-mechanical fixation in the pulp chamber.⁶

Polyether ether ketone (PEEK) is an increasingly applied material in dentistry in recent years. It has high mechanical properties, resistance to heat, chemical stability, low weight and high biocompatibility. PEEK is used as a framework material in fixed and removable dentures.⁷ As PEEK has grey, brown, pink or opaque white color as a framework material, so that composite resins can be used as a suprastructure material to enhance aesthetic properties of restorations.⁸

Finite element analysis (FEA) is a computational tool that is used to model tooth, surrounding tissues and restorations, to simulate occlusal loading conditions, and to de-

termine the stress and strain distribution of teeth against these loads.^{9,10}

Leucite or lithium disilicate reinforced ceramic materials and indirect composite resins which had high mechanical strength and also were capable of being acid etched and allied with the adhesive systems can be used as endocrown materials especially in molar teeth.^{2,11} Both of reinforced ceramic and indirect resin materials have ensure enhanced marginal fit, ideally proximal contacts, increased wear resistance, reduced polymerization shrinkage and optimal aesthetic properties.^{6,12}

It has been also stated in a short time (22 months) clinical report that, a modified PEEK framework material with light-polymerized indirect composite resin veneering material was used for the fabrication of an endocrown restoration in a maxillary molar teeth.¹³ However, there is no FEA study using PEEK as an endocrown material, nor a study investigating how thickness of PEEK and the indirect composite materials affect stress formation in endodontically treated teeth. The aim of this study is to investigate the effects of different thicknesses of PEEK substructure and indirect composite resin veneering materials on stress distribution in maxillary premolar teeth restored with endocrowns.

The null hypothesis of this study is that the different thicknesses of PEEK substructure and indirect composite resin veneering material will not affect the von Mises stress (VMS) distribution and values in teeth's enamel and dentin.

MATERIAL and METHODS

Three dimensional FEA model of a maxillary premolar tooth constructed to evaluate the VMS distribution at the endocrown and the tooth structure. This study was conducted using a 3D scanner (Activity 880; Smart Optics Sensortechnik GmbH), 3D modeling softwares (Rhino-ceros 4.0; McNeel), a meshing software (VR Mesh Studio;

VirtualGrid Inc) and an analysis program (Algor Fempro; Algor Inc).

Shape of the solid model was obtained by scanning a plastic maxillary premolar teeth with a 3D scanner (SmartOptics; SORTECHNIK GmbH). Morphology of the dental model was designed in accordance with the geometry in the Wheeler's atlas by using a 3D modeling software (Rhinoceros 4.0; McNeel).¹⁴

Endocrowns were designed as using PEEK (Juvora Dental Disc; Juvora Inc.) as substructure material and indirect composite resin as suprastructure material (Signum Ceramis; Heraeus Kulzer). A flowable composite resin material (Tetric Flow; Ivoclar Vivadent AG) was designed between the gutta percha and the cement layer. A dual-cure resin cement (Multilink Automix; Ivoclar Vivadent AG) will be used for the bonding of endocrowns to the tooth. Mechanical properties of materials and tissues used in this study are listed in Table 1.

Material	Elastic Modulus (GPa)	Poisson Ratio
Polyetheretherketone	3.519	0.36
Indirect composite resin	4.8520	0.30
Stainless steel	20020	0.30
Gutta percha	0.0721	0.40
Flowable composite resin	5.3022	0.28
Dual-cure resin cement	5.0023	0.29
Enamel	84.1024	0.33
Dentin	18.6024	0.31
Pulp	0.006821	0.45
Periodontal ligament	0.0725	0.45
Trabecular bone	1.3725	0.30
Cortical bone	13.725	0.30

Central retention cavity was designed as 5 mm in depth as suggested in the literature.¹⁵ Occlusal thickness of endocrown was determined as 3 mm. In this study, thick-

ness of PEEK and indirect composite resin were differed in groups. Also a sound teeth was used as a control group (Table 2).¹⁶

Groups	Material
Group C	Sound Tooth
Group P1	1 mm Indirect Composite +2 mm PEEK
Group P2	1.5 mm Indirect Composite+1.5 mm PEEK
Group P3	2 mm Indirect Composite+ 1 mm PEEK

Different 3D models created for each study group (Fig 1). After that, mesh design was made for the mesh procedures was made by using VR Mesh Studio software (Virtual Grid Inc). 228016 nodes and 1235775 elements were formed in all of the models, in this study. All models were assumed to have perfect bonding. The tissues and materials in this study were considered as homogeneous, isotropic, and with linear elasticity and all models had perfect bonding.

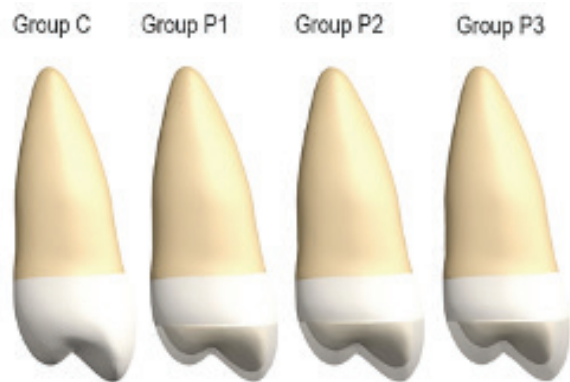


Fig.1. Finite element models

For the application of the stress analysis, all datas were transferred to an analysis program (Algor Fempro; Algor Inc). In stress analysis program, a 8.6 mm diameter stainless steel ball was used to stimulate foodstuff (Fig 2).^{17,18} 2 different condition was applied in this study. In the first condition, a vertical force applied parallel to the long axis of tooth. This force was composed of two components and each of components were applied to buccal and palatal

cuspal surfaces. In the second condition, an oblique force, which was at 30 degrees to the long axis of the tooth and applied to palatal cuspal surface.¹⁶ The VMS distributions and values in enamel, dentin and endocrown were analyzed.

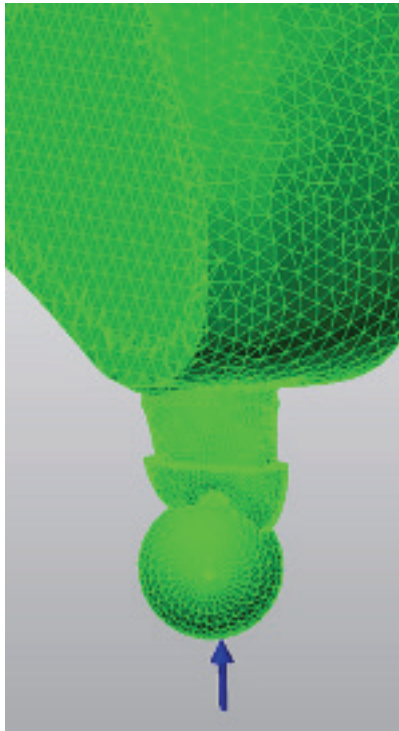


Fig. 2. A spherical rigid material which was 8.6 mm in diameter was loaded

RESULTS

In this study, when vertical forces were applied, VMS stress distributions in enamel, dentin and were found similar in group P1, P2 and P3. VMS distribution in enamel was concentrated at cervical enamel in group P1, P2 and P3, while it was concentrated at cervical enamel and occlusal loading area in group C. Furthermore, VMS was concentrated at cervical dentin in all groups. In addition, VMS was concentrated at occlusal loading area of endocrowns in group P1, P2 and P3 (Fig. 3).

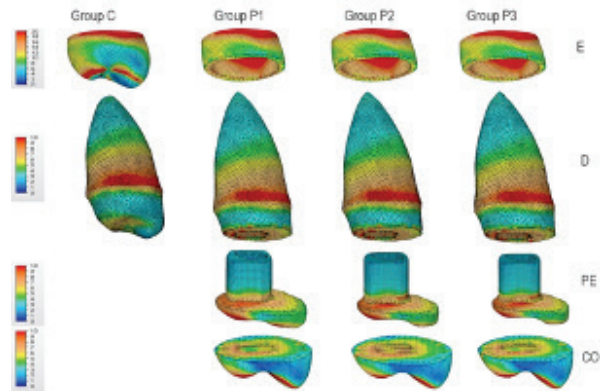


Fig. 3. Von Mises stress distributions in Control Group, Group P1, P2 and P3 under vertical load

When vertical forces were applied, VMS, maximum principle and minimum principle stress values in enamel and dentin were same in group P1, P2 and P3 and they were higher than group C. In addition, lowest VMS values in PEEK and composite parts of endocrowns were found in group P1, while highest in group P3 (Table 3).

When oblique forces were applied, VMS distribution in enamel was concentrated at along the palatal surface and cervical region of enamel in group P1, P2 and P3. However, VMS distribution in enamel was concentrated at along the palatal surface including palatal cuspal, cervical region and occlusal loading area of group C. Also, VMS was concentrated along palatal part of coronal dentin and also extending coronal 1/3 part of root dentin both in all groups. Additionally, VMS was concentrated at occlusal loading area of endocrown, along the palatal surface of endocrown extending coronal 1/3 of central retainer in group P1, P2 and P3 (Fig. 4).

When oblique forces were applied, VMS, maximum principle and minimum principle stress values in enamel and dentin were same in group P1, P2 and P3 and they were higher than group C. Additionally, VMS values in PEEK and composite parts of endocrowns were found lowest in group P1 and highest in group P3 (Table 4).

Table 3. Maximum values of von Mises stress, maximum principle stress, minimum principle stress in enamel, dentin and restorative material under vertical forces (MPa)

Group	Enamel			Dentine			Restorative Material		
	Von Mises	Maximum principle	Minimum principle	Von Mises	Maximum principle	Minimum principle	Von Mises	Maximum principle	Minimum principle
Control	46.32	11.52	-0.29	11.65	3.91	-0.41			
P1	52.28	26.58	1.02	13.09	5.23	4.12	PE:13.89	PE:2.32	PE:-0.06
							CO:29.56	CO:3.49	CO:0.46
P2	52.28	26.58	1.02	13.09	5.23	4.12	PE:16.11	PE:4.44	PE:-0.16
							CO:31.04	CO:4.15	CO:0.52
P3	52.28	26.58	1.02	13.09	5.23	4.12	PE:16.18	PE:5.09	PE:-0.24
							CO:32.53	CO:4.76	CO:0.67

*PE: Peek, CO: Composite

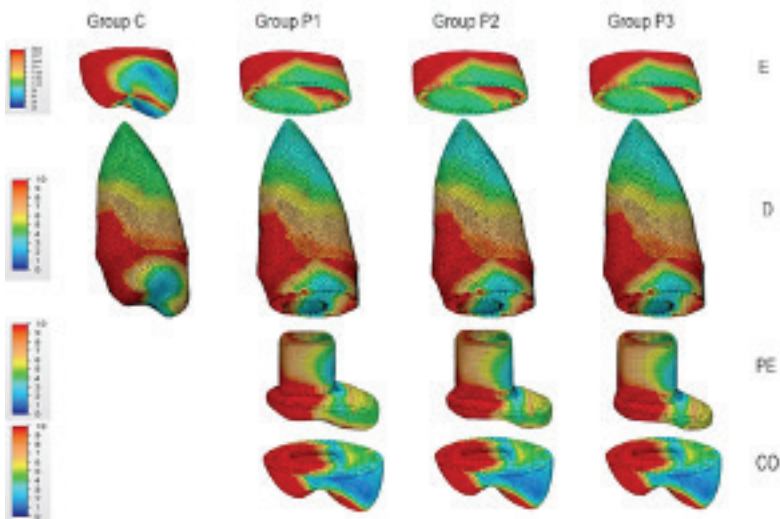


Fig. 4. Von Mises stress distributions in Control Group, Group P1, P2 and P3 under oblique load

Table 4. Maximum values of von Mises stress, maximum principle stress, minimum principle stress in enamel, dentin and restorative material under oblique forces (MPa)

Group	Enamel			Dentine			Restorative Material		
	Von Mises	Maximum principle	Minimum principle	Von Mises	Maximum principle	Minimum principle	Von Mises	Maximum principle	Minimum principle
Control	138.73	33.25	7.41	63.08	12.76	5.45			
P1	141.36	35.14	10.54	67.21	16.13	7.76	PE:37.44	PE:7.29	PE:0.10
							CO:106.69	CO:10.49	CO:0.65
P2	141.36	35.14	10.54	67.21	16.13	7.76	PE:44.32	PE:9.45	PE:0.13
							CO:116.37	CO:12.32	CO:0.74
P3	141.36	35.14	10.54	67.21	16.13	7.76	PE:44.73	PE:10.21	PE:0.19
							CO:117.67	CO:12.65	CO:0.86

*PE: Peek, CO: Composite

DISCUSSION

As a result of the study, the hypothesis was accepted as the thickness of the PEEK and indirect composite material didn't affect the stress distribution and values on endodontically treated teeth's enamel and dentin.

Due to in vivo studies have increased risks, costs and some ethical problems, in vitro studies with mathematical models and 3D analysis are widely using by researchers.²⁶⁻²⁹ Stress concentrations on materials are depended on loading conditions, geometry of the material and intrinsic or extrinsic flaws.²⁹⁻³¹ It has been stated that restorative materials' elastic modulus has more effect on stress concentrations than material's thickness.³² In this study, supportingly to the literature,³² thicknesses of PEEK and indirect composite resin materials didn't affect stress values and distributions in enamel and dentin.

The stress values in teeth are related to elastic modulus of the restorative materials.³³ In a finite element analysis study, Costa et al.³⁴ stated that, as the elastic modulus of the composite resin material is lower than the elastic modulus of enamel and dentin, tensile stresses was concentrated and transmitted to the tooth structures. In addition, Desai and Das³⁵ also reported that restorative materials with low elastic modulus, transferred a higher concentration of stress to the tooth structure. Dejak et al.³⁶ stated that, dentin VMS levels in teeth with an endocrown were smaller than the intact mandibular molar tooth. They also acknowledged that rigid ceramic endcrowns fabricated from leucite-reinforced ceramics with elasticity modulus of 65 GPa reinforce tooth structures. However, in our study, opposing to supportingly to other studies,³⁴⁻³⁶ stress levels both in enamel and dentin were higher in intact maxillary premolar tooth than endocrown restored teeth. It is probably due to, elastic modulus of PEEK (3.5 GPa) and indirect composite resin (4.85 GPa) materials that were used in this study were lower than both enamel (84.10 GPa) and dentin (14.60 GPa).

The materials which had higher elasticity modulus have a tendency to transfer stresses to the deeper parts of the root. The materials that transfer higher amount of stress to the tooth structure can cause detrimental effects such as fractures of crown and root.²⁹⁻³¹ In this study, supportingly to other studies,²⁹⁻³¹ stress weren't transferred to deeper parts of root and VMS distributions were concentrated in the coronal 1/3 part of root dentin.

In addition, it was reported that, the clinical performance of premolars restored with endcrowns were is lower than endocrown-restored molars and main reason for failure in endocrown-restored premolar was cohesive failure of bonding.³⁷ Due to, endocrown-restored premolar teeth showed higher tendency to adhesive failure than molar teeth, premolar tooth was used in this study to investigate border cases.

Due to the knowledge that direction of forces may influence the stress/strain distributions of teeth,³⁸ and application 200 N was considered as an imitation of physiologic conditions in maxillary premolar area^{17,18} 200 N force with different directions (vertical and oblique) were applied in this study.¹⁶ In this study, similar to Zhu et al.¹⁶ VMS values were higher in oblique loads than vertical loads in all groups. It was due to the intensities of oblique and vertical forces were not equal in this study. In vertical loading, 200 N force was decomposed into 2 part and applied to buccal and palatal cusps separately, while in oblique loading resultant forces of 200 N applied to palatal cusp.¹⁶

The thickness of the occlusal part of the ceramic endcrowns is generally 3-7 mm. It was showed in an in vitro study that the fracture resistance of ceramic crowns increases when occlusal thickness of material increases.³⁹ On the other hand, when the thickness of endocrown material increases, the less tooth structures preserve during endocrown preparation and it would increase the risk of future catastrophic tooth fracture.¹⁶ Furthermore, in a FEA study, it was stated that, the maxillary premolar teeth that was

restored with 3 mm thickness endocrown material had lower von Mises strain values in cement layer than endocrowns with 1 and 2 mm thicknesses. As a consequence, an endocrown with 3 mm occlusal thickness may be more difficultly dislodged.¹⁶ In the present study, an endocrown with 3 mm occlusal thickness was designed to preserve tooth structure and increase retention of endocrown.

There were some limitations in this study. Firstly, FEA can only analyze stress distribution under static loading and static load was analysed in this study. But, teeth are subjected to fatigue loading in chewing system.¹⁶ Secondly, a single type of endocrown material was used in this study. Therefore, further studies under fatigue analysis are recommended and adhesive failure of different endocrown materials should be investigated with mechanical tests. However the results of this study may help clinicians ideal thickness of PEEK or indirect composite materials.

CONCLUSION

Within the limitations of this study, it was concluded that;

1. When vertical/ oblique forces were applied, VMS values in enamel and dentin were higher in study groups than sound teeth.
2. Different thickness of indirect composite resin and PEEK materials didn't affect VMS values and distributions in enamel and dentin.
3. The lowest Von Mises in restorative material were found in a study group with 2 mm PEEK substructure and 1 mm indirect veneering composite resin thickness.
4. VMS values were higher and VMS distributions were different in oblique loads than vertical loads.

Acknowledgments

The authors thank Ay Laboratories for their assistance with finite element analysis.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

*This in vitro study didn't involve any human participant, tissue, biomaterial and personal data. Therefore, ethical committee approval didn't required in this study.

