

e-ISSN: 2547 - 9598

ISSN: 1303 - 6610



# KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume: 13  
Sayı / Number: 3

Yıl  
Year **2018**

## KSU MEDICAL JOURNAL





<http://tipfakultesi.ksu.edu.tr/>



Grafik Tasarımı ve Dizgi

**Yusuf ÖZTUNÇ**

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı*

# DERGİ DANIŞMA Kurulu

## Dergi Sahibi

Prof.Dr. Niyazi CAN

## Yayın Kurulu

### Baş Editör

Prof. Dr. Alptekin YASIM  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

### Editörler

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER  
(Sakarya Ün. Tıp Fakültesi)

Prof. Dr. Ali ÖZER  
(İnönü Ün. Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Atilla YOLDAŞ  
(KSÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi)

Dr. Öğr. Üyesi Hakan GÜNEŞ  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER(İstatistik)  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Grafik Tasarım ve Dizgi  
Yusuf ÖZTUNÇ

### Sekreter

Mustafa TÜRKER

### Yazışma Adresi:

KSÜ Tıp Fakültesi  
Dekanlık Dergi Editörlüğü  
46100 KAHRAMANMARAŞ  
Tel: 0344 300 34 08  
Faks: 0344 300 34 09

Ayşe ÖNER	(Kayseri)
Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Cahit NACİTARHAN	(Antalya)
Can ACIPAYAM	(Kahramanmaraş)
Deniz TUNCEL	(Kahramanmaraş)
Ekrem KİREÇCİ	(Kahramanmaraş)
Erdoğan OKUR	(Isparta)
Ergül Belge KURUTAŞ	(Kahramanmaraş)
Fahri BAYRAM	(Kayseri)
Fatih YÜZBAŞIOĞLU	(Kahramanmaraş)
Fatma İNANÇ TOLUN	(Kahramanmaraş)
Gökhan ÖZDEMİR	(Kahramanmaraş)
Gülizar SÖKMEN	(Kahramanmaraş)
Gürkan KIRAN	(İstanbul)
Hafize ÖKSÜZ	(Kahramanmaraş)
Hakan KIRAN	(Gaziantep)
Hayati DENİZ	(Gaziantep)
Hasan KAHRAMAN	(Kahramanmaraş)
Hüseyin PER	(Kayseri)
İsrafil ORHAN	(Kahramanmaraş)
K.Uğur ÖZKAN	(Kayseri)
Kamile GÜL	(Kahramanmaraş)
Kutay TAŞDEMİR	(Kayseri)
Leyla HASDIRAZ	(Kayseri)
M.Tuna KATIRCIBAŞI	(Kahramanmaraş)
Mehmet BEKERECİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Mete Gürol UĞUR	(Gaziantep)
Metin KILINÇ	(Kahramanmaraş)
Murat ARAL	(Kahramanmaraş)
Murat ÜZEL	(Kahramanmaraş)
Mustafa ÇELİK	(Kahramanmaraş)
Mustafa GÖKÇE	(Kahramanmaraş)
Mürvet YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Neşe YÜCEL	(Kahramanmaraş)
Nurhan KÖKSAL	(Samsun)
Ö. Naci EMİROĞULLARI	(Kayseri)
Öner SAKALLIOĞLU	(Elazığ)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Kahramanmaraş)
Sami ÖZGÜL	(Kahramanmaraş)
Sefa RESİM	(Kahramanmaraş)
Selma GÜLER	(Kahramanmaraş)
Sevgi BAKARİŞ	(Kahramanmaraş)
Taner KALE	(Kahramanmaraş)
Tayfun ŞAHİNKANAT	(Kahramanmaraş)
Tufan MERT	(Bolu)
Vedat NACİTARHAN	(Kahramanmaraş)
Vesile ALTINYAZAR	(Aydın)
Yusuf ERGUN	(Kahramanmaraş)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)

# İÇİNDEKİLER Contents

Yıl / Year: 2018  
Cilt / Volume: 13  
Sayı / Number: 3

## Araştırma Makaleleri (Research Articles)

68  
Sayfa

Tone-Burst ve Klik Uyarılı İşitsel Beyin Sapı Yanıtları ile İşitsel Uyarılmış Durgun Durum Yanıtları Sonuçlarının Karşılaştırılması

*A Comparison of the Results Measured by Auditory Steady State Responses and Using Frequency-Specific Evoked Auditory Brainstem Response*

Hüseyin ÖZTARAKÇI, Saime SAĞIROĞLU, Mehmet Akif KILIÇ

72  
Sayfa

Tüp, İkiz ve Üçüz Bebeklerin TEOAE ve Latans Sürelerinin Karşılaştırılması

*Comparison of TEOAE and Latency Times of Tube Babies, Twins and Triplets*

Sıdıka Deniz YALIM

77  
Sayfa

Yaz ve Kış Aylarını İçeren Dönemlerde Yaş ve Cins Gruplarına Göre D Vitamin [25(OH)D3] Düzey Değişimleri

*Changes of Vitamin [25 (OH) D3] Levels According to Age and Gender Groups in the Period of Summer and Winter.*

Metin KILINÇ, Hatice SAĞER, Eda GANİYUSUFOĞLU, Yeliz DOBOĞLU, Nazlı ÜLKER HANÇER

81  
Sayfa

Kültür Kanıtlı Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması

*Investigation of Prevalence, Isolated Microorganisms and Antibiotic Resistance in Cultured Late Neonatal Sepsis Cases*

Hüseyin GÜMÜŞ, Halil KAZANASMAZ

## Olgu Sunumları (Case Reports)

85  
Sayfa

Diyare ile Başvuran Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Olgusu

*Crimean Congo Hemorrhagic Fever Case With Diarrhea*

Ahmet ŞAHİN

88  
Sayfa

Çocukta Serebral Tutulumun Eşlik Ettiği Kardiyak Kist Hidatik: Olgu Sunumu

*Cardiac Hydatid Cyst Associated with Cerebral Involvement in a Child: Case Report*

Aydın TUNÇAY, Ömer Naci EMİROĞULLARI

## Derleme (Review)

91  
Sayfa

Hiperlipidemi ve Eretil Disfonksiyon

*Hyperlipidemia and Erectile Dysfunction*

Dilek TÜZÜN

97  
Sayfa

Akılci İlaç Kullanımı: İlaç Tedavisine Adherans

*Rational Use of Drugs: Adherence with Medication*

Yusuf ERGÜN, Duygun ALTINTAŞ AYKAN

## AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar.

## KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup ulusal ve uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, ön yargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayınlanan yazıların tam metinlerine erişim ücretsizdir. Dergimizde yayınlanan yazılardaki görüş ve sonuçlar yazar(lar)ın görüşü olup, derginin editörler kurulu ve yayın kurulu bir sorumluluk kabul etmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

## AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

## SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

Access to full texts of published articles is free. The opinions and results of the articles published in the journal are the opinion of the author (s) and the editorial board of the journal do not accept any responsibility. Journal is published every 3 months, 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

## YAZARLARA BİLGİ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar. Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

## YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

## BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The Medical Journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University is a scientific journal and publishes research articles, original case reports and reviews in different field of medicine. The journal as an official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, aims to reach all national and international medical institutions and personnel. The Journal commits to rigorous peer review, and stipulates freedom from commercial influence and promotion of the highest ethical and scientific standards in published articles. The Medical Journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University is published 3 times a year.

## PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors. All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

## SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.



## ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne uygunluk ( Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> ) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç Ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ( Web sayfası erişim adresi: [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html) ) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

## EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir.

## YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce’dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu’nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.org/dergi](http://www.tdk.org/dergi) adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

## ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the MATERIAL AND METHODS section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that INFORMED CONSENT was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the MATERIAL AND METHODS section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board.

If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product.

It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

## STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts.

## LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

## MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir.

Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

## YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Makale yazarlarına, yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez.

## YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

**Orijinal Araştırma:** Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

### Yapısı:

**Özet:** Ortalama 200-250 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

### Kaynaklar

**Derleme:** Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

### Yapısı:

**Özet** (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

## FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

## COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). Manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts.

## CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

**Original Research Articles:** Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

### Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

### Review Articles:

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

### Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

**Olgu Sunumu:** Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

**Yapısı:**

Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz;  
Türkçe ve İngilizce)  
Giriş  
Olgu Sunumu  
Tartışma  
Kaynaklar

**YAZIM KURALLARI**

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

**KISALTMALAR:**

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır. Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özette ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

**ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER:**

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

**Case Reports:** A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

**Content:**

Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; English and Turkish)  
Introduction  
Case report  
Discussio  
References

**MANUSCRIPT PREPARATION**

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material.

The article should be written in computers with Microsoft Word.

**ABBREVIATIONS:**

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH..)

**FIGURES, PICTURES, TABLES AND GRAPHICS:**

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.

Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast

## KAPAK SAYFASI:

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir.

Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

## ÖZETLER:

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

## ANAHTAR KELİMELER:

- En az 2 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/>” adresini ziyaret edebilirler.

## TEŞEKKÜR:

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

## KAYNAKLAR:

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

### Makale için:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

## TITLE PAGE:

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

## ABSTRACT:

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

## KEYWORDS:

- They should be minimally two, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

## ACKNOWLEDGEMENTS:

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

## REFERENCES:

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

### Format for journal articles:

initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

### Örnek:

Yasım A, Uzel M. Total neurovascular injury associated with an elbow hematoma. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2014;9: 92-6

### Kitap için:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

### Türkçe kitaplar için:

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH, editör. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.9-16.

### Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için:

Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

### Türkçe kitaplar için:

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

### Sadece on-line yayınlar için:

DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

### **İletişim:**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,  
Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ  
e posta: tipfak@ksu.edu.tr  
Tel: 0 344 280 34 08

### Example:

Yasım A, Uzel M. Total neurovascular injury associated with an elbow hematoma. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2014;9: 92-6

### Format for books:

initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

### Example:

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Wiliams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

### Format for books of which the editor and author are the same person:

initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

### Example:

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

### Format for on-line-only publications:

DOI is the only acceptable on-line reference.

### **Communication:**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,  
Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ  
e posta: tipfak@ksu.edu.tr  
Tel: 0 344 280 34 08

# Tone-Burst ve Klik Uyarılı İşitsel Beyin Sapı Yanıtları ile İşitsel Uyarılmış Durgun Durum Yanıtları Sonuçlarının Karşılaştırılması

## A Comparison of the Results Measured by Auditory Steady State Responses and Using Frequency-Specific Evoked Auditory Brainstem Response

Hüseyin ÖZTARAKÇI<sup>1</sup>, Saime SAĞIROĞLU<sup>2</sup>, Mehmet Akif KILIÇ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, KAHRAMANMARAŞ

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üy. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

<sup>3</sup> Prof Dr. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, ileri-çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda, tone-burst ve klik İşitsel Beyin Sapı (ABR) ile İşitsel Uyarılmış Durgun Durum (ASSR) sonuçlarını karşılaştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Yaşları 2 ay ile 53 yıl arasında değişen, ileri-çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan, 30 kişilik hasta grubunun toplam 60 kulağı çalışmaya alındı. Hastalara timpanogram ve akustik refleks ölçümü, otoakustik emisyon, tone-burst ABR, Klik ABR ve ASSR testleri yapıldı.

**Bulgular:** Tone-burst ABR ve ASSR eşikleri arasında iyi bir korelasyon olduğu gözlemlendi. Spearman korelasyon katsayıları 500; 1000; 2000 ve 4000 Hz'ler için sırasıyla 0.612; 0.563; 0.564 ve 0.548 olarak bulundu ( $p < 0.01$ ).

**Sonuç:** ASSR, frekans spesifik ölçüm yapabilen otomatik saf ses odyogram eğrisi oluşturarak işitme seviyesini gösteren, çok kısa sürede objektif sonuç verebilen bir ölçüm yöntemidir. Ayrıca, tone-burst ve klik ABR ile ASSR gibi tüm testlerin birlikte kullanılması önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** İşitme kaybı, İşitsel beyin sapı yanıtları, İşitsel uyarılmış durgun durum yanıtları, Otoakustik emisyon.

### Abstract

**Objective:** In this study, we compared the results of Auditory Brainstem Responses (tone-burst and klik ABR) and Auditory Aware Static State Responses (ASSR) in patients with sensorineural hearing loss at advanced and very advanced.

**Material and Methods:** A total of 60 ears of a 30-patient group with sensorineural hearing loss between 2 months and 53 years of age were included in the study. Patient's tympanogram and acoustic reflex measurement, otoacoustic emission, tone-burst ABR and ASSR tests were performed.

**Results:** There was a good correlation between tone-burst ABR and ASSR thresholds. Spearman's correlation coefficients were found 500; 1000; 2000 and 4000 Hz; 0.612, 0.563; 0.564 and 0.548 respectively ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** ASSR is a measurement method which can produce a frequency specific measurement, which gives better results at high frequencies, produces a pure sound audiogram curve shows hearing level and it is an objective measurement method which give results in a very short time. Additionally, we recommended use combination of all tests such as tone-burst ABR and ASSR.

**Key Words:** Hearing loss, Auditory brainstem responses, Auditory aware static state responses, Otoacoustic emission.

### GİRİŞ

ABR (İşitsel Beyinsapı Cevabı) testinin temeli, ses dalgalarının iç kulakta ve işitme yollarında oluşturduğu aksiyon potansiyeline dayanır. İşitme yollarında oluşan aksiyon potansiyelleri EEG (elektroenselegram) yöntemiyle kaydedilebilir. ABR testinde klik ve tone-burst başta olmak üzere çeşitli uyaranlar kullanılabilir. Bu uyaranların frekans özgüllüğü değişiklik gösterir. Klik ABR'yle elde edilen yanıtlar kokleadaki bütün frekansları içermekle birlikte daha çok 2 ila 4 kHz bölgeleriyle uyumludur. Bu nedenle, klik uyaranla yapılan ABR testi düşük frekans alanlarıyla ilgili sınırlı bilgi verir (1, 2). Dolayısıyla klik ABR'yle elde edilen işitme eşikleri tüm frekansları kapsamadığından işitme eşiği eğrisini doğru bir şekilde yansıtmaz. İşitme kaybı konfigürasyonunun doğru olarak elde edilmesi işitme kaybının rehabilitasyonu açısından son derece önemlidir. Bu da frekansa özgü uyaran kullanmak suretiyle frekansa özgü yanıt elde edilmesiyle mümkündür. Frekans özgüllüğünü artırmak için, filtre edilmiş veya çentikli gürtütlemlerle karıştırılmış klik uyaranlar, tone-pip uyaranlar ve

tone-burst uyaranlar kullanılmaktadır. Bunların içinde en sık kullanılan tone-burst uyaranlardır.

Frekansa özgü yanıt elde etmek amacıyla, uyarılmış işitsel potansiyel ölçüm yöntemlerinde başka çeşitli uyaranlar da geliştirilmiştir. Kuwada ve ark. tarafından 1986 yılında tarif edilen, amplitüt ve/veya frekans modülasyonu yoluyla frekans özgüllüğü artırılmış sinüzoidal uyaranlarla ölçüm yapılan ASSR (İşitsel Uyarılmış Durgun Durum Yanıtları) yönteminde de frekansa özgü yanıt elde edilebilir (3). ASSR, temel olarak EEG dalgaları ve işitsel uyaran arasındaki bağlantıya dayanarak ölçüm yapan bir yöntemdir. ASSR, amplitüdü ve frekansı module edilmiş devamlı saf ses uyaran verilerek 250-8000 Hz arasında frekans spesifik ölçüm yapabilen, otomatik saf ses odyogram eğrisi oluşturarak işitme seviyesini gösteren objektif bir yöntemdir. Son zamanlarda kullanımı yaygınlaşan ASSR yönteminde aynı anda birden fazla frekans için eşik araştırması yapılabilmektedir.

**İletişim:** Dr. Saime Sağıroğlu, KSÜ Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Kahramanmaraş

**Tel** : 0 505 2400544

**E-Posta** : ssguzelsoy@hotmail.com

**Geliş Tarihi** : 27.04.2018

**Kabul Tarihi** : 06.09.2018

**DOI:** 10.17517/ksutfd.419099

Bu çalışmada, tone-burst ABR ile ASSR testleri arasındaki uyumu ortaya koymak amacıyla ileri-çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Odyolojik değerlendirme, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Laboratuvarında, yaşları 2 ay ile 53 yıl arasında değişen, ileri-çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan, 30 kişilik hasta grubunun toplam 60 kulağında yapıldı. Çalışmaya alınan bütün hastaların otoskopik muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Muayene sonrası bütün hastalara Interacustics Impedans Audiometer (AZ 26) cihazı ile timpanogram ve akustik refleks ölçümü, Otodynamics DP Echoport cihazı ile otoakustik emisyon (geçici uyarılmış (TEOAE) ve distorsiyon ürünü (DPOAE) otoakustik emisyon cevapları) testleri yapıldı. Daha sonraki bir seansta Navigator PRO cihazı (Bio-logic Inc, Mundelein, IL, ABD) ile AEP ve MASTER programları kullanılarak klik ABR, 500; 1000; 2000 ve 4000 Hz'lerde tone-burst ABR ve ASSR eşikleri ölçüldü. Kayıt sırasında tüm olgularda sedasyon uygulandı. Hastalara sedasyon sağlamak amacıyla öncelikli olarak 2 mg/kg oral hidroklorid verildi. Bu şekilde fizyolojik uyku sağlanamayan hastalara daha sonraki seansta 0,1 mg/kg intranasal midazolam verildi. Midazolamla da başarısız olunan olgulara bir sonraki seansta genel anestezi uygulandı. Elektrot empedanslarının 5 K $\Omega$ 'un altına olmasına dikkat edildi (tüm kayıtlarımızda elektrot empedansı 1 K $\Omega$ 'du).

Klik ve tone-burst ABR ölçümleri için AEP programı kullanıldı. Her iki testte de uyaran alternan polariteli olacak şekilde ayarlandı. Öncelikle klik ABR testiyle hastaların işitme eşikleri belirlendi. Daha sonra sırasıyla tone-burst ABR ve ASSR testleri yapıldı. Hastalarımızın işitme kaybı ileri-çok ileri derecede olduğundan, teste genellikle cihazın maksimum çıkış düzeyinde uyaran kullanılarak başlandı. (Tablo 1). Bu düzeyde yanıt alınan olgularda 10 dB nHL'lik basamaklar halinde düşülerek tone-burst ABR eşikleri araştırıldı. Hiç yanıt alınamaması durumunda cihazın maksimum çıkış düzeyi o frekans için eşik seviyesi olarak kabul edildi.

ASSR ölçümleri için MASTER programı kullanıldı. İleri derecede işitme kaybı olan hastalarda, dikotik multipl frekans tekniğiyle her iki kulağa da eş zamanlı uyaran verilerek 0.5; 1; 2

ve 4 kHz'lerde ölçüm yapıldı. Çok ileri derecede işitme kaybı hastalarda ise multipl frekans ASSR tekniğinde cihazın maksimum çıkış seviyesinin sınırlı (80 dB HL $\leq$  şiddet düzeyi) olmasından dolayı tek frekans ASSR tekniği kullanıldı. Her iki kulağa eş zamanlı olarak tekli frekans verilerek ölçüm yapıldı. AM/FM modülasyon frekansı tüm frekanslarda sol kulak için 67 Hz, sağ kulak için 69 Hz olacak şekilde uygulandı. Çoklu frekans ASSR tekniğinde ise 0.5; 1; 2 ve 4 kHz'te sağ kulak için sırasıyla 82; 84; 87 ve 89 Hz, sol kulak için sırasıyla 91; 94; 96 ve 99 Hz MF kullanıldı (Tablo 2). Çevirici (transducer) olarak Bio-logic insert earphones kullanıldı.

Tablo 2: ASSR ölçüm tekniği

Uyaran verilmiş şekli	Dikotik, tekli veya çoklu frekans
Modülasyon	AM2 ve FM
AM/FM modülasyon oranı	Tek frekans ASSR tekniğinde; sol kulak için 67 Hz, sağ kulak için 69 Hz Çoklu frekans ASSR tekniğinde sırasıyla 0,5; 1; 2 ve 4 kHz'lerde sağ kulak için 82; 84; 87 ve 89 Hz, sol kulak için 91; 94; 96 ve 99 Hz
Çevirici	Insert earphones
Yanıt analizi	F testi
Maksimum uyaran şiddeti	500 Hz'te 115 dB HL 1000 Hz'te 120 dB HL 2000 Hz'te 115 dB HL 4000 Hz'te 115 dB HL

Cihazın maksimum çıkışı 500; 2000 ve 4000 Hz için 115 dB HL, 1000 Hz için 120 dB HL idi. Çok ileri derecede işitme kaybı hastalarda teste bu seviyelerden başlanıp, 10 dB HL düşülerek eşik seviyesi araştırıldı. Klik ve tone-burst ABR testlerinde olduğu gibi hiçbir yanıt alınamayan ölçümlerde cihazın maksimum ses şiddeti çıkış düzeyi eşik olarak kabul edildi. Yanıtın varlığı F testi yoluyla araştırıldı

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL USA) bilgisayar programıyla yapıldı. Verilerin analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. P değerinin 0.01'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Klik ABR, dört frekansta (500; 1000; 2000 ve 4000 Hz) ölçülen tone-burst ABR ve ASSR eşikleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon katsayısı (r değeri) hesaplanarak saptandı.

## BULGULAR

Tone-burst ABR ve ASSR eşikleri arasında iyi bir korelasyon olduğu gözlemlendi. Spearman korelasyon katsayıları 500; 1000; 2000 ve 4000 Hz'ler için sırasıyla 0.612; 0.563; 0.564 ve 0.548 olarak bulundu (p<0.01). Klik ABR ile tüm frekanslardaki tone-burst ABR arasındaki korelasyon çok iyi derecedeydi. Klik ABR ile dört frekanstaki ASSR eşikleri arasındaki korelasyon ise iyi derecedeydi (Tablo 3).

Toplam 30 hastanın altmış kulağında yapılan ölçümlerde yanıt alınamaması durumunda cihazın maksimum çıkış düzeyi eşik değeri olarak kabul edildi. Elde edilen eşik değeri ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 1. Tone-burst ABR ölçüm tekniği

Uyaran	Tone-burst
Pencereleme	Blackman
Uyaran oranı	27,7/ s
Maskeleme	Yok
Polarite	Bütün frekanslarda alternan
Çevirici	Insert earphones
Filtreleme	30 – 1500 Hz
Averajlama	2000
Elektrot yerleşimi	Her iki mastoit bölge ve alnın üst bölgesi
Maksimum uyaran şiddeti	500 Hz'te 95 dB nHL 1000 Hz'te 105 dB nHL 2000 Hz'te 105 dB nHL 4000 Hz'te 100 dB nHL

Tablo 3: Klik ABR, tone-burst ABR ve ASSR eşikleri arasındaki korelasyon katsayıları

Uyaran	ASSR (500 Hz)	ASSR (1000 Hz)	ASSR (2000 Hz)	ASSR (4000 Hz)	Klik
Tone-burst (500 Hz)	0.612	0.614	0.708	0.658	0.999
Tone-burst (1000 Hz)	0.628	0.563	0.612	0.560	0.907
Tone-burst (2000 Hz)	0.557	0.562	0.564	0.588	0.875
Tone-burst (4000 Hz)	0.486	0.556	0.601	0.548	0.910
Klik	0.612	0.614	0.706	0.658	1.000

Tablo 4: Testlerde elde edilen eşik değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları (birim: klik ve tone-burst ABR için dB nHL, ASSR için dB HL)

	Ortalama	Alt ve üst sınırlar	Standart sapma
Tone-burst ABR (500 Hz)	92	70 – 95	7.9
Tone-burst ABR (1000 Hz)	100	70 – 105	12.1
Tone-burst ABR (2000 Hz)	102	70 – 105	9.3
Tone-burst ABR (4000 Hz)	97	60 – 100	8.8
ASSR (500 Hz)	107	80 – 115	12.2
ASSR (1000 Hz)	110	70 – 120	13.9
ASSR (2000 Hz)	109	80 – 115	11.6
ASSR (4000 Hz)	109	70 – 115	11.6
Klik ABR	92	70 – 95	8.9

Tablo 4: Testlerde elde edilen eşik değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları (birim: klik ve tone-burst ABR için dB nHL, ASSR için dB HL)

## TARTIŞMA

İşitme kayıplarında, tone-burst ABR veya ASSR testi gibi yöntemler kullanılarak frekansa özgü eşik belirlenebilmektedir. Bu çalışmada, tüm frekanslarda tone-burst ABR eşikleri ile klik ABR eşikleri arasında çok iyi derecede, tüm frekanslarda ASSR ile klik ABR arasında iyi derecede ve tüm frekanslarda tone-burst ABR eşikleri ile yine tüm frekanslarda ASSR eşikleri arasında iyi derecede bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Klasik yöntemlerle işitmesi değerlendirilemeyen hastalar içerisinde en önemli grubu yenidoğanlar ve küçük çocuklar oluşturmaktadır. Bu yaş grubundaki işitme kayıplarının rehabilitasyonunda erken müdahale çok

önemlidir. Dil gelişiminin başarılı bir şekilde tamamlanması işitme fonksiyonunun yeterli olmasına bağlıdır. Normal gelişim gösteren bir bebekte işitme yollarının matürasyonu ilk 4 ay içinde tamamlanır ve takip eden aylarda dil yeteneği gelişmeye başlar (4, 5). Bu nedenle işitme durumunun ilk 6 ay içinde doğru bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. İşitme kayıplı çocuklarda işitme kaybı tipinin, derecesinin ve konfigürasyonunun belirlenmesi büyük önem taşır (6). Bu da ancak, işitme eşiklerinin frekansa özgü olarak elde edilmesiyle sağlanabilir (7).

