



Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2021;14 (2)

Editörden	i
Araştırma Makalesi	
1 Alchemilla mollis (Buser) Rothm bitkisi köklerinden elde edilen ekstrelerin antioksidan ve sitotoksik etkileri	176-185
2 Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi öncesi sistemik immün inflamasyon indeksi'nin sağ kalıma etkisi	186-198
3 Üçüncü basamak bir hastanede rotavirüs, enterik adenovirüs ve enterik parazit enfeksiyonlarının prevalansı ve demografik özellikleri: Altı yıllık retrospektif kesitsel çalışma	199-207
4 Temporomandibular eklem bozukluğu olan hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri: Kesitsel bir çalışma	208-220
5 Toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile yoğun bakıma yatırılan erişkin hastalarda antibiyotik kullanımı ve mortalite oranları	221-231
6 Hastaların dental implantlara bakış açısının değerlendirilmesi	232-241
7 Depresyon ve anksiyete bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarında görülen ruhsal bozukluklar	242-252
8 Defne yaprağı ve limon kabuğu özütlerinin çiğ balıklardaki toplam bakteri ve E. coli sayısına etkileri	253-261
9 İnsan sitomegalovirüs/ epstein-barr virüs koenfeksiyonunun kronik hepatit b hastalarının karaciğer fonksiyonları üzerine olası etkileri	262-273
10 Alt ekstremitte iskemisi olan hastalarda iskemi modifiye albümin düzeylerinin araştırılması	274-281
11 Femoroasetabular sıkışma sendromlu hastalarda pelvik bölgenin radyolojik anormallikleri ve klinik sonuçlar	282-290
12 Ağır Covid-19'da bakteriyel pnömoni riski artıyor mu?	291-297
13 Romatizmal mitral darlık hastalarında mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu ile prognostik nutrisyonel indeks ilişkisi	298-306
14 Covid-19 hastalarında Eozinofil / Lenfosit ve D-Dimer/ Fibrinojen oranlarının hastalık seyri ile ilişkisi	307-319
15 Ebelik ve hemşirelik öğrencilerinin çevrim içi anatomi eğitimi hakkındaki öngörü ve deneyimleri	320-333
Derleme	
16 Adölesanlarda umut, sağlık ve hemşirelik	334-341
17 Besinlerle alınan endokrin bozucuların pubertal gelişim üzerine etkisi	342-353
Olgu Sunumu	
18 Mavi sklera varlığıyla birlikte farklı fenotipik özelliklere sahip osteogenez imperfekta tip 5 olgusu	354-359
19 CD45 pozitif ve CD45 negatif neoplastik plazma hücreleri saptanan multiple miyelom olgusu	360-365

Dergi Kurulları

Başeditör



Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI AD
ID 0000-0002-3923-570X

İletişim



Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI AD
ID 0000-0002-3923-570X

Editör Yardımcısı



Prof. Dr. Uğur DAL ✓
MERSİN UNIVERSITY
ID 0000-0001-5951-9147



Prof. Dr. İsmail ÜN ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ
FARMAKOLOJİ AD.
ID 0000-0001-6442-4185

Bölüm Editörleri



Prof. Dr. Naile BİLGİLİ ✓
GAZİ ÜNİVERSİTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

Prof. Dr. Uğur DAL ✓
MERSİN UNIVERSITY

ID 0000-0001-5951-9147



Prof. Dr. İsmail ÜN ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ FARMAKOLOJİ AD.

ID 0000-0001-6442-4185



Prof. Dr. Mehmet Sami SERİN ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ

ID 0000-0002-5113-5509

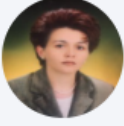


Prof. Dr. Lokman AYAZ ✓
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ BİYOKİMYA AD, EDİRNE

ID 0000-0002-2876-055X



Prof. Dr. Reyhan İRKİN ✓
İZMİR DEMOKRASİ ÜNİVERSİTESİ



Prof. Selver ÖZŞENER ÖZEKİNCİ ✓
DİCLE ÜNİVERSİTESİ



Doç. Dr. Sabahattin TEKİNGÜNDÜZ ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ

ID 0000-0002-2528-9029

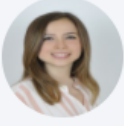


Doç. Dr. Gülhan TEMEL ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



Doç. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D.