Kaynaklar

1. Dietschi D, Duc O, Krejci I, et al. Biomechanical considerations for the restoration of endodontically treated teeth: A systematic review of the literature, Part II (Evaluation of fatigue behavior, interfaces, and in vivo studies). *Quintessence Int.* 2008;39:117-29.
2. Sevimli G, Cengiz S, Oruc MS. Endocrowns: Review. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2015;49:57-63.
3. Zarow M, Devoto W, Saracinielli M. Reconstruction of endodontically treated posterior teeth - with or without post? Guidelines for the dental practitioner. *Eur J Esthet Dent* 2009;4:312-27.
4. Goodacre CJ, Spolnik KJ. The prosthodontic management of endodontically treated teeth: a literature review. Part I. Success and failure data, treatment concepts. *J Prosthodont* 1994;3:243-50.
5. Bindl A, Mörmann WH. Clinical evaluation of adhesively placed Cerec endocrowns after 2 years—preliminary results. *J Adhes Dent* 1999;1:255-65.
6. Reich S, Wichmann M, Rinne H, et al. Clinical performance of large, all-ceramic CAD/CAM-generated restorations after three years, a pilot study. *J Am Dent Assoc* 2004;135:605-12.
7. Heimer S, Schmidlin PR, Stawarczyk B. Discoloration of PMMA, composite, and PEEK. *Clin Oral Investig* 2016;21:1191-200.
8. Silthampitang P, Chaijareenont P, Tattakorn K, et al. Effect of surface pretreatments on resin composite bonding to PEEK. *Dent Mater J* 2016;35:668-74.
9. Savoldelli C, Tillier Y, Bouchard PO, et al. Contribution of the finite element method in maxillofacial surgery. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 2009;110:27-33.
10. Van Staden RC, Guan H, Loo YC. Application of the finite element method in dental implant research. *Computational Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 2006;9:257-70.
11. Valentina VAT, Dejan L, Vojkan L. Restoring endodontically treated teeth with all-ceramic endo-crowns: case report. *Stom Glass S* 2008;55:54-64.
12. Ferrary M, Vichi A, Mannocci F, et al. Retrospective study of the clinical performance of fiber posts. *Am J Dent* 2000;13:9-13.
13. Zoidis P, Bakiri E, Polyzois G. Using modified polyetheretherketone (PEEK) as an alternative material for endocrown restorations: A short-term clinical report. *J Prosthet Dent*, 2017;117:335-9.
14. Wheeler RC. Wheeler's dental anatomy, physiology, and occlusion, 8th ed. Saunders, St. Louis, 2003 p; 154.
15. Pissis P. Fabrication of a metal-free ceramic restoration utilizing the monobloc technique. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1995;7:83-94.
16. Zhu J, Rong Q, Wang X, et al. Influence of remaining tooth structure and restorative material type on stress distribution in endodontically treated maxillary premolars: A finite element analysis. *J Prosthet Dent* 2017;117: 646-655.
17. Toparli M. Stress analysis in a post-restored tooth utilizing the finite element method. *J Oral Rehabil* 2003;30:470-6.
18. Lin CL, Chang YH, Liu PR. Multi-factorial analysis of a cusp-replacing adhesive premolar restoration: a finite element study. *J Dent* 2008;36:194-203.
19. Tekin S, Adiguzel O, Cangul S. An evaluation using micro-CT data of the stress formed in the crown and periodontal tissues from the use of PEEK post and PEEK crown: A 3D finite element analysis study. *Int Dent Res* 2018; 8:144-150.
20. Costa AKF, Xavier TA, Noritomi PY, et al. The influence of elastic modulus of inlay materials on stress distribution and fracture of premolars. *Oper Dent* 2014;39:160-170.
21. Vukicevic AM, Zelic K, Jovicic G, et al. Influence of dental restorations and mastication loadings on dentine fatigue behaviour: image based modelling approach. *J Dent* 2015;43:556-67.
22. Yaman SD, Sahin M, Aydin C. Finite element analysis of strength characteristics of various resin based restorative materials in class V cavities. *J Oral Rehabil* 2003;30:630-41.
23. Firidinoglu K, Toksavul S, Toman M, et al. Fracture resistance and analysis of stress distribution of implant-supported single zirconium ceramic coping combination with abutments made of different materials. *J Appl Biomech* 2012;28:394-9.
24. Dejak B, Mlotkowski A, Langot C. Three-dimensional finite element analysis of molars with thin-walled prosthetic crowns made of various materials. *Dent Mater* 2012;28:433-41.
25. Pegoretti A, Fambri L, Zappini G, et al. Finite element analysis of a glass fibre reinforced composite endodontic post. *Biomaterials* 2002;23:2667-82.
26. Kamposiora P, Papavasiliou G, Bayne SC, et al. Predictions of cement microfracture under crowns using 3D-FEA. *J Prosthodont* 2000; 9: 201-9.
27. Wimmer T, Erdelt K J, Raith S, et al. Effects of differing thickness and mechanical properties of cement on the stress levels and distributions in a three-unit zirconia fixed prosthesis by FEA. *J Prosthodont* 2014; 23:358-66.
28. Bilhan SA, Baykasoglu C, Bilhan H, et al. Effect of attachment types and number of implants supporting mandibular overdentures on stress distribution: a computed tomography-based 3D finite element analysis. *J Biomech* 2015; 48:130-7.
29. Magne P. Virtual prototyping of adhesively restored, endodontically treated molars. *J Prosthet Dent* 2010;103:343-51.
30. Soares CJ, Martins LRM, Fonseca RB, et al. Influence of cavity preparation design on fracture resistance of posterior Leucite-reinforced ceramic restorations. *J Prosthet Dent* 2006;95:421-9.
31. Schaefer O, Watts DC, Sigusch BW, et al. Marginal and internal fit of pressed lithium disilicate partial crowns in vitro: a three-dimensional analysis of accuracy and reproducibility. *Dent Mater* 2012;28:320-6.
32. Fonseca RB, Fernandes-Neto AJ, Correr-Sobrinho L, et al. The influence of cavity preparation design on fracture strength and mode of fracture of laboratory-processed composite resin restorations. *J Prosthet Dent* 2007;98:277-84.
33. Kikuti WY, Chaves FO, Di Hipo 'lito V, et al. Fracture resistance of teeth restored with different resin-based restorative systems. *Braz Oral Res* 2012;26:275-281.
34. Costa AKF, Xavier TA, Noritomi PY, Saavedra G, et al. The influence of elastic modulus of inlay materials on stress distribution and fracture of premolars. *Oper Dent* 2014; 39:160-170.
35. Desai PD, Das UK. Comparison of fracture resistance of teeth restored with ceramic inlay and resin composite: An in vitro study. *Indian J Dent Res* 2011;22:877.
36. Dejak B, Mlotkowski A. 3D-Finite element analysis of molars restored with endocrowns and posts during masticatory simulation. *Dent Mater* 2013;29:309-17.
37. Bindl A, Richter B, Mormann WH. Survival of ceramic computer-aided design/ manufacturing crowns bonded to preparations with reduced macroretention geometry. *Int J Prosthodont* 2005;18:219-24.
38. Palamara D, Palamara JEA, Tyus MJ, et al. Strain patterns in cervical enamel of teeth subjected to occlusal loading. *Dent Mater* 2000;16:412-9.
39. Tsai YL, Petsche PE, Anusavice KJ, et al. Influence of glass-ceramic thickness on hertzian and bulk fracture mechanisms. *Int J Prosthodont* 1998;11:27-32.



Evaluation of Information Levels of Dentistry Students About Covid-19 Pandemic

Dış Hekimliği Öğrencilerinin Covid-19 Pandemisi ile İlgili Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi

  Kamile Nur Tozar¹,  Emine Tatar Şatıroğlu²,  Mesut Tozar³

¹ Adıyaman University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Adıyaman, Turkey.

² Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Kahramanmaraş, Turkey.

³ Ministry of Health Adıyaman University Education and Research Hospital, Adıyaman, Turkey.

ORCID ID: Kamile Nur Tozar, <https://orcid.org/0000-0002-1801-9127>, Emine Tatar Şatıroğlu, <https://orcid.org/0000-0001-7294-712X>, Mesut Tozar, <https://orcid.org/0000-0003-1899-2290>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Assistant Professor, PhD. Kamile Nur Tozar, e-posta / e-mail: wapurlu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 19-11-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 03-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Tozar K.N., Şatıroğlu Tatar E., Tozar M. Evaluation of Information Levels of Dentistry Students About Covid-19 Pandemic, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):306-313

Özet

Amaç	Bu çalışmanın amacı; dişhekimliği öğrencilerinin Covid-19 enfeksiyonu ile ilgili bilgilerini tespit etmek, bulaş ve korunma yolları açısından farkındalık oluşturarak hasta bakacakları dönemlerde daha dikkatli ve bilinçli olmalarına katkı sağlamaktır.
Yöntem	Bu anket çalışması 782 kişiye uygulanmıştır. Dişhekimliği öğrencilerinin Covid-19 pandemisi ile ilgili bilgi düzeylerini değerlendirmek için online olarak anket yapılmıştır. Bu çalışmada, dişhekimliği öğrencilerinin sosyodemografik bilgileri ve Covid-19 enfeksiyonu hakkındaki bilgi düzeylerini ölçmeyi amaçlayan sorular bulunmaktadır.
Bulgular	Diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin Covid-19 pandemisiyle ilgili bilgilerini değerlendirmek üzere yaşları 17-37 arasında değişen 32 farklı fakülteden 782 öğrenci (k:470, e:312) çalışmaya dahil edilmiştir. Covid-19 pandemisi ile ilgili bilgi kaynaklarının cinsiyet ve sınıflar düzeyi ile ilişkisi birbirinden bağımsız değildir. Covid-19 enfeksiyonunun bulaş yolu olarak kadınlar ve erkekler arasında sadece parental yolda kadınlar lehine anlamlı farklılık gözlenmiş ($\chi^2=7.08$; $p<0.05$), diğer bulaş yollarında cinsiyet yönünde farklılık bulunmamıştır. Covid-19 enfeksiyonunun belirtilerinden nefes darlığı, eklem ve kas ağrısı ya da semptomsuz ortaya çıkabileceği cevaplarında kadınlar lehine anlamlı sonuç çıkarken ($p<0.05$) diğer cevaplarda cinsiyetler arası farklılık yoktur ($p>0.05$).
Sonuç	Bu çalışmada, diş hekimliği öğrencilerinin dental uygulamalar esnasında enfeksiyon bulaş riskinin farkındalığını artırılması hedeflenmiş ve Covid-19 enfeksiyonunda korunmada dikkat edilmesi gereken önlemler üzerinde durulmuştur. Eğitimlerle öğrencilere Covid-19 enfeksiyonunun yol açtığı hastalık tablosu hakkında doğru ve akılcı bilgiler verilmesi gerektiği düşünülmektedir.
Anahtar kelimeler	Covid-19, dişhekimliği öğrencileri, enfeksiyon, inkübasyon periyodu.

Abstract

Aim	The aims of the study was to evaluate the knowledge levels of dentistry students regarding Covid-19 infection, increase awareness about the infection and protection ways, and encouraging them to be more careful and conscious at work.
Methods	This study included 782 dentistry students. An online survey was administered to evaluate the knowledge level of dentistry students about the Covid-19 pandemic. The survey included questions evaluating knowledge levels related with Covid-19 infections and sociodemographic characteristics.
Results	For evaluations of dentistry students' knowledge levels about Covid-19 pandemic, 17-37-year-old 782 students (female:470, male:312) from 32 different departments were included in the study. The students' information sources about the Covid-19 pandemic were not independent of gender and school year. In terms of the pathway of transmission of Covid-19, there was a significant difference between women and men only in "parental way", in favor of the women ($\chi^2=7.08$; $p<0.05$). There were no significant differences in other transmission modes. In the symptoms of Covid-19 infection questionnaire (shortness of breath, joint and muscle pain, or no symptoms), there were significant differences between men and women, in favor of women ($p<0.05$), but there were no significance differences in other answers ($p>0.05$).
Conclusion	This study aimed to increase the awareness of students about infection risk during dental procedures, and also emphasized the preventive measures against Covid-19 infection. We think that true and rational information about Covid-19 must be given to students by education.
Key words	Covid-19, dental student, infection, incubation period.

INTRODUCTION

Covid-19 infection is a contagious disease caused by coronaviruses, and it is the latest pandemic in the world according to the World Health Organization (WHO).¹ The etiologic agent of this infection is SARS-CoV-2, which causes acute severe respiratory syndrome.^{1,2} It is thought that the virus is isolated from *Rhinolophus affinis* type bats and pangolins are intermediate hosts for the virus.^{2,3,4}

The incubation period of the Covid-19 infection is estimated to be 5-6 days and isolation and follow-up time is accepted as 14 days.⁵

Research studies show that people in every age are susceptible to virus.⁶ It is reported that health officers with close contact to symptomatic and asymptomatic Covid-19 patients have higher risk for getting this infection.⁶

SARS-CoV-2 virus uses Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2) receptors for entrance to cells. These receptors are found mostly in type 2 alveolar cells in the lung, stratified epithelium in the esophagus, enterocytes in the ileum, and colon and proximal tubulus cells in kidney; and, these organs are targets for the Covid-19 virus^{2,7,8}. Oral mucosa, tongue, buccal mucosa, gingiva, and salivary glands ducts have ACE 2 receptor-releasing cells, so oral cavity has risk for infection and transmission^{2,9}.

Virus can spread during dental procedures. Due to the close contact of the dentist and the patient, the exposition of the dentist and the clinic to the patients' saliva and body fluids like blood, virus is a big problem for dentists and health personals. Aerosols released during dental procedures can hang in the air and adhere to surfaces. Considering the mode of transmission of SARS-CoV-19, dentist, patients, and other healthcare professionals can be infected easily and cause virus spreading^{2,6}. Therefore, obeying the infection control rules are necessary in dental clinics².

The aims of the study were the evaluation of knowledge

levels of dentistry students related with Covid-19 infection, making awareness about infection and protection ways and making them more careful and conscious at work.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This study included 782 dentistry students in an age range of 17-37 years. The survey used in the present study has not been used elsewhere before. Students who did not complete the survey were excluded. Before the students filled out the survey, informed consent was obtained online from all students. Ethical approval was obtained from the Ministry of Health Research Committee and Kahramanmaraş Sutcu Imam University Dentistry Faculty Ethics Committee (#05, Date:22.07.2020). The survey included questions about the students' level of knowledge regarding Covid-19 as well as about the sociodemographic features of the student.

Statistical analysis

Data were evaluated using SPSS 22.0 (IBM, New York, NY, USA) and R software programs. For the evaluation of the distributions of the groups, frequency analysis was used. For the evaluation of male-female equal distributions, the binomial analysis was used. Differences between groups were evaluated by the Chi-Square test.

RESULTS

To evaluate the dentistry students' knowledge levels about Covid-19 pandemic, 17-37-year-old 782 students (female:470, male:312) from 32 different programs were included in the study. The mean age of the students was 21.8 years. Male-female ratio did not have a significant difference based on class levels in the Chi square test ($\chi^2 = 3.22$; $p > 0.05$). While 54% of the students thought that they had sufficient knowledge about Covid-19, 8% stated that they didn't have sufficient knowledge, and the rest were not sure about their knowledge levels. The question about the knowledge level of the student and students' school year relation was not independent (Table 1).

Table 1: Distribution of the knowledge levels of the participants about Covid-19 pandemic depending on school years

Sufficient Knowledge Level	Year					Total
	1	2	3	4	5	
No	16	5	8	19	14	62
Yes	105	43	84	94	99	425
Not sure	57	58	50	69	61	295
Total	178	106	142	182	174	782

Students' information sources regarding the Covid-19 pandemic were not independent on gender and school year (Table 2). According to the school year, it was reported that, year 5 students mostly received information via online education ($p < 0.05$), year 1 students mostly received information mostly from Google and Twitter ($p < 0.05$).

Table 2: The distribution of the participants' information sources related with Covid-19 pandemic according to gender

		Gender		χ^2	P
		Female (n)	Male (n)		
Instagram	0	227	173	3.72	.054
	1	243	139		
WhatsApp	0	335	229	.44	.506
	1	135	83		
Tv	0	82	73	4.12	.042
	1	388	239		
YouTube	0	299	160	12.03	.001
	1	171	152		
Newspaper	0	349	203	7.53	.006
	1	121	109		
Online Education	0	312	228	4.01	.045
	1	158	84		
Google	0	101	111	19.31	.001
	1	369	201		
Twitter	0	434	284	.42	.517
	1	36	28		
Others	0	436	267	10.60	.001
		34	45		

According to the pathway of transmission of Covid-19, there was a significant difference between women and men only in parental way, which was in favor of women

($\chi^2 = 7.08$; $p < 0.05$), and there was no significant differences in other transmission modes. In year 1 students, there was a significant difference regarding fecal-oral route ($\chi^2 = 23.35$; $p < 0.05$). Infection route with eyes had significant difference in year 5 students compared to the students from other years ($\chi^2 = 13.72$; $p < 0.05$). There were not significant differences between years in terms of fecal-oral route, infection with blood and saliva, and direct contact and indirect contact ($p > 0.05$).

Regarding the symptoms of the Covid-19 infection (shortness of breath, joint and muscle pain, or no symptoms), there were significant differences between women and men ($p < 0.05$), but there were no significant differences between genders in other answers ($p > 0.05$). The relationship between symptoms and years are presented in Table 3.

Table 3: An evaluation of the knowledge levels of the students about Covid-19 symptoms in terms of school year

Symptom		Year					χ^2	P
		1	2	3	4	5		
Fever	0	2	1	0	2	1	1.79	.775
	1	176	105	142	180	173		
Cough	0	7	6	6	7	4	2.13	.711
	1	171	100	136	175	170		
Shortness of Breath	0	10	1	5	4	4	6.41	.171
	1	168	105	137	178	170		
Diarrhea	0	83	56	73	88	68	7.08	.132
	1	95	50	69	94	106		
Vomiting	0	124	76	101	108	111	8.21	.084
	1	54	30	41	74	63		
Nasal Discharge	0	132	76	97	123	113	4.12	.390
	1	46	30	45	59	61		
Sore Throat	0	55	32	42	54	57	.54	.97
	1	123	74	100	128	117		
Conjunctivitis	0	119	66	100	102	107	8.47	.076
	1	59	40	42	80	67		
Skin Rashes	0	152	98	131	151	144	11.42	.022
	1	26	8	11	31	30		
Joint and Muscle Pain	0	71	41	55	64	59	1.92	.750
	1	107	65	87	118	115		
No Symptoms	0	28	8	16	24	18	5.09	.278
	1	150	98	126	158	156		

According to χ^2 test result, gender and the knowledge regarding the incubation period were not associated with each other. Although majority of both men and women stated that the incubation period was 14 days, the number of women reported incubation periods as 3 days were 3 times more than that of men, and the number of women reported incubation period as 21 days were twice more than that of men. Therefore, it could be said that there were significant differences in terms of incubation period between genders ($\chi^2=11.42$; $p<0.05$). Incubation period and the school year were independent ($\chi^2=19.20$; $p>0.05$). It was found that 96% of the participants declared that using mask was not protective enough but there were no significant differences between genders ($\chi^2=0.77$; $p>0.05$). The relationship between using personal protective equipment during patient examination/therapy and gender were not independent. Significantly more women preferred using galosh and surgical bonnet than men ($p<0.05$). The relationship between school year and using personal protective equipment is on Table 4.