Tone-burst ABR'nin, tipik olarak 10-20 dB'de eşik tahmininde doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (8,9,10). Bu testlerde doğruluk oranı, beşinci dalganın varlığını veya yokluğunu görsel olarak denetleyen ve öznel olarak yargılayan odyoloğun bilgi ve deneyimlerine bağlıdır. Bununla birlikte, ASSR testinin doğruluğu, klinisyeni tamamen tatmin etmez ve işitme kaybı derecesine göre değişir. Çok frekanslı ASSR testi, 500 ila 4000 Hz arasında değişen taşıyıcı frekanslar 10-25 dB için tipiktir. Ancak normal işitme sınırları olan ve düşük derecede işitme kayıpları olan kişiler için verdiği bilgi zayıftır (11, 12, 13).

Yapılan çalışmalarda 2000- 4000 Hz de klik ABR ile ASSR arasında kuvvetli korelasyon bulunmuş, alçak frekanslardaki ileri derecedeki işitme kayıplarında klik ABR ile saptanamayan işitme eşiklerinin ASSR ile saptandığı gösterilmiştir (14,15). Ayrıca yapılan bu çalışmada, ABR'nin en iyi saptayabildiği işitme eşik seviyesi 90 dB, ASSR'nin en iyi saptayabildiği eşik seviyeyi 105 dB olarak saptamışlardır.

Özellikle işitme kayıplı hastalarda, ASSR ve tone-burst ABR eşiklerini karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Johnson ve Brown (16), işitme kayıplı erişkinlerde tone-burst ABR eşikleriyle ASSR eşiklerini karşılaştırmış, 500; 1000 ve 2000 Hz'lerde tone-burst ABR ve ASSR eşikleri arasında çok iyi derecede korelasyon elde ettiklerini bildirmişlerdir. Aoyagi ve ark. (17)'nin, 3-15 yaş arasındaki 125 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada; 1000 Hz'te ASSR, tone-burst ABR ve davranış odyometrisi eşiklerini karşılaştırmışlar, ASSR eşikleriyle davranışsal eşikler arasındaki korelasyonu, tone-burst ABR'yle davranışsal eşikler arasındaki korelasyondan yüksek bulmuşlardır. Kosmider (18) Standart ABR ile ASSR nin 2000-4000 Hz frekans aralığında uyumlu sonuçlar verdiği ancak standart ABR nin alçak frekanslarda eşik tayininde yetersiz kaldığı bildirmişlerdir. Çalışmamızda, ASSR ve tone-burst ABR testlerinde elde edilen eşik düzeyleri arasında orta derecede bir korelasyon olduğunu gözledik. Her iki test arasındaki korelasyonun çok iyi derecede olması gerekirken testlerin maksimum çıkışlarının farklı olması ve yanıt



alınamayan hastalarda eşik değeri olarak maksimum çıkış gücünün alınması nedeniyle korelasyonun beklenenden daha düşük çıkmasına yol açtığını düşünüyoruz.

İşitme engelli çocuklarda uygulanan rehabilitasyon çalışmasının başarılı olması için işitme kaybı konfigürasyonunun doğru bir şekilde belirlenmesi gerekir. Tone-burst ABR'de maksimum şiddet çıkışı sınırlı olduğu için çok ileri derecede işitme kaybında rezidüel işitme varlığı araştırılmaz, bu hastalarda ASSR testi çok daha yararlıdır.

### SONUÇ

İşitme kayıplarının düzeyini ve konfigürasyonunu ortaya koymak için odyolojik testlerin hiç biri tek başına kullanılmamalıdır. Tüm odyolojik testler bir batarya oluşturur, birinin eksikliğini diğeri tamamlar. Bu nedenle mümkünse tone-burst ABR ve ASSR gibi bütün testler bir arada yapılmalıdır. Frekansa özgü bilgi elde ederken test süresini kısaltmak da amaçlanıyorsa, ileri ve çok ileri derecedeki işitme kayıplarında ASSR, daha az düzeydeki işitme kayıplarında tone-burst ABR tercih edilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Stapells DR, Picton TW, Durieux-Smith A. Principles and applications in auditory evoked potentials. In: Jacobson JT, eds. Electrophysiologic measures of frequency-specific auditory function. Allyn & Bacon; 1994. p. 251–283.
2. Brookhouser PE, Gorga MP, Kelly WJ. Auditory brainstem response results as predictors of behavioral auditory thresholds in severe and profound hearing impairment. *Laryngoscope* 1990; 10: 803–10.
3. Kuwada S, Batra R, Maher VL. Scalp potentials of normal and hearing-impaired subjects in response to sinusoidally amplitude-modulated tones. *Hear Res* 1986; 21: 179–192.
4. Lins OG, Picton TW, Boucher BL, Durieux-Smith A, Champagne SC, Moran LM, et al. Frequency-specific

audiometry using steady state responses. *Ear & Hearing*. 1996; 17: 81–96.

5. LJ Hood. Clinical Applications of the Auditory Brainstem Response, Singular Publishing Group Inc., San Diego, London, 1998; pp. 112–142.
6. Hofmann M, Wouters J. Electrically Evoked Auditory Steady State Responses in Cochlear Implant Users. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2010; 11: 267–282.
7. Foster M, Stevens J, Brennan S. Intra and intersubject variability in auditory steady-state response amplitude with high modulation rates to 1000 Hz amplitude modulated and tone pip stimuli. *Int J Audiol*. 2013; 52: 507-12.
8. Luts H, Desloovere C, Kumar A, Vandermeersch E, Wouters J. Objective assesment of frequency-specific hearing threshold in babies. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2004; 68: 915-926.
9. Vander Werff KR, Brown CJ, Gienapp BA, Schmidt Clay KM. Comparison of auditory steady-state response and auditory brainstem response thresholds in children. *J Am Acad Audiol* 2002; 13: 227-235.
10. Johnson TA, Brown CJ. Threshold prediction using the auditory steady-state response and the tone burst auditory brain stem response: a within-subject comparison. *Ear Hear*. 2005; 26: 559-76.
11. Aoyagi M, Suzuki Y, Yokota M, Furuse H, Watanabe T, Ito T. Reliability of 80-Hz amplitude-modulation-following response detected by phase coherence. *Audiology & Neurootology*, 1999; 4: 28–37.
12. Kosmider D. Auditory brainstem response and the steady-state evoked potential as predictors of the behavioral audiogram. Unpublished master's thesis. The University of Melbourne, Department of Otolaryngology, Audiology and Speech Sciences 1997.

# Tüp, İkiz ve Üçüz Bebeklerin TEOAE ve Latans Sürelerinin Karşılaştırılması

## Comparison of TEOAE and Latency Times of Tube Babies, Twins and Triplets

Sıdıka Deniz YALIM

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Adana Şehir Hastanesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği, ADANA

### Öz

**Amaç:** Tüp bebek, ikiz ve üçüz bebeklerin TEOAE(transient evoked otoakustik emisyon) ve latans sürelerinin karşılaştırılması.

**Hastalar ve Yöntemler:** Yenidoğan işitme taraması yapılan yaşları 6 gün ile 150 gün arasında değişen 66 bebeğin (32 kız, 34 erkek) TEOAE ve latans süreleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tüm hastaların sol ve sağ kulak latans süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu. Tüp bebek ve ikiz bebeklerin sol ve sağ kulaktan elde edilen 4 kHz TEOAE'lerinde fark olduğu bulundu.

**Sonuç:** Sağ kulakta otoakustik emisyonlar soldan daha fazla elde edildi. Tüp bebekler normal bebeklerle kıyaslandığında sağ ve sol kulak latans süreleri birbirinden farklı idi. Bu farklılıklar koklear fizioloji, koklea matürasyonu, genler veya doğum öncesi dönemle ilişkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan, işitme tarama, TEOAE, latans süresi

### Abstract

**Objective:** To compare the TEOAE(transient evoked otoacoustic emission) and the latency times of the tube babies, the twin and the triplet babies.

**Materials and methods:** The TEOAE and the latency times of 66 babies (32 female, 34 male) who had newborn hearing screening, whose ages between 6 days to 150 days, were compared.

**Results:** When the left and the right ear latency times of all of the patients were compared a statistically significant difference was found. The 4 kHz TEOAEs of the left and the right ear of the tube babies and the twins were found different.

**Conclusion:** Otoacoustic emissions were gained more from the right ear than the left. When the tube babies were compared with the normal babies the left and the right ear latency times were different from each other. These differences may be due to the cochlear physiology, the cochlea maturation, the genes or the antenatal period.

**Key Words:** Ovarian torsion, laparoscopic surgery, ultrasound

### GİRİŞ

Bir çok evrensel yenidoğan işitme taraması programında konjenital işitme kaybı tanısı için otoakustik emisyon (OAE) testleri kullanılmaktadır (1). Otoakustik emisyonlar koklear orijinli seslerdir ve kokleanın fonksiyonel durumuyla ilgili bilgi sağlar. Otoakustik emisyonlar spontan (kendiliğinden) OAE ve evoked (uyarılmış) OAE olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Spontan otoakustik emisyonların (SOAE) bulunması hastanın işitmesinin normal veya normale yakın olduğunu gösterirken bulunmaması işitme kaybının olduğu anlamına gelmez. Sağlıklı bireylerin bir kısmında SOAE'ler mevcut olduğundan klinik uygulamalarda tercih edilmez.

Evoked otoakustik emisyonlar transient (geçici) OAE (TEOAE), distortion product OAE (DPOAE) ve stimulus frequency OAE olmak üzere üç grupta sınıflandırılır. TEOAE akustik uyarının ardından ortaya çıkan frekansa özel cevaptır. İşitmesi normal ve kokleası normal olan kişilerde ölçülebilir. TEOA kısa süreli akustik uyarı takiben 4-20 milisaniye içinde kaydedilir. En sık 1-4 kHz frekans aralığında gözlenir. Sensorinöral işitme kayıplarından etkilenir. 30 dB' den daha fazla işitme kaybı olanlarda TEOAE'ler gözlenmez. Ölçümler iki farklı uyarı yardımıyla yapılabilir. Bunlardan ilki klik uyarı geniş frekans bölgesi uyararak koklea hakkında bilgi verir.

Tone burst ise uyarı belirli frekans bölgelerini uyararak koklea hakkında bilgi verir. DPOAE iki farklı frekanstaki püre tone (saf ses) uyarının sürekli verilmesiyle ortaya çıkar. F1 ve F2 olarak adlandırılan bu iki ses kokleaya verilir. Koklea bu iki saf sesteki farklı bir frekansta ses üretir ve bu sesin ölçülmesi sonucunda DPOAE ölçümü yapılmış olur. 50 dB den fazla sensürinöral işitme kaybı olanlarda DPOAE gözlenmez. Ototoksisite (ilaçlardaki toksik etki) de güvenilir bir test yöntemidir. Stimulus frekans (uyarı frekansı) OAE(SFOAE) pure tone kullanılarak yapılır. Cevaplar uyarının sürekli verildiği anda alınır. SFOAE teknik zorluklardan dolayı ve daha kolay yöntem olan TEOAE ile koklear bazda aynı orijinli olduğundan klinik kullanımı kısıtlıdır.

Çocuklardaki kalıcı işitme kayıplarının % 80'i konjenitaldir. Yenidoğan işitme taraması (YİT) şüpheli işitme kayıplarının erken tanısında en iyi tanı metodudur. Eğer YİT evrensel olmazsa kalıcı işitme kayıplarının % 30'undan fazlası teşhis edilemezdi. YİT'in çeşitli metodları vardır: OAE (TEOAE ve DPEOAE) ve otomatik ABR (auditory brainstem response) (2). TEOAE'ler koklea boyunca dış tüylü hücrelerin nabız tepkilerinin toplamını temsil ederken DPOAE'ler doğrudan dış tüylü hücre amplifikatörlerinin frekans seçici sıkıştırıcı doğrusal olmamasından dolayı ortaya çıkar. TEOAE'ler koklear

**İletişim:** Dr.Sıdıka Deniz Yalım, Adana Şehir Hastanesi KBB Kliniği, Adana

**DOI:** 10.17517/ksutfd.418312

**Tel** : 0 530 496 00 79

**E-Posta** : denizmicozkadioglu@yahoo.com

**Geliş Tarihi** : 24.04.2018

**Kabul Tarihi** : 16.07.2018

Tablo 1. Tüm grupların sayıları, latans sürelerinin minimum, maksimum ve mean±standart deviasyon değerleri.

		Sayı	Minimum	Maksimum	Mean ± Standart Deviasyon
İkiz	Latans(sol)	32	8	115	30±29
	Latans(sağ)	32	8	113	29±31
Üçüz	Latans(sol)	9	10	108	43±35
	Latans(sağ)	9	9	88	48±31
Tüp bebek	Latans(sol)	25	8	135	48±37
	Latans(sağ)	25	8	200	61±16
Kontrol	Latans(sol)	20	7	66	23±19
	Latans(sağ)	20	7	87	19±18

Tablo 2. Sol ve sağ kulağın 1 Hz, 2 Hz, 4 Hz ve latanslarının karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri.

	1 Hz Sol Kulak	1 Hz Sağ Kulak	2 Hz Sol Kulak	2 Hz Sağ Kulak	4 Hz Sol Kulak	4 Hz Sağ Kulak	Sol Kulak Latans	Sağ Kulak Latans
p	0,599	0,547	0,317	0,042	0,004	0,035	0,030	0,001

Tablo 3. Tüp bebek, ikiz bebek, üçüz bebek ve kontrol gruplarının sağ ve sol kulak 1 Hz, 2 Hz, 4 Hz ve latans sürelerinin karşılaştırılmalı p değerleri.

Karşılaştırılan Gruplar	1 Hz Sol Kulak	1 Hz Sağ Kulak	2 Hz Sol Kulak	2 Hz Sağ Kulak	4 Hz Sol Kulak	4 Hz Sağ Kulak	Sol Kulak Latans	Sağ kulak Latans
İkiz ile Üçüz	0,539	0,344	0,887	0,068	0,250	0,105	0,135	0,050
İkiz ile Kontrol	0,771	0,918	0,108	0,962	0,504	0,918	0,565	0,271
İkiz ile Tüp bebek	0,213	0,454	0,247	0,111	0,003	0,036	0,034	0,006
Kontrol ile Tüp bebek	0,343	0,283	0,153	0,066	0,036	0,100	0,010	0,001
Üçüz ile Tüp bebek	0,984	0,653	0,494	0,017	0,003	0,012	0,770	0,785
Üçüz ile Kontrol	0,509	0,164	0,637	0,094	0,171	0,239	0,072	0,007

fonksiyonunu daha niteliksel olarak değerlendirir ve topolojik teşhis için daha uygundur, DPOAE'ler ise işitme kaybı hakkında niceliksel bilgi sağlar (3).

OAE latans uyarının başlangıcından maksimum uyarılmış OAE amplitüdüne kadar olan süredir. Latans özellikle koklea membranında tabandan tonotopik alana ve geriye olan seyir süresidir. TOAE latansı, koklear transmisyon ve amplifikasyon mekanizmaları hakkında önemli bilgi vermektedir (4, 5).

Bu çalışmada işitme taraması yapılan tüp bebek, ikiz ve üçüz bebeklerin TOAE ve latans sürelerini karşılaştırmayı amaçladık.

#### GEREÇ VE YÖNTEMLER

2008-2009 tarihleri arasında Başkent üniversitesi Adana Hastanesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde

yenidoğan işitme taraması yapılan 25 tüp bebek (13 erkek, 12 kız), 32 ikiz (12 erkek, 20 kız) ve 9 üçüz bebek hasta (7 erkek, 2 kız) bu çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak 20 normal yeni doğan bebek (10 erkek, 10 kız) çalışmaya alındı. Yenidoğanların işitme tarama sonuçları hastanenin etik kurulundan onay alındıktan sonra retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, TEOAE ve latans süreleri bakımından kontrol grubuyla karşılaştırıldı. OAE'ler ILO-292 USB II, Otodynamics, Herts, United Kingdom cihazı ile ölçüldü. Bebeklerin tümü testten önce kulak burun boğaz uzmanı tarafından muayene edildi. Muayene sonucunda TEOAE yanıtını etkileyebilecek dış kulak yolunda debris, tıkaçıcı serumen, efüzyon, otitis media gibi sorunlar ekarte edildi. TEOAE ölçümleri için bebeğin uykuda olması tercih edildi. Ancak hareketsiz sabit bir durumdayken de uygun bebeklere test yapıldı. Ölçümden önce ebeveynlerden onay alındı. Testler bebek annesinin kucağında veya

düz bir zemin üzerinde test için ayrılmış özel bir odada yapıldı. Pediatrik problemler dış kulak yolunun büyüklüğü dikkate alınarak değişik boyutlarda en uygun olan prob ucu değerlendirildi.

#### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanılmıştır. Araştırmada kullanılan parametreler normal dağılım göstermediğinden dolayı parametrik olmayan test yöntemleri (Kruskal Wallis, Spearman Korelasyon, Mann Whitney U) kullanılmıştır.  $P < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

Tüm grupların sayıları, latans sürelerinin minimum, maksimum ve mean  $\pm$  standart deviasyon değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Veriler 4 grup bir arada Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında 2 kHz sol ve sağ kulak, 4 kHz sol ve sağ kulak latans süreleri karşılaştırıldığında fark olduğu bulundu. Tüm hastaların sol ve sağ kulak latans süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu bulundu. (p=0.03, p=0.001) (Tablo 2)

Tablo 2. Sol ve sağ kulağın 1 Hz, 2 Hz, 4 Hz ve latanslarının karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri.

İkiz ve üçüz bebeklerin TEOAE'leri ve latansları karşılaştırıldığında fark olmadığı bulundu. Benzer şekilde ikiz bebekler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark olmadığı bulundu. Tüp bebekler kontrol grubuyla kıyaslandığında sol ve sağ kulakta latans sürelerinin farklı olduğu bulundu (p=0.01, p=0.001). Tüp bebek ve ikiz bebeklerde sol ve sağ kulak 4 hz

Tablo 4. Tüp bebek, ikiz, üçüz bebek ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları

	Cins	Sayı	Yüzde
Tüp bebek	E	10	40
	K	15	60
İkiz	E	12	37,5
	K	20	62,5
Üçüz	E	7	77,2
	K	2	22,8
Kontrol	E	10	50
	K	10	50

Tablo 5. Tüp bebeklerde sayı, 1, 2, 4 Hz frekanslarda minimum, maksimum, mean ve standart deviasyon değerleri

	Sayı	Minimum	Maksimum	Mean $\pm$ Standart Deviasyon
1 Hz Sol Kulak	25	0	51,1	13,4 $\pm$ 15,4
1 Hz Sağ Kulak	25	0	48,9	7 $\pm$ 10
2 Hz Sol Kulak	25	1	84	15,1 $\pm$ 17,1
2 Hz Sağ Kulak	25	0,2	87	16 $\pm$ 17,8
4 Hz Sol Kulak	25	3,4	97	21,4 $\pm$ 17,8
4 Hz Sağ Kulak	25	3,6	91	19,4 $\pm$ 17,5

Tablo 6. İkiz bebeklerde sayı, 1, 2, 4 Hz frekanslarda, minimum, maksimum, mean $\pm$ standart deviasyon değerleri

	Sayı	Minimum	Maksimum	Mean $\pm$ Standart Deviasyon
1 Hz Sol Kulak	32	0	58,7	8,6 $\pm$ 11,6
1 Hz Sağ Kulak	32	0	56,1	10,8 $\pm$ 15,1
2 Hz Sol Kulak	32	0	28	8,7 $\pm$ 6,6
2 Hz Sağ Kulak	32	1,4	28	8,7 $\pm$ 6,6
4 Hz Sol Kulak	32	0	25	11,6 $\pm$ 7
4 Hz Sağ Kulak	32	0,9	60	12,5 $\pm$ 10,2

Tablo 7. Üçüz bebeklerde sayı, 1, 2, 4 Hz frekanslarda, minimum, maksimum, mean $\pm$ standart deviasyon değerleri

	Sayı	Minimum	Maksimum	Mean $\pm$ Standart Deviasyon
1 Hz Sol Kulak	9	1,9	42,1	13,7 $\pm$ 15,9
1 Hz Sağ Kulak	9	0	11,8	4,2 $\pm$ 3,6
2 Hz Sol Kulak	9	1,6	28	9,2 $\pm$ 7,9
2 Hz Sağ Kulak	9	0	9	4,3 $\pm$ 3,3
4 Hz Sol Kulak	9	3,5	21,8	8,7 $\pm$ 5,7
4 Hz Sağ Kulak	9	0	14,6	7,8 $\pm$ 5,5

Tablo 8. Kontrol grubunda sayı, 1, 2, 4 Hz frekanslarda minimum, maksimum, mean±standart deviasyon değerleri

	Sayı	Mini- mum	Maksimum	Mean±Standart Deviasyon
1 Hz Sol Kulak	20	1,1	15,6	6,8±4,5
1 Hz Sağ Kulak	20	0,6	51,4	8,4±11,2
2 Hz Sol Kulak	20	1,8	26,4	7,8±7,6
2 Hz Sağ Kulak	20	3,2	22,6	8,1±5,4
4 Hz Sol Kulak	20	4,5	27,9	13,3±7,6
4 Hz Sağ Kulak	20	0,1	26,3	12,2±8,3

TOAE'lerinin ( $p=0.03, p=0.036$ ) ve latans sürelerinin farklı olduğu bulundu ( $p=0.01, p=0.001$ ). Tüp bebek ve üçüz bebeklerin sol ve sağ kulaktan elde edilen 4 Hz TOAE'leri arasında fark olduğu bulundu ( $p=0.003, 0.012$ ). Üçüz bebekler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sadece sağ kulakta latans sürelerinde fark olduğu bulundu ( $p=0,007$ ). Aralarında anlamlı fark olan verilerin hangi iki grup arasında fark yarattığını bulmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. Buna göre sonuçlar Tablo 3'te sunuldu.

Tüp bebek, ikiz bebek, üçüz bebek ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları Tablo 4'te gösterilmiştir. Tüp bebeklerin sayısı, 1, 2 ve 4 Hz minimum, maksimum, mean ve standart deviasyon değerleri Tablo 5'te; ikiz bebeklerin sayısı, 1, 2 ve 4 Hz minimum, maksimum, mean±standart deviasyon değerleri Tablo 6'da; üçüz bebeklerin sayısı, 1, 2 ve 4 Hz minimum, maksimum, mean±standart deviasyon değerleri Tablo 7'de; kontrol grubunun sayısı, minimum, maksimum, mean±standart deviasyon değerleri Tablo 8'de sunulmuştur.

## TARTIŞMA

Literatüre baktığımızda Thornton ve ark. kulaklar arasındaki asimetriyi ve cinsiyete bağlı farklılıkları incelemek için geniş bir yenidoğan grubunun TEOAE amplitüd değerlerini araştırmıştır. Kız bebeklerde erkeklerden daha büyük yanıtlar görülmüştür. Literatüre bakıldığında bu önceki raporlarla uyumlu bir bulgu iken sağ ve sol kulak farkı açısından literatürde değişken sonuçlar mevcuttur. Kızlar erkeklerden 1.2 dB daha fazla yanıt verdiği cinsiyet farkı teyit edilmiştir. Bu fark yenidoğanın yaşından etkilenmemektedir. Ayrıca test sırasının önemli bir etkisi bulunmuştur. Eğer sol kulak önce test edilirse sağ kulak ile sol kulak farkı yaklaşık 0.5 dB ölçülmüştür. Sağ kulak önce test edilirse sağ kulak sol kulak farkı 1.5 dB ölçülmüştür. Erkek ile kız karşılaştırmaları sağ ve sol kulaklar için ayrı ayrı yapıldığında ve aynı kulak ilk test edildiğinde cinsiyet farklılıkları dört koşulda da aynı bulunmuştur. Cinsiyet farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sıra etkisinin sağ kulak ile sol kulak arasındaki değişkenliği ve literatürdeki farklılıkları açıklayabileceği bildirmişlerdir (6).