ID 0000-0002-0823-3680



Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Seda ATAOL ✓
ANKARA MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ, DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ, PROTETİK DIŞ TEDAVİSİ AD

ID 0000-0003-3990-179X



Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ÜLGER ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, ECZACILIK FAKÜLTESİ, TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ BÖLÜMÜ, FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ID 0000-0001-6649-4195



Doç. Dr. Buğra ÖZKAN ✓
MERSİN UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE



Prof. Dr. Beyhan ÖZYURT ✓
MANİSA CELAL BAYAR TIP FAKÜLTESİ

ID 0000-0001-5377-4593

Yayın Editörü



Dr. Öğr. Üyesi Sümbüle KÖKSOY VAYISOĞLU ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ

0000-0002-3302-037X

Sayfa Düzeni



Dr. Öğretim Görevlisi Ebru YILDIZ ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ

0000-0002-9327-0653



Dr. Öğretim Görevlisi Aslı EKER ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ İÇEL SAĞLIK YÜKSEKOKULU

0000-0003-0259-7085



Dr. Arş. Gör. Sevil GÜNER ✓
MERSİN ÜNİVERSİTESİ SYO EBELİK BÖLÜMÜ

0000-0003-0711-8960

İngilizce Dil Editörü



Dr. Öğr. Üyesi Özlem ELVAN ✓
MERSİN UNIVERSITY

0000-0002-5796-4279

Editörden

Orman ve Can Dostlarımız Yanıyor

Değerli Bilim İnsanları,

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisinin 2021 Ağustos sayısından merhaba.

Geçen 10 gündür Akdeniz ve Ege bölgesinde yüzden fazla ayrı noktada orman yangınları oldu. Türkiye'nin karşılaştığı en büyük orman yangınlarından birini yaşadık ve bazı alanlarda hala devam ediyor. Ciğerlerimiz yanıyor. Ciğerlerimizle beraber sayısı ve türü belirsiz vahşi yaşam içinde can dostlarımız da yanıyor.

Şimdi bu yangınlar neden oldu, yanan yerler turizme ve yerleşime açılmazsa kaç yılda eski halini alır diye düşünmenin, üzülmenin, sinirlenmenin ve öfkelenmenin bir yararı yok; orman, içindeki can dostlarımızla beraber yandı. Ağaçları ve can dostlarımızı koruyamadık.

Sağlık hizmetlerinin temel amacı sağlıklı olmayı korumak, onu sürdürmek ve hem birey hem de toplumda sağlıklı olma durumunu geliştirmektir. Bu amaç hem insani hem etki ve hem de ekonomik olarak daha iyidir ve daha kolaydır. Yanan ormanları yangından korumak için alınması gereken önlemler, hiç şüphesiz şimdi onu söndürmek ve ormanları yeniden oluşturmak için harcanacak paradan ve emekten daha azdır. Bu amacı gerçekleştirmek için çalışmamız gerekir.

Değeli Bilim insanları, orman; çevremizdeki canlı birlikteliğinin bir parçası ve pek çok canlının yaşam alanıdır. Onun dışında hem karada hem de denizde tek hücreli canlılardan hayvanlara kadar canlılık alemi içinde milyarlarca canlı türü vardır. Bu canlıların her biri cansız olarak tanımlanan su, taş, toprak ve diğer minerallerle sıkı bir ilişki içindedir. Su döngüsü ve azot döngüsü, periyodik mevsimsel değişimler, ayın deniz ve okyanuslar üzerindeki "gel-git" etkisi

velhasıl burada sayamayacağımız pek çok ilişki ve dönüşüm canlılığın var olması ve devamı için gereklidir. Peki, İnsan bunun neresindedir? Vereceğimiz cevap en başta insanın yaşamını devam ettirebilmesi ve insanlığın yerkürede var olabilmesi için kritik öneme sahiptir. Sadece önümüzdeki birkaç on yıl ya da yüzyıl için değil, binlerce onbinlerce yıl sonrası için de.