It was found that 95% of the participants declared that transmission risk was higher in people with chronic diseases than healthy people. It was observed that 68% of the participants declared that they would not get vaccinated and wait, 29% declared that they would get vaccinated. Men were mostly affirmative in terms vaccination (36%), and women were mostly against it (73%) ($p<0.05$). School years and vaccine preferences were independent to each other ($\chi^2=11.37$; $p>0.05$).

Fifty-nine percent of the students declared that they would take drugs specifically developed for Covid-19. Significantly more men stated that they would take such a drug than women ($\chi^2=9.34$; $p<0.05$). School year and using prophylactic drug was independent based on the Chi-square test ($\chi^2=8.25$; $p>0.05$).

Ninety-eight percent of the students thought that Covid-19 pandemic increased anxiety levels and caused psychologi-

cal problems. School year, gender, and anxiety levels were independent to each other ($p>0.05$).

Table 4: Students' preferences about using personal protective equipment based on school year

Personal Protective Equipment		Year					χ^2	P
		1	2	3	4	5		
Shield	0	18	2	3	4	4	22.91	.001
	1	160	104	139	178	170		
High Filtered Masks Like N 95	0	43	21	26	18	17	20.62	.001
	1	135	85	116	164	157		
Protective Glasses	0	53	21	25	33	19	20.82	.001
	1	125	85	117	149	155		
Galosh	0	80	38	44	73	56	9.53	.049
	1	98	68	98	109	118		
Gloves	0	12	3	8	1	3	14.09	.007
	1	166	103	134	181	171		
Scrubs	0	74	25	46	45	52	15.62	.004
	1	104	81	96	137	122		
Surgical Mask	0	68	44	62	72	76	1.66	.797
	1	110	62	80	110	98		
Coveralls	0	66	26	49	72	44	13.17	.010
	1	112	80	93	110	130		
Disposable Uniform	0	52	17	32	15	25	30.67	.001
	1	126	89	110	167	149		
Surgical Bonnet	0	72	20	26	13	14	84.92	.001
	1	106	86	116	169	160		

More than half of the students (51%) declared that they would inform the Ministry of Health via the Covid-19 phone line when they suspected to have Covid-19 infection. Thirty percent of the students declared that they would ignore it and go on life, and 19% declared that they would stay at home for isolation. When the patients they examined were Covid-19 positive, 51% of the patients declared they would inform the Ministry of Health via the Covid-19 phone-line, 35% would not suspect to get Covid-19 infection due to enough protective equipment, and 14% would isolate themselves at home.

Majority of participants (97%) thought that dentists had a higher risk for Covid-19 infection than other health care

workers. Majority of the participants (80%) thought that negative polymerase chain reaction (PCR) result was not sufficient in the diagnosis of Covid-19 infection, and 16% declared that they did not have sufficient information. Sufficiency of negative PCR test in diagnosis, school year, and gender relation were independent ($p>0.05$).

DISCUSSION

This study aimed to determine dentistry students' knowledge levels about Covid-19 infection, to raise their awareness about transmission ways and protective measures, to encourage them to practice protective measures during patient examination, and to lead them to be more conscious dentists.

Taking the temperature of healthcare providers and patients must be a routine procedure in dentistry clinics during the Covid-19 pandemic¹⁰. If a person enters into a country after staying in another country where pandemic outbreak is severe, that person should be isolated for 14 days¹⁰. Dentistry guidelines suggest delaying elective procedures and provide treatment for urgent cases involving pain, edema, bleeding, trauma, etc.^{6,11}. Dentists must use personal protective equipment during urgent treatments and they must plan the treatment considering the least amount of aerosol and droplet formation¹⁰.

Cagetti et al. (2020) reported that more than 2/3 of the dentists participating in their study had enough knowledge about Covid-19. They reported that 1/3 of dentists received up-to-date information about Covid-19 from education programs. In our study, 53% of the students think that they have enough knowledge about Covid-19. Year 1 students remarked that they had more knowledge about Covid-19 than the rest of the student.

During the pandemic, there has been an increase in the habit of following social media and tv for news about Covid-19. Most dentists declared that the information they received were from websites, social media accounts, the

WHO website, and the social media accounts of the Ministry of Health¹⁹. In our study, we showed that 79% of the students received information from TV, 75% from Google, and 48% from Instagram.

Coronavirus can be received from infected people by droplets, coughing, and via the respiratory canal¹². Also, it is shown that the virus can infect by contact to oral, nasal, and orbital mucosa^{12,13}. There exist no evidence based data about the fecal-oral transmission of viruses¹². In our study, 98% of the participants declared that viruses infect by coughing and breathing, and 61% declared the fecal-oral route for transmission. Year 5 students declared that the virus infects mostly by eyes and year 1 students declared mostly that virus infects by the fecal-oral route.

The incubation period of Covid-19 is 14 days^{5,10,14}. In a survey study amongst dentists, more than 30% indicated the incubation period of Covid-19 infection as 1-14 days¹⁰. In our study, 81% of the participants indicated the incubation period as 14 days, 10% as 5-6 days, 5% as 3 days, and 4% as 21 days. Because contagiousness may occur with no symptoms, 82% of the dentists indicated that they did not prefer the examination of patients with high Covid-19 risk¹⁰. In a survey study, if patients are coughing and sneezing, 43% of the dentists declared that they would refer the patients to a hospital before providing treatment and 49.5% declared that they would treat the patients and then refer them to a hospital after treatment¹⁰.

Guidelines suggest using water-proof coverall, face shield, FFP3 breathing mask, and gloves during dental procedures spreading aerosol¹². Researchers have shown that the awareness of health care professionals about using personal protective equipment is high¹⁵. This study also shows that a small percentage of dentists use face shield although they know that face shield is very important protective equipment during dental procedures¹⁵. It is suggested for dentists to use N95 masks for patients with high Covid-19 risk and using at least surgical masks for other patients^{11,16}.

There must be at least 1-meter distance between dentist and patient¹¹. In our study, 96% of the participants declared that using a mask is insufficient and they suggested using face shield and gloves as well as masks. More women suggested using galosh and surgical bonnet than men.

Studies have shown that Covid-19 infection causes more severe symptoms in patients with cardiovascular problems. Studies have also shown that mortality is more common in patients with chronic diseases like hypertension and diabetes than other patients^{3,12,17}. In our study, 95% of the students declared that contagiousness risk is more common in patients with chronic diseases.

Vaccine studies have been going on in multiple countries. Virus vaccine, recombinant protein subunit vaccine, and nucleic acid vaccine are different vaccine producing techniques, and their effectiveness and safety are being tested^{12,18}. Important milestones have been achieved in current vaccine studies. In our study, most of the students (68%) declared that they would not get vaccinated immediately when it is made available, and 29% of the students declared that they would get vaccinated.

Some drugs like antimalarials and antivirals are suggested for prophylaxis before and after exposure to Covid-19 infection but there exist no certain data about their efficiency¹⁵. In vitro studies showed that hydroxychloroquine, an antimalarial drug, can be used for chemoprophylaxis in health care personnel¹⁵. In our study, 59% of the students declared that they would want to use a specific drug for prophylaxis when it is made available.

Many dentists have increased anxiety and fear about working during the Covid-19 pandemic due to the infection risk¹¹. There exist no vaccine and a specific proven treatment, which are the two reasons increasing anxiety¹¹. A survey study showed that 80% of the dentist were affected psychologically because of Covid-19, and 95% of the dentists had anxiety about transmitting virus to their fa-

milies¹⁹. In our study, 98% of the students declared that the pandemic increased their anxiety and caused some psychological problems.

Dentists and their patients are under risk because Covid-19 infection spreads by inhalation, its incubation period is between 7-24 days, and there exist no symptoms in some cases. Any contact to blood, saliva, body fluids, and aerosols due to devices with high-rotation speeds increase the risk of infection in dental procedures^{12,20}. In our study, 97% of the participants think that infection risk of Covid-19 is higher in dentists than that in other health workers.

Clinical symptoms can vary from case to case but fever, cough, myalgia, or fatigue are common symptoms. In computerized tomography, bilateral/peripheral frosted glass sign are seen in severe cases^{12,21}. In the diagnosis of this virus, a sample is taken from the back side of nose or mouth and the RNA of SARS Cov-2 is sought by the PCR technic. Although this technic is sensitive and specific, its accuracy can change depending on the quality of the sample. A disadvantage of the PCR technique is that it can be positive only in patients with active infection but it cannot detect the virus in patients during the healing period^{12,22}. A negative PCR test result does not mean that the patient does not have the virus. In our study, 80% of the students declared that a negative PCR is not enough for diagnosis, and 16% declared that they had no information about the test.

CONCLUSION

This study aimed increasing the awareness of students about infection risk during dental procedures and it also emphasized the preventive measures which must be taken for protection from Covid-19 infection. We think that true and rational information about Covid-19 must be given to students by education.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Source of funding

No source of funding.

Kaynaklar

1. Spagnuolo G, De Vito D, Rengo S, et al. COVID-19 Outbreak: An Overview on Dentistry. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17: 2094.
2. Yılmaz D. COVID-19 ve Dis Hekimliği. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2020;1:22-28.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–273.
4. Liu P, Chen W, Chen JP. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins. *Viruses*. 2019;11:979.
5. Li ZY, Meng LY. Prevention and control of new coronavirus infection in department of stomatology. *Chin J Stomatol*. 2020;9:217-222.
6. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res*.2020;99:481-487.
7. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94:127-220.
8. Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE 2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Me*.2020;10.
9. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;149.
10. Khader Y, Nsour MA, Al-Batayneh OB, et al. Dentists' Awareness, Perception, and Attitude Regarding COVID-19 and Infection Control:Cross-Sectional Study Among Jordanian Dentists. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6:1.
11. Ahmed MA, Jouhar R, Ahmed N, Adnan S, et al. Fear and Practice Modifications among Dentists to Combat Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak 7 *Int J Environ Res Public Health*.2020;7:2821-2822.
12. Barabari P, Moharamzadeh K. Novel Coronavirus (COVID-19) and Dentistry--A Comprehensive Review of Literature. *Dent J*. 2020; 8:53-57.
13. Peng X, Xu X, Li Y, et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. 2020;2:9.
14. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 2020;25:5.
15. Cagetti MG, Cairoli JL, Senna A, et al. COVID-19 Outbreak in North Italy: An Overview on Dentistry. A Questionnaire Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17: 3835.
16. Ge Z, Yang L, Xia J, et al. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *J. Zhejiang Univ B*. 2020;1–8.
17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA J Am Med Assoc*. 2020;323:1239–1242.
18. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, et al. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: An overview. *Curr Trop Med Rep*. 2020;3:1–4.
19. Duruk G, Gümüşboğa ZŞ, Çolak C. Investigation of Turkish dentists' clinical attitudes and behaviors towards the COVID-19 pandemic: a survey study. *Braz Oral Res*.2020;34:54-70.
20. Wei, J, Li Y. Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. *Am J Infect Control*. 2016;44:102–108.
21. Ye Z, Zhang Y, Wang, Y, Huang Z, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019(COVID-19):A pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 in press.
22. Briefing: Coronavirus (COVID-19) Testing ABPI. Available online: <https://www.abpi.org.uk/medicinediscovery/covid-19/briefing-coronavirus-covid-19-testing/> (accessed on 9 April 2020).



Adıyaman İlinde İzole Edilen Mycobacterium Tuberculosis Kompleksi Suşlarının İlaç Direnci Profilleri Ve Genotip Dağılımlarının Belirlenmesi

Determination of Drug Resistance Profiles and Genotype Distributions of Mycobacterium Tuberculosis Complex Strains Isolated in Adıyaman Province

  Gülnur Tarhan¹, Gülfer Yakıcı², Begüm Kayar³, Sadık Akgün¹, Fatih Köksal²

¹ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

³ Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ORCID ID: Gülnur Tarhan, <https://orcid.org/0000-0002-1019-0798>, Gülfer Yakıcı, <https://orcid.org/0000-0001-6486-3209>, Begüm Kayar, <https://orcid.org/0000-0002-9657-5970>, Sadık Akgün, <https://orcid.org/0000-0002-1413-0450>, Fatih Köksal, <https://orcid.org/0000-0003-0790-1525>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Prof. Dr. Gülnur Tarhan, e-posta / e-mail: gulnur.tarhan@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 20-11-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 13-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atıf Gösterimi/How to Cite: Tarhan G., Yakıcı G., Kayar B., Akgün S., Köksal F. Adıyaman İlinde İzole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleksi suşlarının ilaç direnci profilleri ve genotip dağılımlarının belirlenmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):314-319

*Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TIPFMAP/2018-0001 nolu proje ile desteklenmiştir.

Özet

Amaç Tüberküloz (TB) tüm dünyada ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Türkiye hala TB insidansı orta derecede olan ülkeler arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın 2019 yılı küresel verem raporuna göre, 2018 yılında Türkiye'de ki TB insidansı 100.000'de 18 dir. Bu raporda ülkemizde aynı yıldaki yeni ve yeniden tedavi edilen olguların çoklu ilaç direnci (ÇİD) oranı % 2,9 ve % 16 olarak bildirilmiştir. Adıyaman ilinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleksi (MTBK) suşlarına ait ilaç direnci profili ve genotip dağılımı hakkında veri bulunmamaktadır. Bu çalışma ilimizde izole edilen MTBK suşlarının direnç profili ve genotip dağılımının belirlenmesi amacı ile yapılmıştır.

Yöntem Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüberküloz Laboratuvarında Ocak 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında izole edilen toplam 46 MTBK suşunun ilaç duyarlılık testi için BACTECTM MGITM 960 antiTB SİRE kiti kullanıldı. İzolatların genotiplenmesi, spoligotiplenme ve MIRU- VNTR yöntemleri ile yapıldı.

Bulgular Çalışmada incelenen 46 MTBK izolatu çoklu ilaca direnç oranı %6,52 olarak saptandı. 46 izolattın 37'sinde 6 spoligotip ailesi saptanmış olup, en fazla T ailesinde kümelenme olduğu tespit edildi. MIRU sonuçlarına göre güncellenmiş bir veri tabanında mevcut MIRU uluslararası türleri ile eşleşen 12 orphan ve 21 pattern tanımlandı.

Sonuç Tüm dünyada önemli halk sağlığı problemlerinden biri olan tüberkülozun kontrol altına alınmasında ve direncin en kısa sürede saptanmasında mikrobiyolojik çalışmaların önemi büyüktür. Tüberkülozun kontrol altına alınması ve direnç durumunun belirlenmesinde mutlaka ilaç duyarlılık testlerinin yapılması ve genotip düzeyindeki epidemiyolojik verilerin önemli bir yeri vardır.

Anahtar kelimeler Tüberküloz, Mikobakteri, Spoligotiplendirme, MIRU-VNTR

Abstract

Aim Tuberculosis continues to be a serious problem in the world. Turkey is still among the countries with moderate TB incidence. According to the 2019 World Health Organization (WHO) global TB report, in 2018 the incidence of TB in Turkey 18 cases per 100,000 people. Multi drug resistance rate of new and retreatment cases in 2013 was 0-2,9 % and 12-29,9 % in Turkey. There is no data on drug resistance profile and genotype distribution of Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC) strains isolated in Adıyaman. There was no previous data for molecular epidemiology and drug resistance profile in Adıyaman province. This study was carried out to determine the resistance profile and genotype distribution of MTBK strains isolated in our city.

Methods Drug susceptibility testing of a total of 46 MTBK strains isolated in Adıyaman University Training and Research Hospital Mycobacteriology Laboratory between January 2015 and December 2016 was performed using the BACTECTM MGITM 960 TB drug sensitivity test SIRE kit. Isolates were genotyped by spoligotyping and MIRU-VNTR methods.

Results Susceptibility testing to streptomycin, isoniazid, rifampin and ethambutol was also performed by MGIT 960 system by using SIRE Kit. Multidrug resistance was found as 2.17% among 46 MTBK isolates. In 37 of 46 isolates, 6 spoligotype families were detected, and it was found that there was clustering in the T family the most. In a database updated according to MIRU results, 12 orphan and 21 patterns matching existing MIRU international types were identified.

Conclusion Microbiological studies are of great importance in controlling tuberculosis, which is one of the important public health problems all over the world, and determining resistance as soon as possible. Drug susceptibility tests and genotype epidemiological data have an important role in controlling tuberculosis and determining the resistance status.

Key words Tuberculosis, Mycobacteria, Spoligotyping, MIRU-VNTR

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), her yıl yaklaşık 8 milyondan fazla yeni olgu ve 2 milyondan fazla ölüme neden olan en önemli bulaşıcı hastalıklardan biridir. Tanı ve tedavilerinin iyileştirilmesi ile TB epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılması; TB salgınlarını kontrol etmek ve yenilerinin gelişmesini engellemek için çok önemli koşullardır¹. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2019 yılı küresel TB raporuna göre, 2018 yılında Türkiye'de ki TB insidansı 100.000'de 18 dir. Ülkemizde 2018 yılında yeni ve yeniden tedavi edilen olgular arasında çoklu ilaç direnci (ÇİD) oranı sırası ile % 2,9 ve % 16 olarak saptanmıştır². Moleküler epidemiyolojik incelemeler, geleneksel epidemiyolojik analizlere tamamlayıcı bir araç olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Düzenli aralıklarla kümelenmiş kısa palindromik tekrar (CRISPR) lokusları, kümelenmiş Mycobacterium tuberculosis kompleksinin (MTBK) dünya çapındaki çeşitliliğini tanımlayan büyük "spoligotip" veri tabanları yayınlanmıştır ve MTBK'nın yerel epidemiyolojik bulgularının küresel verileri ile karşılaştırılarak incelenmesine imkan sağlamıştır³⁻⁴.