Ari-Even Roth ve ark. 2016 yılında 879 yenidoğanla yaptıkları çalışmada yenidoğan işitme taramasında kulak asimetrisinin, test sırasının ve cinsiyetin, geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) geçiş oranları ve yanıt düzeylerine etkisini araştırmışlardır. İlk TEOAE, geçiş oranları ve TEOAE özellikleri açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma grubunda sağ kulakta anlamlı derecede daha yüksek geçiş

oranları (sağ kulak % 61 ve sol kulak % 39) ve kontrol grubunda 1.75 dB daha büyük TEOAE yanıt amplitüdü olduğu bulunmuş sonuçlar sağ kulak avantajı göstermiştir. Test edilen ilk kulak sağ kulak olduğunda ulaştığında sağ kulak avantajı artmıştır (% 76). Sol kulak ilk test edildiğinde geçiş oranları her iki kulakta karşılaştırılabilir bulunmuştur. Sağ kulak avantajı açısından kız bebekler erkeklerle benzerdir ancak çalışma ve kontrol gruplarında test edilen kulak ve test sırasına bakılmaksızın kadınlarda 1.5 dB daha yüksek yanıt amplitüdü ortaya çıkmıştır (7).

Ari-Even Roth ve ark.'nın çalışması hem erkek hem de kız bebeklerde doğumdan hemen sonra ortaya çıkacak olan koklear seviyedeki işitsel sistemin fonksiyonel lateralizasyonu için daha fazla kanıt sunmaktadır. Testlerin sırası, geçiş oranlarındaki asimetride önemli bir rol oynasa da doğuştan gelen sağ kulak avantajı daha baskın bir etken gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda da sağ kulak TOAE soldan daha fazla olduğu bulunmuştur. Tüp bebekler ve ikiz bebeklerin sol ve sağ kulaklarından elde edilen TOAE'lerinin farklı olduğu bulunmuştur (7).

Kim ve ark.'nın 2018 yılında 32 hafta ve üzerindeki 159 tane preterm ikiz ile yaptıkları yenidoğan işitme tarama testi çalışmalarında preterm ikizler prematür infantlarla kıyaslandığında işitme tarama testi açısından eşit riske sahip bulunmuştur (8). Preterm ikizlerde sensorinöral işitme kaybı oranı % 4.4 olarak belirtilmiş ve bunun Granendran ve ark.'nın 2015 yılında ve Budeau-Livinec ve ark.'nın 2013 yılında yaptıkları geniş popülasyonlu kohort çalışmalarıyla da uyumlu olduğu bildirilmiştir (9, 10). Bizim çalışmamızda da ikiz bebeklerin TOAE'leri ve latansları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark olmadığı bulundu.

OAE'ler kokleadaki aktif süreçler ve onun olgunlaşmasını araştırmada kullanılmıştır. İmmatür kulaktaki artmış latansın nedeninin orta kulak transfer disfonksiyonu olabileceği düşünülmüştür. Tognola ve ark.'nın yaptığı çalışmada TOAE düzeylerinin yaşla arttığı ve latansın yaşla azaldığı görülmüştür (11). Tognola ve ark.'nın çalışmasında preterm vakaların TEOAE latanslarının term vakalardan daha uzun olduğu bulunmuştur (11). Keefe ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre immatür orta kulağın düşük absorpsiyonu, uzamış latenstan sorumlu tutulmuştur. Diğer bir açıklama ise orta kulak transfer fonksiyonundaki değişimdir. Keefe'ye göre infant kulağında absorbe edilen gücün yetiştikenden daha az olduğu ve böylelikle kokleaya daha az miktarda stimulus enerjisinin ulaştığı gösterilmiştir (12).

Abdala ve ark.'nın 2012 yılında yaptığı çalışmada koklea fonksiyonlarının hayat boyunca değiştiğini belirtmiştir. Yenidoğanlarda apikal faz gecikmesi belirgin olarak uzun bulunmuştur ve bunun kokleanın apikal yarısındaki baziler membran hareketinin doğumda immatür olduğunu desteklediğini bildirmişlerdir (13).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda sağ kulakta OAE'ler soldan daha fazla elde edildi. Bu bebeklerde doğumdan hemen sonra ortaya çıkacak olan koklear seviyedeki işitsel sistemin fonksiyonel lateralizasyonu ile ilişkili olabilir. Tüp bebekler

normal bebeklerle kıyaslandığında sağ ve sol kulak latans süreleri birbirinden farklı bulundu. Bu farklılıklar koklear fizyoloji, koklea matürasyonu, genler veya doğum öncesi dönemle ilişkili olabilir. Daha fazla hasta sayısı içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Çalışmaya desteğinden dolayı Prof.Dr.İsmail Yılmaz'a çok teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

1. Akinpelu OV, Peleva E, Funnell WR, Daniel SJ. Otoacoustic emissions in newborn hearing screening: a systematic review of the effects of different protocols on test outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014 ;78(5):711-7.
2. Jakuhimura J, Kabatova Z, Pawlowcinova G, Profant M. Newborn hearing screening and strategy for early detection of hearing loss in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(4):607-12.
3. Wroblewska-Seniuk KE, Dabrowski P, Szyfter W, Mazela J. Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles, and benefits. *Pediatric Research* 2017;81: 415-422.
4. Moleti A, Sisto R, Paglialonga A, Sibella F, Anteunis L, Parazzini M, et al. Transient evoked otoacoustic emission latency and estimates of cochlear tuning in preterm neonates. *J Acoust Soc Am* 2008; 124: 2984-94.
5. Lewis JD, Goodman SS. Basal Contributions to Short-Latency Transient-Evoked Otoacoustic Emission Components. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2015; 16: 29-45.
6. Thornton AR, Marotta N, Kennedy CR. The order of testing effect i otoacoustic emissions and its consequences for sex and ear differences in neonates. *Hearing Research* 2003; 184: 123-130.
7. Ari-Even Roth D, Hildesheimer M, Roziner I, Henkin Y. Evidence for a Right-Ear Advantage in Newborn Hearing Screening Results. *Trends Hear*. 2016; 6: 20.
8. Kim SY, Choi BY, Jung EY, Park H, Yoo HN, Park KH. Risk factors for failure in the newborn hearing screen test in very preterm twins. *Pediatr Neonatol*. 2018 doi: 10.1016/j.pedneo.2018.01.014.
9. Gnanendran L, Bajuk B, Oei J, Lui K, Abdel-Latif ME; NICUS Network. Neurodevelopmental outcomes of preterm singletons, twins and higher-order gestations: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100: F106-F114.
10. Bodeau-Livinec F, Zeitlin J, Blonde, B, Arnaud C, Fresson J, Burguet A, et al. Do very preterm twins and singletons differ in their neurodevelopment at 5 years of age? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98: F480-F487.
11. Tognola G, Parazzini M, Jager P, Briennesse P, Ravazzani P, Grandori F. Cochlear maturation and otoacoustic emissions in preterm infants: a time-frequency approach. *Hearing Research* 2005; 199: 71-80.
12. Keefe DH, Bulen JC, Arehart KH, Burns EM. Ear-canal impedance and reflection coefficient in human infants and adults. *J Acoust Soc Am*. 1993; 94: 617-38.
13. Abdala C, Dhar S. Maturation and aging of the human cochlea: a view through the DPOAE looking glass. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2012; 13: 403-21.

## Yaz ve Kış Aylarını İçeren Dönemlerde Yaş ve Cins Gruplarına Göre D Vitamin [25(OH)D3] Düzey Değişimleri

### *Changes of Vitamin [25 (OH) D3] Levels According to Age and Gender Groups in the Period of Summer and Winter.*

Metin KILINÇ<sup>1</sup>, Hatice SAĞER<sup>2</sup>, Eda GANIYUSUFOĞLU<sup>3</sup>, Yeliz DOBOĞLU<sup>2</sup>, Nazlı ÜLKER HANÇER<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

<sup>2</sup> Kimyager. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

<sup>3</sup> Ph D. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik ve Sistemleri Anabilim Dalı,KAHRAMANMARAŞ

<sup>4</sup> Öğ. Gör. Sinop Üniversitesi Boyabat Meslek Yüksekokulu, SİNOP

#### Öz

**Amaç:** D vitamini [25(OH)D3] insan sağlığı açısından önemli fonksiyonlara sahiptir. Bu çalışmada yaz ve kış aylarını içeren dönemlerde yaş ve cins gruplarına göre 25(OH)D3 laboratuvar verilerinin geriye dönük olarak incelenmesiyle ne oranda değişim gösterdiğinin ortaya konulması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 0-5, 5-12, 13-18, 19-49, 50-90 yaş aralığında bulunan kadın ve erkek olgular alındı. Bu amaçla Temmuz-Ekim döneminde 354 erkek ve 1105 kadın olmak üzere toplam 1459 kişi, Kasım-Mart döneminde ise 544 erkek ve 1579 kadın olmak üzere toplam 2123 kişi ve genel toplamda 3582 kişinin 25(OH)D3 düzeyleri geriye dönük olarak hastanemiz biyokimya laboratuvar otomasyon verilerinden taranarak incelendi. EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri, ön işlem sonrası Thermo uHPLC (Ultra high performans likit kromatografisi) cihazında kalibrasyon ve kontrol sonuçlarının uygun bulunmasını takiben analizleri gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Değişik yaş ve cins gruplarında güneşli günlerin uzun ve çok sayıda olduğu yaz ayları ile güneşli günlerin kısa ve az sayıda olduğu kış aylarını içeren dönemlerdeki 25(OH)D3 düzeylerinin otomasyon verileri taranmıştır. Taramada cut-off değeri 20 ng/dl (sınır değer) alınmıştır. Verilerin arasındaki farkın anlamlılığı ortaya konmuştur. Buna göre tüm yaş grupları göz önüne alındığında yaz aylarına göre kış aylarında ortalama olarak erkeklerde % 36,4, kadınlarda ise % 38,2 oranında bir azalmanın olduğu gözlenmektedir.

**Sonuç:** Yapılan bu çalışma ile kış aylarında D vitamin düzeylerinde 1/3'e varan oranlarda azalmanın olduğu gözlemlenmiştir. Buna göre 20 ng/ml'nin altındaki olguların güneş ışığından yeterince faydalanmadıkları bu nedenle güneşli günlerde yeterince güneş ışığına maruz kalmaları veya D vitamini desteği almaları önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D, yaş grupları, mevsimsel değişim.

#### Abstract

**Objective:** Vitamin D has important implications for human health. The aim of this research was to investigate retrospectively how the laboratory data of vitamin D level changes according to sex and age groups during winter and summer months.

**Materials and Methods:** Study groups composed of woman and men were formed according to age groups of 0-4 years, 5-12 years, 13-18 years, 19-49 years, 50-90 years. For this purpose, between July and October, the data of 354 male and 1105 female patients, of a total of 1459 subjects were taken. Between November and March, data of 544 men and of 1579 women, of total 2123 persons were analyzed. In total, data of 3582 persons were screened retrospectively from laboratory automation data. Blood samples (Containing EDTA) were analyzed by Thermo uHPLC (Ultra High Performance Liquid Chromatography) after preliminary processing the results of calibration and control are found appropriate.

**Results:** Vitamin D levels of automation data were scanned in different age and gender groups in summer months where sunny days were long and numerous and in winter days where sunny days were short and fewer. The cut-off value in the scan was accepted as 20 ng/dL (limit value). Accordingly, when all age groups were considered, there was a decrease of 36.4% for men and 38.2% for women in Vitamin D levels in winter months compared to that in summer months.

**Conclusion:** In this research, it has been observed that vitamin D levels in winter months decrease by a rate of 1/3. Accordingly, when vitamin D levels are below 20 ng/ml due to inadequate exposure to sunlight, it may be recommended that people be exposed to sunlight in sunny days or take D vitamin preparations.

**Key Words:** Vitamin D, age groups, seasonal changes.

#### GİRİŞ

D vitamini (D vit.) yağda çözünen vitamin grubu içerisinde olup canlılarda özellikle kalsiyum, fosfor metabolizması, immün sistem ve daha birçok yararlı fonksiyonlara sahip bir moleküldür. Kalsiyum ve fosfor vücutta kemik, kas, sinir sistemi, enerji metabolizması gibi çok önemli hayati fonksiyonlarda görev almaktadır. D vit.'nin özellikle bağırsaklardan kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) emilimi üzerinde etkisinin varlığı bilinmekle birlikte son yıllarda 25(OH)D3

vitamininin sitokin gibi rol oynayarak konakçının immün yanıtının düzenlenmesinde önemli role sahip 1,25(OH)2D3 düzeylerinde artış yapmaktadır (1). 1,25(OH)2D3'ün bir şekilde hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptozisi ve anjiyogenezisi kontrol eden genler de dahil olmak üzere 200 den fazla gen üzerinde kontrol fonksiyonunun bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca vitamin D'nin normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde hücre proliferasyonunu azalttığı da

**İletişim:** Dr. Metin Kılınç, KSÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

**Tel** : 0 505 377 89 13

**E-Posta** : kilincmtr@yahoo.com

**Geliş Tarihi** : 18.04.2018

**Kabul Tarihi** : 26.06.2018

**DOI:** 10.17517/ksutfd.416338

belirtilmektedir (1-3). Güneşten gelen ultraviyole (UVB) ışınları (290-320 nm dalga boyundaki) etkisiyle deride (Epidermis ve dermisde) bulunan kolesterol türevi olan kolekalsiferolu previtamin D3'e dönüştürmekte ve bu da vücut ısısı ile izomerize olarak Vit. D3 oluşturmaktadır. Vit. D3, vitamin D bağlayıcı protein ile dolaşım yoluyla karaciğere ulaşarak 25. karbon atomunun hidroksillenmesiyle 25(OH)D3 vitaminine daha sonra böbreklerde tekrar molekülün 1. karbon atomunun hidroksillenmesiyle 1,25(OH)2D3 vitaminine dönüşmektedir. Daha fazla oranda UVB ışınlarına maruz kalmanın previtamin D3'ün etkisiz moleküller olan takisterol ve lunisterole dönüştürdüğü belirtilmektedir (3-6). 1,25(OH)2D3 Vit.D reseptörleri (VDR) ile etkileşime girmekte, böylece ince bağırsaktaki hücrelerde kalsiyum kanal proteinleri, kalsiyum bağlayıcı protein ve diğer proteinlerin ekspresyonlarını arttırmak suretiyle barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum geçişini sağlamaktadır. Aynı zamanda kemikte bulunan VDR reseptörlerine bağlanmak suretiyle osteoklast prekürsörlerinin olgun osteoklast haline gelmeleriyle kemikten kalsiyum mobilizasyonuna neden olarak kan kalsiyum düzeyinin idamesinde de önemli rolleri bulunmaktadır (6). 25(OH)D3 düzeylerinin vücutta D vitamin durumunun en iyi göstergesi olduğu kabul edilmektedir (7). Yarı ömrü yaklaşık olarak 2-3 hafta kadar olup endojen ve eksojen üretimin göstergesi 25(OH)D3 vitamin düzeyidir. 25(OH)D3 vit; <20 ng/ml D vit eksikliği, 21-29 ng/ml: D vit yetersizliği, D vit>30 ng/ml düzeyin yeterli olduğunu göstermektedir (8). Arzu edilen kan düzeyi 40-60 ng/ml dir. Normal şartlarda D vit.'in vücutta sentezinin % 95'i güneş ışınlarının etkisiyle deride sentez yoluyla olmaktadır. Dışarıdan preparat olarak alınmadıkça yiyeceklerle D vitamini alımı önemli miktarlarda değildir. Konu ile ilgili araştırmacılar D vit. üretimi için haftada 2-3 kez el, kol ve yüzün 5-15 dk güneş ışığına maruz bırakılmasının ihtiyacı karşılayabileceğini belirtmektedirler (1). 1,25(OH)2D3 barsaklardan Ca2+ emilimine etki ederek % 10-15 den % 30-40'e kadar, fosfor emilimini ise % 50-60'dan % 80'e kadar arttırdığı bilinmektedir. UV indeks düşüklüğünün D vit azalmasına neden olması muhtemeldir. UV indeksi güneş ışınlarının yakın ve en dik olduğu zamanlarda yüksek düzeyine ulaşmaktadır. UV indeksinin 0-15 arasındaki değerleri şiddet göstergesini ifade edilmekte ve gün boyunca değişim göstermektedir. Bu indeksten anlaşılan UV indeksi ne kadar yüksek ise cilde zarar verme etkisi o oranda yüksek ve süresi de o kadar kısadır, 1 UV I = 0.025 W/ m2'dir (9). UVB den faydalanma ülkelerin buldukları enlemlere göre de değişim göstermektedir (10).

Değişik yönden farklı yararlarının olduğu bilinen D vit. için yeterli güneş ışığına ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak D vit. üretimini deride etkileyen faktörlere bakıldığında bunların yaş, derideki pigmentasyonun derecesi, sıkı giyinme, güneş ışığına maruz kalma süresi, topikal güneş koruyucuların kullanımı, kapalı havalar, mevsimler, enlemler gibi önemli unsurların olduğu görülmektedir. Kandaki D vitamin düzeyleri besinlerle alınan miktardan ziyade çoğunlukla deride sentezlenen miktarla ilişkilidir. Bölgemizde güneş ışınlarına maruz kalmanın bu konudaki önemi ve güneş ışınlarının çok ve uzun olduğu dönemlerle az ve kısa olduğu dönemler arasındaki D vitamin düzey değişikliklerinin ne oranda olduğunun araştırılması planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu geriye dönük çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi

Biyokimya Laboratuvarı otomasyon (Enlil) verileri taranmak suretiyle gerçekleştirilmiştir. Kahramanmaraş coğrafi olarak Doğu Akdeniz bölgesinde yer alması dolayısıyla yağmurlu günler dışında her mevsimde güneşin etkili olduğu bir yerdir. Temmuz-Ekim ayları dahil dönemde 354 erkek ve 1105 kadın olmak üzere toplam 1459 kişi, Kasım-Mart ayları dahil dönemde ise 544 erkek ve 1579 kadın olmak toplam 2123 kişi ve genel toplamda 3582 kişinin D vit düzey kayıtları incelenmiştir. Serum düzeyinin <20 ng/ml olması D vit eksikliği olarak kabul edildi. Hastalar yaşlarına göre 0-5, 5-12, 13-18, 19-49, 50-90 olmak üzere 5 yaş aralığında incelendi. Yaş grubu belirlenmesinde Wintrobe's Clinical Haematology kitabı kaynak olarak kullanıldı (11). Buna göre yaş gruplarına göre yaz aylarındaki D vit. eksikliği oranı ile kış aylarındaki D vit. eksikliği oranları arasındaki fark değerlendirildi. Hastanemizde tüm hastalar için D vit düzeyi belirlenmesi EDTA'lı kan örneklerinde UHPLC (Ultra yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) Thermo Scientific (ABD) cihazı kullanılmak suretiyle yapıldı. Sayısal verilerin elde edilmesinde Enlil program direct olarak kullanıldı, hesaplamalar IBM SPSS 21.0 programında tanımlayıcı işlemler ve ki-kare testi kullanılmak suretiyle yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Yaş ve cins grupları göz önüne alınarak temmuz ve kasım aylarını içeren dönemde D vit. düzeylerinin 20 ng/ml nin üzerinde ve altında olan olguların sayı ve yüzdeleri Tablo 1 de, Kasım ve mart aylarını içeren dönemdeki değerleri ise Tablo 2 de gösterilmiştir. Her iki tablo karşılaştırıldığında (Tablo 3) güneşli mevsimlerin olduğu dönemdeki D vit>20 ng/ml değerlerin oranı ortalama olarak erkek olgularda % 95.0 iken, güneşin az olduğu ayları içeren dönemdeki oran % 58.6'ya düşmektedir (p<0,001). Aradaki farkın % 36.4 (p<0,001) kadar bir azalma yönünde olduğu, kadın olgularda ise bu farkın % 38,2 (p<0,001) gibi yüksek bir farklılığın olduğunu göstermektedir. Tablo 3 incelendiğinde mevsimsel farkın en az olduğu yaş grubu 0-5.0 yaş arasındaki erkek ve kız çocukları iken en fazla olduğu yaş grubu erkeklerde 50-90 arası yaş grubu (% 44.7, p<0,001), kadın olgularda ise 19-49 yaş doğurganlık çağında bulunanlarda (% 44.0, p<0,001) olduğu görülmektedir.

## TARTIŞMA

Vit D'nin yiyeceklerle alımı oldukça sınırlı (% 10>) olduğu için güneş ışınlarındaki UVB nin insan sağlığı için önemi ön planda görülmektedir. İnsanlardaki D vit düzeyinin 30 ng/ml düzeyinde olması çoğu araştırmacı tarafından vücut fonksiyonları için yeterli görünmektedir (12, 13). Güneş ışınları yeterli değilse Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerdiği dozlarda (Günlük 200-400 IU) dışardan desteklenmesi gerektiği yönündedir (14). Ancak bazı araştırmacılar ileri yaşlardaki kalça kırıklarının önlenmesi açısından günlük dozun 700-800 IU düzeyinde olması gerektiğini düşünmektedir (15). Yetişkinlerde günlük alınan dozun 2000 IU'nin üzerine çıkması durumunda toksik belirtilerin görüleceği bildirilmektedir (12). Dolayısıyla D vit. konusunda duyarlı olunduğu kadar doz ayarlamada da bilinçli olunmasında yarar görülmektedir. D vit düzeyinin mevsimsel değişimlere bağlı olduğu



Tablo 1. Temmuz-Kasım ayları dahil dönemde olguların sınır değer üzerinde ve altında ölçülen D vit. sayı ve yüzde oranları

Yaş Grubu	Erkek olgular	Kadın olgular		
	D vit>20	D vit<20	D vit>20	D vit<20
0-5	42 (% 97,7)	1 (% 1,3)	23 (% 100,0)	-
5-12	20 (% 95,2)	1 (% 4,8)	24 (% 100,0)	-
13-18	17 (% 94,4)	1 (% 5,6)	44 (% 91,7)	4 (% 8,3)
19-49	152 (% 94,4)	9 (% 5,6)	591 (% 91,6)	54 (% 8,4)
50-90	106 (% 95,5)	5 (% 4,5)	336 (% 92,1)	29 (% 7,9)
Genel	337 (% 95,0)	17 (% 5,0)	1018 (% 91,5)	87 (% 8,5)

Tablo 2. Kasım-Mart ayları dâhil dönemde olguların sınır değer üzerinde ve altında ölçülen D vit. Sayı ve yüzde oranları

Yaş Grubu	Erkek olgular	Kadın olgular		
	D vit>20	D vit<20	D vit>20	D vit<20
0-5	69 (% 76,7)	21 (% 23,3)	57 (% 80,3)	14 (% 19,7)
5-12	33 (% 63,5)	19 (% 36,5)	37 (% 53,6)	32 (% 46,4)
13-18	35 (% 63,6)	20 (% 36,4)	34 (% 54,8)	28 (% 45,2)
19-49	115 (% 51,1)	100 (% 48,9)	434 (% 47,6)	477 (% 52,4)
50-90	67 (% 50,8)	65 (% 49,2)	280 (% 60,1)	186 (% 39,9)
Genel	319 (% 58,6)	225 (% 41,4)	842 (% 53,3)	737 (% 46,7)

Tablo 3. Temmuz-Ekim ayları ve Kasım-Mart ayları dâhil bu dönemlerde D vit&gt;20 hasta yüzdelerinin yaş gruplarına ve cinsiyete göre D vit eksikliği açısından dağılımı

Yaş Grubu	Erkek olgular	Kadın olgular		
	Temmuz-Ekim ayları D vit>20 Yüzde oranları	Kasım-Mart ayları D vit>20 Yüzde oranları	Temmuz-Ekim ayları D vit>20 Yüzde oranları	Kasım-Mart ayları D vit>20 Yüzde oranları
0-5*	% 97,7	% 76,7*	% 100,0	% 80,3*
5-12*	% 95,2	% 63,5*	% 100,0	% 53,6*
13-18*	% 94,4	% 63,6*	% 91,7	% 54,8*
19-49*	% 94,4	% 51,1*	% 91,6	% 47,6*
50-90*	% 95,5	% 50,8*	% 92,1	% 60,1*
Genel*	% 95,0	% 58,6*	% 91,5	% 53,3*

bilinmekle birlikte, bu düzeye bağlı olarak bazı kronik hastalıkların belirtilerindeki değişimlerin olduğu da bildirilmiştir (16). Örneğin astma hastalarında kış aylarındaki astma kontrol testleri ile D vit. düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır (16). Bununla birlikte özellikle tip 1 diyabet gelişiminde D vit'nin önleyici etkisinin varlığı üzerinde durulmuştur (17). Ayrıca birçok kanser türlerini ile D vit. arasında ters yönde bir ilişkinin varlığından bahseden çok sayıda makale de bulunmaktadır (6, 8, 18, 19). Kapalı salonlarda ve açık alanlarda çalışan atletlerde mevsimlere göre D vit. ölçümleri yapılmış ve kapalı ortamlarda çalışanlarda, çalışmayanlara oranla D vit. düzeylerinde anlamlı düşüklüğün olduğu gözlenmiştir (20). D vit. mevsimsel değişim gösterdiği şeklindeki bilgi çoğu araştırmacı

tarafından paylaşılmaktadır. Ancak yörelere göre ne oranda değişimin olduğu çeşitli faktörlere bağlanmaktadır. Bu faktörler yaşanan yerin coğrafi konumu, geleneksel giyim tarzı, mevsimler, yaş, kapalı ve açık alanlarda bulunma, beslenme şekli, sosyokültürel durum ve D vit. destekleri gibi nedenlerden etkilenmektedir. Hekimsoy ve ark tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada, İç Ege bölgesinde kış sonu itibarı ile 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde yapılmış olduğu D vit. ölçümlerinde % 74,9 oranında 25(OH)D eksikliğinin (<20 ng/mL) olduğunu bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda kış aylarını içeren dönemlerde D vit düzeylerinin yaz aylarına göre yarıya yakın oranlarda düştüğü gözlenmektedir. D vit eksikliği yaşlılarda, özellikle bakım evlerinde yaşayanlarda % 70-100 civarlarına kadar yükselmektedir, 25 OH D3 düzeylerinin görülmesi gereken oranların ancak yarısı kadar olduğu gözlenmiştir. Yaşlanma ile D vit. reseptör sayısı (VDR) ve afinitesinde azalma meydana geldiği ve bu nedenle 70'li yaştakilerde D vit. sentezinin % 25 kadar azaldığı bildirilmiştir (1). Orta yaş İngiliz vatandaşlar üzerinde yapılmış olan çalışmada sonbahar ve kış aylarında D vit. düzeylerinde belirgin bir düşmenin olduğunu belirtmişlerdir (22). Yapılan diğer bir çalışmada güneş ışınlarından yararlanmanın önemini vurgulamak açısından, obez kişilerde hareket kısıtlılığının dolayı dışarıda daha az bulunmalarından dolayı güneş ışığından daha az faydalandıkları ve D vit. düzeylerinin normal kişilere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (23). Güneş ışınlarının yeterli miktarda alınmasının sağlık açısından çok sayıda faydaları olduğu farklı çalışmalarla ortaya konmuştur.