Bu soruya, kulağa hoş gelse de, "*insan canlılık aleminin merkezinde, her şey insan için*" cevabı yaşadığımız dünyaya zarar veriyor. Bu zarar o kadar büyük ki, en başta insanın, insanlığın sonunu getirecek bir sonuca gebe! Çünkü bu cevap dünyada var olan her şeyi insanın kontrolsüzce kullanılmasına izin veriyor. En makul cevabın, "*İnsan canlılık aleminin bir parçasıdır*" olduğunu düşünüyorum. İnsanın ne kadar yaşamaya hakkı var ise, dışarıdaki bir böceğin ya da bitkinin de o kadar yaşamaya hakkı var. İnsan ne kadar değerli ise o böcek ve bitki de o kadar değerlidir. Sorunun cevabını bu şekilde verebilirsek; ısınmak için dışarıdaki ağacı ya da yemek için hayvanı keserken iki kere düşünür ve ihtiyacımızdan fazlasını tüketmeyiz...

Dünyanın kaynakları sınırlı, insan olarak yaşamamız ve gelecek kuşakların yaşamını devam ettirebilmesi bu kaynakların yenilenebilmesine bağlı.

Yaşamak güzeldir çevremizdeki insanlarla, taşıyla, toprağıyla, ağacıyla, böceğıyle...

Bilimsel ve Dostça kalın...

Prof.Dr. C. Tayyar Şaşmaz

Editör

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):176-185

doi: 10.26559/mersinsbd.796643

***Alchemilla mollis* (Buser) Rothm bitkisi köklerinden elde edilen ekstrelerin antioksidan ve sitotoksik etkileri**

 Selen İlgün¹,  Gökçe Şeker Karatoprak²

¹ Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik AD

² Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi AD

Öz

Amaç: *Alchemilla* L. cinsine ait türlerin genellikle toprak üstü kısımlarının halk arasında diüretik, astrenjan, antispazmodik, yara iyileştirici, aşırı menstürasyonda kür olarak ve konvulsif hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olduğu bilinmektedir. Sahip oldukları zengin polifenol içeriği sebebiyle de antioksidan, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmada ise cinse ait türlerden *A. mollis* bitkisinin köklerinden hazırlanan ekstrelerin antioksidan ve sitotoksik etkilerinin belirlenmesi için çeşitli aktivite testleri yapılarak, etkinliğinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışmada *A. mollis* türünün köklerinden hazırlanan metanol ekstresi ve bu ekstrenin partiyonu ile elde edilen farklı polariteye sahip alt ekstrelerin toplam fenol ve flavonoid miktar tayini ve antioksidan kapasitelerini belirlemek için DPPH ve ABTS radikalini süpürücü etkileri tespit edilmiştir. Ayrıca ekstrelerin L929 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Yüksek fenolik içeriğine bağlı olarak, bitkinin kök ekstrelerinde yüksek antioksidan kapasite tespit edilmiştir. Bitkinin köklerinden elde edilen ekstrelerin L929 sağlıklı fare fibroblast hücrelerinde ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattında elde edilen sonuçlara göre; ekstreler belli bir konsantrasyon aralığında sağlıklı hücrelere toksik etki göstermezken meme kanseri hücreleri üzerinde belirli dozlarda toksik etkili bulunmuştur. **Sonuç:** Sonuç olarak *A. mollis* bitkisi zengin fenolik bileşik içeriği ile kanserli hücrelerin poliferasyonunu inhibe ederek kanser tedavisinde umut verici terapötik ajanların keşfedilmesinde önemli bir kaynak olabileceği tarafımızca yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir

Anahtar Kelimeler: *Alchemilla*, Rosaceae, sitotoksikite, antioksidan kapasite

Yazının geliş tarihi:19.09.2020

Yazının kabul tarihi:15.02.2021

Sorumlu yazar: Selen İlgün, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik ABD Melikgazi/Kayseri 38280,

Tel: 0352 2076666/28350, e-posta: erturkselen@gmail.com

Cytotoxic and antioxidant effects of root extracts of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm

Abstract

Aim: It is known that the herba of the species belonging to the genus of *Alchemilla* L. is used as a diuretic, astringent, antispasmodic, curative, cure in invalid menstruation and for convulsive purposes. It has been determined that they have antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory effects due to their rich polyphenol content. This study, it was aimed to determine the effectiveness of the extracts prepared from the roots of the *A. mollis*, one of the species belonging to the genus, by performing various activity tests to determine the antioxidant and cytotoxic effects. **Method:** In this study, determination of total phenol and flavonoid amount of methanol extract prepared from roots of *A. mollis* species and sub-extracts with different polarity obtained by fractionation of this extract and, determination of radical scavenging effects of DPPH and ABTS to obtain their antioxidant capacity was evaluated. Cytotoxic effects of these extracts in L929 and MDA-MB-231 cell lines were also evaluated. **Result:** High phenolic content and accordingly high antioxidant capacity were determined in the root extracts of the plant. According to the results obtained from the extracts obtained from plant roots in L929 healthy mouse fibroblast cells and MDA-MB-231 breast cancer cell line; The extracts were found to be non-toxic to healthy cells within a certain concentration range, but toxic to breast cancer cells at certain doses. **Conclusion:** As a result, it has been determined with our studies that the *A. mollis* plant can be an important source in the discovery of promising therapeutic agents in cancer treatment by inhibiting the proliferation of cancerous cells with its rich phenolic compound content.

Keywords: *Alchemilla*, Rosaceae, cytotoxicity, antioxidant capacity

Giriş

Serbest radikaller, vücuttaki birtakım biyokimyasal reaksiyonlar ve eksternal faktörler sonucu açığa çıkan ve hücrel biyopolimerlere (lipit, protein ve DNA) zarar vererek hasara uğramasına neden olan atom veya moleküllerdir. Bu atom veya moleküllerin aşırı üretimi ile, DNA hasarı, hücrel proteinlerin karbonilasyonu veya lipit peroksidasyonu gibi reaksiyonlar oluşarak, başta kanser olmak üzere birçok kronik ve dejeneratif hastalık ortaya çıkmaktadır. Antioksidanlar ise, serbest radikal süpürücü etkileriyle oksidasyonu azaltan ya da yavaşlatan moleküller olarak, serbest radikallerin sebep olabileceği hastalıklara karşı vücudu korumaktadırlar.^{1,2}

Amerikan Kanser Birliği'ne göre, kanser; hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmasıyla meydana gelen, klinik bulgu ve görünümleri, tedavisi farklı olan hastalıklardır.³ Son zamanlarda görülme sıklığının oldukça artması, vakaların ölümler

sonuçlanması, tedavi ve tanıda karşılaşılan güçlükler sebebiyle de en önemli sağlık sorunları arasında değerlendirilmektedir. Bu sebeple yapılan çalışmalar yoğunlukla kanser tedavisinde kullanılabilecek nitelikte olan ilaç etken maddeleri üzerinde yoğunlaşmıştır.^{4,5}

Tıbbi bitkiler; tedavi amaçlı kullanımı ön planda olan ilaç formülasyonlarına etken madde sağlamak için sınırsız imkanlar sunan, önemli ana kaynaklar olarak kabul edilmektedir ve klinik modern ilaç etken maddelerin yaklaşık %50'si bitkisel kökenlidir.⁴ Özellikle son yıllarda kanser hastalıklarında tedavi amaçlı kullanılan bitkiler, sahip oldukları sekonder metabolitler sebebiyle oldukça detaylı bir şekilde çalışılmaya başlanmıştır.

Alchemilla L. cinsi, otsu ve odunsu bitkilerin bulunduğu dikotiledonların büyük ve önemli bir familyası olan Rosaceae familyasına dahildir.⁶ Başlıca holoartrik bölgede yayılış göstermektedir ve Dünya'da 1000'den fazla tür ile temsil edilmektedir.