Spoligotiplendirme ve 24 mycobacterial interspersed repetitive unit (MIRU)-variable-number tandem-repeat (VNTR) lokus analizinin birlikte kullanılması artık moleküler epidemiyolojide geleneksel IS6110-restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi tekniğinin yerini almıştır⁵⁻⁷. Adıyaman ilinde moleküler epidemiyoloji ve ilaç direnci profiline ilişkin veri bulunmamaktadır. Bu çalışma, Adıyaman'da izole edilen MTBK izolatlarının spoligotiplendirme yöntemleri ve 24 lokuslu MIRU-VNTR ile genotiplendirme analizi yapılarak, moleküler epidemiyolojik profillerinin belirlenmesi ve bu modeller ile ÇİD-TB arasındaki olası bir ilişkinin analiz edilmesi amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Bakteri izolatları: Ocak 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüberküloz Laboratuvarında izole edilen toplam 46 MTBK

suşu çalışmaya dahil edildi. Her hastanın klinik örneğinden soyutlanan sadece bir izolat çalışıldı. Tüm izolatlar, spoligotiplendirme ve 24 mycobacterial interspersed repetitive units (MIRU) -variable-number tandem-tekrar (VNTR) yöntemi tiplemesi ile analiz edildi.

Bakteriyolojik işlemler ve ilaç duyarlılık testleri

Çalışmada incelenen bütün hastalara ait balgam örnekleri %4 NaOH-NALC yöntemine göre dekontaminasyon-homojenizasyon ve konsantrasyon(DHK) işleminde sonra BACTECTM MGITTM 960 TB kültür sisteminde çalışıldı. MGIT tüplerinde pozitif saptanan örneklerin BD MGIT™ TBC İdentifikasyon Testi ile MTBK doğrulaması yapıldıktan sonra; üretici firmanın önerileri doğrultusunda streptomisin,isoniazid,rifampisin ve etambutol için antibiyogram testleri BACTECTM MGITTM 960 TB ilaç duyarlılık testi SİRE kiti ile yapıldı⁸⁻⁹. Bu tüplerden aynı zamanda moleküler testler için Löwenstein Jensen (LJ) besiyerine alt kültürü yapılarak, belirgin koloniler oluşana kadar 37°C'de bekletildi. LJ besiyerinde üremiş kolonilerden steril distile su ile süspanسیون yapılarak moleküler testler için DNA izolasyonunda kullanıldı.

DNA izolasyonu

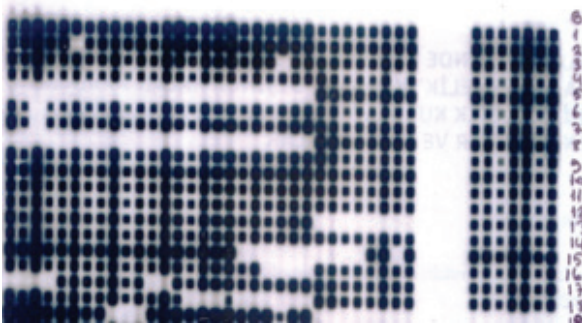
Bir öze dolusu bakteri kolonisi, 400 ul 1X TE (10 mM Tris, 1 mM EDTA pH: 8) içinde süspanse edildi ve 80°C'de 20 dakika inaktive edildi. Bakteriyel DNA, Mickle cihazında asitle yıkanmış mini cam boncuklar kullanılarak izole edildi.

Moleküler tiplendirme testleri

Spoligotiplendirme Isogen Bioscience kiti (Isogen Bioscience BV, Maarssen, The Netherlands) kiti kullanılarak, üretici firmanın önerdiği prosedürlere göre Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana tarafından çalışıldı.

DNA konsantrasyonu spektrofotometrik olarak ölçüldü. Hedef bölgedeki doğrudan tekrarlar arasındaki mesafeler, 5 ucta biotinlenmiş Dra ve DRb primerleri kullanılarak

amplifiye edildi. Amplifiye edilmiş DNA, ters çizgi blotlama ile *M. tuberculosis* H37Rv ve *M. bovis* BCG P3'ün spacer sekanslarından türetilen 43 immobilize edilmiş oligonükleotid setine hibridize edildi. Hibridize edici DNA'nın tespiti, geliştirilmiş kemilüminesans (ECL; Geliştirilmiş Kemo-Lüminesans Tespit kiti; Amersham, Little Chalfont, İngiltere) ve ardından üreticinin önerilerine uygun olarak X-ışını filmine (Hyperfilm ECL, Amersham) maruz bırakılarak yapıldı (Resim 1). *M. tuberculosis* H37Rv ve *M. bovis* BCG P3 Pasteur suşu, spoligotipleme için referans suşlar olarak kullanıldı. Spoligotiplendirme sonuçları ikili formatta Excel elektronik tabloları olarak girildi ve Pasteur de Guadeloupe Enstitüsü'nün Dünya Spoligotype Veritabanı (www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE) ile karşılaştırıldı¹⁰⁻¹⁴.



Resim 1 : MTBK izolatlarının spoligotipleme görüntüsü

MIRU-VNTR genotipleme, multipleks PCR, Rox etiketli MapMarker 1000 boyut standardı ve ABI 3100 ve ABI 3730-XL sekans cihazı kullanıldı. PCR fragmanlarının boyutlandırılması ve çeşitli VNTR allellerinin atanması, özelleştirilmiş GeneScan ve Genotyper veya Genemapper yazılım paketleri (PE Applied Biosystems) kullanılarak yapıldı. PCR karışımları, 96 oyuklu plaklar ve bir HotStart Taq DNA polimeraz kiti kullanıldı. PCR karışımı; 0.2 mM dNTP, PCR tamponu 2.5 mM MgCl₂, 0.3 M oligonükleotid ve 0.3 M işaretlenmiş oligonükleotid kullanılarak hazırlandı. Her çalışmada pozitif ve negatif kontrol kullanıldı. PCR reaksiyonu 95°C'de 15 dk ön denatürasyon işleminden sonra; 1 min at 94°C'e 1 dk, 59°C'de 1 dk ve 72°C'de 1 dk 30 sn 40 siklus olarak devam edildi. En

son aşamada reaksiyon 72°C'de 10 dk bekletilerek gerçekleştirildi. Tüm primer setleri için aynı reaksiyon şartları kullanıldı. Amplifikasyon işlemlerinde pozitif kontrol olarak *M. tuberculosis* H37Rv, negatif kontrol olarak distile su kullanıldı. Kümeler, özdeş kombine MIRU-VNTR ve spoligotiplendirme paternleri gösteren MTBK ile enfekte hasta grupları olarak tanımlandı¹⁵⁻¹⁶.

BULGULAR

Bu çalışmada laboratuvarımızda izole edilen MTBK birinci kuşak antitüberküloz ilaçlara (streptomisin, izoniazid, rifampisin, etambutol) karşı direnç sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: 46 MTBK izolatının ilaç duyarlılık test sonuçları	
İlaçlar	Dirençli İzolatların Sayısı (%)
Streptomisin (S)	5(10.86)
İzoniazid (İ)	4(6.52)
Rifampisin (R)	4(6.52)
Etambutol(E)	2 (4.34)
S+I	0(0.0)
S+E	1 (2.17)
I+R	1 (2.17)
I+E	2 (4.34)
S+I+R	0(0.0)
I+R+E	0(0.0)
S+I+R+E	2 (4.34)
Toplam ÇİD	3(2.17)
Toplam	15(32.60)

Buna göre 46 izolatın 31'i (%67.39) 4 majör ilaca duyarlı, 15'i (% 32.60) en az bir ilaca dirençli bulunmuştur. Dirençli izolatlar arasında yapılan değerlendirmede; 15 izolat bir ilaca dirençli (%32.60) iken 4'ü iki ilaca (%8.69) idi. İncelenen izolatlar arasında üç ilaca direnç birlikte saptanmadı. 2 izolat 4 ilaca da dirençli (%4.34) bulundu. 46 MTBK izolatı içinde çoklu ilaca direnci % 2.17 olarak saptandı.

Spoligotiplendirme yönteminde 46 izolattan 37'sinde test için tanımlayıcı sonuç alındı. İncelenen 37 izolat arasında 6 spoligotip ailesi tespit edildi. Bu çalışmada Beijing aile-

sine rastlanmadı. Sonuçlarımız dünyadaki spoligotip veri bankası ile karşılaştırıldığında; 6 grup oluşturan 37 izolattan 23 izolat T1, 5 izolat LAM7TUR, 3 izolat LAM7, 3 izolat H3, 2 izolat EA15 ve 1 izolat Tclade spoligotip ailesi içerisinde yer almıştır (Tablo 2).

Küme Düzeni	Küme Büyüklüğü	İzolatların Yüzdesi	Octal Kod	Spoligotip ailesi
A	5	13.51	777777404760771	LAM7-TUR
B	23	62.16	777777600760771	T1
C	3	8.10	747767777700771	H3
D	3	8.10	777777474760771	LAM7
E	1	2.70	777777637760771	Tclade
F	2	5.40	547727737400771	EA15

MIRU sonuçlarına göre, güncellenmiş bir veri tabanında mevcut MIRU uluslararası tiplerle eşleşen 12 orphan ve 21 pattern saptanmıştır

TARTIŞMA

Tüberküloz insan sağlığını tehdit eden enfeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. Etkili tedavi ve kontrol önlemlerine rağmen, çoklu ilaca dirençli bakteri kökenlerinin ortaya çıkması ve bunların duyarlı popülasyonda yayılmaya başlaması hastalığın tedavisi ve kontrol altına alınmasında önemli problemlere neden olmaktadır. Tüberkülozun kontrol altına alınmasında etkenin mikrobiyolojik tanısı altın standarttır. Doğru ilaç tedavi programlarının uygulanması için ilaç duyarlılık testlerinin yapılması kritik önem taşımaktadır. Hastaların takip ve tedavisinin düzenlenmesinde; toplumdaki ilaç direnç oranlarının bilinmesi, buna ek olarak bireysel direnç durumunun saptanması önem taşımaktadır¹⁹⁻²⁰.

Moleküler testlerin epidemiyolojik amaçlı kullanılması ile birlikte özellikle toplumda dolaşan kökenlerin bilinmesi, bulaş kaynaklarının tahmin edilmesi bakımından önemli aşamalar kaydedilmiş olup, bu çalışmalar tüberküloz kontrol ve tedavisinde yeni programların geliştirilmesine katkı

sağlamıştır.

Çalışmamızda, ilimizde ettiğimiz 46 adet M.tuberculosis izolatının ilaç duyarlılık profili BACTECTM MGT TM 960 TB ilaç duyarlılık test ile belirlendi. İncelenen 46 izolatın 31'i (%67.39) dört ilaca (streptomisin, izoniazid, rifampisin, etambutol) duyarlı iken, 15'i (% 32.60) en az bir ilaca dirençli bulundu. Dirençli izolatlar arasında yapılan değerlendirmede; 15 izolat bir ilaca dirençli(%32.60) iken, 4'ü iki ilaca (%8.69)dirençli idi. İncelenen izolatlar arasında üç ilaca direnç birlikte saptanmadı. 2 izolat 4 ilaca da dirençli (%4.34) bulundu. İzoniazid ve rifampisine birlikte dirençli olarak 3 (%2.17) izolat ÇİD olarak tanımlandı. Türkiye çeşitli bölgelerden ve dispanserlerden yapılan çalışmaların analizinde, yeni hastalardan izole edilen tüberküloz basillerinde en az bir ilaca direnç oranının % 18-26, ÇİD MTB oranının % 1.3-4.8; tedavi görmüş hastaların izolatlarında en az bir ilaca direnç oranının % 28-53, ÇİD MTB oranının ise % 4-17 arasında dağılım gösterdiği belirlenmiştir²¹. Ülkemizde direnç durumunu yansıtan en kapsamlı çalışmalardan biri, 1984-1989 ve 1990-1995 yılları arasında yapılmış 21 çalışma ve 27.959 kökenin sonuçlarını kapsayan bir meta-analiz çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre 1984-1989 yıllarında toplam direnç oranları sırasıyla, STR (% 22.5), RIF (% 22.3), INH (% 27.8) ve EMB (% 7.8) olarak verilirken, 1990-1995 yıllarında toplam direnç oranları sırasıyla, STR (% 17.9), RIF (% 22.1), INH (% 23.8) ve EMB (% 7.7) olarak belirtilmektedir²².

DSÖ'nün 2019 yılı küresel verem raporuna göre, 2018 yılında Türkiye'de ki tüberküloz insidansı 100.000'de 18 dir. 2018 yılında yeni ve yeniden tedavi edilen olguların çoklu ilaç direnci oranı Türkiye'den % 2,9 ve % 16 olarak belirlenmiştir².

2018 yılında yeni ve yeniden tedavi edilen olguların çoklu ilaç direnci oranı Türkiye'den % 2,9 ve % 16 olarak saptanmıştır. DSÖ'nün "Küresel Tüberküloz 2018 Raporu"na göre ise Türkiye için 2017 yılında yeni ÇİD olgu oranı %3,3 olarak belirtilmiştir²⁴. Çalışmamızın yapıldığı dönemde

Sağlık Bakanlığı'na yayınlanan "Türkiye'de Verem Savaşı 2017 Raporu"nda ülkemizdeki 2015 yılındaki direnç oranları INH için %11,8; RIF için %3,6; EMB için %3,6; SM için %10,3 olarak verilirken ÇİD-TB oranı %2,5 olarak verilmiştir. Bu verilerde en yüksek direnç oranına sahip olan birinci seçenek anti-TB ilaç INH olarak belirtilmiştir²⁵. Çalışmamızda tek başına INH %6,52 olarak saptandı. Çalışmamızdaki diğer birinci seçenek ilaç direnç oranları ile kıyaslandığında diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda ÇİD oranı %2,17 olarak bulunmuştur. ÇİD-TB saptanan 3 izolattan 2'sinin Çin, diğerinin Lübnan uyruklu hastalara ait olduğu belirlendi.

Tüberküloz çok bulaşıcı ve ilaç direnci yüksek bir hastalık olması nedeniyle daha iyi sürveyans programlarına ve hastalığın tanısının çok çabuk konulmasına gereksinim vardır. Suşlar arası epidemiyolojik açıdan coğrafik farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda farklı coğrafik bölgelerden izole edilen suşların birbirleri ile kıyaslanması ve bireysel suşların izlenebilmesi tüberkülozun tüm dünyada geçiş yolları, yüksek virülans ve ÇİD-TB'le ilişkili suşlar saptanabileceğini düşündürmektedir. Moleküler yöntemlerin rutin kullanıma girmesiyle birlikte epidemiyoloji çalışmaları kolaylaşmıştır. Bakteri suşlarının tiplendirilmesi, tüberküloz prevalansı ve yayılımı çalışılan en önemli konuları oluşturmaktadır. Spoligotiplendirme, MIRU ve IS6110 yöntemleri ile yapılan çalışmalarda *M.tuberculosis* izolatları duyarlı bir şekilde tiplendirilmektedir²⁵⁻³¹.

Bu çalışmalardan elde edilen veriler sayesinde epidemiyolojik kökene göre hızlı bir şekilde tedavi protokollerinin oluşturulması ve hastalığın kontrol altına alınması planlanmaktadır. Çalışmamızda laboratuvarımızda izole ettiğimiz 46 adet MTBK suşunun spoligotiplendirme ve 24 lokuslu MIRU yöntemleri ile epidemiyolojik kökenleri araştırıldı. 9 izolatta düşük DNA konsantrasyonu nedeni ile sonuç alınamadı. İncelenen 37 izolat arasında 6 spoligotip ailesi tespit edildi. Bu çalışmada Beijing ailesine rastlanmadı. Sonuçlarımız dünyadaki spoligotip veri ban-

kası ile karşılaştırıldığında 6 grup oluşturan 37 izolattan 23 izolat T1, 5 izolat LAM7TUR, 3 izolat LAM7, 3 izolat H3, 2 izolat EA15 ve 1 izolat TcIade spoligotip ailesi içerisinde yer almıştır. Değerlendirmeye aldığımız 37 izolat içerisinde T1 suşlarının %62,16 oranı ile en sık karşılaşılan aileyi oluşturdukları ve SpolDB4 database de bu ailenin 3 alt tipinin olduğu görülmüştür. MIRU sonuçlarına göre, güncellenmiş bir veri tabanında mevcut MIRU uluslararası tiplerle eşleşen 12 orphan ve 21 pattern saptanmıştır. Zeytinli ve ark.nın Çukurova bölgesinde ve Güneydoğu Anadolu bölgesini de içine alan geniş kapsamlı çalışmalarında tüberküloz tanısı amacı ile Adana ilindeki bölge tüberküloz laboratuvarına gönderilen akciğer tüberkülozlu hastalara ait örneklerden üretilen 467 MTBK izolatları ile yaptıkları çalışmada; spoligotiplendirme yöntemiyle 467 izolatta bölgede en yaygın görülen ailenin T1 ailesi olduğu (%51,9) ve bunu LAM7 TUR ailesinin (%11,5) izlediği belirtilmiştir. Spoligotiplendirme yöntemiyle değerlendirilen suşlar arasında, bölgede T1 ailesinin daha baskın olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç bölge verileri ile uyumluluk göstermiştir³².