Yaptığımız bu çalışma ile değişik yaş gruplarında kış aylarında D vit. düzeylerinde 1/3'den 1/2'ye varan oranlarda bir düşmenin olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle bu kişilerin D vit. düzeylerini özellikle kış aylarında ölçtürerek (Eğer 20 ng/ml den düşükse) gerekirse D vit. desteği almaları önerilmelidir. Daha iyisi kış ayı da olsa güneşli günlerde el, kol ve yüzün güneşe doğru tutulmasıyla bir miktar D vit. oluşturulacağı kanısının yerleştirilmesine katkıda bulunulmasının yararlı olacağına inanılmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler, Hacettepe Tıp Dergisi 2011; 42:14-27.
2. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin

- D for Cancer Prevention: Global perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19: 468–483.
3. Holick MF. Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006; 92: 49–59.
  4. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 301-17.
  5. De Luca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80:1689S–1696S.
  6. Holick, MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004a; 80: 1678S–1688S.
  7. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxy vitamin D is appropriate? *Journal of Steroid Biochemistry&Molecular Biology*. 2004; 89–90: 611–614.
  8. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73–78
  9. Fioletov V, Kerr JB, Ferguson A. The UV index: definition, distribution and factors affecting it. *Can J Public Health* 2010; 101: 15-19.
  10. O'Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ, Barber N, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, et al. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2016; 30; 8(9).
  11. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anaemias. In: Lee GR, Bithelltc, Foerster J, Ahrens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Haematology*, 9th edn. London: Lea&Febiger, 1993; 808-832.
  12. Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatologic Therapy*, 2010; 23: 2–12.
  13. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (Suppl): 582S–586S.
  14. Levine BS, Singer FR, Bryce GF, Mallon JP, Miller ON, Curnburn JW. Pharmacokinetics and biologic effects of calcitriol in normal humans. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 239–246.
  15. World Health Organization. Diet, nutrition and preventing of chronic diseases. Geneva: World Health Organization, 2003.
  16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257–2264.
  17. Batmaz SB, Arıkoğlu T, Tamer L, Eskandari G, Kuyucu S. Seasonal variation of asthma control, lung function tests and allergic inflammation in relation to vitamin D levels: a prospective annual study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018; 35: 99-105.
  18. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Send to Front Horm Res*. 2018; 50: 161-176.
  19. Liu Y, Wang X, Sun X, Lu S, Liu S. Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e0114.
  20. Kong P, Cai Q, Geng Q, Wang J, Lan Y, Zhan Y, et al. Vitamin intake reduces the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. *PLoS One*. 2014; 30; 9(12):e116060.
  21. Maruyama-Nagao A, Sakuraba K, Suzuki Y. Seasonal variations in vitamin D status in indoor and outdoor female athletes. *Biomed Rep*. 2016; 5: 113-117.
  22. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC, Public Health* 2010; 10: 782.
  23. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nation wide cohort study of dietary and life style predictors *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 860–868.
  24. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low Vitamin D Status Among Obese Adolescents: Prevalence and Response to Treatment. *Journal of Adolescent Health* 2011;48: 448–452.

# Kültür Kanıtlı Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması

## *Investigation of Prevalence, Isolated Microorganisms and Antibiotic Resistance in Cultured Late Neonatal Sepsis Cases*

Hüseyin GÜMÜŞ<sup>1</sup>, Halil KAZANASMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

### Öz

**Amaç:** Yenidoğan sepsisine neden olan etkenler ve antibiyotik dirençleri ünitelere göre farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışma yenidoğan yoğun bakım kliniğimizde sepsis tanısıyla takip edilen bebeklerin demografik özellikleri, risk faktörleri, etken mikroorganizmaları ve antibiyotik dirençlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2015 ile Mart 2018 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 4156 kan kültürü otomatize kan kültürü sistemi ile değerlendirilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Kültür pozitif neonatal sepsisli olgular çalışmaya dahil edildi (n=237). Bu hastalar erken başlangıçlı neonatal sepsis (ENS) ve geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olgular doğum ağırlığı ve haftası, cinsiyet, risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları, kan kültürü, etken mikroorganizma ve antibiyotik direnci yönünden incelendi.

**Bulgular:** Çalışma döneminde sepsis şüphesiyle bakılan 4156 kan kültürünün 237'inde (%5,7) üreme görüldü. Sepsis tanısı alarak tedavi gören 237 bebek çalışmaya dahil edildi. Olguların 150'i (%63,2) geç neonatal sepsis, 87'si (%36,7) erken neonatal sepsis tanısı almış olup, 114 olgu (%76) prematüre idi. Kültürlerde en sık üreyen mikroorganizmalar Klebsiella pneumoniae (%39,3), Koagülaz negatif stafilokok (%14,0), Escherichia coli (%13,3), ve Acinetobacter baumannii (%10,0) idi.

**Sonuçlar:** Geç başlangıçlı neonatal sepsis etkenlerinin zaman içinde değişmesi ve dirençli mikroorganizmaların giderek artması önemli bir sorundur. Bu nedenle her yenidoğan ünitesi geç neonatal sepsis risk faktörlerini, sık görülen etkenleri ve antibiyotik dirençlerini tespit ederek, başlangıç ampirik antibiyotik tedavi planının yapılması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan, neonatal sepsis, antibiyotik direnci

### Abstract

**Objective:** The factors causing newborn sepsis and antibiotic resistance may differ according to the units. This study aimed to investigate the demographic characteristics, risk factors, causative microorganisms and antibiotic resistance of infants followed up with neonatal sepsis in our neonatal intensive care unit.

**Materials and Methods:** Between January 2015 and March 2018, 4156 blood cultures sent from our hospital neonatal intensive care unit to the microbiology laboratory were evaluated with an automated blood culture system. Antibiotic susceptibility tests of isolated microorganisms were performed by Kirby-Bauer disc diffusion method. Cases with culture positive neonatal sepsis were included in the study (n = 237). These patients were divided into two groups as early-onset neonatal sepsis (ENS) and late-onset neonatal sepsis (GNS). The cases were analyzed by sex, birth weight and week, risk factors, clinical and laboratory findings, blood culture, active microorganism and antibiotic resistance.

**Results:** During the study period, sepsis was observed in 237 (5.7%) cultures of 4156 infants who had blood culture. 237 babies treated with Sepsis were included in the study. 150 cases (63,2%) were diagnosed as late sepsis, 87 (36,7%) were diagnosed as early sepsis and 114 cases (77%) were premature. The most common microorganisms were Klebsiella pneumoniae (39,3%), Coagulase-negative staphylococci (14,0%), Escherichia coli (13,3%), and Acinetobacter baumannii (10,1%).

**Conclusion:** The change of the sepsis factors and the gradual increase of resistant microorganisms are an important question. For this reason, it is important to determine the neonatal sepsis risk factors, common agents and antibiotic resistance in each newborn unit and make an empirical treatment plan according to these findings.

**Key Words:** Newborn, neonatal sepsis, antibiotic resistance

### GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir patojenin izole edildiği klinik bir sendromdur (1-3). Geç neonatal sepsis (GNS), prematüre bebeklerde yaşamın 72. saatinden sonra, term bebeklerde yedinci günden sonra ortaya çıkan sepsistir (4).

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) gelişmeler özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve konjenital anomalili bebeklerin hayatta kalma olasılığını

artırmıştır(5). GNS patogenezinin mekanizması iyi anlaşılmamıştır, ancak bakteriyel kolonizasyon ve düşük gestasyonel yaş önemli risk faktörleridir (6). Bununla birlikte, immün işlev bozukluğu ve transplental edinilmiş maternal IgG antikorların eksikliği prematüre bebeklerde enfeksiyon riskini artırabilir (7). GNS riskini artıran önemli faktörler, bebekleri yaşatmak için hastanede uygulanan sık aralıklarla kan alma, endotrakeal entübasyon - mekanik ventilasyon uygulamaları, vasküler kateter kullanımı, beslenme için takılan

**İletişim:** Dr. Hüseyin Gümü. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

**DOI:** 10.17517/ksutfd.440633

**Tel** : 0 530 637 65 20

**E-Posta** : huseyingumus2163@hotmail.com

**Geliş Tarihi** : 04.07.2018

**Kabul Tarihi** : 19.09.2018

sondalar ve uzun süre oral beslenememeye sekonder uygulanan parenteral beslenme gibi invazif işlemlerdir (6,8). Son yıllardaki gelişmelere rağmen sepsis yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (9). Gelişmiş ülkelerde geç neonatal sepsisli bebeklerin % 5-10'u, çok geç neonatal sepsisli bebeklerin ise % 5'inden azı kaybedilmektedir(10). Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde geç neonatal sepsisin mortalitesi % 17-19'dur (11).

Sepsis nedeni olan mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, her ünite de farklı olabilmekte ve zaman içinde de değişmektedir. Bu nedenle, bakteriyel flora ile ilgili sürveyans ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları YYBÜ'lerdeki sepsis nedeni olabilen mikroorganizmaları ve ampirik antibiyotik tedavi rejimlerini belirleme açısından önemlidir. Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen sepsisli olgulardaki etkenler ve antibiyotik dirençleri değerlendirildi.

### GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, 2015-2018 yılları arasında III. Basamak yenidoğan yoğun bakım servisinde gerçekleştirildi. Çalışmaya sepsis şüphesi olan 4156 venöz kan kültür örneği alındı. Kan kültüründe üreme olmayan olgular, ilk kan kültüründe üreme olmasına karşın, klinik ve laboratuvar bulguları sepsis tanısıyla uyumsuz olan kontaminasyondan şüphelenilen olgular (sepsis atağı sırasında > 10 mg/L CRP'de artış olmadığı ve 72 saat içinde antibiyotik tedavisinin geri çekildiği şeklinde tanımlanmış olup bu olguların 2. kan kültürleri negatif olarak doğrulanmıştır), fetal / neonatal alloimmün trombositopeni (FNAITP) veya maternal immüntrombositopenik purpura (ITP), yenidoğan trombositopenisi gibi diğer neonatal trombositopeni nedenleri olan yenidoğanlar, prematürler ve kan değişimi uygulanan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Gram pozitif ve gram negatif olguların klinik ve hematolojik parametrelerini karşılaştırabilmek için kan kültüründe her iki grup bakteri türüne ait üremesi olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Sepsis şüphesi olan tüm olgulardan alınan kültürler, BiomerieuxBact/ alert 3D, kanlı agar, EMB agar ve çikolata agar vasatına ekildi, üreme sonrası antibiyotik direnç ve duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle değerlendirildi. Ardışık iki kan kültüründe üreme olan 235 hasta çalışmaya dahil edildi. Birden fazla sayıda sepsis atağı geçiren hastaların sadece ilk atağı çalışmaya dahil edildi.

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 24.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, verilerin dağılımı ve homojenliği göz önünde bulundurularak Student t testi veya Mann-Whitney U testinden uygun olanı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler, Pearsonki-kare veya Fisher'in kesinlik testi (2x2 tabloda gözlenen teorik değerlerden herhangi biri <5 olduğunda) kullanılarak analiz edildi.

### BULGULAR

2015-2018 yılları arası kültür kanıtli 237 sepsis olgusu çalışmaya dahil edildi. 87 (% 36,7) olgu ENS, 150 (% 63,2) olgu da GNS olarak gruplara ayrıldı. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, GNS grubunda 91 erkek (% 60,7), 59 kız (% 39,3) bebek olduğu görüldü (Tablo 1). Olgular doğum haftalarına göre sınıflandırıldığında; % 16,0'si ≤28. hafta, % 21,3'sü 29.-33. haftalar arası, % 38,7'si 34.-37 haftalar arası, %

24'ü ise 37 hafta üzeri olduğu görüldü(Tablo 1). Olgular doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde % 12,7'i ≤999 gr, % 18,0'si 1000-1499 gr arası, % 32,0'ü 1.500-2499 gr arası, % 37,3'i ise ≥2.500gr idi (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

		Olgu sayısı(n)	Yüzde(%)
CİNSİYET	ERKEK	91	60,7
	KIZ	59	39,3
	Total	150	100,0
GEBELİK HAFTASI	< 28	24	16,0
	29-33	32	21,3
	68-71	58	38,7
	> 37	36	24,0
	Total	150	100,0
DOĞUM AĞIRLIĞI	< 999 gr	19	12,7
	1000-1499 gr	27	18,0
	1.500-2499 gr	48	32,0
	>2.500gr	56	37,3
	Total	150	100,0

YYBÜ'nden gelen 4156 kan kültür örneğinin 346'sında (%8,3) kontaminasyon; 237'inde (% 5,7) klinik açıdan anlamlı üreme tespit edilmiştir (Tablo 1). Üreme tespit edilenlerin 150'i (% 63,2) GNS ve 87'si (% 36,7) ENS idi.

GNS'de üreme tespit edilenlerin 40'inde (% 26,7) Gram pozitif bakteriler ve 101'inde (% 67,3) Gram negatif enterik ve nonfermenter bakteriler, 9'unda (% 6,0) Candida spp. saptanmıştır. En sık izole edilen tür, 59 (% 39,3) ile Klebsiella pneumoniae olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. GNS grubunun kan kültür sonuçları

Etken Patojen	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
S. Aureus	5	3,3
Micrococcus Luteus	1	,7
Klebsiella Pneumoniae	59	39,3
Escherichia coli	20	13,3
Koa(-) Staf.	18	12,0
Acinetobacter Baumannii	15	10,0
Streptococcus Spp	6	4,0
Enterobacter Cloacae	2	1,3
Serratia Liquefacies	1	,7
Candida	9	6,0
Corynebacterium Spp	1	,7
Pseudomonas Aeruginosa	1	,7
Sphingomonas Paucimobilis	2	1,3
Streptococcus Viridans	3	2,0
Enterokok	6	4,0
Stenotrophomonas	1	,7
Staphylococcus Epidermitis	3	2,0
Toplam	150	100,0

Gram pozitif bakterilerin 21'i (% 52.5) koagülaz-negatif stafilocok (Koa(-) Staf), 6'sı (% 15.0) Streptococcus spp, 6'sı (% 15.0) Enterokok, 5'ü (% 12,5) Stafilococcus aureus, 2'si (% 5,0) Streptococcus viridans olarak tanımlanmıştır.

Gram negatif enterik ve nonfermente bakterilerden 59'u (% 58,4) K. pneumoniae, 20'si (% 19,8) Escherichia coli, 15'i (% 14,9) Acinetobacter baumannii, iki olgu E. cloacae, iki olgu Sphingomonas paicimobilis, bir olgu P. aeruginosa, bir olgu da Serratia liquefacies olarak tanımlanmıştır (Tablo 2).

GNS grubunun kan kültür sonuçları incelendiğinde ise gram pozitif etkenler arasında, 21 olguda Koa(-) Staf en sık izole edilen etken olup 6 olguda Streptococcus spp, 6 olguda da Enterokok izole edildi. GNS grubu gram negatif mikroorganizmalara baktığımızda kan kültüründe en sık izole edilen etken 59 olguyla Klebsiella pneumoniae olmuştur. 20 olguda Escherichia coli ve 15 olguda ise Acinetobacter baumannii izole edildi (Tablo 2).

Kültürlerde saptanan mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerine bakıldığında, Koa(-) Staf'da Ampisilin % 75, Seftazidim % 70, Seftiriakson % 55,6, Penisilin % 66,7, Gentamisin % 28,6, Teikoplanin % 0, Vankomsin % 0, Amikasin % 0 olarak saptandı. Teikoplanin Koa(-) Staf % 0, Streptococcus spp'da % 0, Vankomisin direnci de ikisinde de % 0 olarak bulundu. Gram negatiflerde Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli için sırasıyla Ampisilin direnci % 100 ve % 88,9, Gentamisin direnci % 66,7 ve % 35,0, Seftazidim direnci % 82,5 ve % 52,9, Sefepim direnci % 76,6 ve % 62,5, Amikasin direnci % 60,8 ve % 21,4 bulunurken, İmipenem/Meropenem direnci % 44,6 ve % 15,8, Kolistin direnci % 15,4 ve % 0 bulundu

## TARTIŞMA

Geç neonatal sepsis, bakteriyel, viral veya fungal mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. YYBÜ'lerde GNS olarak tanımlanan hastane enfeksiyonları özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda mortalite ve morbidite nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (11).

Kara ve arkadaşları (12), düşük doğum ağırlıklı bebeklerde GNS sıklığının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda kültür pozitif olguların %37'si 2500 gram üstüydü. Olgularımızın yaklaşık 2/3'ü 2500 gramın altında olup düşük doğum ağırlığı ve/veya prematürite tanıları ile ünitemizde izlenmişti. 2500 gr altında doğan bebeklerde sepsis oranının daha yüksek olduğu görüldü.

Prematüre bebekler, invazif girişimlere daha çok maruz kalmaları ve immün sistem yetersizliği nedeni ile enfeksiyona daha eğilimli olmaktadır. Solunum desteği verilmesi, sürfaktan uygulanması, göbek kateteri takılması gibi invazif girişimler ve izlem sırasında yapılan medikasyonlar sepsis riskinin daha da artmasına yol açmaktadır (6, 8, 13). Çalışmamızda, GNS olgularının % 76'sı prematüre, % 24'ü, miad olduğu görüldü. GNS'de prematüre olguların belirgin olarak yüksek olduğu tespit edildi.

Sepsis etkenlerinin değişmesi ve dirençli mikroorganizmaların giderek artması önemli bir sorundur. Bulut ve ark.nın (19) 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada kan kültüründe en çok üretilen mikroorganizmaların Klebsiella oxitoca (% 21,2) ve Klebsiella pneumoniae (% 21,2) olduğu tespit edilmiş. Gürsu ve ark.nın (16) 2005 yılında yaptıkları

çalışmada ise GNS olgularının % 75'inde stafilocok, % 16,6'sında gram negatif basil tespit edilmiştir. Payaşlı ve ark.nın (18) 2007 de yaptıkları çalışmada ise kan kültüründe en çok üretilen mikroorganizma Koa(-) Staf (% 17,5), % 10'unda Klebsiella oxitoca, % 5'inde K. pneumoniae ve sadece bir hastada (% 2,5) Grup B streptokoklar ürettiği tespit edilmiş. Topuz ve ark.nın (17) 2012'de yaptıkları çalışmada GNS olgularında en sık stafilocoklar ve daha az sıklıkta gram negatif basiller ve bir olguda Candida albicans ürettiği tespit edilmiş. Kara ve ark.nın (12) 2015 yılında yaptıkları çalışmada GNS tanısı alan olgularda kan kültüründe en sık stafilocoklar (en sık Koa(-) Staf ikinci sıklıkta S. aureus) izole edilirken, ikinci sırada gram negatif basiller ve en az Grup B streptokoklar tespit etmiş. Bizim çalışmamızda, GNS grubunun kan kültür sonuçları incelendiğinde ise; % 67,3 oranında gram negatif bakterilerle ilişkili olduğu, bunların da % 39,3'ünde K. pneumoniae, % 14'ünde Koa(-) Staf, % 13,3'ünde E. coli, % 10'nunda ise A. baumannii izole edildiği görülmüştür. GNS sebebi olan mikroorganizmalar aynı ülkede farklı YYBÜ'lerde zaman içinde görülme sıklığı açısından farklı sıralamalar göstermektedir.

Sepsisli hastaların tedavisinde antibiyotik direnci önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kavunçoğlu ve ark. (18) tarafından 2011'de yapılan bir çalışmada; K. pneumoniae'de direnç oranları sırasıyla: Ampisilin için % 82, Gentamisin için % 34, Amikasin için % 12, Sefotaksim için % 46 tespit edilmiştir. Fahmey ve ark.nın (19) 2013'te yaptıkları çalışmada ise; K. pneumoniae için direnç durumu Ampisilin direnci % 100, Aminoglikozid direnci % 65 saptanmıştır. Özkan ve ark.nın (20) 2014 yılında yaptıkları çalışmada; K. pneumoniae için direnç durumu sırasıyla: Ampisilin için % 80, Gentamisin ve Amikasin için % 20 tespit edilmiştir. Özdemir ve ark.nın (21) 2016 yılında yaptıkları çalışmada ise; S. aureus ve S. epidermidis'de direnç oranları sırasıyla: Penisilin için % 94,1 ve % 85,7 Metisilin için % 82,3 ve % 85,7 bulunurken; K. pneumoniae'de, Ampisilin ve Gentamisin için % 92 oranında saptanmıştır. Aynı çalışmada Amikasin, Sefoperazon-Sulbaktam, Meropenem ve Vankomisine dirençli suş bulunmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise; Koa(-) Staf'da Ampisilin % 75, Seftazidim % 70, Seftiriakson % 55,6, Penisilin % 66,7, Gentamisin % 28,6, Amikasin % 0 olarak saptandı. Teikoplanin Koa(-) Staf'ta % 0, Streptococcus spp'da % 0, Vankomisin direnci de ikisinde de % 0 olarak bulundu. K. pneumoniae'de, Ampisilin için % 100, Gentamisin için % 66,7, Amikasin için % 78,3, Sefoperazon-Sulbaktam için % 50, Meropenem için % 44,1 ve Kolistin için % 15 oranında direnç saptandı. YYBÜ'mizde GNS'de olası etken patojen ve antibiyotik duyarlılıkları açısından başlangıç tedavisi olarak ampisilin ve gentamisine yüksek direnç sebebi ile vankomisin/meropenem veya teikoplanin/meropenem kombinasyonu kullanılabilir. Bu çalışmayla yenidoğan sepsisi'nin tanısının kültür ile kanıtlanmasının ve antibiyotik duyarlılık testlerinin önemli olduğu vurgulanmıştır. Kültürlerde saptanan mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin değişken olabileceği gösterilmiştir. Erkenden fark edilen neonatal sepsis olgularının uygun ampirik tedavi ile sepsise bağlı ölüm oranlarının azaltılabileceği bilinmektedir. Bu nedenle yenidoğan üniteleri kültür sonuçlarına göre üniteleri için yenidoğan sepsisinde kendi tedavi stratejileri oluşturmaları gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015; 100: 257-63.
2. Shrestha G, Mulmi R, Joshi N, Shrestha PR. Prevalence of sepsis and possible severe bacterial infection among neonates in Nepal. J Nepal Health Res Counc 2018; 16: 1-5.
3. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. Crit Care Med. 2017; 45: 1061-93.
4. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014; 27: 21-47.
5. Uslu S, Bolat F, Can E, Comert S, Nuhuğlu A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmaları. Bakırköy Tıp Dergisi 2010; 6: 1-7.
6. Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, Embleton ND. The neonatal bowel microbiome in health and infection. Curr Opin Infect Dis 2014; 27: 236-43.
7. Kazanasız H, Gümüş H. Prematüre Bebeklerde Kültürle Kanıtlanmış Neonatal Sepsisin Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018; 15: 664-79.
8. Srinivasjois R, Nembhard W, Wong K, Bourke J, Pereira G, Leonard H. Risk of mortality into adulthood according to gestational age at birth. J Pediatr 2017; 190: 185-91.
9. Tzialla C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New diagnostic possibilities for neonatal sepsis. Am J Perinatol. 2018; 35: 575-7.
10. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children (11th ed) Philadelphia: Mosby, 2004: 545-561.
11. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017; 390: 1770-80.
12. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. An evaluation of patients with culture-proven sepsis in a neonatal intensive care unit. Dicle Medical Journal 2015; 42: 355-60
13. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. Pediatrics 2000; 105: 21-26.
14. Gürsu HA. Yenidoğan sepsisi tanısında Serum Amiloid A (SAA)'nın önemi ve CRP ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2005.
15. Topuz S, Ovalı F. Yenidoğan sepsisinin tanı ve izleminde C-Reaktif Protein ile prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması. Nobel Medicus 2012; 8: 72-76.
16. Payaslı MÖ. Neonatal sepsisli hastalarda polimorfonükleer lökosit elastaz düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2007
17. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy, HB. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. CÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2005; 27: 63-8.
18. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö, Ramoğlu M. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan kültür pozitif sepsisli olguların sıklık, etiyolojik faktörler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci yönünden incelenmesi. JOPP Derg 2011; 3: 129-38.
19. Fahmey SS. Early-onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Beni Suef, Egypt: bacterial isolates and antibiotic resistance pattern. Korean J Pediatr 2013; 56: 332-7
20. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. Pediatrics International 2014; 56: 60-6.
21. Özdemir AA, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the case with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. SETB. 2016; 50: 319-324

# Diyare ile Başvuran Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Olgusu

## Crimean Congo Hemorrhagic Fever Case With Diarrhea

Ahmet ŞAHİN

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Çankırı Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ÇANKIRI

### Öz

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), viral hemorajik ateş sendromları arasında yüksek mortalite ile seyredilen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Başvuru sırasında kene teması olduğunu bilmeyen, ancak ateş, halsizlik, baş ağrısı ve ishal ile başvuran 37 yaşındaki erkek hasta takip ve tedavi amaçlı yatırıldı. Fizik muayenesinde genel durumu stabil ve bilinci açık olan hastanın batında yaygın hassasiyeti vardı. Laboratuvar tetkiklerinde pansitopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandı. Klinik ve laboratuvar bulgularla viral hemorajik ateş düşünülen hastanın KKKA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif saptandı. Destek tedavisi başlanan hasta yaklaşık iki haftalık takip sonrası iyileşti. Son yıllarda ülkemizde endemik olarak görülen KKKA, bu olguda Çankırı ilinde çobanlık yapan bir kişide görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** CKKKA, Diyare, Ateş

### Abstract

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a zoonotic infectious disease with high mortality among viral haemorrhagic fever syndromes. The patient was a 37-year-old male who did not know that it was a tick-related disease and applied with fever, fatigue, fatigue, headache. On physical examination, the general condition was stable and there was widespread widespreadness in the patient with consciousness open. In laboratory tests, pancytopenia and liver function tests were found to be elevated. Clinical and laboratory findings of the patient who was considered viral haemorrhagic fever were positive for PCR test of CCHF polymerase chain reaction Patient in whom supportive care is initiated is improved after approximately two weeks of follow-up. CCHF, which has been seen as endemic in our country in recent years, is seen as a shepherd in Çankırı province in this case.