Türkiye Florası'nda 50 tür ile kayıtlı olan cinsin tür sayısı son yıllarda sürdürülen geniş kapsamlı çalışmalar ile 78'e ulaşmıştır. Bunların birçoğu özellikle Türkiye'nin Kuzeydoğu Anadolu bölgesinde yayılış göstermektedir.⁷

Alchemilla türleri ülkemizde ve Dünya'da halk arasında tıbbi amaçla kullanımı olan ve Anadolu'da da yetişen bitki türlerindedir. Özellikle "Yıldız nişanı" veya "Fındık otu" olarak bilinen *A. pseudocartalinica* Juz. yaprakları ile "Aslan ayağı" olarak bilinen *A. arvensis* (L.) Scop. kök ve yaprakları kabız etkili, kuvvet verici ve idrar artırıcı olarak kullanılmaktadır.⁸ Yine Avrupa'nın birçok bölgesinde sıklıkla yetişen *A. vulgaris* L. bitkisi toprak üstü kısımlarının halk arasında; diüretik, astrenjan, antispazmodik, yara iyiedici, konvulsif hastalıklarda ve aşırı menstürasyonda kullanımı olduğu kaydedilmiştir.⁹

Alchemilla L. türleri üzerine yapılan aktivite çalışmaları özellikle Avrupa'da yaygın olarak yetişen ve "Lady's Mantle" adıyla bilinen *A. vulgaris* üzerine yoğunlaşmıştır. Bitki Avrupa Farmakopesi'nde kayıtlı olup, sahip olduğu farmakolojik özelliklerinin başlıca içerdiği polifenollerden kaynaklandığı belirtilmiştir. Bitki, tanenler (elajik ve gallik tanen) ve flavonoidler (kersetin, luteolin ve proantosiyanidinler) bakımından zengindir.¹⁰ Özellikle astrenjan ve antiinflamatuvar özellikleri iyi bilinen *A. xanthochlora* Rothm. türünün polifenol içeriği ayrıntılı bir şekilde araştırılmış ve bitkinin yüksek oranda kondense tanenleri içerdiği saptanmıştır.¹¹

Bu çalışma kapsamında *A. mollis* bitkisinin türünün köklerinden hazırlanan metanol ekstresi ve bu ekstrenin partiyonu ile elde edilen farklı polariteye sahip alt ekstraların toplam fenol ve flavonoid içerikleri, antioksidan aktiviteleri ve farklı hücre hatları kullanılarak sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma materyali olarak kullanılan *A. mollis* (Buser) Rothm. Kayseri: Kiranardı Bölgesi'nden çiçeklenme döneminde

toplanmıştır. Prof. Dr Cem Vural tarafından teşhis edilen bitkinin örnekleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariyumu'nda saklanmaktadır (AEF 26256).

Toplanan bitkilerin kök kısımları, topraküstü kısımlarından ayrıldıktan sonra uygun şartlarda kurutulmuştur. Kurutulan örnekler, kabaca toz edildikten sonra, metanol ile üç gün süreyle oda sıcaklığında, çalkalayıcı su banyosu kullanılarak ekstre edilmiştir. Ekstreler süzülüp, elde edilen süzüntüler birleştirilerek, vakum altında rotavaporda (<40°C) yoğunlaştırılıp, liyofilize edilmiştir. Elde edilen metanol ekstresinden deneylerde kullanılmak üzere bir miktar ayrıldıktan sonra, sırasıyla kloroform, etilasetat ve bütanol ile muamele edilerek sıvı-sıvı ekstraksiyona tabi tutulmuş; alt ekstralara ayrılmıştır. Elde edilen tüm alt ekstralar vakum altında rotavaporda (<40°C) yoğunlaştırılıp, liyofilize edilmiştir. Liyofilize edilen tüm örnekler deney sırasında kullanılmak üzere -20°C'de saklanmıştır.

Toplam Fenol ve Toplam Flavonoid Miktar Tayini

Ekstrelerin toplam fenol miktarı, Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılarak gallik asite eşdeğer olarak hesaplanmıştır.¹²

Ekstrelerin içerdikleri toplam flavonoid miktarları ise alüminyum klorit kalorimetri deneyi ile kateşine eşdeğer olarak (CA) hesaplanmıştır.¹³

Bütün deneyler üç paralel olacak şekilde yapılmış, ortalama değerler alınmıştır.