Sonuç olarak, tüm dünyada önemli halk sağlığı problemlerinden biri olan tüberkülozun kontrol altına alınmasında ve direncin en kısa sürede saptanmasında mikrobiyolojik çalışmaların önemi büyüktür. Doğru tedavi protokollerinin oluşturulmasında mutlaka ilaç duyarlılık testlerinin yapılması ve genotip düzeyindeki epidemiyolojik verilerin enfeksiyon kaynağının tanımlanması ve kontrol önlemlerinin alınmasında önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Türkiye'de Verem Savaş Raporu 2018. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz-haberler/turkiye-de-verem-savas-2019-raporu.html>.
2. WHO. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2020. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
3. Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of tuberculosis: Current insights. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:658-685.
4. Kanduma, E., T. D. McHugh, and S. H. Gillespie. Molecular methods for Mycobacterium tuberculosis strain typing: a user's guide. *J. Appl. Microbiol.* 2003;94:781-791.
5. Peterson R. Molecular Epidemiology of Tuberculosis. Karolinska Institutet, Sweden, 2009.
6. Durmaz, R. Tüberkülozün Epidemiyolojik Araştırmalarında Laboratuvarın Yeri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu. 11-12 Haziran, Samsun, 2003; 443-456.
7. Rodriguez NA. et al. Evaluation of the new advanced 15-loci MIRU-VNTR genotyping tool in Mycobacterium tuberculosis molecular epidemiology studies. *BMC Microbiology* 2008; 8: 34.
8. Kubica G. P. W, Dye E, Cohn M. L, Middlebrook G: Sputum digestion and decontamination with N-acetyl-L-cysteine-sodiumhydroxide for culture of mycobacteria. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 87:775-780.
9. Becton Dickinson. MGIT For BACTEC™ MGIT 960™ TB System. 2006.
10. Roring S, Brittain D, Bunschoten AE, Hughes MS, Skuce RA, van Embden JD, et al. Spacer oligotyping of Mycobacterium bovis isolates compared to typing by restriction fragment length polymorphism using PGRS, DR and IS6110 probes. *Vet Microbiol.* 1998;61: 111-120. 10.1016/S0378-1135(98)00178-183.
11. www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/sitvt_online.
12. www.isogen-lifescience.com.
13. Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, Prodinger WM, Gori A, Al-Hajj SA. Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. *BMC Microbiology.* 2006;6:23.
14. Sola C, Horgen L, Maisetti J, Devallois A, Goh KS, Rastogi N. Spoligotyping followed by double-repetitive-element PCR as rapid alternative to IS6110 fingerprinting for epidemiological studies of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 1998;36:1122-1124
15. Smittipat N. Three-year population-based evaluation of standardized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variation Number of Tandem Repeat typing of Mycobacterium tuberculosis. *JCM.* 2005; 43:5034-5043.
16. Skuce RA, McCorry TP, McCarroll JF, Roring SM, Scott AN, Brittain D, Hughes S, R. Hewinson G, Neill S. Discrimination of Mycobacterium tuberculosis complex bacteria using novel VNTR-PCR targets. *Microbiology,* 2002; 148: 519-528.
17. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *New Engl J Med* 2012; 367: 931-936.
18. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis—2011 update. Available at: [HTTP://WHQLIBDOC.WHO.INT/PUBLICATIONS/2011/9789241501583_ENG.PDF](http://www.who.int/publications/tb/2011/9789241501583_eng.pdf).
19. Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? *J Biosci* 2008;33(4): 605-616.
20. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 291-360.
21. Durmaz R. Mycobacterium tuberculosis'de Direnç Sorunu. *ANKEM Dergisi.* 2005; 19 (2): 107-110.
22. Baylan O. Extensively Drug Resistant and Extremely Drug Resistant Tuberculosis Forms After Multi-Drug Resistant Tuberculosis: New Faces of the Old Disease derleme 2009. Türkiye Klinikleri.
23. Yolsal N, Malat G, Dişci R, Örkün M, Kılıçaslan Z. Türkiye'de Tüberküloz İlaçlarına Direnç Sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 Yılları İçin Karşılaştırılması; Meta-Analiz. *Klinik Dergisi.* 1998; 11(1): 6-9.
24. WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2018_main_text_28Feb2019.pdf?ua%20=%201
25. Türkiye'de Verem Savaş Raporu 2017. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/verem-savas-raporu-2016-2017/Turkiyede_Verem_Savasi_2017_Raporu.pdf
26. Basil MV, Nair D. Molecular epidemiology of tuberculosis: Opportunities & challenges in disease control. *Indian J Med Res.* 2017; 146(1): 11-14.
27. van Soolingen D, Hermans PW, de Haas PE, Soll DR, van Embden JD. Occurrence and stability of insertion sequences in Mycobacterium tuberculosis complex strains: evaluation of an insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1991;29: 2578-2586.
28. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, van Soolingen D, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 907-914.
29. Zozio T, Allix C, Gunal S, Saribas Z, Alp A, Durmaz R, Fauville M, Rastogi, N. Sola, C. Genotyping of Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates in Two Cities of Turkey: Description of a New Family of Genotypes That is Phylogeographically Specific for Asia Minor. *BMC Microbiology,* 2005; 5-44.
30. Durmaz R, Zozio T, Gunal S, Allix C, Dufaux MF, Rastogi N. Population-Based Molecular Epidemiological Study of Tuberculosis in Malatya, Turkey. *Journal of Clinical Microbiology,* December 2007, p. 4027-4035, Vol. 45.
31. Gencer B, Shinnick TM. Molecular Genotyping of Mycobacterium tuberculosis Isolates from Turkey. *Am. J Infect Dis,* 2005;(1), 5-11.



Epidemiological and Biochemical Evaluation of Patients Under Monitoring with A Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tanısıyla İzlenen Hastaların Epidemiyolojik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

Emine Parlak¹, Fatma Kesmez Can¹, Handan Köksal Alay¹, Mehmet Parlak¹, Zülal Özkurt¹, Zahide Koşan²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey.

² Department of Public Health, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey.

ORCID ID: Emine Parlak, <https://orcid.org/0000-0001-8912-6360>, Fatma Kesmez Can, <https://orcid.org/0000-0001-8085-7589>, Handan Köksal Alay, <https://orcid.org/0000-0002-4406-014X>, Mehmet Parlak, <https://orcid.org/0000-0002-6235-4862>, Zülal Özkurt, <https://orcid.org/0000-0001-5554-8768>, Zahide Koşan, <https://orcid.org/0000-0002-1429-6207>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Dr. Emine Parlak, e-posta / e-mail: eparlak1@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 01-12-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 17-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Parlak E., Kesmez C., Köksal Alay H., Parlak M., Özkurt Z., Koşan Z. Epidemiological and Biochemical Evaluation of Patients Under Monitoring With A Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):320-327

Özet

Amaç	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), ilk kez 1944 yılında Kırmıda tanımlanmış bir viral hemorajik ateştir. Ülkemizde ilk 2002 yılında Tokat ve çevresindeki salgınla dikkati çekmiştir. Bu çalışmada KKKA hastalarının klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Yöntem	Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde Nisan 2012-Ağustos 2013 tarihleri arasında KKKA tanısıyla takip edilen erişkin yaşta hastalar arasında yapılmıştır. Veriler prospektif olarak toplanıp, IBM-SPSS 20 paket programına kaydedildi. İstatistik analizlerinde Mann-Whitney U, Ki-kare ve Fisher exact testi kullanıldı.
Bulgular	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tanısı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezinde hasta serumlarında Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile anti-CCFV IgM ve/veya virüs antijeni real time Polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile konuldu. Toplam 121 olgu alındı. Hastaların 59 (%48,7)'i erkek, 62 (%51,2)'si kadın olup, yaş ortalaması 50.04 ± 18.22 (16-86) yıl idi. Hastaların %62,8'sinde kene teması saptanmıştır. İnkübasyon süresi 3.9±2,7 gün idi. Hastalardan 5 (%4,1)'i ölmüştür.
Sonuç	KKKA keneler tarafından taşınan ölümcül bir viral enfeksiyondur. Korunmada en önemli faktör kene temasını önlemektir. Endemik bölgede yaşayanlar eğitilmeli, günlük kene kontrolü yapılması anlatılmalıdır. Hastalara yüksek ateş, kas ağrısı, baş ağrısı şikâyetleri ve kene teması mutlaka sorulmalıdır. KKKA olgularının erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbiditelerinin azaltılabileceğine inanılmaktadır.
Anahtar kelimeler	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, mortalite oranı, Türkiye

Abstract

Aim	Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a viral hemorrhagic fever. To evaluate the clinical, epidemiological and laboratory characteristics of patients with CCHF.
Methods	This study was performed with adult patients under monitoring with diagnosis of CCHF at the Atatürk University Faculty of Medicine Infectious Diseases Clinic between April 2012 and August 2013.
Results	Diagnosis of CCHF was based on presence of Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) anti-CCFV IgM and/or virus antigen at Refik Saydam Hygiene Center (RSHM) in patient serum and/or real time Polymerase Chain Reaction (PCR). One hundred twenty-one cases were included. Fifty-eight (48.7%) of patients were male and 62(51.2%) female, with a mean age of 50.04 ± 18.22 (16-86) years. Contact with ticks was determined in 62.8% of patients. Length of incubation was 3.9±2.7 days. Five patients (4.1%) died.
Conclusion	CCHF which is carried by ticks is a fatal viral infection. The most important factor in protection is the prevention of tick contact. People living in endemic regions must be educated and instructed how to perform daily tick checks. Patients have got high fever, myalgia, headache and tick bite must be asked in history. We believe that early diagnosis and treatment of CCHF cases may significantly reduce morbidity and mortality.
Key words	Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, mortality rate, Turkey

GİRİŞ

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever is the most common viral hemorrhagic fever worldwide.¹ The disease is active in more than 30 countries, particularly in Africa, Asia, Southeast Europe and the Middle East.² The agent involved in CCHF is an RNA virus belonging to the species *Nairovirus* from the *Bunyaviridae*. The virus is particularly carried by *Hyalomma marginatum marginatum* ticks.^{1,3} The virus is transmitted to humans through infected ticks or through contact with blood, tissue or body fluids from viremic animals or also nosocomially.⁴

The incubation period is 3-7 days.¹ Initial symptoms characterized by a sudden increase in body temperature (39-41 °C), headache, muscular pain and dizziness may also be accompanied by diarrhea, nausea and vomiting. Reddening in the face neck and chest and scleral and conjunctival hyperemia are also observed.² Fever lasts for a mean 4-5 days. The target cells in CCHF are mononuclear phagocytes, endothelial cells and hepatocytes. Increased capillary permeability and coagulation function disorders create a disposition to bleeding.¹ Thrombocytopenia results from a decrease in platelet production, platelet breakdown and endothelial injury. Endothelial injury can activate platelet accumulation and degranulation and intrinsic coagulation mechanisms.^{1,5} Ecchymotic hemorrhages may appear in wide areas on the extremities on days 3-6 of the disease. The most common hemorrhages are from the nose and gums, although hematemesis, melena, hematuria, hemoptysis and intra-abdominal and vaginal bleeding may also be seen in severe cases.^{6,7}

METHOD

One hundred twenty-one patients definitively diagnosed with CCHF with RT-PCR and/or ELISA and hospitalized for monitoring at the Atatürk University Medical Faculty Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic between April 2012 and August 2013 were included in the study. Patients were divided into mild-moderate and severe groups on the basis of Swanepoel criteria⁵ and the mo-

dified criteria recommended by Ergönül et al.⁴ Swanepoel et al.⁵ described at least one of the following laboratory values in the first 5 days after onset of symptoms – leukocyte number $\geq 10,000/\text{mm}^3$, platelet number $\leq 20,000/\text{mm}^3$ aspartate aminotransferase (AST) value ≥ 200 IU/L, alanine amino transferase (ALT) value ≥ 150 IU/L, activated partial thromboplastin time (aPTT) ≥ 60 sec or a fibrinogen level ≤ 110 $\mu\text{g}/\text{dl}$ as representing severe cases, and the absence of any of these as mild-moderate cases.

Blood samples were collected from patients in order to obtain 2 ml of serum. After being stood for 30 min, blood specimens were centrifuged at 2000 rev/min for 5 min for serum separation. Sera were then placed into Eppendorf tubes. Serum specimens were then sent to the CCHF National Reference Center under appropriate transportation conditions for serological and virological tests used in the diagnosis of CCHF. Tests were studied using the in-house method in the virology laboratory. Commercial kits were not employed. The patients enrolled in this study were those with specific IgM antibody positivity as a result of tests performed by the laboratory or in whom presence of CCHFV in sera was confirmed with PCR.

Data analysis was performed on Statistical Package for Social Sciences (IBM-SPSS; Ver: 20.0) software with a Microsoft Windows database. $p < 0.05$ was regarded as significant for all tests. Numeric data were expressed as mean plus standard deviation and categorical data as number and percentage. The Mann Whitney U, Fischer's exact and chi-square tests were used in data analysis.

RESULTS

The study involved 121 patients, 58 (48.7%) men and 62 (51.2%) women, with a mean age of 50.04 ± 18.22 (16-86). There was no significant difference between the groups in terms of sex and age. Median for non-normally distributed age was 53. In terms of severity criteria, 48 (39.7%) were in the severe group and 73 (60.3%) in the mild-moderate group. Mean age of the non-surviving patients was

59.4±19.4 (median 67), and mean age of the surviving patients was 49.64±18.15 (median 53) (p=0.1959). Age was determined to have no effect on survival. We attributed this to the low number of non-surviving patients. Mean age of the severe cases was 45.73±16.96 (median 57), and mean age of the mild cases was 52.8±16.96 (median 45) (p=0.033). Five of the patients enrolled (4.1%) died. Cause of death in one patient was atrial fibrillation. Sudden loss of consciousness immediately followed by cardiopulmonary arrest developed in another. One hundred sixteen (95.9%) patients were discharged in a healthy condition. A history of contact with ticks was present in 76 (62.8%) patients. Mean length of incubation was 3.9±2.7 days. Patients presented in a mean 4.8 ± 2.5 days after onset of symptoms. Mean length of hospitalization was 7.92±4.07 days. Blood and blood products were required by 49 (40.5%) patients.

All patients lived in rural areas or had a history of visiting such areas. Forty (33.1%) patients worked in animal husbandry and 32(26.4%) in farming, while 34 (28.1%) were housewives, 6 (5%) were self-employed, 3 (2.5%) were retired, 3 (2.5%) were shepherds and 2(1.7%) were students. Patients' demographic characteristics are shown in Table 1.

n=121	%
Female sex	51.2
Age years (mean age±SD)	50.04 ± 18.22
Tick bite history	62.8
Severe group	39.7
Vocation	
Animal husbandry	33.1
Housewives	28.1
Farming	26.4
Other	12.4
Died	4.1
Symptoms and signs	
Malaise	99.2
Lack of appetite	88.4

Fever	86
Myalgia	85
Hepatomegaly	73.6
Splenomegaly	63.6
Facial hyperemia	63.6
Headache	62
Nausea	64.5
Conjunctival hyperemia	48.8
Diarrhea	31.4
Hemorrhagic manifestations	18.2
Confusion	7.4

The most commonly observed symptoms were malaise (99.2%), fever (86%), myalgia (85%) and lack of appetite (88.4%). Headache (62%), nausea (64.5%), vomiting (44.6%), diarrhea (31.4%) and confusion (7.4%) were also seen. Hemorrhage was observed in 22(18.2%) patients during hospitalization or at subsequent monitoring. The most common forms of bleeding were gingival, nasal and vaginal. Melena was present in one (1.6%) patient. Patients' symptoms are shown in Table 1.

The most common physical examination findings were hepatomegaly (73.6%), splenomegaly (63.6%), facial hyperemia (63.6%) and conjunctival hyperemia (48.8%). Severe hemorrhage occurred in 7 (5.8%) patients during monitoring. Four of these patients died and 3 were discharged in a healthy condition. Hemorrhage into the rectus muscle occurred in one patients and hemarthrosis in one.

Radiologically, panbronchiolitis was present in one (0.8%) patient and diffuse pneumonic infiltration in 2 (1.7%) of the non-surviving patients, and no clinical and laboratory findings of secondary bacterial or viral infection were determined in these. Bradycardia was seen in 3 (2.5%) patients, and these were discharged in a healthy condition. Atrial fibrillation developed in one (0.8%) patient, who did not survive. Patients' physical examination findings are shown in Table 1.

Patients were divided into mild-moderate or severe cases on the basis of laboratory findings and clinical poor prognosis criteria. The laboratory parameters white blood cell counts (WBC), platelet (Plt), AST, ALT, creatine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH), prothrombin time (PT), aPTT and International normalized ratio (INR) values were investigated in this study. Baseline laboratory values of the fatal and recovered groups are presented table 2. Laboratory values of the severe and mild-moderate groups are show in table 3. Clinical characteristics of the severe and mild-moderate groups are show in table 4.

Table 2: Comparison between died and recovered CCHF patient's laboratory values

	Died (n=5) (Mean ±SD)	Recovered (n=116) (Mean ±SD)	p value
WBC(103/mm ³)	2700±1680.8	2101.21±1203.8	0.446
PLT(/mm ³)	29400±15339.5	48836±33942.6	0.214
AST(IU/L)	1849±1773.5	387.51 ± 491.4	0.007
ALT(IU/L)	649.80±469.9	216.89 ± 334.1	0.01
CK(IU/L)	3086.80±2836.3	722.39 ± 853.3	0.004
LDH(IU/L)	3395±2929.5	813.99± 966.9	0.01
PT(sec)	11.98±2.6	12.65±8.9	0.84
aPTT(sec)	52.34±28.1	36.43±8.1	0.13
INR	1.19±0.2	1.08±0.2	0.29

CCHF: Crimean-Congo hemorrhagic fever; WBC: white blood cell counts; PLT: platelets; AST aspartate aminotransferase; ALT alanine amino transferase; CPK Creatine phosphokinase; LDH lactate dehydrogenase; PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; INR: international normalized ratio.

Table 3: Comparison of mild/moderate and severe patient's laboratory values

	Mild-moderate (n=73) (Mean ±SD)	Severe (n=48) (Mean ±SD)	p value
WBC(103/mm ³)	2096±831.48	2170.8±1661.3	0.54
PLT(/mm ³)	64671.2±31756.0	22.729.2±15773.3	0.001
AST(IU/L)	252.2±448.7	745.5±786.1	0.001
ALT(IU/L)	134.3±130.9	387.6±495.1	0.001
CK(IU/L)	531.6±548.8	1258.8±1499.7	0.001
LDH(IU/L)	563.9±414.7	1463.2±1713.4	0.001
PT(sec)	11.6±1.9	14.2±13.6	0.39
aPTT(sec)	33.51±5.97	42.5±12.2	0.001
INR	1.06±0.19	1.13±0.27	0.64

CCHF: Crimean-Congo hemorrhagic fever; WBC: white blood cell counts; PLT: platelets; AST aspartate aminotransferase; ALT alanine amino transferase; CPK Creatine phosphokinase; LDH lactate dehydrogenase; PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; INR: international normalized ratio.

Table 4. Comparison of clinical characteristics between the severe patients and the mild-moderate patients

Clinical characteristics and signs	p*
Myalgia	0.007
Lack of appetite	0.039
Diarrhea	0.006
Hemorrhagic manifestations	0.001
Confusion	0.028
Abdominal pain	0.03
Facial hyperemia	0.004
Lung auscultation findings	0.011
Blood products used	0.001

Note: *p value between the severe and mild-moderate patient groups

DISCUSSION

CCHF is a viral zoonotic infection seen in Africa, Asia, Eastern Europe and the Middle East. CCHF is an important problem for Turkey because of its high mortality. The first case in Turkey was reported in 2002.^{1,8}

The virus is transmitted to human through bites by infected ticks or contact with blood and tissues during the slaughter of viremic animals.¹ One study examined predispo-

sing factors in 123 cases of CCHF and reported a history of tick bite in 44%, animal contact with tick bite in 37% and contact with a patient with CCHF in 6%. No predisposing factor was determined in 17%, but the possibility of tick bite was reported.⁹ Studies in Turkey have determined a history of ticks in 50-60% of cases.¹⁰⁻¹² The incubation period of the disease is 1-9 days following tick bites. It is 3-10 days after the index case among hospital personnel.^{1,13} Ozkurt et al.¹⁴ determined a history contact with ticks in 45% of patients. Length of incubation in subjects with a history of tick contact is reported at 4 days. Mean length of incubation in our patients with a history of tick contact was 3.9 ± 2.7 days.