**Key Words:** CCHF, Diarrhea, Fever

### GİRİŞ

KKKA, özellikle endemik bölgede yaşayanlara kene temasıyla bulaşan ateş ve kanama ile seyreden viral bir hastalıktır (1). Afrika, Asya, Balkanlar ve Orta Doğu bölgelerinde endemik olan KKKA virüsü fatal seyredilmektedir (2). Türkiye’ de ilk kez 2002 yılında tespit edilmiştir. Bu tarihten beri ilkbahar ve yaz aylarında, kene ısırığı sonrası başta Tokat, Yozgat ve Sivas illeri olmak üzere İç Anadolu bölgesindeki illerimizde vakalar görülmüştür (3). Bu olgu sunumunda Çankırı’da klinik olarak kanlı ishal ve ateş, laboratuvar bulguları olarak pansitopeni ve transaminaz yüksekliği ile başvurup takip ve tedavi edilen KKKA olgusunu sunmayı amaçladık.

### OLGU SUNUMU

37 yaşında erkek hasta polikliniğe ishal, halsizlik, yorgunluk ve baş ağrısı şikayeti ile başvurmuştu. Hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı kliniğe yatırıldı. Hastanın son birkaç gündür ateşi de mevcuttu. Çankırı ilinin Şabanözü ilçesinde çobanlık yaptığı kaydedildi. Yakın zamanda kene tutunması, böcek ısırması, hayvanlarında bruselloz tespiti gibi özellik yoktu. Hastanın genel durumu orta ve şuuru açık idi. Ateş 39°C, tansiyon arteriyel 120/70 mmHg, nabız 100/dakika saptandı. Fizik muayenede batında yaygın hassasiyet dışında patoloji yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit 3200/mm<sup>3</sup> ( % 90 PMNL ), hemoglobin 10.2 gr/dl, trombosit 114000/mm<sup>3</sup>, CRP 4.7 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 21 mm/saat, protrombin zamanı 17 saniye, aPTT 41 sn, uluslar arası normalleştirilmiş oran (INR) 1.2, AST 252 U/L, ALT 63 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH) 1630 U/L, kreatin kinaz (CK) 1110 U/L saptandı. Gaita mikroskopisinde eritrosit ve lökosit

görülen hastaya invaziv gastroenterit etkenleri düşünülerek siprofloksasin başlandı. Takipli günlerde ateşli dönemlerde alınan kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Ayırıcı tanıda bruselloz düşünülerek istenen Rose-Bengal ve Wright aglütinasyon testi negatif bulundu. Posteroanterior akciğer grafisinde patoloji saptanmadı. Abdomen ultrasonografisinde karaciğer boyutu 17 cm ( hepatomegali ) olarak ölçüldü. Yatışının ikinci gününde alınan kontrol tetkiklerde lökosit 1200/mm<sup>3</sup> ( nötrofil 500/mm<sup>3</sup> ), hemoglobin 9 gr/dl, trombosit 17000/mm<sup>3</sup> saptandı. Pansitopeni gelişen hastadan kene tutunma öyküsü olmasa da mesleği nedeni ile risk grubunda olduğu düşünülerek Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’na KKKA ön tanısı ile serum numunesi yollandı. Trombositopeni sonrası sol kol proksimalden distale kadar uzanan ekimoz gelişti (Resim). Aferez trombosit ve eritrosit süspansiyon desteği yapıldı. Yaklaşık 10 günlük takipte semptomatik tedavi ile hastanın tam kan sayımı bulguları normale döndü, ateşi kayboldu. Halk sağlığı laboratuvarından gelen sonuçlarda KKKA PCR testi pozitif tespit edildi. Antibiyoterapisi stoplandı. Takiplerinde genel durumu düzelen hasta taburcu edildi. Hastanın taburculuk sonrası poliklinik takiplerinin ikinci haftasında hem biyokimyasal ve laboratuvar parametreleri hem de klinik bulguları tamamen düzeldi.

### TARTIŞMA

KKKA geniş bir coğrafik dağılım gösteren Hyalomma cinsi keneler aracılığıyla bulaşan ve sıklıkla fatalite gösteren bir hastalıktır. Etkeni Bunyaviridea ailesinin, Nairovirüs cinsinden tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür. İnsanlara kene ısırması veya enfekte kan ile temas sonrası bulaş olmaktadır (1, 4). Olgumuz

**İletişim:** Dr. Ahmet Şahin, Çankırı Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Çankırı

**Tel** : 0 534 515 97 43

**E-Posta** : ahmet27sahin@hotmail.com

**Geliş Tarihi** : 13.03.2018

**Kabul Tarihi** : 18.06.2018

**DOI:** 10.17517/ksutfd.405338

Resim: Sol kol proksimalden distale kadar uzanan ekimoz



her ne kadar kene teması öyküsü vermese de mesleğinin çobanlık olması nedeni ile hastanın farkında olmadan kene penetrasyonu olduğunu düşündük.

Klinik olarak sıklıkla ateş, miyalji ve kanama bulguları ile karşımıza çıkmaktadır. KKKA hastalığının inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme olmak üzere 4 evresi vardır. İnkübasyon evresi enfekte kene ısırığından sonra genellikle kısa olmakla birlikte 1-5 gün sürer. En geç 13 güne kadar sürmektedir. Hastalığın karakteristik bulguları genellikle yüzde ve farinkslerde kızarıklık, raş, peteşi, ekimoz, mukoz membranlarda ve konjonktivada kanama, hematemez, melena, epistaksis, hematüri ve hemoptizidir (1). Prehemorajik evrede ateş, iştahsızlık, halsizlik, miyalji ve baş dönmesi; bazı hastalarda ise ishal, bulantı ve kusma görülür. Bu evre yaklaşık 3 gün sürmektedir. Hemorajik evre genellikle semptomların başlamasından ortalama 3-5 gün sonra görülmektedir. Serebral hemoraji, gingiva kanaması, burun, vajina, uterus ve üriner sistem kanamaları görülebilmektedir. Serebral kanama ve karaciğerde masif nekroz kötü prognoz göstergelerindedir. Hepatomegali ve splenomegali hastaların % 40'ında görülebilmektedir. Ölüm genellikle hastalığın 5-14. günlerinde görülür. Mortalite ise çeşitli kaynaklarda % 5-80 oranında belirtilmekle birlikte yaklaşık % 30 civarındadır (5). Belet ve

ark'ın çalışmasında hastaların % 22' sinde diyare gözlenmiştir (6). Olgumuzun ise hastaneye başvurusunun en önemli sebebi idi.

Hastalığın laboratuvar bulguları arasında karaciğer fonksiyon testleri, CK ve LDH düzeylerinde yükselme, kanama zamanında uzama, trombosit seviyesinde düşme görülmektedir. Tanı serolojik olarak ELISA yöntemiyle IgM, IgG antikorlarının araştırılması veya PCR gibi moleküler yöntemlerle virüs RNA' sının saptanması ile konulmaktadır (1, 4). Olgumuzun laboratuvar tetkiklerinde de benzer patolojiler mevcuttu. Semptomların başlamasından birkaç gün sonra gönderilen KKKA virüsü PCR pozitif saptandı.

Erken tanı hasta ve olası nozokomiyal enfeksiyonları önleme açısından kritik öneme sahiptir. KKKA ateşli olguların spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Vakaların yönetiminde temel olarak hidrasyon ve kan tranfüzyonu hemostatik dengenin korunması açısından en önemli bölümü destek tedavisi oluşturmaktadır. Gerektiği durumlarda eritrosit süspansiyonu, aferez trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma kullanılabilir (7). Ribavirin, günümüzde özellikle erken dönemde kullanıldığında KKKA virüsünün replikasyonunu durdurmada kullanılan tek antiviral ilaçtır (8,9). Ancak bazı çalışmalarda özellikle hastalığın erken döneminde başlanılarda etkinliği gözlenirken (10, 11), bazı çalışmalarda etkisiz bulunmuştur (12, 13). Takip ettiğimiz hastada hastanın ilk başta kene teması öyküsü vermediğinden dolayı erken evrede olmadığı düşünüldü ve ribavirin verilmedi, hidrasyon ile kan transfüzyon desteği yapıldı. KKKA, insana enfekte kene ısırığının yanı sıra hastanın kan ve vücut salgıları ile temas sonrası da bulaşabilmektedir (1).

Sonuç olarak ülkemizde hastalığın özellikle endemik görüldüğü yerlerde risk faktörleri olan, ateş ve pansitopeni bulgularıyla başvuran hastalarda KKKA akılda tutulmalıdır. Ayrıca olası bulaşların önüne geçebilmek için standart temas izolasyon kurallarına dikkat etmek gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis 2006;6: 203-214.
2. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: New outbreaks, new discoveries. Curr Opin Virol 2012; 2: 215-220.
3. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü [erişim 5 Ekim 2008]. <http://www.saglik.gov.tr/KKKA/Default.aspx?F6E10F8892433CFFA6AA849816B2EF4376734BED947CDE>.
4. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Arch Iran Med. 2007; 10: 204-214.
5. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2004; 64: 145-160.
6. Belet N, Top A, Terzi O, Arslan HN, Baysal K, Sensoy G. Evaluation of children with Crimean-Congo hemorrhagic fever in the central Blacksea region. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33: 194-197.
7. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2008; 78: 125-131.



8. Ergonul O. Kırım-Kongo kanamalı ateşinin tedavisinde erken ribavirin kullanımı. *Klimik Derg.* 2010; 23: 1.
9. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M.. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1613-1618.
10. Izadi S, Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. *Jpn J Infect Dis* 2009; 62: 11-15.
11. Tasdelen Fisgin N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 929-933.
12. Koksall I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydin H, Yavuz I, Iskender S, ve ark. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol* 2010; 47: 65-68.
13. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A , Ozkurt Z , Vahaboglu H, ve ark. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 2009; 58: 238-244.

# Çocukta Serebral Tutulumun Eşlik Ettiği Kardiyak Kist Hidatik: Olgu Sunumu

## Cardiac Hydatid Cyst Associated with Cerebral Involvement in a Child: Case Report

Aydın TUNÇAY<sup>1</sup>, Ömer Naci EMİROĞULLARI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MD, Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, KAYSERİ

<sup>2</sup>Prof. Dr. Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, KAYSERİ

### Öz

Kalp kist hidatik nadirdir ve genellikle erişkinlerde görülür. Nonspesifik semptom ve klinik bulguların değişkenliğine bağlı olarak tanı koymak güç olabilir. Önce beyindeki daha sonra kalpteki kistin aşamalı olarak ameliyat edildiği 12 yaşında bir çocukta gördüğümüz serebral tutulumun da eşlik ettiği interventriküler septum lokalize kist hidatik olgusunu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyak hidatik kist, çocukluk çağı, serebral kist hidatik

### Abstract

Cardiac hydatid cyst is rare and usually occurs in adults. The diagnosis of cardiac cyst hydatid may be difficult due to nonspecific symptoms and varying clinical presentations. Here, we present a 12-year-old girl with cardiac (interventricular septum) and cerebral hydatid cyst, who was successfully managed with a staged surgical treating the cerebrum first, followed by the heart.

**Key Words:** Cardiac hydatid cyst, childhood, cerebral hydatid cyst

### INTRODUCTION

Hydatid disease is a parasitic infestation caused by *Echinococcus granulosus* and less frequently *Echinococcus multilocularis*. In humans, the disease most commonly involves the lung and the liver; cardiac involvement is very rare and occurs in less than 2% of cases. Cyst can affect any region of the heart, but the left ventricle appears to be involved most frequently (55% to 60%). Involvement of the interventricular septum is reported in 10% to 20% of cases and homing of the parasite in the right atrium and right ventricle is seen in 4% and 15% of cases, respectively. The left atrium, pulmonary artery, pericardial, and endocardial involvement have also been reported (1-7).

In this report, we describe a case interventricular localized cardiac hydatid cyst associated with cerebral involvement.

### CASE REPORT

A 12-year-old girl was admitted to Emergency Department of Aksaray State Hospital with complaints of head ache, vomiting, nausea, black out of consciousness, low vision in left eye. The severity of the head ache

*Figure 1. Two-dimensional echocardiography (1a) and MR (1b) showed a hydatid cyst arising from the interventricular septum.*

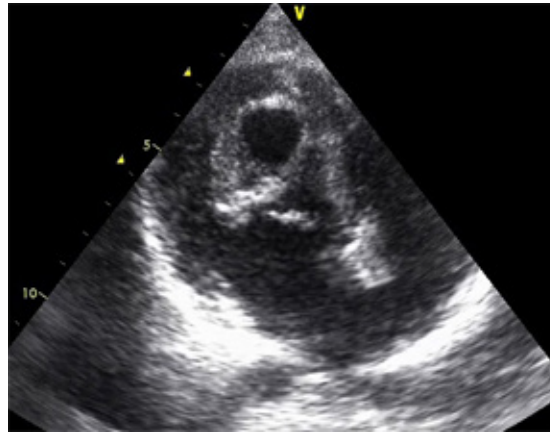


Fig 1a

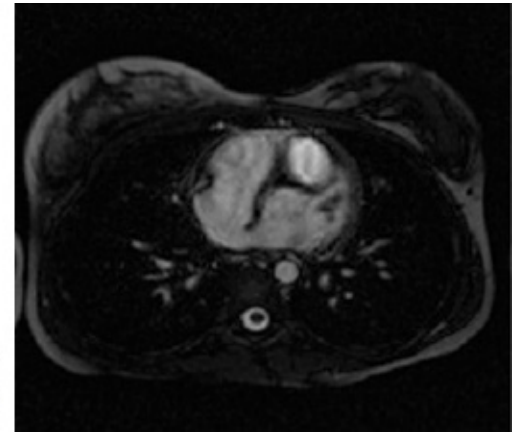


Fig 1b

worsened in two months. Glasgow coma scale was 10-11. Cranial CTI (computerized tomography imaging) showed a cystic mass which caused midline shift, was in frontal lobe. The patient was operated by neurosurgery department in the same hospital. After operation, echocardiography and thoracic and abdominal MR (magnetic resonance) were made for screening. These both techniques showed approximate 3 x 4 cm hydatid cyst arising from the interventricular septum to the left ventricular cavity (Figure 1a, b). So the patient was referred to our clinic.

Her physical examination revealed normal findings, and laboratory data were normal range. The patient underwent median sternotomy and was placed on cardiopulmonary bypass with aortic arterial and bicaval venous cannulation. The aorta was cross-clamped.

**İletişim:** Dr. Ö. Naci Emiroğulları, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Kayseri

**Tel** : 0 542 677 16 12

**E-Posta** : naci5238@gmail.com

**Geliş Tarihi** : 24.05.2018

**Kabul Tarihi** : 26.06.2018

**DOI:** 10.17517/ksutfd.426683

Isothermic, potassium-enriched blood cardioplegic solution was used. The left atrium was vented through the right upper pulmonary vein. The left ventriculotomy incision to excise the cyst was parallel to and on the left side of the left anterior descending coronary artery, to avoid damaging that vessel. The intervenricular cyst was 2cm distances both mitral valve and left ventricular apex. The surrounding area of the cyst was covered by gauzes containing hypertonic saline. Cyst fluid was aspirated and replaced by hypertonic saline to reduce the parasite load and the risk of infection spreading as a result of cyst rupture. After 5 minutes, the cyst was opened and daughter cysts were gently removed (Figure 2 a, b, c). The cyst was then washed out with normal (0.9%) saline. Capitonage was performed, and the incision was closed with the use of Teflon felt. Histopathologic examination confirmed the diagnosis of hydatidosis. The postoperative period was uneventful, and the patient was discharged on the 8th postoperative day. The patient was treated with albendazole to prevent recurrence. At the routine follow-up examination 24 months postoperatively, the patient was asymptomatic, and with no trace of cysts on echocardiography (Fig-3).

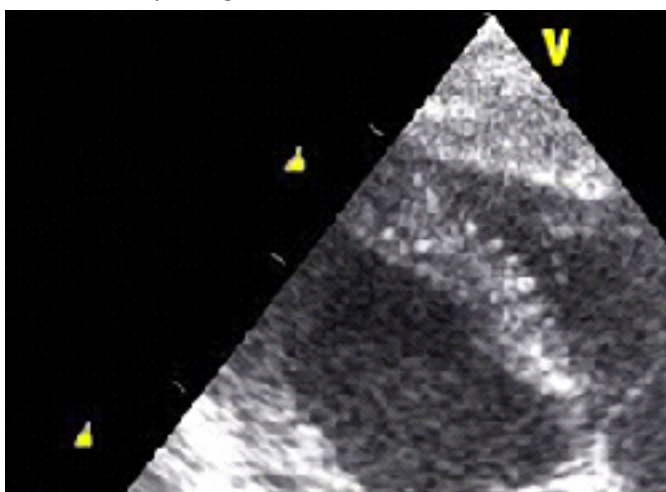
are definitive hosts, whereas sheep and other ruminants are intermediate hosts. Humans are infected by ingestion of food or water contaminated by dog feces containing the eggs of the parasite. The larva reaches the myocardium through the coronary circulation, but the intestinal lymphatic, thoracic duct, superior and inferior vena cava, large intestine, and hemorrhoidal veins may also be the pathway (1, 4, 5).

The most common sites of hydatid cysts are the liver (in 50%–70% of cases), lungs (5%–30%), muscles (5%), bones (3%), kidneys (2%), spleen (1%), and brain (1%). Cardiac hydatid cysts are rare. The coronary circulation is the main pathway by which the parasitic larvae reach the heart. Because of a rich coronary blood supply, the left ventricle is the site of cardiac hydatid cysts in 55% to 60% of cases. Less frequently involved are the right ventricle (10%–15% of cases), pericardium (7%), pulmonary artery (6%–7%), left atrium (6%–8%), right atrium (3%–4%), and intervenricular septum (4%). Although cough is typically the chief clinical symptom of hydatid disease, cardiac hydatid cysts are usually asymptomatic, especially in their early stages, and only 10% of patients have clinical symptoms (1-7). The effects of cysts are usually due to pressure, arrhythmias, angina, valvular

**Figure 2.** Intraoperative photographs show hydatid cyst after left ventriculotomy (a), after cystotomy (b), and after daughter cysts were removed (c).



**Figure 3.** Postoperative two-dimensional echocardiography shows normal findings



## DISCUSSION

Hydatid disease is a parasitic infestation caused by *Echinococcus granulosus* and less frequently *Echinococcus Multilocularis*. Dogs or other carnivores

dysfunction, pericardial reaction, pulmonary or systemic embolism and anaphylactic reactions. Transthoracic echocardiography and MRI are the gold standards for the diagnosis of the cardiac echinococcosis.

Surgical excision is highly recommended even in symptom-free cysts due to probability of rupture. CPB is the safest surgical approach to remove the cyst, and carries a lower risk of cyst rupture and leakage of hydatid fluid. Some off-pump approaches to remove the lesions are also available (1, 2, 4-7). Medical treatment with albendazole and mebendazole can reduce the recurrence risk after surgery (1, 4, 7).

In conclusion, cardiac hydatid cysts are very rare pathology, carrying out extremely variable and disturbing clinical presentation. Therefore, clinical suspicion is important for a correct diagnosis. Echocardiography, CT, and MRI are useful in the diagnosis and location of cardiac hydatid cysts. Combined surgical resection of cardiac hydatid cyst, and concurrent albendazole therapy typically yield excellent results.

## REFERENCES

1. Emiroğulları N, Üzüm K, Üstünbaş HB, Andaç H, Taşdemir K. Primary Cardiac echinococcosis in childhood. *Scan J Thor Cardiovasc Surg* 1995;29: 153-156
2. Yasim A, Ustunsoy H, Gokaslan G, Hafız E, Arslanoglu Y. Cardiac Echinococcosis: A Single-Centre Study with 25 Patients. *Heart, Lung and Circulation* 2017;2 6: 157–163.
3. Yilmazer MM, Devrim İ, Tavlı V. Cardiac hydatid cyst associated with multiple organ involvement. *Acta Cardiol* 2011; 66: 87-88.
4. Molavipour A, Javan H, Moghaddam AA, Dastani M, Abbasi M, Ghahramani S. Combined medical and surgical treatment of intracardiac hydatid cysts in 11 patients. *J Card Surg* 2010; 25: 143-146.
5. Wadhawa V, Shah J, Doshi C, Ramani J, Lakhia K, Rathod D, et al. Surgical overview of cardiac echinococcosis: a rare entity. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 27: 191-197
6. Tefera E, Knapp J, Teodori M. Hydatid cyst of the interventricular septum. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017; 2017: e201709
7. Kahlfuss S, Flieger RR, Roepke TK, Yilmaz K. Diagnosis and treatment of cardiac echinococcosis. *Heart* 2016; 102: 1348–1353.

# Hiperlipidemi ve Eretil Disfonksiyon

## Hyperlipidemia and Erectile Dysfunction

### Dilek TÜZÜN

<sup>1</sup> Doç. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD, KAHRAMANMARAŞ

#### Öz

Normal erektil fonksiyon, birçok düzenleyici sistemin varlığı ve koordinasyonunu, ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin etkileşimini gerektirir. Bu faktörlerin herhangi birinde oluşan değişiklik, erektil disfonksiyonun oluşması için yeterli olmakla beraber; birçok vakada bu etkenlerin değişiklikleri kombine şekilde bulunmaktadır. Hiperlipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, kalp hastalığı, aile hikayesi, hayat tarzı, obezite ve diyabet gibi damarsal risk faktörleri arttıkça, erektil disfonksiyon görülme olasılığı da artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Eretil disfonksiyon, hiperlipidemi, Fosfodiesteraz 5 inhibitörü

#### Abstract

Normal erectile function requires the presence of many regulatory systems and coordination, as well as the interaction of physiological, hormonal, neurological, vascular, and the cavernous factor. Alterations in any of these factors is enough on the occurrence of erectile dysfunction, but in many cases, changes of these factors is present in combined form. Increase in vascular risk factors such as hyperlipidemia, smoking, hypertension, heart disease, family history, lifestyle, obesity and diabetes, increases the incidence of erectile dysfunction.