1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH•) radikalini süpürücü etki tayini

Ekstrelerin DPPH• radikalini süpürücü etkileri tayin edilmiştir.¹⁴ Tris-HCl tamponu (50 nM, p.H 7.4) ve 1mL 0.1 mM metanolde hazırlanmış 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil çözeltisi (DPPH•) ile karıştırılmıştır. Kontrol olarak pozitif kontrol (BHA) kullanılmıştır. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildikten sonra absorbanslar 517 nm' de

okunmuştur. İnhibisyon yüzdesi hesaplanmış; IC50 değerleri nonlinear regregasyon eğrileri kullanılarak (Sigma Plot 2001 versiyon 7.0, SPSS Inc., Chicago IL) değerlendirilmiştir.

2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS••) radikalini süpürücü etki tayini

Ekstrelerin ABTS•• radikalini süpürücü etkilerine bakılmıştır.¹⁵ ABTS•• radikali (7 mM) ABTS' in sulu çözeltisi ile K₂S₂O₈ (2.45 mM, son konsantrasyon)'un karanlıkta 12-16 saat bekletilmesiyle meydana getirilmiş ve absorbanı oda sıcaklığında 734 nm' de 0.700 (±0.030) olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu şekilde hazırlanan radikal çözeltisi (990 µL) ile ekstre çözeltileri (10 µL) karıştırılıp ve 734 nm'de 1 dakikalık aralıklarla 15 dakika süresince reaksiyon kinetiği ölçülmüştür. Konsantrasyona karşı ölçülen inhibisyon yüzdeleri Troloks' a eşdeğer olarak (TEAC) hesaplanmıştır.

Hücre kültürü çalışmaları

Bu çalışmada sağlıklı fare fibroblast hücresi L929 (ATCC® CRL-6364™) ve meme kanseri hücresi MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26™) kullanılmıştır. Çalışmalar süresince bu hücreler +37°C' de CO₂ 'li inkübatörde delikli kapaklı hücre kültür kapları içinde tutulmuş, L929 için EMEM, MDA-MB-231 için DMEM besiyerleri kullanılmış ve bu besiyerleri iki gün ara ile değiştirilmiştir. Çoğalan hücrelerin bir kısmı -80°C' de muhafaza edilmiştir.

Sitotoksik etkinin Tetrazolyum Tuzu (MTT) Kolorimetrik Gelişme İnhibisyonu Testi ile belirlenmesi

Alchemilla kök ekstresinin hücre canlılığı üzerine etkisi sarı renkli 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid (MTT) tuzunun mitokondriyal enzimler tarafından mor formazon kristallerine indirgenmesi prensibine dayanan MTT testi ile araştırılmıştır.

7.5×10³ hücre/kuyu yoğunluğunda hücre alınıp steril 96 kuyucuklu mikro plaka

içine yerleştirilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan bitki ekstreleri hücreler üzerine uygulanarak 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından kuyucuklardan üst kısımdaki ekstreler uzaklaştırılmıştır ve her bir kuyucuğa 5mg/mL olacak şekilde, PBS ile hazırlanmış MTT çözeltisi, kuyucuklara (100 µL) eklenmiştir. 37°C, CO₂'li etüvde 2 saat inkübasyona devam edilmiştir. İnkübasyonun ardından yeniden hücrelerin üst kısımları uzaklaştırılmıştır ve 100 µL DMSO eklenerek 5-10 dk sonra 570 nm'de mikropilaya okuyucu ELISA (Biotek Synergy HT) ile spektroskopik ölçüm yapılmıştır. Kontrol grubu hücrelerine çözücü olarak kullanılan dimetilsülfoksit (DMSO) uygulanmıştır.

Bulgular

Toplam Fenol ve Toplam Flavonoit Miktar Tayini

Ekstrelerin toplam fenol ve toplam flavonoit miktarı spektrofotometrik yöntemlerle tayin edilmiştir. Toplam fenol miktarı gallik asite, toplam flavonoit miktarı ise kateşine eşdeğer olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir. Elde edilen verilere göre etil asetat (Alc EtOAc) alt ekstresinin diğer ekstreler göre, yüksek oranda fenolik bileşik içeriğine sahip olduğu gözlenmiştir. Aynı şekilde yine toplam flavonoit oranı en yüksek olan ekstre Alc EtOAc alt ekstresidir.