Distribution between the sexes varies among countries, depending on the extent to which women participate in agriculture.¹ Ozkurt et al.¹⁴ reported 46.7% female patients and 53.3% male; percentages between male and female genders were similar and no significant difference was determined. In our study, 47.9% of patients were male and 51.2% female. No significant difference was determined in terms of gender distribution. Mean age of the patients in our study was 50.04 ± 18.22 . Our findings are in agreement with those of previous epidemiological studies.^{8,10,15} Agricultural workers, individuals engaged in animal husbandry (such as farmers, shepherds, abattoir workers and butchers), veterinarians, individuals in contact with sick animals, health workers in endemic regions, military personnel and campers are at high risk of the disease.¹⁶ Ninety percent of cases in Turkey involve subjects working in farming and animal husbandry.¹ Cases are of active working age, and therefore concentrate more in people who work in agriculture and livestock raising than in tick exposure.^{10,12} In our study, 33.1% of patients were engaged in animal husbandry, 26.4% in farming and 28.1% were housewives, and all housewives worked in farming or livestock raising. Three patients (2.5%) were shepherds. Two (1.7%) were students, 3 (2.5%) were retired and 6 (5%) were self-employed. The most important risk factors are working in agriculture or animal husbandry and visiting

rural areas.¹ Examination of the epidemiological features in our CCHF patient group showed that all patients lived in rural areas or had a history of visiting such areas. Health workers are the second most affected group. CCHF infections and deaths among health workers are reported parallel to epidemics in the general population.¹⁷⁻²⁰ Percutaneous exposure, procedures on patients with gastrointestinal system hemorrhage, and contact with patients undergoing emergency operations but not yet diagnosed with CCHF are the most risky situations.¹ None of our personnel had a history of nosocomial transmission.

Fever of sudden onset of 39-40 °C, lethargy, diffuse joint pains, head ache and sore throat are seen. Symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pain may sometimes be observed. Early symptoms may be hypotension, conjunctival hyperemia, reddening in the skin and malar rash in the face.²¹ There is a predisposition to mucosal and cutaneous bleeding in subjects with deep thrombocytopenia and hemostasis panel impairment. Hemorrhagic symptoms such as gingival bleeding, epistaxis, hematuria, hemoptysis and bleeding in internal organs may be seen. Mental confusion and agitation may be seen in severe cases.^{1,6,14} Symptoms in our patients were, in order, lethargy in 99.2%, lack of appetite in 88.4%, fever in 86%, diffuse body pain in 85%, nausea in 64.5%, headache in 62%, vomiting in 44.6%, abdominal pain in 42.1% and bleeding in 18.2%. Physical examination findings in our patients, again in order, were facial hyperemia in 63.6%, conjunctival hyperemia in 48.8%, cutaneous eruption in 22%, cough in 16% and altered mental state in 16%. Various pulmonary examination findings, such as rales, rhonchi and wheezes were present in respiratory sounds in 37.6% of patients. Cardiac examination findings of bradycardia were reported in 3 (2.5%) patients. Our findings were in agreement with the literature.^{10-12,22}

Serum AST, ALT, CPK and LDH values were generally elevated in our patients.^{11,12} Hepatosplenomegaly was reported in 1 in 3 patients. Hepatomegaly has been repor-

ted in 20-40% of cases in Turkey and splenomegaly in 14-23%.^{10,14} In their study of patients with CCHF, Burt et al.²³ determined presence of the virus in hepatocytes and reported that injury in the hepatic parenchyma was associated with the direct cytopathic effect of the virus. Rodrigues et al.²⁴ reported that CCHFV replication in hepatocytes induced apoptosis through a cytopathic effect. These studies support the idea that elevation in hepatic transaminases is a result of the virus' cytopathic. In this study we determined hepatomegaly in 73.6% of patients in this study and splenomegaly in 63.6%. Elevated hepatic transaminase levels were determined in almost all our patients. Serum AST, ALT, LDH and CK levels were significantly higher in non-surviving compared to surviving patients. PT, PTT and INR were longer in severe patients. We think that AST and ALT elevation is a common laboratory finding in patients with CCHF and is of prognostic significance.

Leukopenia, thrombocytopenia and anemia are also seen in CCHF. Severe thrombocytopenia is present from the early stage of the disease in fatal cases. Leukocytosis has been seen in some severe cases.^{25,26} Anemia is not generally seen in the early stage of the disease, although a decrease in hemoglobin may be determined in the late period in clinically severe cases.^{1,21} The cytopenia seen in patients with CCHF is thought to be related to hemophagocytic syndrome. Histopathological findings compatible with hemophagocytosis have been encountered in bone marrow biopsies from patients with CCHF in Turkey.¹ Endothelial injury is although thought to possibly contribute to platelet breakdown.^{1,5} Thrombocytopenia was present in all the patients in our study. Severe thrombocytopenia was present from the early period in patients with a severe-fatal course. Prolonged PT and aPTT, increased fibrin breakdown products and a decrease in fibrinogen levels may be seen clinically severe cases.^{1,25} AST and ALT values > 700 IU and > 900 IU have high sensitivity in severe cases. Blood count and biochemical tests return to normal levels in 5-9 days in surviving cases.¹ Bakır et al.¹⁰ reported higher INR, AST, LDH and CK levels in non-surviving patients. That study

also reported that splenomegaly and impaired consciousness are predictors of mortality. One study from Turkey stated that elevated AST and ALT (>700 and >900 U/L) levels are more sensitive in identifying fatal cases.¹ Leukocytosis was seen in only one in five non-surviving patients. Another study identified cerebral bleeding, severe anemia, severe dehydration, prolonged diarrhea, myocardial infarction, pulmonary edema and pleural effusion as factors contributing to mortality.²⁷ Ergonul et al.²⁸ identified high viremia and very high transaminase values as markers of poor prognosis and determined intense and prolonged viremia in fatal cases. Viremia levels were shown to have prognostic attributes, levels in fatal cases being 1000 times higher than in surviving patients.²⁹ In a same study from Turkey, Çevik et al.²⁹ suggested that viral load is a factor showing prognosis in cases of CCHF. Saksida et al.³⁰ reported that an effective immune response suppressed viral replication in surviving patients, while viremia could not be controlled due to insufficient immunity in non-surviving patients. These studies all show that the disease will be fatal if viral replication cannot be suppressed by the immune system. Vascular leakage, multi-organ failure, shock and hemorrhage all show severe disease in patients with CCHF. Death occurs in 5-14 days.³¹ Impaired consciousness, splenomegaly, somnolence, hematemesis, melena, high fever, disseminated intravascular coagulation (DIC) and kidney failure have all been reported as clinically defined poor prognosis.^{10,22} AST, ALT, CPK and LDH values were >1000 in all our fatal cases. In addition, various degrees of impaired consciousness were present in these cases. The fatality rate in cases of CCHF is approximately 5-30%.^{1,12} One study from Turkey reported a death rate of 5% in cases.²⁵ Bakır et al.²⁶ assessed mortality at 10%. Özkurt et al.¹⁴ determined a mortality rate of 10%. CCHFV strains in Turkey are 95-98% homologous with strains in Russia and Kosovo. Mortality rates in an epidemic in Kosovo in 2001 were similar to those in Turkey at 8.6%. The disease was observed to be more severe in advanced age. Advanced age did not increase fatality in our study. Tasdelen et al.³² however, identified advanced age as an early

marker of poor prognosis and fatality. The mortality rate in our study was 4.1%. Various degrees of impaired consciousness were present in all our fatal cases. Severe DIC related pulmonary and GIS bleeding occurred in one of our cases. Acute renal failure developed in 2 of our cases. Myocardial infarction occurred in one of our fatal cases. Non-surviving patients' platelet levels at presentation were < 20000. A severe course was observed in one case with accompanying chronic hepatitis B. Aspartate aminotransferase values increased to 13,000 in a patient with HBV DNA > 2000 IU/ml and not receiving antiviral therapy. Pleural effusion and bleeding into the abdomen were observed. The patient was monitored under intensive care conditions, and double filtration was performed 5 times. The patient was discharged in a healthy condition. Variation in clinical picture and fatality levels was attributed to the geographic diversity and virulence of the violence and appropriate early support therapy.^{1,11}

In conclusion, CCHF should be considered in patients with high fever, myalgia, lack of appetite and pancytopenia if the epidemiological history is compatible. Aspartate aminotransferase, ALT, CK and LDH elevation were identified as poor prognostic criteria in non-surviving patients. Advanced age, AST, ALT, CK and LDH elevation, low platelet levels and prolonged PTT and hospitalization indicated a severe course. Hemorrhagic manifestations, diarrhea, myalgia, lack of appetite, confusion, abdominal pain, facial hyperemia, lung auscultation findings and used to blood products indicated a severe course.

"This study was not supported by any institution or pharmaceutical agency. No conflict of interest was declared by the authors."

Kaynaklar

1. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-214.
2. Tuygun N, Tanir G, Caglayan DY, et al. Pediatric cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Pediatrics International* 2012; 54:402-406.
3. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, et al. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012; 12(9): 805-811.
4. Dilber E, Cakir M, Acar EA, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2009;29: 23-28.
5. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 4): 794-800. 1-4.
6. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo haemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 374-379.
7. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(1): S43-S46.
8. Ertugrul B, Uyar Y, Yavas K, et al. An outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in western Anatolia, Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13: e431-e436.
9. Anonymous. SouthAfrica1981. <http://www.angefire.com/punk/lymedisease/cchf81.html>
10. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54 385-389.
11. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, et al. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (6): 551-554.
12. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-1384.
13. Parlak E, Koşan Z, Ertürk A, et al. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Microbiol Infect Dis* 2015;5(1): 5-9.
14. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006; 52 (3): 207-215.
15. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, et al. Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 654-656.
16. LeDue JW. Epidemiology hemorrhagic fever viruses. *Rev Infect Dis* 1989;11 (Suppl 11):S370-5.
17. Ftika L, Maltezou HC. Viral haemorrhagic fevers in healthcare settings. *J Hosp Infect* 2013; 83(3):185-192.
18. Aradaib IE, Erickson BR, Mustafa ME, et al. Nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever, Sudan. *Emerg Infect Dis* 2010;16: 837-839.
19. Gürbüüz Y, Sencan I, Öztürk B, et al. A case of nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever from patient to patient. *Int J Infect Dis* 2009;13:e105—e107.
20. Mardani M, Namazee N. Close contact precautions could prevent an outbreak of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A case series report from southern part of Tehran. *Int J Prev Med* 2013;4(6):715-719.
21. Ergönül Ö. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 215-220.
22. Jamil B, Hasan RS, Sarwari AR, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: experience at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99(8):577-661.
23. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(8): 839-846.
24. Rodrigues R, Paranhos-Baccalà G, Vernet G, Peyrefitte CN. Crimean Congo hemorrhagic fever virus infected hepatocytes induce ER-stress and apoptosis crosstalk. *PLoS One* 2012;7(1):e29712.
25. Duygu F, Kaya T, Baysan P. Re-evaluation of 400 Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Cases in an Endemic area: Is Ribavirin treatment suitable? *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12(9): 812-816.
26. Bakır M, Engin A, Gozel MG, et al. A new perspective to determine the severity of cases Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Vector Borne Dis* 2012; 49(2):105-110.
27. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; 64:145-60.
28. Duh D, Saksida A, Petrovec M, et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo haemorrhagic fever outcome. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1769-72.
29. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, et al. A. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2007; 45(7): e 96-100.
30. Saksida A, Duh D, Wraber B, et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(7):1086-1179.
31. Bente DA, Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral research* 2013; 100:159-189.
32. Tasdelen Fisgin N, Tanyel E, Doganci L, et al. Risk factors for fatality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Trop Doct* 2009; 39:158-160.



Tüberküloz Peritonit Tanısı ile Takip Edilen Olguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Followed with Diagnosis of Tuberculosis Peritonitis

Şeyhmus Kavak¹, Şafak Kaya², Nilgün Söğütçü³, Vahhac Alp⁴,
 Dinçer Yıldırım⁵

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Diyarbakır

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Diyarbakır

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Diyarbakır

⁵ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Jinekoonkoloji Kliniği, Diyarbakır

ORCID ID: Şeyhmus Kavak, <https://orcid.org/0000-0002-5426-7478>, Şafak Kaya, <https://orcid.org/0000-0001-9912-7340>,

Nilgün Söğütçü, <https://orcid.org/0000-0002-2455-2964>, Vahhac Alp, <https://orcid.org/0000-0002-9504-5716>,

Dinçer Yıldırım, <https://orcid.org/0000-0002-7516-5972>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Doç. Dr. Şafak Kaya, e-posta / e-mail: ksafak76@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 11-12-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 20-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Kavak Ş., Kaya Ş., Söğütçü N., Alp V., Yıldırım D. Tüberküloz Peritonit Tanısı ile Takip Edilen Olguların Değerlendirilmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):328-332

Özet

Amaç Son yıllarda ekstrapulmoner tüberküloz olgularının pulmoner tüberküloz olgularına kıyasla arttığı gözlenmektedir. Pulmoner tüberkülozu olanlarda, ekstrapulmoner tüberküloz asemptomatik olduğundan, intraabdominal ve gastrointestinal tüberkülozun gerçek insidansı bilinmemekle beraber tüberküloz peritonitin nadir görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Tanısı atlanabilen ve erken tanı koyulmadığında morbiditesi ve mortalitesi artan bu hastalığın tanısında radyolojik yol göstericidir. Biz bu çalışmada tüberküloz peritonitli olgularımızı hem epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulguları ile irdelemeyi, hem de tanıda radyolojinin yol gösterici olduğunu vurgulamayı amaçladık.

Yöntem Bu çalışma, Ocak 2012-Şubat 2020 tarihleri arasında hastanemizde tüberküloz peritonit tanısıyla takip edilen toplam 23 erişkin hastanın epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar verilerini içeren retrospektif bir çalışmadır. Veriler hasta dosyalarından, hastane veri kayıt sisteminden elde edilmiştir. Elde edilen veriler sayı ve yüzdelik hesaplamalar kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular Hastaların 8 (%34,8)'i erkek, 15 (%65,2)'i kadın, yaş ortalaması 41,5±22,1 idi. Beş (%21,7) hastada hipertansiyon, 3 (%13)'ünde diyabetes mellitus mevcuttu. Hastaların 20 (%87)'sinde karın ağrısı, 18 (%78,3)'ünde ateş, karında şişlik ve asit, 17 (%73,9)'sinde gece terlemesi, 14 (%60,9)'ünde iştahsızlık mevcuttu. Onaltı (%69,5) hastada radyolojik yöntem olarak bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi, 7 (%30,5) hastada sadece bilgisayarlı tomografi kullanıldı. Hastaların 17 (%73,9)'sinde tanı histopatolojik, 3 (%13)'ünde mikrobiyolojik, 3 (%13)'ünde ise hem mikrobiyolojik hem histopatolojik olarak konuldu.

Sonuç Tüberküloz peritonit nadir görülen, belirti ve bulguları nonspesifik olduğundan kolayca atlanabilen bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi önlemek için önemlidir. Radyolojik bulgular tanıda oldukça yardımcıdır. Hem tüberküloz peritonit tanısı için düşündürücü bulguları göstermesi hem de asit sıvısı ve periton incelemesi için ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi oldukça yol göstericidir.

Anahtar kelimeler Tüberküloz peritonit, Radyolojik, Ekstrapulmoner

Abstract

Aim : In recent years, it has been observed that extrapulmonary tuberculosis cases have increased compared to pulmonary tuberculosis cases. In patients with pulmonary tuberculosis, extra pulmonary tuberculosis is asymptomatic, although the true incidence of intraabdominal and gastrointestinal tuberculosis is unknown, there are studies reporting that tuberculous peritonitis is rare. Radiology guides the diagnosis of this disease, which can be missed and has increased morbidity and mortality when early diagnosis is not made. In this study, we aimed to examine our patients with tuberculous peritonitis with epidemiological, clinical and laboratory findings and to emphasize that radiology is a guide in diagnosis.

Methods This is a retrospective study including epidemiological, clinical and laboratory data of 23 patients who were followed up with the diagnosis of tuberculous peritonitis in our hospital between January 2012 and February 2020. The data were obtained from patient files and hospital data recording system. The data obtained were evaluated using numbers and percentage calculation.

Results 8 (34.8%) of the patients were male, 15 (65.2%) were female, the mean age was 41.5 ± 22.1. Five (21.7%) patients had hypertension and 3 (13%) had diabetes mellitus. 20 (87%) of the patients had abdominal pain, 18 (78.3%) had fever, abdominal swelling and acid, 17 (73.9%) had night sweats, and 14 (60.9%) had anorexia. Computed tomography and ultrasonography were used as radiological methods in 16 (69.5%) patients, and only computed tomography was used in 7 (30.5%) patients. The diagnosis was made histopathologically in 17 (73.9%) of the patients, microbiological in 3 (13%), and both microbiological and histopathologically in 3 (13%) patients.

Conclusion Tuberculous peritonitis is a rare disease that can be easily overlooked because its signs and symptoms are nonspecific. Early diagnosis and treatment is important to prevent morbidity and mortality. The radiological findings are very helpful in diagnosis. Ultrasonography and computed tomography are very guiding both for the diagnosis of tuberculous peritonitis and for the examination of acid fluid and peritoneum.