**Key Words:** Erectile dysfunction, hyperlipidemia, Phosphodiesterase 5 inhibitor

### GİRİŞ

Eretil disfonksiyon (ED) 1993 yılında en az 6 ay süre ile cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede yetersizlik olarak tanımlanmıştır (1). Paris'te Temmuz 1999'da yapılan Birinci Uluslararası Konsultasyon toplantısında ise, erektil disfonksiyon 3 aylık cinsel performans sürecinde gerekli olan penil ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede kalıcı veya tekrarlayıcı yetersizlik olarak tanımlanmıştır (2).

Penil ereksiyon, nöral ve vasküler fonksiyonların birlikte hareket etmesi ile gerçekleşir. Penil ereksiyon için parasempatik aktivasyon ile sinir uçlarından salınan nitrik oksit (NO) kavernoza düz kas hücrelerine girerek siklik guanilat monofosfat (cGMP) ve siklik adenilat monofosfat (cAMP) oluşumunu arttıran guanilat siklaz ve adenilat siklaz enzimlerini aktive eder. Bu sayede potasyum ve kalsiyum kanallarının fosforilasyonu gerçekleşerek hücre içinde kalsiyum miktarı düşürülür. Böylece düz kas relaksasyonu gerçekleşerek kavernoza cisimler kan ile dolarak genişler. Oluşan ereksiyonun devamı için penise gelen kan akımının penisten dolaşıma geri dönen kan akımından daha fazla olması esastır. Bu durum, trabeküle düz kas gevşemesi ile hem kavernoza cisme gelen kan akımının artması hem de sağlanan distansiyon sonucu emisser venlere yapılan kompresyon aracılığı ile dolaşıma dönen kan miktarının azalması yolu ile gerçekleşmektedir (3, 4)

Aterosklerotik lezyonlar; intimal proliferasyon, medial fibrozis ve kalsifikasyon sonucu lümenin daralması ve damarların trombotik obliterasyonudur. Bu lezyonlara bağlı olarak arteriyel kan akımı azalır. Bu durumda; hastanın libidosu normal olmasına rağmen, ereksiyon gerçekleşmemekte veya yetersiz olmaktadır. Peniste rijid ereksiyonunun olabilmesi için, birim zamanda penis içine dolan kanın istirahatte olan akımın beş katına çıkması gerekmektedir. Bu akımı bozan nedenler; yaşlılık, diyabetes mellitus (DM) ve tek kavernoza veya ince kavernoza arter gibi intrapenil nedenler veya aorta,

iliak arter ve pudendal arterdeki aterosklerotik olaylar, pelvik travmalara bağlı damar yaralanmaları gibi ekstrapenil nedenler olabilir (2, 5).

Normal bir ereksiyon işlevi için veno-öklüzyon, iyi arteriyel akım, trabeküler düz kasların sağlamlığı ve gevşeme yeteneği, sağlıklı tunika albuginea ve uygun mediyatör varlığı gereklidir. Bu bölümlerin birinde bile sorun olursa, subtunikal venüllerin kapanması için gerekli kavernoza cisim iç basınç oluşamaz ve emisser venlerde akımın devam etmesi sonucu ereksiyon gerçekleşmez (5). Ayrıca kavernoza arterleri ve trabeküle düz kasları innerve eden S2-S4 kaynaklı parasempatik tonusun artması ile T12-L2 kaynaklı sempatik tonusun azalması da bu vasküler değişime eşlik etmelidir. Bu innervasyon, kas gevşemesi için gerekli olan NO'un yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşmasını sağlamaktadır (3,6). Bahsedilen bu kompleks mekanizmanın her hangi bir yerindeki bozukluk ED'a yol açmaktadır (7).

Özellikle 40 yaş ve üzerinde görülen ve prevalansı yaş ile birlikte artış gösteren ED yine bu yaşlarda görülen birçok hastalığa eşlik etmektedir. ED insidansı yıllık 1000 erkekte yaklaşık 26 vakadır ve bu durum düşük eğitim, diyabet, kalp hastalıkları ve hipertansiyon ve yaşla birlikte artar (8). Sağlıklı erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansı 40'lı yaşlarda % 5 iken 70'li yaşlarda %15'lere kadar çıkmaktadır (9). Kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi komorbiditeler ED için primer risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (10). Bu komorbiditelere ek olarak düşük fiziksel aktivite, sigara, alkol, obezite gibi faktörler de ED'a neden olabilir (11).

### ED ile Hiperlipidemi Arasındaki İlişki

**İletişim:** Dr. Dilek Tüzün, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD, Kahramanmaraş

**DOI:** 10.17517/ksutfd.393397

**Tel** : 0 505 318 81 88

**E-Posta** : tuzund@gmail.com

**Geliş Tarihi** : 12.02.2018

**Kabul Tarihi** : 26.06.2018

Patofizyolojik ve prelinik datalar yanı sıra epidemiyolojik ve klinik datalar ile ED ve hiperlipidemi arasındaki ilişki ortaya konmuştur (12-15). Hiperlipidemi ve ED arasındaki ilişki hipogastrik-kavernöz arter yatağındaki ateroskleroz ve bunun sonrasında olan penil arteriyel akımda azalmaya bağlanmıştır (16). Son zamanlarda erektil süreçte kavernoza relaksasyonun önemi daha çok ortaya çıkmaktadır. Hiperkolesterolemisi olan erkeklerde endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu kanıtlanmıştır (17-19). Bu bozulmanın lipit düşürücü tedavilerle geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (20). Vaskülojenik empotansı olan hastalarda nonvaskülojenik olanlara kıyasla düşük dansiteli lipoprotein kolesterolde (LDL-K) belirgin bir artış ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) fraksiyonlarında ise belirgin bir azalma olduğu rapor edilmiştir (21).

### 1-Epidemiyolojik Kanıt

1994 yılında Feldman ve ark. Massachusetts Male Aging Study (MMAS) çalışmasının bulgularını yayınlamışlardır. Bu çalışmada 40-70 yaş arası erkeklerde empotansın medikal ve psikososyal durumu değerlendirilmiş. MMAS skalası kullanılarak ED'nin minimal, orta ve komplet prevalansı % 52 bulunmuştur. Çalışma göstermiştir ki düşük HDL-kolesterol ile ED arasında ters korelasyon mevcuttur (22). Seftel ve arkadaşları ulusal datalarını incelemişler ve 272 binden fazla hastanın %48,4'ünde organik ED, %17,4'de organik olmayan ED saptamışlardır. %38'de tanı tam konulamamış ama ED için tedavi almışlar. Hastaların %41,6'sında hiperlipidemi, %20,2'de DM, ve %11,1'de depresyon saptamışlardır (10). Diğer epidemiyolojik çalışmalarda HDL-K, LDL-K ve total kolesterol (TK) / HDL-K'ün ED'nin prediktörleri olduğu ortaya konmuştur (Tablo 1) (22-25).

### 2- Klinik Kanıt

Atahan ve arkadaşları, yüksek periferik ve kavernoza plazma lipoprotein-A ve total kolesterol düzeylerinin vaskülojenik ED için indikatör olduğunu bulmuşlardır (26). El Melegi ve arkadaşları, 16 organik ED, 16 psikojenik ED ve 15 sağlıklı erkekte, venöz ve kavernoza kanda plazma endotelin-1, anjiyotensin II, NO ve prostoglandin E2 düzeylerine bakmışlardır. Organik ED'li hastalarda venöz ve kavernoza kanda anlamlı artmış endotelin-1 ve anlamlı azalmış NO seviyeleri göstermiştir ki, artmış endotelin-1 aktivitesi ile beraber artmış kolesterol düzeylerinin diffüz endotelial hastalık ile ortaya çıkan ED'nin klinik göstergeçleridir. (Tablo 2) (27-31).

Kendirci ve arkadaşları, hiperlipidemisi olan ED'li hastalarda LDL oksidasyonu, süperoksit redüksiyon oluşumu ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) yapımında fonksiyonel bozukluk olduğunu ortaya koymuşlardır (32). Diğer bir çalışmada, ED semptomu olan hastalarda artmış kolesterol düzeyleri (>120 mg/ dL) %74 oranında saptanmıştır. Bu hastaların %44'ünde hipertansiyon ve %23'de DM mevcuttu (33). Yapılan retrospektif bir çalışmada ateroskleroz belirteçleri ile ED arasında bir ilişki saptanmıştır. Eretil fonksiyonlarında da zayıf veya çok zayıf bozukluk olanlarda, olmayanlar ile karşılaştırıldıklarında TK/ HDL-K oranında 2 kat artmış risk saptanmıştır (p=0,020) (34).

Sullivan ve arkadaşları ED'si olan ve olmayan erkeklerde lipit düzeyleri ve fibrinojen ve lipoprotein-A prevalanslarını araştırmışlardır. Serum total kolesterol ve plazma fibrinojen düzeyleri ED'si olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (29). İskemik kalp hastalığı insidansı, LDL-kolesterol ve plazma fibrinojen düzeyleri beraber artarlarda sadece LDL-K düzeyleri artarlara göre iki kat daha yüksek bulunmuştur (35).

**Tablo 1. Eretil disfonksiyon ve hiperlipidemi arasındaki ilişki: epidemiyolojik kanıt**

Çalışma	Çalışma Dizaynı (n)	Bulgular	Sonuçlar
Feldman ve ark. 1994	Toplum bazlı bir çalışma (n = 1,290)	ED, kalp hastalığı, HT, DM ile direkt korele ve HDL-K ile ters korele bulunmuş	ED major sağlık problemidir. Vasküler hastalık gibi multipl risk faktörleri ve yaş ile güçlü derecede bağlantısı mevcuttur
Wei ve ark. 1994	İlk vizitte ED olmayan hastalar 6-48 ay, serum kolesterol ve ED arasındaki ilişkiyi saptamak için takip edildiler (n = 3,250)	İzlem sırasında erkeklerin %2,2 'de ED gelişti. Kolesterolde her 1 mmol/L artış, ED riskinde 1,32 kat artışa sebep oldu. (95% confidence interval [CI], 1.04-1.68); (95% HDL-K 'de her 1 mmol/L artış, ED riskinde 0,38 kat artışa sebep oldu. (95% CI, 0.18-0.80)	Yüksek total kolesterol düzeyleri, düşük HDL düzeyleri ED için önemli risk faktörleridir
Rosen ve ark. 2004	8 ülkede ED prevalansı ve sağlık konuları ile ilgisi araştırılmış (n = 27,839)	Ortalama ED prevalansı: %16; Amerika'da %22, İspanya'da %10 saptanmış. ED'li hastalarda hiperkolesterolemi (%29) dahil olmak üzere komorbiditelerin prevalansı ED olmayan hastalara göre yüksek bulunmuş	Komorbiditeleri olan erkeklerde ED prevalansı yüksek bulunmuş. ED'si olan erkeklerde komorbidite prevalansı da yüksek saptanmış
Selvin ve ark. 2007	Amerika'da yapılan kesitsel bir çalışmada ED prevalansı araştırılmış	20 yaş üstü erkeklerde ED prevalansı ortalama 18.4% (95% CI, 16.2-20.7) ; ED süresi 20 yıldan fazla olanlarda hiperkolesterolemi %23, ED süresi 40 yıldan fazla olanlarda %49,6 saptanmıştır	ED ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki bulunmuştur

Tablo 2. Eretil disfonksiyon ve hiperlipidemi arasındaki ilişki: klinik kanıt

Çalışma	Çalışma Dizaynı (n)	Bulgular	Sonuçlar
Sullivan ve ark 2001	45-70 yaş arası ED nedeniyle polikliniğe başvuran hastalarda vasküler olay prediktörlerinden fibrinojen ve lipoprotein A düzeyi araştırılmış (n = 138)	TK düzeyi düzeyi ED'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Sigara içen ED'li grupta, sigara içen kontrol grubuna göre fibrinojen düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, lipoprotein-A düzeyleri açısından fark bulunmamıştır	.Bulgular göstermektedir ki, kardiyovasküler risk faktörleri ED'nin prediktörleridir.
Bodie ve ark 2003	ED'si olan erkeklerde retrospektif olarak laboratuvar verileri değerlendirilmiştir (n = 3,547)	ED'si olan hastaların %48'inde total kolesterol düzeyi >200 mg/dL	Risk faktörlerini belirlemek için laboratuvar taraması yapılmalıdır
Roumeguere ve ark 2003	ED'si olan erkeklerde tanı almamış dislipidemi prevalansı prospektif çalışma ile araştırılmış. (n = 215)	ED'si olan erkeklerin %70,6'sında hiperkolesterolemi saptanmış. ED'si olan hastaların %56,6 'sında ED'si olmayan hastaların %32,6'sında artmış 10 yıllık KAH risk saptanmış	Hiperlipidemi ED'si olan erkeklerde çok yaygın saptanmış
El Melegly ve ark 2005	1 yıldan fazla sürede ED'si olan hastalarda plazma endotelin-1, anjiyotensin II, NO ve prostoglandin E2 (PGE2), venöz ve kavernoöz kanda bakılmış (ED n=32, Kontrol n=15)	ED'si olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek endotelin-1, anjiyotensin II ve anlamlı olarak düşük NO ve PGE2 saptanmış	Sonuçlara göre endotelin-1 ED ile ortaya çıkan diffüz endotelial hastalığın göstergesi olabilir
Nikoobakht ve ark 2005	ED ve serum lipidleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (n=100)	ED ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama plazma kolesterol (p=0,04) ve LDL ( P = 0.02) açısından anlamlı fark bulunmuş	TK ve LDL-K düzeyleri ile ED arasındaki ilişki lipid düşürücü tedavilerin ED'den korunma ve tedavide faydalı olabileceğini düşündürmektedir

Saltzman ve arkadaşları yaptıkları gözlemsel çalışmalarında; hiperlipidemi ED için tek risk faktörü ise erektil disfonksiyonun atorvastatin ile düzelebileceğini göstermişlerdir (36).

Hiperkolesterolemi için oluşturulan hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarında endotel ve norejenik bağımlı kavernoöz relaksasyonda eksiklik gösterilmiştir Bu değişikliklerin diyetle kolesterol seviyelerinin normalize edilmesi ile reverzibl olduğu gösterilmiştir (12, 37).

Ateroskleroza olan hastalarda erektil disfonksiyon sık görülmesine rağmen serum lipid profili ile ED arasındaki bağımsız ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total kolesteroldeki her 1 mmol/ litre artışın ED riskini 1.32 kat, HDL-K'deki her 1 mmol/ litre artışın ED riskini 0.38 kat arttırdığı gösterilmiştir. (95% CI, 0,18– 0,80) HDL-K düzeyi 60 üstünde ve 30'un altında olan erkeklerde ED riskinin 0.30 kat arttığı gösterilmiştir. (95% CI, 0,09– 1,03) Total kolesterol düzeyi 240 üstünde ve 180 altında olan bireylerde ED riskinin 1,83 kat arttığı gösterilmiştir. (95% CI 1,00–3,37). Bu nedenle otörler yüksek total kolesterol ve düşük HDL kolesterolün ED için önemli risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (25).

Manning ve arkadaşları yüksek LDL-K ve ED arasında anlamlı korelasyon ve yüksek LDL-K ile kavernoöz yetersizlik arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (38). Kim tarafından yapılan çalışmada erektil disfonksiyonu olan grupta, kontrol grubuna göre LDL-K seviyesinde anlamlı bir yükseklik izlenmiştir. Ancak total kolesterol, trigliserit ve HDL-K açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (39).

Atahan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; lipoprotein A ve total kolesterol düzeylerini vaskülojenik olan grupta vaskülojenik olmayan gruba göre daha yüksek bulmuşlardır. HDL-K ve trigliserit düzeylerinde fark saptamamışlardır (26). Pinnock ve arkadaşları yüksek kolesterol seviyesinin empotans için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Yaşlı erkeklerde kardiyovasküler risk faktörlerinin ED için prediktör olduğunu belirtmişlerdir (40). Nikoobakht ve arkadaşları, total kolesterol ve LDL-K ile ED arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır (27).

Roumeguere ve arkadaşları, ED hastalarında hiperlipidemiyi ve koroner arter hastalığı riskini araştırmışlardır. HDL-K ve TK/HDL-K oranının ED'nin prediktörleri olduğunu belirtmişlerdir (31). Hiperkolesterolemiye bağlı genellikle endotel bağımlı gevşeme bozukluğu ile ilişkili olarak ereksiyon sürecinde peniste gevşeme azalır. Hiperkolesterolemisi olan erkeklerde NO üretiminde bir azalma ED gelişimi için bir sebep olarak gösterilebilir (41). Yaşa bağlı ED de yer alan mekanizmalar, esas olarak ateroskleroz lezyonlarından kaynaklanmaktadır (42).

Nitrik oksit endoteliumdan salındığı bilinen en potent vazodilatatördür. NO, endotelial enzim olan nitrik oksit sentaz tarafından L-argininden sentezlenir. NO biyoyararlanımı değişik mekanizmalarla azalabilir (azalmış yapım, artmış oksidatif strese bağlı NO yıkımı veya her ikisi birlikte). eNOS deaktivasyonu genellikle endojen bir inhibitör olan asimetrik dimetil-L-arginin (ADMA)'in artan plazma seviyeleri ile ilişkilidir (43). Artan ADMA seviyeleri endotelial disfonksiyon

ve artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Yükselen ADMA seviyeleri hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi, hiperhomosistinemi ve renal yetmezlik gibi değişik durumlarda gözlenebilir ve endotelial disfonksiyonun bu durumların tek nedeni olduğuna inanılır. Plazma ADMA konsantrasyonlarındaki artışlar insülin rezistan bireylerde görülen endotelial disfonksiyona katkıda bulunabilirler (44-46). Plazma ve doku ADMA seviyelerindeki yüksekliklerin de ED yapabileceği, Masuda ve arkadaşları tarafından hayvan çalışması ile ortaya konmuştur. Tavşanlarda parsiyel damar oklüzyonu ile uyarılmış kavernoöz iskemiden 2 hafta sonra kavernoöz dokuda artmış ADMA seviyelerini göstermişlerdir (47).

ED ile hiperlipidemi arasındaki korelasyonu göstermesi açısından yapılan bir çalışma, 4 ay boyunca kolesterol düşürücü günlük atorvastatin kullanımının ED'de düzelmeye sağladığını göstermiştir. Ancak bu düzelmeye direkt lipit seviyesinin düşmesiyle mi veya indirekt olarak endotelial disfonksiyondaki iyileşme sonucu mu olduğu net değildir (36). Hiperlipidemi/dislipidemi, aterosklerotik lipoprotein partiküllerinin artan üretimi veya azalmış yıkımı ve koruyucu lipoproteinlerinin sentezinin azalması ve yıkımının artması ile karakterize olan metabolik hastalıklar ile karakterizedir. Endotel disfonksiyon, tromboz ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ED'nin derecesi ile ilişkili bulunmuştur (48). İnflamatuar biyomarker olan C-reaktif protein ile penil doppler ile saptanmış artmış penil vasküler hastalık arasında korelasyon gösterilmiştir (49). DM, sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi hastalıklar vasküler hasar oluşturarak endotel disfonksiyona sebep olurlar. Endotel disfonksiyon bozulmuş vazodilatasyon ile ilişkili olup ateroskleroz gelişimine sebep olur (50-52).

### Lipit Düşürücü Tedavilerin Eretil Disfonksiyon Üzerine Etkileri

Bazı çalışmalarda, ED'si olan erkeklerde lipit düşürücü tedavilerin etkileri araştırılmıştır (36,53-58). Saltzman ve arkadaşları yaptıkları gözlemsel çalışmada, risk faktörü olarak hiperlipidemi olan erkeklerde (n=9), statin kullanımı ile erektil disfonksiyonda düzelmeye olup olmadığını araştırmışlardır. Ortalama 3,7 ay statin tedavisi sonrası ortalama total kolesterol ve LDL-K düzeyinde azalma ile ereksiyonda klinik düzelmeye izlenmiş ( $p < 0.001$ ) (36). Bank ve arkadaşları yaptıkları randomize, çift kör bir çalışmada (n=35), plasebo, atorvastatin, kinaprilin 3 aylık sürede ED üzerine etkilerini araştırmışlardır. Atorvastatin ile erektil fonksiyonda anlamlı düzelmeye izlenmiş, kinapril ile ise fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörü ile birlikte erektil disfonksiyonda düzelmeye izlenmiş ( $p < 0.05$ ) (53). Hong ve arkadaşları prostat kanseri nedeniyle retropubik prostatektomi yapılan 50 kişide preoperatif statin kullanımının erektil fonksiyonda erken düzelmeye sağlayıp sağlamadığını araştırmışlardır. Birinci gruba sadece sildenafil, ikinci gruba atorvastatin ve sildenafil beraber vermişlerdir. Atorvastatin ve sildenafil beraber alan grupta diğer gruba göre 6.ayda erektil fonksiyonda anlamlı derecede düzelmeye izlenmiştir ( $p=0.003$ ) (54). Bruckert ve arkadaşları yaptıkları gözlemsel bir çalışmada (n=339), ED ile lipit düşürücü tedavi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Lipit düşürücü tedavi alan grupta %12 oranında, kontrol grubunda %5 oranında ED saptamışlardır ( $P=0,0029$ ). Fibratların 1,46 kat statinlerin 1,51 kat ED'yi arttırdığını göstermişlerdir (55). Solomon ve arkadaşları, statinler dahil olmak üzere spesifik ilaç tedavilerinin erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler

risk faktörleri ile olan ilişkilerini prospektif gözlemsel bir çalışmada araştırmışlardır (n=93) Statin tedavisi öncesi ortalama internasyonal indeks erektil fonksiyon (IIEF) skoru 18,7 ve ED oranı %57 iken, statin tedavisi sonrası ortalama IIEF skorunu 10,4 saptarken %22 hastada da yeni başlayan ED saptamışlardır (56). Nurkalem ve arkadaşları, 90 hiperlipidemi olan erkek hastanın 44'üne rosuvastatin, 46'sına atorvastatin vermişlerdir. 6 ay takip sonrasında atorvastatinin erektil disfonksiyonu artırdığı rosuvastatinin ise erektil disfonksiyon üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (57). Başpınar ve arkadaşları, LDL-K seviyesi 160mg/dl olan 11 erkek hastada, değişen dozlarda atorvastatin tedavisinin adrenokortikal hormonlar, seksüel fonksiyonlar ve serum nitrik oksit seviyeleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında, farklı doz atorvastatin tedavisinin neden olduğu LDL-K düzeylerinin azalmasının, adrenal hormon düzeylerindeki anlamlı değişikliklerle ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Aksine, statin tedavisi ile elde edilen LDL-K ile total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Elektrofizyolojik olarak, LDL-C düzeyi 100'ün altında olan hasta grubunda elde edilen anormal penil somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP) yanıtları, erektil fonksiyonda rol oynayan somatosensoryel yolun bütünlüğü üzerinde olumsuz bir etkiye işaret etmektedir. Statin ile LDL-C'nin azaltılması hem azalmış testosteron seviyeleri hem de erektil disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (58). Ancak lipit düşürücü tedavilerin erektil disfonksiyon üzerine gerçek etkilerinin araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Hiperlipidemi veya Dislipidemi Olan ED'li Erkeklerde PDE-5 İnhibitörlerinin Rolünün Değerlendirilmesi

ED'deki tedavi seçenekleri özellikle PDE-5 inhibitörlerinin ortaya çıkmasıyla genişlemiştir. Sildenafil ED tedavisinde klinik kullanıma giren ve etkinliği FDA tarafından onaylanan ilk PDE-5 inhibitörüdür. Bu grupta Tadalafil, Vardenafil ve Udenafil de bulunmaktadır. Tüm bunlar potent ve selektif cGMP spesifik PDE-5 inhibitörleridir. cGMP'nin yıkımını önler ve seksüel stimulasyona bir cevap olarak korporal düz kas relaksasyonunun iyileşmesini ve sürdürülmesini sağlar (59). PDE-5 inhibitörleri, dislipidemi/ hiperlipidemi gibi ek hastalığı olan ED'li hastalarda önemli ilk tedavi seçenekleridir (60). NO yapımı çok azalmış ise PDE5 inhibitörlerinin etkili olmaları olası değildir. Yapılan çalışmalar sildenafilin direkt olarak endotel fonksiyonunu düzelttiğini ortaya koymuştur (61).

On bir randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmaların retrospektif analizinde, hiperlipidemi olan subgrupta tadalafil 10 mg ve 20 mg dozlarında erektil disfonksiyonu plaseboya göre istatistiksel açıdan anlamlı biçimde düzelttiği gösterilmiştir (62). PDE-5 inhibitörlerinin dislipidemi/ hiperlipidemi ve ED'si olan erkeklerde gerçek klinik etkinliğinin değerlendirilmesi için prospektif, randomize, çift kör ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (63).