1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH•) Radikalini Süpürücü Etki Tayini

Ekstrelerin DPPH radikalini süpürücü etkileri fizyolojik pH'da konsantrasyona bağlı olarak ölçülüp değerlendirilmiştir. Ekstrelerin EC50 değerleri nonlinear regresyon eğrileri kullanılarak hesaplanmış ve elde edilen değerler Şekil 1'de verilmiştir. Metanol (Alc MeOH) ve Alc EtOAc ekstresinin EC50 değerleri yakın bulunmuş (sırasıyla 0.0103±0,00 mg/mL ve 0.0107±0.00 mg/mL) ve diğer ekstreler göre daha aktif oldukları belirlenmiştir ancak hiçbir ekstrenin pozitif kontrol olan butil hidroksianisol (BHA) kadar düşük EC50 değerine sahip olmadığı da belirlenmiştir.

Tablo 1. *A. mollis* kök ekstralarının toplam fenol ve flavonoit miktarı

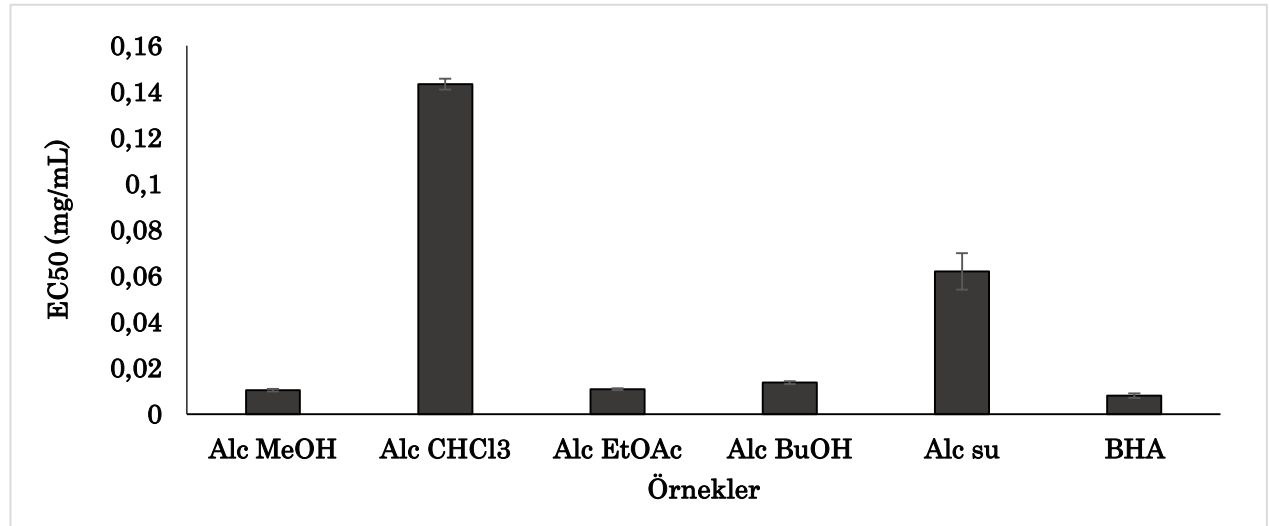
Ekstreler	Toplam Fenol	Toplam Flavonoit
	[mg _{GAE} /g _{ekstre}]	[mg _{CA} /g _{ekstre}]
Alc MeOH	433.48±3.74	95.15±4.96
Alc CHCl ₃	175.86±4.62	61.84±7.71
Alc EtOAc	873.41±11.25	228.94±5.20
Alc BuOH	490.55±6.34	121.26±4.25
Alc su	299.27±4.64	76.87±4.25

*(Alc MEOH: *A. mollis* kök metanol ekstresi, Alc CHCl₃: *A. mollis* kök diklorometan alt ekstresi, Alc EtOAc: *A. mollis* kök etilasetat alt ekstresi, Alc BuOH: *A. mollis* kök bütanol alt ekstresi, Alc su: *A. mollis* kök su alt ekstresi BHA: Bütilenmiş Hidroksianisol)