Key words Tuberculosis peritonitis, Radiological, Extrapulmonary

GİRİŞ

Tüberküloz, tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde hala önemini koruyan bir halk sağlığı sorunudur¹. Daha önceleri akciğer tüberkülozu ön plandayken son yıllarda ekstrapulmoner tüberküloz olgularına daha sık rastlanmaktadır. Ekstrapulmoner tüberküloz, immünsuprese hastalarda daha sık gözlenmekte olup, olguların önemli bir kısmının HIV (Human Immunodeficiency Virus, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) pozitif olduğu bildirilmiştir. Abdominal tüberküloz, periton, lenf bezi, ince bağırsak, kolon, mide ve diğer karın içi organların tüberkülozu şeklinde değişik formlarda gözlenebilir². Tüberküloz peritonit nadir görülen ekstrapulmoner tüberküloz formudur. Pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz olguları arasında tüberküloz peritonit insidansı %0,1 ile %0,7 olarak belirtilmiş olup her iki cinste eşit oranda görülmektedir³. Kötü hijyen koşulları, yoğun popülasyon ve pastörize edilmemiş süt içilmesi tüberküloz peritonit gelişiminde önemli risk oluşturur³. Tüberküloz basili, periton boşluğuna bağırsak duvar yolu ile genital organlardan direkt olarak veya primer pulmoner odaktan hematogen yayılımla ulaşır. İntraabdominal birçok hastalık gibi semptom verdiğinden tanısında gecikmeler olabilmektedir. Başka bir deyişle hastalığın sinsi seyirli olması nedeniyle, tanısı klinik problem oluşturabilir. Hastalıktan şüphelenilmedikçe, tanı rahatlıkla atlanabilir veya gecikebilir⁴. Tanı ve dolayısıyla tedavisindeki gecikmeler nedeniyle morbidite ve mortalite de yüksektir^{5,6}. Tanıda klinik ve radyolojik bulgular yol göstericidir. Radyolojik görüntülemenin yardımıyla son zamanlarda artan oranda periton biyopsisi alınmaktadır. Bu yöntem tanısal laparoskopiyeye oranla daha güvenli ve daha ucuz alternatif oluşturur⁷. Bu çalışmada nadir görülen bir hastalık olan tüberküloz peritonit tanısıyla takip ettiğimiz olguların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar verilerini sunmayı ve tanıda radyolojinin önemini vurgulamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2012-Şubat 2020 tarihleri arasında hastanemizde tüberküloz peritonit tanısıyla takip edilen

toplam 23 erişkin hastanın verisini içeren retrospektif bir çalışmadır. Veriler hasta dosyalarından, hastane veri kayıt sisteminden elde edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, altta yatan hastalıkları, risk faktörleri, klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları, tedavi süreleri kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş üzerinde olmak ve mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik olarak tüberküloz peritonit tanısı almak olarak belirlendi. Dışlama kriteri olarak ise 18 yaş altı olanlar ve mikrobiyolojik olarak negatif olup histopatolojik olarak malignite tanısı alanlar çalışma dışı bırakıldı. Veriler SPSS 16.0 programına yüklenip sayı ve yüzdelik hesaplama kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma 28.02.2020 tarih ve 430 sayı numarası ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

Hastanemizde tüberküloz peritonit tanısıyla takip edilen toplam 23 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 8 (%34,8)'i erkek, 15 (%65,2)'i kadındı. Yaş ortalaması 41,5±22.1 (Yaş aralığı 16-86) idi. Beş (%21.7) hastada hipertansiyon, 3 (%13)'ünde diyabetes mellitus mevcuttu. Sadece bir hasta HIV pozitif, bir hasta böbrek nakil hastasıydı. Hastaların 3 (%13)'ü steroid kullanıyordu. Olguların altta yatan hastalıkları ve risk faktörleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 20 (%87)'sinde karın ağrısı, 18 (%78,3)'inde ateş, karında şişlik ve asit, 17 (%73,9)'sinde gece terlemesi, 14 (%60,9)'ünde iştahsızlık mevcuttu (Tablo 1). Hastaların 10 (%43,5)'unda tüberküloz öyküsü mevcuttu. Hastaların 17 (%73,9)'sinde tanı histopatolojik, 3 (%13)'ünde mikrobiyolojik, 3 (%13)'ünde ise hem mikrobiyolojik hem histopatolojik olarak konuldu. Yine 16 (%69,5) hastada radyolojik yöntem olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (USG), 7 (%30,5) hastada sadece BT kullanıldı. Laboratuvar değerlerine bakıldığında ortalama lökosit sayısı 10000±4746, C reaktif protein (CRP) 72.7±53.5, ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 44.3±18.9 idi (Tablo 2). Tedavide klasik 4'lü antitüberküloz tedavi kullanıldı. İkinci aydan sonra 2'li tedavi

ye geçilip toplamda 6 aya tamamlandı. Sadece iki hastada (biri HIV pozitif olan hasta diğeri böbrek transplantasyon hastası) tedavi 9 aya uzatıldı. İki hastada relaps gelişti.

Tablo 1. Tüberküloz peritonit nedeniyle takip edilen hastaların demografik özellikleri, alta yatan hastalıkları, risk faktörleri ve semptomları

Değişken	N (%)
Yaş ortalaması ±SD,y	41.5±22.1
Cinsiyet	
Erkek	8 (34.8)
Kadın	15 (65.2)
Alta yatan hastalık	
Hipertansiyon	5 (21.7)
Diyabetes mellitus	3 (13)
Kronik akciğer hastalığı	2 (8.7)
HIV	1 (4.3)
Risk Faktörleri	
Steroid kullanımı	3 (13)
Diyabetes mellitus	3 (13)
Malignite	1 (4.3)
HIV	1 (4.3)
Böbrek nakli	1 (4.3)
Semptom	
Karın ağrısı	20 (87)
Ateş	18 (78.3)
Karında şişlik	18 (78.3)
Asit	18 (78.3)
Kilo kaybı	18 (78.3)
Gece terlemesi	17 (73.9)
İştahsızlık	14 (60.9)

Tablo 2. Tüberküloz peritonit hastalarının tanı, radyolojik ve laboratuvar bulguları

Değişken	N (%)
Tanı	
Histopatolojik	17 (73.9)
Mikrobiyolojik	3 (13)
Histopatolojik+Mikrobiyolojik	3 (13)
Radyolojik Yöntem	
USG+BT	16(69.5)
BT	7 (30.5)
Laboratuvar	
Kan lökosit düzeyi ±SD (mm ³)	10000±4746
C-reaktif protein (mg/dl)	72.7±53.5
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	44.3±18,9
BT:Bilgisayarlı tomografi, USG: Ultrasonografi	

TARTIŞMA

Tüberküloz peritonit en sık görülen abdominal tüberküloz formudur. Aktif pulmoner tüberkülozun hematojen yayılımı, komşu organ tüberkülozundan direkt yayılım ya da peritonda mevcut olan latent tüberkülozun reaktivasyonu sonucu gelişmektedir. Vakaların %16'sında aktif tüberküloz odağı ile birlikte dir⁸. Bizim takip ettiğimiz hastaların hiçbirinde aktif tüberküloz bulunmamaktadır. Genellikle 25-45 yaş arasında görülmektedir. Kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla görülmektedir⁵. Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması 41.5 ±22.1 ve literatürdeki gibi kadınlarda görülme sıklığı daha fazla olarak tespit edilmiştir. Sinsi gelişmektedir. Hastalar çoğunlukla karında şişlik (%82), ateş (%74), kilo kaybı (%62) ve karın ağrısı (%58) ile gelmektedir. Bizim hastalarımızda %87 ile en fazla görülen semptom karın ağrısı, daha sonra ateş, karında şişlik, kilo kaybı olup asit hastaların %78,3'ünde tespit edilmiştir.

Tüberküloz peritonitte en sık fizik muayene bulgusu asittir ve eş zamanlı akciğer tüberkülozu varlığı veya akciğer tüberkülozu geçirme öyküsü tanıda yardımcı olabilir⁹. Nitekim bizim hastalarımızın hemen yarısında tüberküloz geçirme öyküsü mevcuttur. Uzunköy ve ark.'nın çalışmasında da 11 olgunun sadece 1'inde aktif tüberküloz odağı bildirilmiştir⁸.

Tüberküloz peritonitin laboratuvar bulgularına bakıldığında anemi, ESH yüksekliği ve lökositozun olabileceği bildirilmektedir¹⁰. Bizim hastalarımızda ortalama lökosit düzeyi normal sınırlarda olup, ESH ve CRP değerleri yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Radyolojik bulgular nonspesifik olmakla beraber tanıda yardımcıdır. Hem düşündürücü bulgular olması hem de asit sıvısı ve periton incelemesi için USG ve BT oldukça yol göstericidir. Ultrasonografide asit, kazeöz/kalsifiye lenf nodları tüberküloz peritoniti düşündürülen bulgulardır. Tanının doğrulanmasında tomografi de yardımcı bir metoddur. Bilgisayarlı tomografide periton yüzeyinde minimal kalınlaşma ve abartılı kontrast tutulumu tüberküloz peritoniti akla getirir. Sıvı içinde fibriller veya ince septalar görülmesi karakteristiktir, fakat bu USG ile daha iyi değerlendirilebilir. Nodüllü veya nodülsüz peritoneal kalınlaşma, omental kalınlaşma veya kitle formasyonu, intestinal veya mezenterik yapışıklıklar ve büyümüş lenf bezleri gözlenebilir^{11,12}. Demirkazık ve ark.'nın yaptığı çalışmada asit bulgulu tüberküloz peritonitli olguların USG'sinde komplet veya inkomplet mobil septasyonlar, tomografilerinde periton kalınlaşması bildirilmiştir¹³. Bizim hastalarımızda da USG ve BT tanıda yardımcı olarak kullanılmıştır. USG veya BT eşliğinde periton biyopsisi tanıda yardımcıdır. Histolojik incelemenin yanısıra mikrobiyolojik inceleme için de örnek alınabilir¹⁴. Laparoskopi ile beraber biyopsi kesin ve hızlı tanıda önemlidir. Asitle beraber peritonda görülen nodüller ve tüberküller, periton ve organlar arasında yapışıklıklar, hemorajik alanlar tüberküloz peritoniti düşündürür. Bu görünüm sarkoidozla karışabilir fakat tüberkülozda kazeifikasyon olması ayırıcı tanıda önemlidir. Laparoskopi ile kesin teşhis konamayan ya da laparoskopinin riskli olduğu durumlarda laparotomi bir alternatif olarak kullanılabilir¹⁴⁻¹⁶. Bizim hastalarımızın 17(%73,9)'sine laparotomi, 3(%13) 'üne laparoskopi yapıp 17(%73,9)'sine histopatolojik, 3(%13)'üne histopatolojik, 3(%13)'üne ise hem histopatolojik hem de mikrobiyolojik tanı konulmuş olup mikrobiyolojik tanı koyma oranı düşüktür. Tedavinin erken başlanabilmesi mortalite

ve morbiditenin önüne geçilebilmesi için önemlidir. Bu nedenle tanıda radyoloji hem akla gelmesi hem de tanı için gerekli örneğin alınabilmesi için gereklidir. Tedavi akciğer tüberkülozu gibidir¹⁷. Bizim hastalarımızın çoğunluğu 6 ay süre ile tedavi almıştır.

SONUÇ

Tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde karın ağrısı, asit, ateş ile gelen hastalarda akla tüberküloz peritonit gelmeli, erken tedavi önemli olduğundan en kısa sürede tanıya gidilmelidir. Radyolojik bulgular nonspesifik olmakla beraber tanıda oldukça yardımcıdır. Hem tüberküloz peritonit tanısı için düşündürücü bulguları göstermesi hem de asit sıvısı ve periton incelemesi için ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi oldukça yol göstericidir. Çalışmamız hasta sayısının az olmasından dolayı kısıtlı olduğundan daha fazla sayıda hasta verisine sahip ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması yoktur.








Kaynaklar

1. Parter JDH, Mc Adam KPWJ. The re-emergence of Tuberculosis. *Annu Rev Public Health* 1994;15:303-23.
2. Bozer M, Coşkun A, Düzgün SA, Karaoğlu M. Abdominal tüberküloz ve klinik sunumları. *MN Klinik Bilimler & Doktor Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi* 2001;7:194-7.2002;8:43-8
3. Marshall JB. Tuberculosis of gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:989-99.
4. Manohar A, Simjee AE, Haffjee AA, et al. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five years period. *Gut* 1990;31:1130-2.
5. Ahmad M, Ahmed A. Tuberculous peritonitis: Fatality associated with delayed diagnosis. *South Med J* 1999;92:406-8.
6. Julien TMY. Miscellaneous diseases of the peritoneum & mesentery. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology* 2nd ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2003; p.166-73.
7. Vardareli E, Kebapçı M, Sariçam T, et al. Tuberculosis peritonitis of the wet ascitic type: clinical features, and diagnostic value of image-guided peritoneal biopsy. *Dig Liv Dis* 2004;36:199-204.
8. Uzunköy A, Nazlıgül Y. Tüberküloz Peritonit. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26:404-408
9. Uzunkoy A, Harma M, Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: Experience from 11 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2004;10:3647-9.
10. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120:305-15.
11. Sinan T, Sheikh M, Ramadan S, Sahwney S, Behbehani A. CT features in abdominal tuberculosis: 20 years experience. *BMC Med Imaging* 2002;2:3.
12. Machado N, Grant CS, Scrimgeour E. Abdominal tuberculosis- experience of a university hospital in Oman. *Acta Trop* 2001;80:187-90.
13. Demirkazık FB, Akhan O, Özmen MN, Akala D: US and CT findings in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Acta Radiol* 1996; 100 (2): 517- 20.
14. Chow KM, Chow VC, Szeto CC. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg* 2003;185:567-73..
15. Kharat J, Gargouri D, Ouakaa A, et al. Laparoscopic aspects of peritoneal tuberculosis. Report of 163 cases. *Tunis Med* 2003;81:558-62.
16. Mimica M. Usefulness and limitations of laparoscopy in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Endoscopy* 1992;24:588-91.
17. Akgün Y, Yılmaz G, Taçıldız İ. İntestinal ve peritoneal tüberküloz. *Ulus Travma Derg*



COVID-19 Hastasında Tosilizumab Kullanımı Sonrası Gelişen Karaciğer Toksisitesi

Liver Toxicity After the Use of Tocilizumab in COVID-19 Patient

  Erkut Etçioğlu¹,  Deniz Çekiç²,  Kubilay İşsever²,  Ahmed Cihad Genç²,
 Abdülkadir Aydın¹,  Selçuk Yaylacı²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Türkiye

ORCID ID: Erkut Etçioğlu <https://orcid.org/0000-0002-8117-7929>, Deniz Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-7114-9334>

Kubilay İşsever <https://orcid.org/0000-0002-1376-1488>, Ahmed Cihad Genç <https://orcid.org/0000-0002-7725-707X>

Abdülkadir Aydın <https://orcid.org/0000-0003-0663-586X>, Selçuk Yaylacı <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Erkut Etçioğlu, e-posta / e-mail: erkutetcioglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10-11-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 19-11-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Etçioğlu E., Çekiç D., İşsever K., Genç A.C., Aydın A., Yaylacı S. Covid-19 Hastasında Tosilizumab Kullanımı Sonrası Gelişen Karaciğer Toksisitesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):333-337

Öz

COVID-19 hastalarında mevcut bilgilerle çeşitli tedavi yöntemleri uygulansa da, kanıtlanmış kesin bir tedavisi bulunmamakta ve dünya çapında etkin tedavi arayışı devam etmektedir. COVID-19 patogeneğinde inflammatuar fırtınanın yarattığı etkinin alveol ile kan damarları arasındaki gaz değişim disfonksiyonuna neden olduğu, sonrasında pulmoner fibrozis ve organ yetmezliğine yol açtığı gösterilmiştir. İnterlökin-6 (IL-6) bu patogeneşte anahtar role sahiptir. Tosilizumab (TCZ), IL-6 reseptör antagonisti olarak işlev gören, rekombinant insan monoklonal antikordur. Tosilizumab tedavisinin; IL-6'nın anahtar rol oynadığı sitokin fırtınasını ve inflammatuar hücrelerin akciğere infiltrasyonunu önemli ölçüde azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu yazıda; COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve tosilizumab tedavisi sonrası karaciğer toksisitesi gelişen olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler Tosilizumab; Karaciğer Toksisitesi; COVID-19; SARS-CoV-2

Abstract

Although various treatment methods are used with current information in COVID-19 patients, there is no proven cure and the researches for effective treatment continues worldwide. It has been shown that the effect of the inflammatory storm in the pathogenesis of COVID-19 causes gas exchange dysfunction between the alveoli and blood vessels, which subsequently leads to pulmonary fibrosis and organ failure. Interleukin-6 (IL-6) plays a key role in this pathogenesis. Tocilizumab (TCZ) is a recombinant human monoclonal antibody that acts as an IL-6 receptor antagonist. There are studies on tocilizumab treatment showing that it significantly reduces the cytokine storm in which IL-6 plays an important role and the infiltration of inflammatory cells into the lung. In this article; a case of liver toxicity developed after tocilizumab treatment, which was followed up in the intensive care unit due to COVID-19 disease, is presented.