### SONUÇ

Hiperlipidemi /dislipidemi gibi vasküler risk faktörlerinin erektil disfonksiyonu olan erkeklerde erektil fonksiyon üzerinde önemli etkileri mevcuttur. Hiperkolesterolemisi olan erkeklerde endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu kanıtlanmıştır. Bu bozulmanın lipit



düşürücü tedavilerle geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. PDE-5 inhibitörleri, erektil disfonksiyonu ve hiperlipidemi olan erkeklerde ilk basamak tedavilerdir.

#### KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence.; JAMA. 1993; 7;270(1):83-90.
2. Lewis R, Hatzichristou D, Laumann E, McKinlay J. Epidemiology and natural history of erectile dysfunction; risk factors including iatrogenic and aging. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R (eds). Erectile Dysfunction. First International Consultation on Erectile Dysfunction. Health Publications, Ltd. Plymouth, 2000, pp 21–52.
3. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000; 342: 1802-13.
4. Tuncel A, Özer G, Atan A. Erektel disfonksiyonda rol oynayan risk faktörlerini belirleme. Androloji Bülteni. 2013; 54:158-163.
5. Anafarta K, Penil ereksiyon ve empotans. Ozdiler E, Aydos K (eds): Klinik Androloji Ankara Üniversitesi Basimevi, 2000, 337-377, Ankara.
6. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection.; Physiol Rev.1995; 75: 191-236.
7. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. CMAJ 2004; 170: 1429-1437.
8. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 2000; 163: 460–463.
9. Broderick GA. Intracavernous pharmacotherapy. Treatment for the aging erectile response. Urol Clin N Am 1995; 23: 111–126.
10. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. J Urol 2004;171:2341–5.
11. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, et al. Definitions/ epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. J Sex Med. 2010; 7: 1598-1607
12. Azadzoi KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. J Urol 1991; 146: 238–40.
13. Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Down-regulation of endothelin-B receptor sites in cavernosal tissue of hypercholesterolaemic rabbits. Br J Urol 1998; 81: 128–34.
14. Masaki T, Vane JR, Vanhoutte PM. International Union of Pharmacology nomenclature of endothelin receptors. Pharmacol Rev 1994; 46: 137–42.
15. Schulster ML, Liang SE, Najari BB. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. Curr Opin Urol. 2017; 27: 435-440.
16. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MAW. Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU Int 2001; 87: 838–845.
17. Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Lüscher TF. Oxidised low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Circulation 1991; 83: 2012–2020.
18. Rosenfeld ME. Oxidised LDL affects multiple atherogenic cellular responses. Circulation 1991; 83: 2137–2140.
19. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. Nature 1990; 344: 160–162.
20. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. Lancet 1993; 341: 1496–1500.
21. Juenemann KP, Muth S, Rohr G, Siegmund M, Alken P. Does lipid metabolism influence the pathogenesis of vascular impotence? Int J Impot Res 1990; 2 (Suppl 2): 33.
22. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54–61.
23. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. Am J Med 2007; 120: 151–7.
24. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. The multinational men's attitudes to life events and sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. Curr Med Res Opin 2004; 20: 607–17.
25. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. Am J Epidemiol 1994; 140:930–7.
26. Atahan O, Kayigil O, Hizel N, Metin A. Is apolipoprotein-(a) an important indicator of vasculogenic erectile dysfunction? Int Urol Nephrol 1998; 30:185–91.
27. Nikoobakht M, Nasseh H, Pourkasmae M. The relationship between lipid profile and erectile dysfunction. Int J Impot Res 2005;17:523–6.
28. El Melegly NT, Ali ME, Awad EM. Plasma levels of endothelin-1, angiotensin II, nitric oxide and prostaglandin E in the venous and cavernosal blood of patients with erectile dysfunction. BJU Int 2005; 96: 1079–86.
29. Sullivan ME, Miller MA, Bell CR, Jagroop IA, Thompson CS, Khan MA, et al. Fibrinogen, lipoprotein (a) and lipids in patients with erectile dysfunction. A preliminary study. Int Angiol 2001;20:195–9.
30. Bodie J, Lewis J, Schow D, Monga M. Laboratory evaluations of erectile dysfunction: An evidence based approach. J Urol 2003; 169: 2262–4.
31. Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y, Hoffmann P, Schulman CC. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. Eur Urol 2003; 44: 355–9.
32. Kendirci M, Nowfar S, Hellstrom WJ. The impact of vascular risk factors on erectile function. Drugs Today (Barc) 2005; 41: 65–74.

33. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 19–24.
34. Eaton CB, Galliher JM, McBride PE, Bonham AJ, Kappus JA, Hickner J. Family physician's knowledge, beliefs, and self-reported practice patterns regarding hyperlipidemia: A National Research Network (NRN) survey. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 46–53.
35. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54–9.
36. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol* 2004; 172: 255–258.
37. Kim JH, Klyachkin ML, Svendsen E, Davies MG, Hagen PO, Carson CC, et al. Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. *J Urol* 1994; 151: 198–205.
38. Manning M, Schmidt P, Juenemann KP, Alken P. The role of blood lipids in erectile failure. *Int J Impotence Res* 1996; 8: 167 (D179).
39. Kim SC. Hyperlipidemia and erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2000; 2: 161–166.
40. Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Med J Aust* 1999; 171: 353–357.
41. Junemann K, Aufenanger J, Konrad T, Pill J, Berle B, Persson-Jünemann C, et al. The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. *Urol Res* 1991; 19: 271–5.
42. Wespes E, Moreira de Goes P, Schulman C. Vascular impotence: focal or diffuse penile disease? *J Urol* 1992; 148: 1435–6.
43. Theuma P, Fonseca VA. Novel cardiovascular risk factors and macrovascular and microvascular complications of diabetes. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 477–86.
44. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002; 45: 1609–16.
45. Nash DT. Insulin resistance, ADMA levels, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 1451–2.
46. Yüçetürk CN, Özgür BC. Metabolik sendrom ile erektil disfonksiyon ilişkisi. *Yeni Üroloji Dergisi* 2013; 8: 79–86.
47. Masuda H, Tsujii T, Okuno T, Kihara K, Goto M, Azuma H. Accumulated endogenous NOS inhibitors, decreased NOS activity, and impaired cavernosal relaxation with ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 1730–8.
48. Eaton CB. Hyperlipidemia. *Prim Care* 2005 ;32: 1027–55.
49. Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, Wetterling RA, Tsai MY, Hanson N, et al. Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003; 15: 231–6.
50. Aoki R, Ikarugi H, Naemura A, Ijiri Y, Yamashita T, Yamamoto J. Endothelial dysfunction precedes atherosclerotic lesions and platelet activation in high fat diet-induced prothrombotic state. *Thromb Res* 2006; 117: 529–35.
51. Baumhake M, Bohm M. Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high-risk patients. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 361–6.
52. Yetik-Anacak G, Catravas JD. Nitric oxide and the endothelium: History and impact on cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 268–76.
53. Bank AJ, Kelly AS, Kaiser DR, Crawford WW, Waxman B, Schow DA, et al. The effects of quinapril and atorvastatin on the responsiveness to sildenafil in men with erectile dysfunction. *Vasc Med* 2006; 11: 251–7.
54. Hong SK, Han BK, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE. Effect of statin therapy on early return of potency after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007; 178: 613–6.
55. Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, Turpin G. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 89–94.
56. Solomon H, Samarasinghe YP, Feher MD, Man J, Rivas-Toro H, Lumb PJ, et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 141–5.
57. Nurkalem Z, Yildirimtürk Ö, Özcan KS, Kul Ş, Çanga Y, Satılmış S, et al. The effect of rosuvastatin and atorvastatin on erectile dysfunction in hypercholesterolaemic patients. *Kardiol Pol.* 2014;72: 275–9.
58. Baspınar O, Bayram F, Korkmaz S, Aksu M, Kocer D, Dizardar OS, et al. The effects of statin treatment on adrenal and sexual function and nitric oxide levels in hypercholesterolemic male patients treated with a statin. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 1452–1461.
59. Fink HA, Mac DR, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1349–60.
60. American Urological Association. Management of erectile dysfunction. American Urological Association (AUA) Education and Research, Inc. 2005. Available at: <http://www.auanet.org> (accessed August 7, 2007).
61. DeSouza C, Parulkar A, Lumpkin D, Akers D, Fonseca VA. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1336–9.
62. Lewis RW, Sadovsky R, Eardley I, O'Leary M, Seftel A, Wang WC, et al. The efficacy of tadalafil in clinical populations. *J Sex Med* 2005; 2: 517–31.
63. Miner M, Billups KL. Erectile Dysfunction and Dyslipidemia: Relevance and Role of Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors and Statins. *J Sex Med* 2008; 5: 1066–1078.

# Akılcı ilaç kullanımı: Komplikasyon/Malpraktis Ayırımında İnce Bir Çizgi

## Rational Use of Drugs: Adherence with Medication

Yusuf ERGÜN<sup>1</sup>, Duygun ALTINTAŞ AYKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üy. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

### Öz

İlaç tedavisine adherans özellikle kronik hastalıkların tedavisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Adheransı etkileyen faktörler hasta, hekim ve sağlık sistemi ile ilişkili faktörler olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir. Hastalara verilen sağlık hizmeti kalitesinin artırılması için tüm bu faktörler çeşitli stratejilerle optimize edilebilir. Bu derleme sistematik bir şekilde adheransın tüm yönlerine değinmektedir.

**Ahtar Kelimeler:** Adherans, ilaç tedavisi, ilaç alma davranışı, zayıf adherans

### Abstract

Medication adherence plays a central role particularly in the treatment of chronic diseases. The factors influencing adherence can be categorized into three sections as patient, prescriber and health system related factors. All of them may be optimized by several strategies in order to increase the quality of the care given to patients. This review refers all aspects of adherence in a systematic manner.

**Key Words:** Adherence, medication, medication taking behavior, non-adherence

### 1. Giriş

Kısaca “ilaç bilimi” olarak tanımlanan farmakoloji ilaçların biyolojik sistemlerle etkileşimini inceleyen bir disiplindir (1). Klinik farmakoloji ise özetle “ilaçların insanlarda çalışması” anlamına gelmekte olup bunun en önemli uğraşı alanlarından biri ilaçların tedavi prensiplerinin incelenmesidir (2). Son yıllarda sıklıkla telaffuz edilmeye başlanan akılcı ilaç kullanımı (AİK) da ilaçların tedavi prensiplerinin temelini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) AİK’yi “hastaların ilaçları klinik ihtiyaçlarına uygun şekilde ve bireysel gereksinimlerine uyan dozda, yeterli sürede ve hastaya ve topluma en düşük maliyette olacak şekilde kullanmaları” olarak tanımlanmıştır (3). Ancak bu teorik tanımın pratiğe yansımaları noktasında birçok bileşen ve bunlarla ilintili zorluk bulunmaktadır. Bu bileşenlerden en önemlilerinden biri “ilaçla tedaviye adherans” konusudur. Bu derlemede AİK’nin genel prensiplerinden kısaca bahsedildikten sonra adheransın tanımı, genel yönleri, zayıf adheransın nedenleri ve bunlarla ilgili çözüm önerileri tartışılacaktır.

### 2. Akılcı İlaç Kullanımı İlkeleri

DSÖ’nün tahminlerine göre, ilaçların %50 sinden fazlası uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, hazırlanıp verilmekte veya satılmakta ve tüm hastaların yarısı da ilaçlarını doğru şekilde kullanmamaktadır (4). Bu nedenle AİK kullanımı olabildiğince yaygınlaştırılmalı ve ilkeleri hem mezuniyet öncesi hem de mezuniyet sonrası eğitimlerde vurgulanmalıdır (Tablo 1) (5). Anamnez, sistemik fizik muayene ve tetkiklerle tanısı kesinleştirilen hastada bireysel ihtiyaçlar dikkate alınarak tedavi hedefleri belirlenir, bu hedefler için kişisel ilaçlar (K-ilaç)

verilir ve sonuçta kişisel tedavi (K-tedavi) uygulanır. K-ilaç seçilirken ilacın etkili, güvenli, uygun ve maliyetçe makul olmasına çalışmak gerekir. Her ne kadar AİK’de hekimler dominant bir rol oynasa da hastaların merkezi

Tablo 1. Akılcı ilaç kullanımı prensipleri.

<b>Problemin tanımlanması (hastaya doğru tanı konulması)</b> Anamnez, sistemik fizik muayene, tetkikler
<b>Hipotez kurulması (hastaya uygun tedavinin planlanması)</b> Tedavi hedefleri K-tedavi/K-ilaç Etkililik, Güvenlilik, Uygunluk, Maliyet
<b>Deney (tedaviye başlanması)</b> Reçete yazma kuralları, Adherans
<b>Sonuçların izlenmesi</b> Klinik ve laboratuvar uç-noktalar
<b>Olumsuz sonuçlarda basamakların gözden geçirilmesi</b>

bir rol oynadığı adherans da azımsanmayacak düzeyde tedavinin başarısında rol almaktadır.

### 3. Adheransa genel bir bakış

İlaç alma davranışını (medication taking behaviour) tanımlamak için başlangıçta uyunc (compliance) ve daha sonra uyum (concordance) kelimeleri kullanılmış olsa da, günümüzde adherans (adherence) terimi tercih edilmektedir (6). DSÖ adheransı “bir bireyin bir ilacı alma, bir diyetle uyma ve/veya bir yaşam stili değişimini tatbik etme gibi davranışlarının bir sağlık çalışanının

**İletişim:** Dr. Yusuf Ergün, KSÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

**DOI:** 10.17517/ksutfd.424457

**Tel** : 0 344 300 33 57

**E-Posta** : yusufergun@yahoo.com

**Geliş Tarihi** : 17.05.2018

**Kabul Tarihi** : 04.07.2018

önermiş olduğu tavsiyelere uyma oranı” olarak tarif etmiştir (7). Aslında ilaç kullanılması sürecinde hekim tek belirleyici olmadığı gibi zayıf adheransın tek sorumlusu da hasta değildir (8). Kronik hastalığı olan hastaların yaklaşık %50'sinin reçete edilen ilaçlarını doğru bir şekilde kullanmadığı belirtilmektedir (7). Morbidite ve mortalite artışına yol açan bu durumun Dünya genelindeki maliyetinin yaklaşık olarak yılda 100 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (9). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaca-bağlı hastane yatışlarının 1/3 ila 1/2'si zayıf adherans kaynaklanmaktadır (9). Yirminci yüzyılın son yarısında ve içinde bulunduğumuz yeni milenyum çağının ilk yıllarında yapılan çok sayıda bilimsel araştırma neticesinde binlerce kar-zarar oranı yüksek ilaç piyasaya sürülmüş ve bilim dünyası bunların sonuçlarını izlemeye başlamıştır (10). Ancak tedavi ile sonuç arasında yer alan adherans sağlık bakımında hedeflenen başarıya ulaşmak adına çok önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (10). Adherans kabaca dört bileşenden meydana gelmektedir: Başlangıç (hastanın reçete edilen ilacın ilk dozunu alması), uygulama (hastanın gerçek doz rejiminin, başlangıçtan son doza kadar tavsiye edilen doz rejimine uyma oranı), son verme (hastanın ilacı almayı durdurması) ve devamlılık (başlangıçla son doz arasındaki zamanın uzunluğu) (11).

#### 4. Zayıf adheransın nedenleri ve önlenmesi için stratejiler

##### 4.1. Hasta ile ilgili faktörler

Zayıf adherans ile ilgili nedenlerden bir kısmını hasta ile ilgili çeşitli faktörler oluşturur (Tablo 2) (10, 11, 12). Mental durum ile alakalı olarak, hastada depresyon ve/veya anksiyete gibi ruhsal bozuklukların bulunması tedaviye kayıtsız kalınmasına ve takiplere riayet edilmemesine neden olabilir. Hekim bu konuda uyanık

olmalı, gerekirse psikiyatri konsültasyonu istemeli ve eşlik eden bu hastalığın tedavi edilmesini sağlamalıdır. Benzer olarak düşük kognitif fonksiyon, bellek kaybı ve uyku bozukluklarına da eğer mümkünse tıbbi çözümler sağlanmalıdır. Sonuç olarak hekimin hastanın akli durumunu değerlendirmesi ve onun tedaviyi kendi başına idare edip edemeyeceğini anlaması şarttır (12). Olumsuz bir durumda hasta yakınlarından ve/veya bakıcılarından yardım alınarak tedavi rejiminin eksiksiz tatbik edilmesi mümkün kılınmalıdır.

Adheransa etki eden diğer bir faktör hastanın fiziki durumudur (12). Örneğin zayıf el becerisi ilaçların bazı farmasötik şekillerde tatbik edilmesini olanaksız hale getirebilir ki böyle bir durumda varsa hastaya uygun bir farmasötik şekil tercih edilmelidir (12). Yine obezite, tekerlekli sandalye bağımlılığına yol açan fiziksel fonksiyon kayıpları veya işitme bozukluğu da benzer bir sonuca yol açabilir (12). Tüm bu durumlarda hasta amatör veya profesyonel bir yardımcıya ihtiyaç gösterecektir.

Demografik faktörlerden en önemlisi ileri yaş olup bunun adheransa etkisi dramatik olabilir. Özellikle ileri yaşlardaki hastaların birçok hastalıktan mustarip olmaları ve bunlar için sıklıkla üçten fazla ilaç almaları (polifarmasi) zayıf adherans açısından önemli etmenlerdir (6, 12, 13). Yaşlılarda adherans oranları genellikle % 26-59 olarak hesap edilmektedir ancak bu oran bazen %0'a kadar düşebilmektedir (13). Yaşlılar açısından özellikle önemli olan birçok faktör bulunmaktadır: Kognitif bozukluklar, tedavi rejimlerini yönetmede yetersizlik, karmaşık tedavi rejimleri, çoklu morbidite, tanı almamış alkol ve demans problemleri, beceriklilik sorunları, sosyal desteğin bulunmaması, yetersiz takip süreçleri, yetersiz medikal talimatlar ve tedavi dozlarının titrasyonundaki yetersizlikler (6). Kasıtlı ve kasıtsız olmak üzere iki şekli bulunan zayıf adheransın her iki formu da yaşlı hastalarda görülebilir (6). Bu bağlamda

Tablo 2. Adheransı etkileyen hasta ile ilgili faktörler.

<b>Mental durum</b> Depresyon, anksiyete, düşük kognitif fonksiyon, bellek kaybı ve uyku bozuklukları
<b>Fiziksel durum</b> Zayıf el becerisi, obezite, fiziksel fonksiyon kaybı İşitme bozukluğu, kişinin kendi sağlık durumunu kötü görmesi
<b>Demografik durum</b> İleri yaş, erkek cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, evli olma, lisan bariyeri, kültür, inanç, etnik yapı, yoğun bir mesleğe sahibi olma
<b>Davranışlar/tutumlar/alışkanlıklar</b> Takiplere gelmeme, nörotik kişilik, tamamlayıcı veya alternatif tedavi kullanma Eşlik eden tezgah üstü ilaç kullanımı, alkol tüketim alışkanlığı veya bağımlılığı Öz bakımda yetersizlik, bakıma direnç, kişilerarası iletişim eksikliği
<b>Bilgi/inançlar</b> İlaç hakkındaki inançlar, ilaç yararı ile ilgili algının eksikliği İlaç bilgisi eksikliği, hastalığı anlamada eksiklik, yetersiz medikal okuryazarlık Sözlü talimatların yanlış anlaşılması, hastalık tehditlerine bakışta eksiklik
<b>Diğer</b> Tedaviye karar verme sürecine müdahil olmama Farmakolojik tedavilerle ilgili önceki deneyimler Motivasyon noksanlığı Aile veya sosyal desteğin eksikliği Sağlık sigortası bulunmaması

hastalığın/tanının kabul edilmemesi, yan etkilerin farkındalığı ve yan etkilerin oluşacağı beklentisine girilmesi, hatalı reçete korkusu, reçete yazana güven duyulmaması, ilaç kullanımında isteksizlik, bağımlılık endişesi ve uzun süreli hastalıklarda ilaçların rolünün yeterince kavranmaması yaşlı hasta grubunda kasıtlı zayıf adheransa yol açabilir (6, 13). Yaşlı hastalar özellikle kodein içeren analjeziklere karşı bağımlı hale gelme korkusu taşıyabildiklerinden ilaçlarını daha düşük dozda alma eğilimi gösterebilmekte ve kodein içeren ajanları ağrı tedavisinde en son çare olarak görebilmektedirler (6). Bunun sonucunda ağrı hareketlilik ve aktivite üzerinde negatif etkilere yol açmaktadır (6). Yaşlılardaki kasıtsız zayıf adheransa gelince, unutkanlık, görme kaybı, günlük rutinin bozulması, doz rejimlerinin değiştirilmesi, ilaca bağlı hafıza kaybı ve asemptomatik olunan durumlarda ilaca gerek duymamak, günlük işlere uyacak şekilde ilaç dozlarını değiştirmek önemli sebepler olarak sayılabilir (6). Unutkanlık durumlarında hasta hatırlatma sistemlerinden yararlanılabilir (11). Telefon aramaları ve mesajlar gibi otomatik sosyal yardım sistemlerinin zayıf adheransı önemli oranda azalttıkları tespit edilmiştir (11). Yaşlıların karar alma süreci, adheransı etkileyebilen önemli bir faktör olup üç fazdan meydana gelir (6). İlk faz hastanın hastalığı ve tedavisi hakkında bilgilenmesi olup bu aşamada hekimin tanıyı doğru koyma ve yönetme yeteneğine güven çok önemlidir (6). İkinci fazda hasta ilaçlarını etkililik ve güvenilirlik açısından test eder ki bu aşamada sıklıkla ilaçlar bırakılabilmektedir (6). Yan etkiler bazen hastalığın kendisinden daha zararlı olarak görülebilirler; bu nedenle hastaya beklenen faydaların zararlarından daha fazla olduğu her ilaç için iyice anlatılmalıdır (6). Bu iki aşamayı doğal olarak ilaç alma davranışı takip eder (6). Sonuç olarak reçete yazan hekim, yaşlı hastanın katılımını cesaretlendiren ve onun algularını ve bakış açılarını paylaşmasını sağlayan bir konsültasyon stili geliştirmek durumundadırlar (6). Ortak karar verme stratejileri devreye sokularak hastanın hastalığı ve ilaçları hakkındaki fikirleri ortaya çıkarılabilir (6). Bu yaklaşım hastanın reçete yazana olan güvenini arttırıp endişelerini rahatça dile getirmesini sağlayabilir (6). Genel olarak yaşlı hastalarda adherans için dört temel müdahale söz konusudur. Hasta davranışı merkezli yaklaşımlar olarak blister paketleme, ilaç tedavisi hatırlatma çizelgeleri, hap sayma teknikleri, hap kutuları, hapların hasta tarafından takibi, tedavinin doğrudan gözlenmesi ve hastanın ilaç tedavisi hakkındaki geribildirimleri sayılabilir (13). Eğitimsel yaklaşımlar ise tek başlarına çok başarılı olmamakla birlikte hastaların eğitilmesi adherans problemiyle mücadele açısından geleneksel bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır (13). Bu eğitimler bir ya da birçok saatten oluşan ve yazılı talimatları da içeren tek bir müdahale olarak verilebileceği gibi kompleks ya da çok fazlı bir yaklaşımın bir parçası olarak da verilebilir (13). Sağlık profesyonellerinin dahil edildiği yaklaşımlarda eczacıların ve hemşirelerin hastalara ilaç tedavilerinde rehberlik etmesi bir seçenektir (13). Evde hasta ziyaretleri, hasta eğitim programları, ilaç tedavisinin gözden geçirilmesi, telefonla ilaç danışma servisleri gibi yaklaşımlar fayda sağlayabilse de, eğitime dayanan bu tip girişimlerde eczacı gibi sağlık profesyonellerinin klinik deneyimlerinin olması şarttır (13). Sağlık profesyonellerinden olan eczacıların adhereense yönelik

rehberliklerinde amaçları şöyle tanımlanmıştır: Hedef popülasyonun sağlık sonuçlarında iyileşme, tedavi yönetiminde ve uyumunda ve diğer sağlık mensuplarıyla ilişkide iyileşme, ilaç tedavisine yönelik daha iyi bir yaklaşım, sağlık rehberliğinin maliyet etkinliğinden daha değerli bir sonuç vermesi (14).

Sağlık sonlanım odaklı yaklaşımlara gelince, kan basıncı, kolesterol ve serum/idrar ilaç düzeyi vb. ölçümler yapılarak hastaların adheransı arttırılmaya çalışılabilir (13).

Öte yandan bir çalışmada, genç yaş (<65 yaş) ve meslek sahibi olmanın adheransı azaltıcı faktörler arasında olduğu bildirilmiştir. Genç yaşta ve meslek sahibi olan hastaların günlük yoğun iş hayatları; ilaç almada unutkanlığa, iş hayatındaki yoğun tempoda tercih edilen diğer önceliklere, kişisel veya duygusal tercihlere ve buna bağlı olarak doz atlamaya yol açmaktadır (15).

Tablo 2'de bahsi geçen her bir faktör önemli olmakla birlikte hastalığı anlamada eksiklik özellikle belirleyici olup, istenmeyen etkileri uzun dönemde ve/veya hafif şekilde ortaya çıkan veya asemptomatik olan hastalıklar, adheransta ciddi eksikliklere neden olmaktadır (10, 11). Örneğin, hipertansiyon ve diyabet gibi kalp yetmezliği, nefropati, retinopati ve nöropati gibi istenmeyen etkileri uzun vadede ortaya çıkan kronik hastalıklarda hastalar olayın ciddiyetini kavramakta güçlük çektiklerinden ve akut dönemde bu hastalıklar semptomatik olmadıkları için hastalar tedaviye zayıf adherans gösterebilmektedirler (12). Her ne kadar antidiyabetik, antihipertansif ve antilipidemik ilaçların iskemik olay riskini anlamlı olarak azalttığı bilinse de, uzun dönemde bu ilaçlara karşı adherans, ciddi bir kardiyovasküler olay yaşayan hastalarda bile, azalmaktadır (16). Antihipertansif ilaçların güvenli ve tolere edilebilir olmalarına rağmen, birkaç çalışmada hastaların %50-80 oranında zayıf adherans gösterdiği tespit edilmiştir (17, 18, 19). Uluslararası prospektif kayıt sisteminde antitrombotik ilaç kullanan katılımcılardan oluşan ve 4 yıllık gözlemsel periyodu içeren bir çalışmada, kardiyoprotektif ilaç rejimlerine tam adheransın ise hastaların < %50'sinde saptandığı belirtilmiştir (20).

Diğer taraftan istenmeyen etkileri hemen ve şiddetli şekilde ortaya çıkan hastalıklarda hastaların ilaçlarını almakta çok istekli davranmaları şaşırtıcı olmayacaktır. Adheransı olumsuz etkileyen hastayla ilgili bu ve benzeri faktörlere karşı birçok strateji planlanabilir ama bunların en başta geleni hasta eğitimi olmalıdır (10, 11). Diyabetin hastanın kendisi tarafından idaresi gibi eğitim programlarının etkili olduğu bilinmektedir; bunlara erişimin mümkün olmadığı durumlarda hekimler halk sağlığı programları, eczacılar basılı eğitim materyalleri ve internet tabanlı bilgi kaynakları gibi metotların kullanılmasının önemi vurgulanmalıdır (10). Bu şekilde hastalıklarının neden kaynaklandığı, hastalık asemptomatik seyretse de tedavinin önemi, tedavi aksatılırsa uzun dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve bunların hastada yaratabileceği morbidite ve mortalite durumları ve advers ilaç reaksiyonları hastalara onların anlayabileceği bir dilde aktarılabilir (11). Ancak, etkili eğitim sadece içerikle başarılamamakta ve hastaya sunum teknikleri de önem

kazanmaktadır (11).

Adheransı etkileyen hasta ile ilgili faktörlerden etnik yapı, dinsel inanış ve coğrafyanın da önem taşıdığı aşikardır (21) Dünya genelinde adheransın en çok Kuzey Amerika, Avrupa ve Orta Doğu'da olduğu; buna karşın Latin Amerika ve Asya kökenli hastaların tedaviye tam adheransın daha az olduğu belirtilmiştir (22).

Tedaviye karar verme sürecine müdahil olmama zayıf adheransın diğer bir sebebidir. Halbuki hastalar, tedavileri yönünde ne kadar motive edilirlerse, hastalıklarını yönetme ve ilaçlarına riayet etme noktalarında o kadar güçlü ve kararlı olmaktadır (10). Örneğin ilacın ne zaman alınmak istendiği hastaya sorulabilir: Bazı hastalar sabah saatlerini, bazıları ise akşam saatlerini tercih edebilir ki bu tercihler onların uyumunu arttırabilir (10). Benzer bir şekilde terapötik etkininin ne hızda ortaya çıkmasının arzulandığı öğrenilerek, hekimin doz titrasyon hızı, tedavi planı ve hasta takibi çizelgesi de belirlenmiş olur (10). Eğer varsa çeşitli tedavi seçenekleri sunularak hangisinin seçileceği noktasında hastanın müdahil edilmesi de çok faydalı olabilir (10). Hekimler, ayrıca, mümkün olduğu kadar hastanın üstesinden geleceği miktardan fazla ilaç yazmaktan kaçınmalıdır (10). Ayrıca klinik gereklilik durumunda hastaya ilaçların önem sıraları anlatılmalı ki hasta ilaç tedavisini kesmek isterse en önemli olanı sona bırakabilsin (10).

Normal hastalara göre tedavi maliyeti dört kata kadar artabilen sosyokültürel düzeyi düşük yani medikal okuryazarlığın yeterli olmayan hastalar olayın ciddiyetini anlamakta zorlanabileceklerinden, utanma duygusu nedeniyle yardım istemekten çekinebileceklerinden ve ilaç kutusu üzerindeki ya da kullanma talimatında yazanları anlayamayacaklarından adheransları dramatik olarak düşebilir (10, 12). Tedaviye adherans ve medikal okuryazarlık oranı, birbiriyle pozitif ilişkili olup; sağlıklı hayat kalitesini artıran önemli faktörlerdir (23).

Bireylerin hakkı olan temel sağlık bilgilerini ve hizmetlerini alma, işleme ve anlama kapasitesi olarak tanımlanan medikal okuryazarlık yetersiz olduğunda, bu tip hastalara hastalıkları ve tedavileri hakkında anlayabilecekleri bir dilde bilgi verilmeli, soru sormaları teşvik edilmeli ve utanma halleri ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır (11). Ayrıca, eğer mümkünse yazılı talimatlar yerine sesli, resimli ya da video içerikli materyaller verilebilir (10).

Motivasyon noksanlığı motivasyonel mülakat tekniği ile belirli oranda üstesinden gelinebilecek bir sorundur (11). Bu teknikte rehber hastanın ilaçların alınmasının önemi üzerindeki hislerini ve adheransı başarma konusunda kendine güvenini analiz etmeye çalışır (11). İntrinsik motivasyonun inşası ve hastaya sağlıklı davranışının önündeki engelleri araştırması ve çözmesi için imkan tanınması motivasyonel mülakat tekniğinin önemli bileşenleridir (11).

#### 4.2. Hekim ile ilgili faktörler

Hekimler de zayıf adheransa birçok şekilde katkıda bulunabilirler (Tablo 3) (10, 11). Bunlardan belki de en önemlisi hekim-hasta iletişimindeki

hatalardır. İyi bir hekim-hasta ilişkisinin ön şartı etkili ve geliştirilmiş iletişim olup "hasta merkezli yaklaşım" (tedaviye karar verme sürecine hastanın müdahil olması) ile adheransı arttırılabilir (10, 11). Bu yaklaşımın bir parçası olarak hastanın kültürel inançları ve tavırları dikkate alındığında, örneğin bitkisel ilaçlara düşkün bazı hastaların metforminin Fransız leylağından üretildiğini duymaları adheranslarını arttırabilir (10). Böylesi bir yaklaşım hastada güven duygusu yaratırken aynı zamanda kültürel inançlara dayalı adherans aleyhine engellerin de farkına varılmasını sağlayabilir (10). Benzer bir şekilde alternatif ve bitkisel tedavilerin ve takviye edici gıdaların sorgulanmasını da kapsayan bu yaklaşım, olası ilaç etkileşimlerinin önlenmesi için de önemlidir (10). İlacın yararlı ve zararlı etkilerinin yeterince anlatılması adheransın arttırılmasında önemli bir faktördür. Bu noktada ilacın faydasının hemen ortaya çıkmaması bir sorun teşkil edebilir (11). Örneğin antidepresan ilaçların önemli bir kısmında etkinin ortaya çıkması için en az 2 hafta geçmesi gerekmektedir (24). Durumun hastaya izah edilmesi ve sabırlı ve kararlı olunmasının gerekliliği vurgulanmalıdır. Yine serotonin geri-alım inhibitörü ilaçlara bağlı olarak başlangıçta görülen bir yan etki olan bulantıya karşı zamanla tolerans geliştiği ve ortadan kalktığı hastaya anlatılmalıdır (24). Eğer sabırsız bir hasta tipi söz konusu ise, hastalığın geç komplikasyonlarından bahsetmekten ziyade adheransın hızlı avantajları vurgulanırsa adherans oranları arttırılabilir (10). Örneğin, diyabetli bir hastada diyabetin potansiyel retinopati komplikasyonundan bahsetmek yerine glisemik flüktüasyona bağlı görme keskinliğindeki değişimin ve buna bağlı olarak sıklıkla reçeteli lens alınması maliyetinin öne çıkarılması daha iyi bir adheransa yol açabilir (10). Etkili hekim-hasta ilişkisinin bir diğer bileşkesi hastanın tedavi başarılarının övüldüğü ve her türlü soruya rahatça cevap alabildiği utangaçlıktan bağımsız bir ortamın yaratılmasıdır (10). Her ne kadar hastadan kullandığı ilaçları listelemesi sağlanabilse de, bu yöntem ilacın gerçekten alınıp alınmadığını anlamada pek işe yaramamaktadır (10). Bunun yerine hekim hastasına önyargı içermeyen uygun sorular sorarak ilaç adheransını sorgulayabilir (Tablo 4) (10). Bazı hastalar ekonomik vb. nedenlerle ilaçlarını paylaşma eğiliminde olabilirler; bu durumda hekim dozu atlandığında daha az sakıncalı olan bir ilaç yazabilir veya ayda bir alınan, depo şeklinde olan ya da transdermal uygulanan bir ilacı tercih edebilir (10). Geri-öğret yaklaşımı (teach-back approach) olarak tanımlanan ve hastanın anlatılanı hekime tekrar anlatmasını içeren yöntemle veya hastadan ilaç kullanma talimatını okuyup ne anladığını aktarması istenerek hastanın ilaç tedavisini kavrayıp kavramadığı anlaşılabilir (10).

Hasta katılımını ve karar verme sürecinde hastayla paylaşımı teşvik eden, dünyada yeni geliştirilen dijital aplikasyonlu elektronik sağlık (eSağlık) uygulamaları, tedavi rejimine adheransı geliştirmek için yeni bir yaklaşım olabilir (25).

Hastaya yansıtılan mali yükün yeterince hesaplanmaması noktasında yazılacak ilaçların olabildiğince düşük maliyette seçilmesi gerektiği aşikardır; ancak ülkemiz koşullarında devletin geri ödeme mekanizmaları en azından sigortalı hastalarda

Tablo 3. Adheransı etkileyen hekim ile ilgili faktörler.

Hekim-hasta iletişim hataları
Hasta merkezli yaklaşımda eksiklik
İlacın yararlı ve zararlı etkilerinin yeterince anlatılamaması
Hastalığın potansiyel komplikasyonlarının yeterince anlatılamaması
Hastaya yansıtılan mali yükün yeterince hesaplanamaması
Birden fazla hekimin tedaviye müdahil olması
Hekimler arası iletişim yetersizliği
Sağlık meslek mensuplarının güven vermemesi
Uzman olmayan sağlık mensuplarının reçete yazması
Hekimin hasta takiplerinin tatminkâr olmaması
İlaçla tedavi hataları

Tablo 4. Adheransı anlamak için bir hekimin sorabileceği örnek sorular.

Tüm ilaçlarınızı düzenli olarak almanızın ne kadar zor olduğunu biliyorum. İlaçlarınızı almayı ne sıklıkta unutuyorsunuz?
Size yazılan ilaçlardan hangilerini alıyorsunuz?
Listelediğiniz ilaçlardan hangilerini alıyorsunuz?
Herhangi bir sebeple ilaçlarınızı bırakmak zorunda kaldınız mı?
A ilacını ne sıklıkla almıyorsunuz?
A ilacını en son ne zaman aldınız?
İlaçlarınızla alakalı herhangi bir yan etkinin farkına vardınız mı?
10'uncu referanstan çevrilmiştir.

**10'uncu referanstan çevrilmiştir.**

büyük oranda bu yükü karşılamaktadır. Ancak Hastaların ödediği katkı payları özellikle polifarmasi durumlarında gelir düzeyi düşük hastaları etkileyebileceğinden, hekimlerin maliyetçe etkili tedavi protokolleri seçmeleri hastaların adheransı açısından çok önemlidir.

Diğer bir sorun hekimler arası iletişim yetersizliğidir ve en tipik örnek birinci basamak hekimleri ile hastane çalışanları arasındaki doğrudan iletişim eksikliği gösterilebilir ki bu iletişim oranının hastaneye yatış gerektiren durumlarda % 20'nin altında kalabildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (26). Bu faktör, tedavi hatalarına ve önlenemez mükerrer hastane başvurularına neden olabilir (10).

İlaçla tedavi hatalarına gelince, hekimin reçetesini yazarken bir seferde olabildiğince fazla kutu ilaç yazması eczane ziyaretlerinin frekansını düşürerek adheransı artırabilir (10). Ayrıca, bir gün boyunca kullanılacak ilaç sayısının fazla olması hastaya bir yük oluşturacağından interval sıklığı az olan ilaçlardan seçim yapmak yerinde olacaktır (10). Polifarmasiyi önlemenin en etkili yollarından biri, içinde birden fazla etken molekülün bulunduğu sabit doz oranlı ilaçları tercih etmektir (10). Bir diğer yaklaşım ise özellikle birden fazla hastalığı olan hastalarda ikili veya üçlü yararı olan

ilaçları seçmektir. Kompleks ilaç rejimleri de hastaların adheransını düşürdüğünden mümkün olduğunca aynı anda verilebilen ilaçlardan seçim yapmak ve basit doz şemaları uygulamak gerekir (10, 11, 27). Hekim hastasına yeni bir ilaç verecekse şu bilgileri aktarmalıdır: i) ilacın adı, ii) amacı, iii) bu ilacın seçilmesinin mantığı, iv) interval sıklığı, v) ne zaman alınacağı, vi) ne kadar süre kullanılacağı, vii) olası advers ilaç reaksiyonları ve bunların kendiliğinden geçip geçmeyeceği ve geçmezse tedavi protokolü değişiklikleri (10). Özellikle sonuncusu hastaların ilaçları bırakmasındaki en önemli faktörlerden biridir ve hekimin olabildiğince yan etki profili iyi ilaçları seçmeye çalışması, bunu hastayla paylaşması ve her ziyarette sorgulama yapması yerinde olur (10). Parenteral uygulama da hastada ağrı ve psikolojik stres yarattığı için kaçınılması gereken bir uygulama şekli olup belirli durumlarda tercih edilmelidir (Tablo 5) (28). Hastanın

Tablo 5. Adheransı etkileyen ilaçla tedavi ile ilgili faktörler

İlaç ve kullanımı
Formülasyon-Gereksiz parenteral uygulama
Depolama sorunları
Tablet kırılması gerekliliği
Kutuların açılma zorluğu
Tedavi rejimleri
Polifarmasi
Tedavi rejim değişiklikleri
Kompleks ilaç rejimleri-intervali sık olan protokoller
Diğer
Maliyet ve sigorta kapsamında dışındaki ilaçlar
Advers ilaç reaksiyonları
İlaç-ilaç etkileşimleri
Kullanma talimatlarının yeterince aktarılmaması
Kısa süreli tedaviler
Doz atlandığında hemen ortaya çıkan olumsuz sonuçların bulunmaması

**12'inci referanstan uyarlanmıştır.**

durumu elverişli olduğu an ağızdan vb. uygulama şekline geçmek doğru bir yaklaşım olacaktır.

**4.3. Sağlık sistemi ile ilgili faktörler**

Parçalı sağlıksistemi sağlık bakım koordinasyonunu ve hastanın bakıma ulaşmasını sınırlayarak adheransı olumsuz etkilemektedir (29). Basamaklı sağlık sisteminde değişik basamaklarda çalışan hekimlerin belirli bir hasta için yazdıkları ilaçların hatasız bir listesini oluşturan "ilaç tedavisi uyumlaştırması (medication reconciliation)" sistemi ilaç duplikasyonunu ve hatalarını en aza indirebilir; bu sayede bir pratisyen hekim uzman hekimden gelen hastasının aldığı ilaçlardan haberdar olduğundan daha rasyonel bir tedavi uygulama şansı elde edebilir (10).

Yüksek ilaç maliyetleri ve katkı payları bir diğer sorun olup ücretsiz ilaç verilmesi ya da ilaç maliyetlerinin desteklenmesi ile adherans artırılabilir (11). Nitekim ilaçların sigorta kapsamının artırılmasının hastaların adheransına olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (11).

Öte yandan, ilaç katkı paylarının arttırılması adheransı olumsuz yönde etkilemesine rağmen, bu payların azaltılması mutlaka yaralı bir etkiye yol açmayabilir (11).

Kısıtlı poliklinik süreleri nedeniyle hekimlerin hastaları ile yeterince ilgilenememeleri, onların ilaç alma davranışlarını sorgulayamamaları ve hastalığın ve tedavisinin önemini yeterince aktaramamaları da önemli bir sorun teşkil etmektedir (10). Sağlık sisteminde uygun değişiklikler yapılarak poliklinik süreleri uzatılmalı ve hastaların adheranslarının yeterince sorgulanmasına imkan sağlanmalıdır (10, 11). Zaman kısıtlılığı takım oyunu ile aşılabılır. Örneğin hekim olmayan personel eğitilerek geleneksel olarak hekimin yaptığı bir takım işleri üstlenmesi sağlanarak hekime daha fazla zaman sağlanabilir (10). Hastalara telefonla randevularının hatırlatıldığı durumlarda sekreterlik onlara beraberlerinde kullandığı ilaçları getirmelerini söyleyerek hekimin adheransı sorgulaması kolaylaştırabilir (10). Benzer olarak başta eczacılar olmak üzere hekim dışı personel zayıf adheransı bizzat sorgulayabilir ve hatta eczacılar hastaları eğitebilir (10). Bazı ülkelerde eczanelerde kurulan "İlaç Tedavisi Yönetimi Servisleri" aracılığı ile hastalara tedavilerini daha iyi anlamaları için danışmanlık hizmetleri sunulmakta ve eğitimler verilmekte, adheransları arttırılmaya çalışılmakta ve advers ilaç reaksiyonları sorgulanmaktadır (10). Elektronik reçete ve medikal kayıt sistemleri, reçetesini almayan dolayısıyla zayıf adheranslı hastaların saptanmasına ve gerek eczacı gerekse de hekim tarafından müdahale edilmesine yardım edebilir (10). Bazı eczaneler ilaçlarını almayan hastaları uyaran ve hekime de haber veren bir sistem kullanmaktadır (10). Perkütan koroner müdahale gibi akut bir olay sonrasında uzun süreli ilaç kullanılması gerektiğinde ilaca hasta taburcu olmadan önce hastanede başlanması adheransı arttırma potansiyeli taşımaktadır (10). Çünkü birçok hasta hastanedeyken aldıkları ilaçların sağlıkları için kritik bir öneme sahip olduğunu düşünmektedir (10).

Sağlık bilgi teknolojilerine hekimlerin rahat

**Tablo 6. Parenteral uygulama nedenleri.**

Gastrointestinal kanaldan yeterince emilememe
Gastrointestinal kanalda yıkılma
Yüksek presistemik eliminasyona maruz kalma
İlacın çabuk tesir etmesi gereken durumlar
Hastanın bilincinin kapalı olması
Bulantı, kusma ve ishal durumları

**Tablo 7. Adheransı etkileyen sağlık sistemi ile ilgili faktörler.**

Parçalı sağlık sistemi
Yüksek ilaç maliyetleri ve katkı payları
Sağlık bakım hizmetine erişimdeki engeller
Kısıtlı poliklinik muayene/servis ziyaret süreleri
Sağlık bilgi teknolojilerinin olmayışı
Yetersiz hasta eğitimi
Yetersiz hasta takibi
Kısa reçete süreleri

bir şekilde erişememeleri güncel bilgilere erişimde sıkıntılara yol açmakta, bu da hasta bakımında sorunlara yol açabilmektedir (10).

## 5. Sonuç

İlaçlara adherans açık bir şekilde AİK'nin en önemli bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Adheransı etkileyen hasta, hekim ve sağlık sistemi kaynaklı birçok faktör bulunmaktadır. Hekim, tedavisini planlarken AİK'nin diğer prensipleri ile birlikte bu faktörleri de hesaba katmalı ve gerek hastadan gerekse kendisinden kaynaklanabilecek sorunları hızla tespit edip bunlara çözümler üretebilmelidir. Tedavi ile sonuç arasında yer alan adherans konusunda taraflar ellerinden gelen çabayı göstermelidir. Böylece hasta, tedavi olma ve sağlığını koruma hakkını elde ederken, toplum da sağlık giderlerini azaltarak daha yüksek bir refah düzeyine erişebilir.

## KAYNAKLAR

1. Farmakolojiye giriş. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp SO (ed). Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2012, 13. Baskı.
2. Introduction to Clinical Pharmacology. Arthur J. Atkinson, Jr. in Principles of Clinical Pharmacology. Atkinson AJ, Huang S-M, Lertora JJJ, Markey SP. Third edition, 2012: 1-9 Academic Press, Elsevier, UK.
3. The Rational Use of Drugs. Report of the Conference of Experts. Nairobi, 25-29 November 1985.
4. Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines. September 2002 Geneva.
5. Reçete Yazma Kuralları ve Akılcı İlaç Kullanımı. Akıcı A, Oktay Ş, Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp SO. 13. Baskı (2012) Pelikan Yayıncılık (Ankara).
6. Banning M. Older people and adherence with medication: a review of the literature. Int J Nurs Stud. 2008 Oct;45(10):1550-61.
7. Sabate E, ed. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization: 2003.
8. Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. Ann Intern Med. 2000; 132: 926-30.
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005; 353: 487-97.
10. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? Mayo Clin Proc. 2011; 86: 304-14.
11. Tajouri TH, Driver SL, Holmes DR. 'Take as directed'--strategies to improve adherence to cardiac medication. Nat Rev Cardiol. 2014; 11: 304-7.
12. Yap AF, Thirumorthy T, Kwan YH. Medication adherence in the elderly. Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics 2016; 7: 64-67.
13. Banning M. A review of interventions used to improve adherence to medication in older people. Int J Nurs Stud. 2009; 46: 1505-15.



14. Singh HK, Kennedy GA, Stupans I. A systematic review of pharmacy health coaching and an evaluation of patient outcomes. *Res Social Adm Pharm.* 2018 Apr 21. pii: S1551-7411(18)30318-8. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.04.012
15. Suzuki T, Shiga T, Omori H, Tatsumi F, Nishimura K, Hagiwara N. Self-Reported Non-adherence to Medication in Japanese Patients with Cardiovascular Diseases. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018; 18: 311-316
16. Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke.* 2010; 41: 397-401.
17. Costa FV. Compliance with antihypertensive treatment. *Clin Exp Hypertens.* 1996; 18: 463-72.
18. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 76-87.
19. Elliott WJ. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10(1 Suppl 1): 20-6.
20. Rodriguez F, Cannon CP, Steg PG, Kumbhani DJ, Goto S, Smith SC, et al; REACH Registry Investigators. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherosclerotic disease: findings from the REACH Registry. *Clin Cardiol.* 2013; 36: 721-7.
21. Badanta-Romero B, de Diego-Cordero R, Rivilla-García E. Influence of Religious and Spiritual Elements on Adherence to Pharmacological Treatment. *J Relig Health.* 2018; 57: 1905-1917.
22. Rodriguez F, Cannon CP, Steg PG, Kumbhani DJ, Goto S, Smith SC, et al; REACH Registry Investigators. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherosclerotic disease: findings from the REACH Registry. *Clin Cardiol.* 2013; 36: 721-7.
23. Park NH, Song MS, Shin SY, Jeong JH, Lee HY. The effects of medication adherence and health literacy on health-related quality of life in older people with hypertension. *Int J Older People Nurs.* 2018 Sep;13(3):e12196. doi: 10.1111/opn.12196
24. Baldessarini RJ. Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders. in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Eleventh edition, 2006: 461-501 Academic Press, Elsevier, UK.
25. Thomson K, Brouwers C, Damman OC, de Bruijne MC, Timmermans DR, Melles M. How Health Care Professionals Evaluate a Digital Intervention to Improve Medication Adherence: Qualitative Exploratory Study. *JMIR Hum Factors.* 2018; 5(1): e7.
26. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA.* 2007; 297: 831-41.
27. Wimmer BC, Cross AJ, Jekanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65: 747-753.
28. İlaç uygulama Yolları ve Uygulama Yolundan Absorbsiyon. Oktay Ş, Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp SO (ed). Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2012, 13. Baskı.
29. Gordon K, Smith F, Dhillon S. Effective chronic disease management: patients' perspectives on medication-related problems. *Patient Educ Couns.* 2007; 65: 407-15.



e-ISSN: 2547 - 9598  
ISSN: 1303 - 6610

# KSU MEDICAL JOURNAL

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

Yıl / Year: 2018 Cilt / Volume: 13 Sayı / Number: 3