Keywords Tocilizumab; Liver Toxicity; COVID-19; SARS-CoV-2

GİRİŞ

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı; ilk vakanın görülmesinden bu yana yaklaşık 1,3 milyon insanın ölümüne neden olan küresel bir sağlık sorunudur.¹ COVID-19 hastalarında mevcut bilgilerle çeşitli tedavi yöntemleri uygulansa da, kanıtlanmış kesin bir tedavisi bulunmamakta ve dünya çapında etkin tedavi arayışı devam etmektedir.²

COVID-19 patogeneğinde anormal patojenik T hücrelerinin ve inflamatuvar monositlerin hızla aktive olduğu, ilerleyen süreçte sitokin üretiminin arttığı ve bir inflamatuvar fırtınanın indüklendiği tespit edilmiştir. Bu sitokinler arasında, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve interlökin-6 (IL-6); alveol ile kan damarları arasındaki gaz değişim disfonksiyonuna neden olabilen, sonrasında pulmoner fibrozis ve organ yetmezliğine yol açabilen anahtar role sahiptir.³

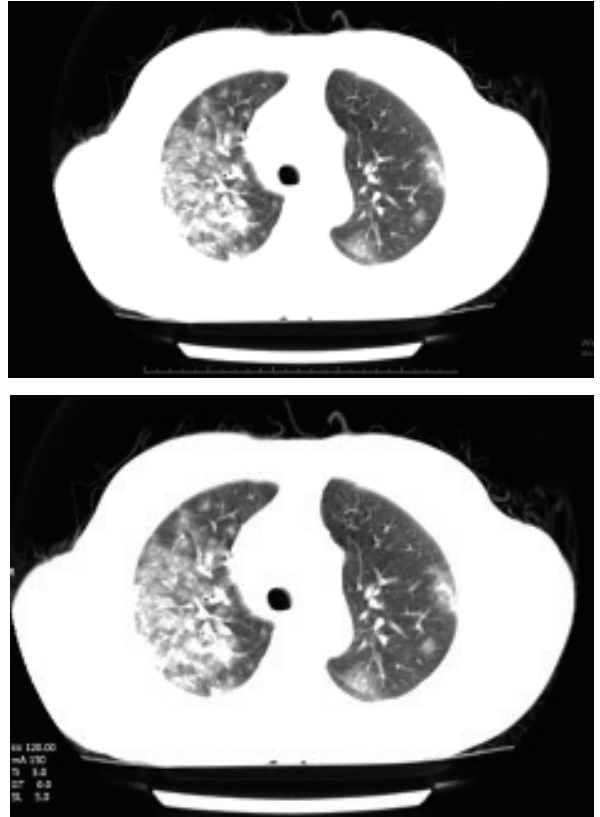
Tosilizumab (TCZ), IL-6 reseptör antagonisti olarak işlev gören, spesifik olarak çözünebilir veya membran tipli IL-6 reseptörlerine bağlanan rekombinant insan monoklonal antikorudur.⁴ Henüz COVID-19 hastalığı için spesifik anti-viral tedavinin olmamasından dolayı tosilizumab tedavisinin; IL-6'nın anahtar rol oynadığı sitokin fırtınasını ve inflamatuvar monositlerin/makrofajların, lenfositlerin akciğere infiltrasyonunu önemli ölçüde azalttığına dair çalışmalar mevcuttur.⁴

Literatürde tosilizumab tedavisi sonrası karaciğer toksisitesi nadir bir durum olarak gösterilmiştir. Bu yazımızda; ağır seyirli COVID-19 hastalığından dolayı yoğun bakım ünitesinde takip edilen, tosilizumab tedavisi sonrasında gelişen karaciğer toksisitesi olgusu sunulmuştur.

OLGU

Yetmiş yaşında erkek hasta öksürük ve nefes darlığı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Hasta, anamnezinde bu şikayetlerinin yaklaşık bir haftadır olduğunu ve iki gündür arttığını belirtti. Genel durumu orta, oryante ve koo-

pere hastanın vital bulgularında; arteriyel tansiyon 110/60 mmHg, nabız 130 atım/dakika, solunum sayısı 45 /dakika, oksijen saturasyonu %80 idi. COVID-19 hastalığı şüphesi olan birine temas öyküsü olan hastanın çekilen Toraks Bilgisayarlı Tomografisinde; her iki akciğerin parankim alanlarında subplevral multifokal buzlu cam opasifikasyonları görüldü ve bu bulgular COVID-19 için tipik bulgular olarak değerlendirildi. (Şekil-1)



Şekil-1: Toraks Bilgisayarlı Tomografide her iki akciğerin parankim alanlarında subplevral multifokal buzlu cam opasifikasyonları mevcut.

Orofarinks ve nasofarinksten alınan sürüntü örneğinin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olarak saptandı. Özgeçmişinde hipertansiyon ve diyabetes mellitus hastalığı olduğu; karvedilol 6,25 miligram(mg) peroral (PO) yoldan 1*1 pozolojisinde, ramipril 2,5 mg PO yoldan 1*1 pozolojisinde ve metformin hidroklorür 1000 mg PO yoldan 1*1 pozolojisinde kullandığı, 7

sene önce geçirdiği miyokard infarktüsünden dolayı koroner arter bypass greftleme operasyonu geçirdiği, 4 sene önce de kardiyak pacemaker implantasyonu yapıldığı ve klopidogrel 75 mg PO yoldan 1*1 pozolojisinde kullandığı öğrenildi. 40 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesi haricen doğaldı.

Laboratuvar incelemelerinde; glukoz: 218 (70-100) mg/dL, beyaz küre: 8,87 (4,60-10,20) K/uL, hemogloblin: 12,5 (12,20-18,10) g/dl, lenfosit: 0,62 (0,60-3,40) K/uL, eosinofil: 0,002 (0,0-0,7) K/uL, nötrofil: 5,8 (2,0-6,9) K/uL, trombosit: 175 (142-424) K/uL, Laktat Dehidrogenaz (LDH): 389 (0-247) U/L, sodyum: 138 (136-146) mmol/L, potasyum: 4,4 (3,5-5,1) mmol/L, üre: 47 (17-43) mg/dL, kreatinin: 0,75 (0,67-1,17) mg/dL, D-dimer: 3490 (0-500) ugFEU/L, ferritin: 520,3 (21,8-274,6) ug/L, C-reaktif protein (CRP): 167 (0-5) mg/L, alanin aminotransferaz (ALT): 45 (0-50) IU/ml aspartat aminotransferaz (AST): 40 (0-50) IU/ml, gama glutamil transferaz (GGT): 44 (12-64) IU/ml, alkalen fosfataz (ALP): 67 (40-150) IU/ml, total bilirubin: 1,1 (0,2-1,2) mg/dl, direkt bilirubin: 0,17 (0-0,5) mg/dl, uluslararası standardize oran (INR): 1,22 (0,80-1,30), protrombin zamanı: 12,4 (7,00-12,90) saniye, fibrinojen: 343 (200-400) mg/dL, HBsAg: negatif, anti-HIV: negatif, anti-HCV: negatif, anti-HBs: negatif, interlökin-6 (IL-6): 100,5 (0-7) pg/ml olarak saptandı.

Hasta COVID-19 tanısı ile pandemi servisine yatırıldı. COVID-19 enfeksiyonu için favipravir, deksametazon, oksijen tedavisi; koagülopati için ise enoksaparin sodyum 2*6000 anti-Xa/0.6 ml subkutan (SC) yoldan başlandı. Hastanın servis takiplerinin 5. gününde takipnesinin olması, oksijen saturasyon değerinin %82 olması, arteryel kan gazında hiperkarbi (pCO₂:90 mmHg) ve hipoksi (pO₂:50 mmHg) olması, CRP, ferritin ve D-dimer değerlerinde düşme olmaması nedeniyle yoğun bakım ünitesine alındı. Anamnezinde gastrointestinal perforasyon ve divertikülit öyküsü olmayan, nötropenisi (<500/mm³), aktif hepatit B ve C enfeksiyonu olmayan, karaciğer fonksiyon testleri normal değerlerde olan hastaya tosilizumab 400 mg intravenöz

(IV) yoldan verildi. Bu tedaviden bir gün sonra yapılan laboratuvar incelemelerinde; alanin aminotransferaz (ALT): 1327 (0-50) IU/ml, aspartat aminotransferaz (AST): 3485 (0-50) IU/ml, alkalen fosfataz (ALP): 126 (40-150) IU/ml, Total Bilirubin: 1,7 (0,2-1,2) mg/dl, direkt bilirubin: 0,97 (0-0,5) mg/dl, uluslararası standardize oran (INR): 2,47 (0,80-1,30), protrombin zamanı: 24,8 (7,00-12,90) saniye, fibrinojen: 434 (200-400) mg/dL, D-dimer: 8910 (0-500) ugFEU/L, ferritin: 3607,71 (21,8-274,6) ug/L, LDH: 3074 (0-247) U/L, C-reaktif protein: 160 (0-5) mg/L olarak saptandı. Yapılan abdominal ultrasonografide patolojik bulgu görülmedi.

Hastaya Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL) kılavuzları ışığında, hepatosellüler formda ilaç ilişkili karaciğer hasarı (DILI) tanısı koyuldu. Hastanın klinik durumunun zayıflığından dolayı karaciğer biyopsi işlemi yapılmadı. Hastanın tüm ilaçları kesildi. İntravenöz yoldan serum fizyolojik infüzyonuna, oksijen ve enoksaparin sodyum tedavisine devam edildi. Tosilizumab tedavisinden 10 gün sonra karaciğer fonksiyon testleri, CRP ve IL-6 seviyeleri normal aralıkta saptandı. (Tablo-1) Hasta, yoğun bakım takibi endikasyonlarının ortadan kalkması ile servis takibine alındı.

Tablo-1: TCZ tedavisi sonrası karaciğer fonksiyon testleri ve D-dimer değerleri (ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, TCZ: tosilizumab)

	TCZ 0.Gün	TCZ 1. Gün	TCZ 2.Gün	TCZ 3.Gün	TCZ 5.Gün	TCZ 10.Gün
ALT (IU/ml)	42	1327	986	540	430	47
AST (IU/ml)	43	3485	2765	1243	653	46
D-Dİ- MER (ug- FEU/L)	3620	8910	7125	6583	5892	3860

Hastanın servis takiplerinde vital bulgularının stabil seyretmesi, kan değerlerinin normal seviyelere dönmesi, mevcut klinik durumunun düzelmesi neticesinde poliklinik takibine alınarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

COVID-19 hastalarının yaklaşık % 5'i şiddetli pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), hızla gelişen solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilir.⁵ Yoğun bakım hastalarında IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), interferon- γ -indüklenebilir protein (IP) 10, monosit kemoatraktan protein (MCP1), makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa (MIP1A) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) dahil olmak üzere yüksek plazma sitokin seviyeleri tespit edilmiştir. Gelişen sitokin fırtınasının hastalığın prognozu ve şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{6,7} Tosilizumab tedavisi, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan COVID-19 tedavi önerilerinin 7. baskısına dahil edilmiştir.⁸ Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; yayınladığı "COVID-19 Hastalarında Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi" isimli Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması raporunda, sitokin fırtınasına engel olmak adına IL-6 blokajı yapan tosilizumabın belli kriterlerin karşılanması koşulu ile kullanılmasını önerilmiştir.⁹

COVID-19 hastalarında tosilizumab kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda; ilacın klinik ve laboratuvar parametreleri üzerinde çok iyi etkileri olduğu gösterilmiş ve birkaç küçük yan etki bildirilmiştir. Çinde yapılan bir çalışmada; şiddetli COVID-19 kriterlerini karşılayan 21 hastanın 19'unda tosilizumab kullanımı sonrası akciğer lezyonlarının kaybolduğu, vücut ısısının, CRP değerlerinin ve periferik kan lenfositlerinin normale döndüğü ve hiçbir yan etkinin görülmediği belirtilmiştir.¹⁰ Di Giambenedetto ve arkadaşları COVID-19 ile ilişkili solunum yetmezliği olan hastalarda; tosilizumab kullanımının herhangi bir yan etki gelişmeksizin solunum semptomlarında hızlı bir düzelme sağladığını, ayrıca ateşin gerilemesinde ve CRP değerinin düşüşünde rol oynadığını belirtmişlerdir.¹¹

Tosilizumab kullanımı sonrası görülen en yaygın yan etkiler üst solunum yolu semptomları, baş ağrısı ve hipertansiyon olduğu belirtilmiştir. Ciddi yan etkilerin şiddetli

enfeksiyonlar, akut karaciğer toksisitesi, sitopeni, gastrointestinal ülserler ve perforasyonlar olduğu fakat nadir olarak görüldüğüne çalışmalarda yer verilmiştir.¹² Muhovic ve arkadaşları 52 yaşındaki COVID-19 hastasında tosilizumab kullanımı sonrası transaminazlarda 40 kat artışın gerçekleştiği ilaca bağlı karaciğer hasarının ilk olgusunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, transaminazların 10 gün sonra normale döndüğünü belirtmişler ve hepatotoksik etkiye daha önce kullanılan anti-viral ajanların zemin hazırlayabilmiş olma ihtimalini öne sürmüşlerdir.¹³

Çoğu durumda; potansiyel olarak hepatotoksik sayılabilecek ilaçlarla birlikte tosilizumab kullanımı ciddi karaciğer hasarı ile sonuçlanmıştır. Yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının çoğunda çoklu ilaç kullanma öyküsü vardır ve COVID-19 tedavisi ile birleşince karaciğer toksisitesi yapma ihtimali artmaktadır. Bizim olgumuzda da benzer şekilde hastanın mevcut tedavisinin yanında anti-viral ajanların kullanımı, tosilizumab tedavisi sonrası gelişen karaciğer toksisitesine zemin hazırlamış olabilir. Olgumuz Muhovic ve arkadaşlarının olgusuna benzer özelliktedir.

Hastamızda karaciğer biyopsisinin yapılamaması bir kısıtlılıktır. Ayrıca COVID-19 hastalığı sırasında diğer antiviral ilaçların karaciğer hasarı üzerindeki etkisini dışlamak gereklidir. Tosilizumab tedavisinin güvenliğini doğrulamak ve COVID-19 hastalarında kullanımını desteklemek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. COVID-19 tedavisinin araştırıldığı bu günlerde tosilizumab kullanımına bağlı ortaya çıkan bu yan etkiler klinisyenler tarafından mutlaka akılda tutulmalıdır.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>. Erişim: 08.11.2020
2. Uğuz M, Eşkut B. Covid-19 Enfeksiyon Tedavisi. *Medical Research Reports*. 2020; 3 (Supp 1):17-31.
3. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv*. 2020.02.12.945576. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>.
4. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;S1931-3128(20)30236-5. DOI:10.1016/j.chom.2020.04.009.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497-506.
8. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. *Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7)*. 2020. http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf. Erişim: 08.11.2020
9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Hastalarında Antisitokin-Antiinflamatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. 2020. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuardavilerkoagulopati_yonetimipdf.pdf. Erişim: 08.11.2020
10. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20):10970-10975.
11. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020; 25897. doi:10.1002/jmv.25897.
12. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9): 1972- 1988.
13. Muhović D, Bojović J, Bulatović A, Vukčević B, Ratković M, Lazović R, Smolović B. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int*. 2020;40(8):1901-1905. doi: 10.1111/liv.14516.



Does Measles Vaccination Have Any Impact on Morbidity and Mortality of COVID-19?

Kızamık Aşılmasının COVID-19'un Morbidite ve Mortalitesi Üzerine Herhangi Bir Etkisi Var mı?

 Mustafa Törehan Aslan¹,  İlke Özer Aslan²,   Öner Özdemir³

¹ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul, Turkey

² University of Health Sciences, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey

³ Sakarya University, Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, Sakarya, Turkey

ORCID ID: Mustafa Törehan Aslan <https://orcid.org/0000-0002-3966-4635>, İlke Özer Aslan <https://orcid.org/0000-0002-3175-8354>
Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Öner Özdemir, **e-posta / e-mail:** ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22-10-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 27-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atıf Gösterimi/How to Cite: Aslan M.T., Özer Aslan İ., Özdemir Ö. Does Measles Vaccination Have Any Impact on Morbidity and Mortality of COVID-19?, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):338-340

Dear Editor,

According to the latest global data, SARS-CoV-2 infected approximately 40 million people, causing almost 1 million deaths.¹ Unfortunately, at least 12-18 months is required to find an effective vaccine. At this point, the question becomes whether or not interruption of live childhood vaccinations e.g. measles / MMR (measles–mumps–rubella) because of quarantine would have any effect in increasing the morbidity and mortality of the COVID-19, especially in children and adults. Paramyxoviruses are enveloped virions consisting of virus particles including measles.² Outbreaks of measles often have also drawn attention as a result of insufficient vaccination. 30% of measles cases reported in the European Union since 2017 were in Italy.³ The average measles vaccination rate in Italy has increased up to 84.5% since the 1980s. Most of the measles cases reported in 2016 were unvaccinated. One third of these cases are children aged 1-4 years. When we look at China, it is observed that the rate of measles vaccination was at 99% between 2013 and 2018. When the measles cases were analyzed, the number of cases, which was 31 per million before, decreased to 2.8 per million in 2018.⁴

Remarkably, MMR vaccination rates for 2018 were 93%, 92%, and 90% respectively, in Italy, England and France, whose a high mortality rate of COVID-19 per population.^{1,4} In Qatar, Saudi Arabia and China, where the COVID-19 mortality rate per population is relatively low, 2018 MMR vaccination rates were 99%, 98%, and 99% respectively.^{1,4} When we looked at these rates, data indicates that mortality rates due to COVID-19 disease were higher in the countries with lower MMR vaccination rates.^{1,4}

Vaccines generally increase the targeted pathogen-specific immune response. However, the MMR vaccine also enhances the immune system's ability to fight pathogens other than measles. Considering 4 clinical and 18 observational studies, it was seen that the antibody titer developed after MMR vaccination was associated with a decrease in mortality in general.⁵ In addition, in a study investigating

the relationship among the measles virus, SARS-CoV infection and measles vaccine, the recombinant measles virus vaccine has been shown to induce neutralizing antibodies at the highest titers and completely protect these immunized animals against SARS-CoV infection.⁶ Studies comparing China and Italy, which are among the countries with the highest incidence of COVID-19 disease, showed that more measles vaccination has been applied in China than Italy. Considering this, we speculate that the high incidence and mortality rate in Italy may be related to this. MMR vaccine supposedly not only strengthens general immunity by enhancing its ability to fight pathogens other than measles, but also contributes to protection by creating cross-reactivity due to its marked structure similarity of measles virus with SARS-CoV-2.⁷

As a conclusion, measles/MMR vaccinations should not be discontinued in any circumstances.

Acknowledgments

We would like to thank all our heroes who are actively working both in the field and the scientific platform during these challenging days that we live universally.

Contributors

ÖÖ: conceived the study and critical revision; MTA: manuscript writing and literatures review, İÖA: literatures review. All authors approved the final manuscript.

Funding

None.

Competing interest

None stated.

Kaynaklar

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed Oct 21, 2020.
2. Enders G. Paramyxoviruses. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, Chapter 59; 1996.
3. Alessandro Siani. Measles outbreaks in Italy: A paradigm of the re-emergence of vaccine-preventable diseases in developed countries. *Prev Med* 2019;121:99-104. doi:10.1016/j.ypmed.2019.02.011.
4. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/ Accessed Oct 21, 2020.
5. Higgins IPT, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin AK, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5170. doi:10.1136/bmj.i5170.
6. Escriou N, Callendret B, Lorin V, Combredet C, Marianneau P, Février M, et al. Protection from SARS coronavirus conferred by live measles vaccine expressing the spike glycoprotein. *Virology* 2014;452-453:32-41. doi:10.1016/j.virol.2014.01.002.
7. Salman S, Salem ML. Routine childhood immunization may protect against COVID-19. *Med Hypotheses* 2020;140:109689. doi:10.1016/j.mehy.2020.109689.