2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS⁺) radikalini süpürücü etki tayini

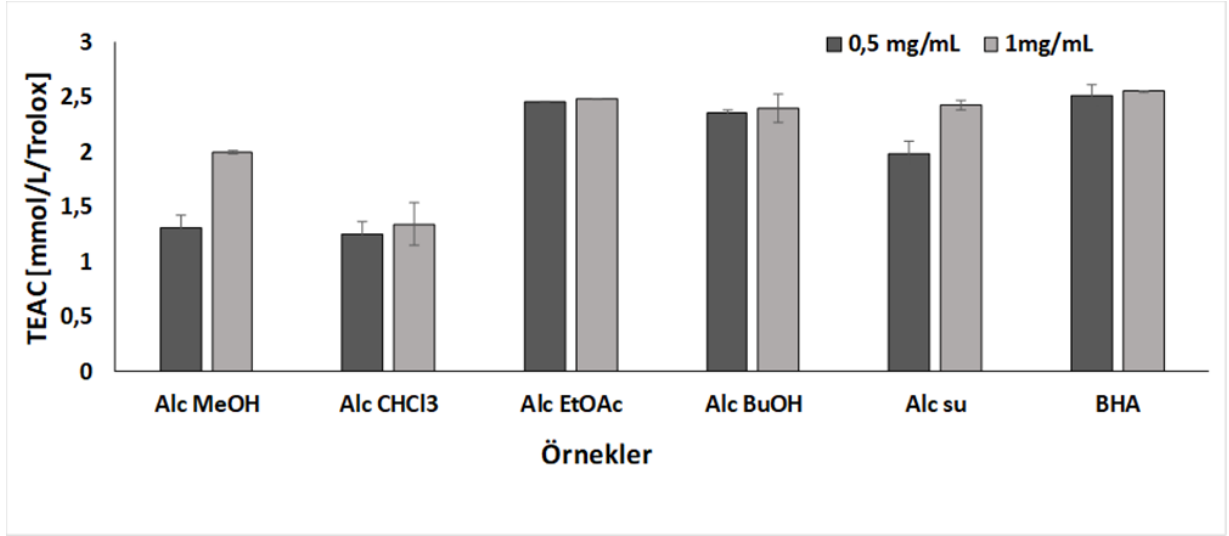
Ekstrelerin antioksidan aktivitesini belirlemek için kullanılan bir diğer yöntem ABTS radikalini süpürücü etki tayin deneyidir. Bu deney ile ekstraların aktiviteleri değerlendirilmiş ve 0.5 and 1 mg/mL konsantrasyonlarda, BHA pozitif kontrolü ile, etkinlikleri kıyaslanmıştır (Şekil

2). Yüksek aktivite gösteren ekstralardan Alc EtOAc ve butanol (Alc BuOH) alt ekstralarının radikal süpürücü kapasitelerinin 0.5 ve 1 mg/mL konsantrasyonda BHA'ya yakın olduğu bulunmuştur (1mg/mL'de BHA; 2.51±0.0 mmol/L Trolox, EtOAc ekstresi; 2.45±0.1 mmol/L Trolox, BuOH ekstresi; 2.35±0.02 mmol/L Trolox).



Şekil 1. Ekstrelerin DPPH radikalini süpürücü etkileri

(Alc MEOH : *A. mollis* kök metanol ekstresi, Alc CHCl₃: *A. mollis* kök diklorometan alt ekstresi, Alc EtOAc: *A. mollis* kök etilasetat alt ekstresi, Alc BuOH: *A. mollis* kök bütanol alt ekstresi, Alc su: *A. mollis* kök su alt ekstresi BHA: Butil Hidroksianisol)



Şekil 2. Ekstrelerin ABTS radikalini süpürücü etkileri

(Alc MEOH: *A. mollis* kök metanol ekstresi, Alc CHCl₃: *A. mollis* kök diklorometan alt ekstresi, Alc EtOAc: *A. mollis* kök etilasetat alt ekstresi, Alc BuOH: *A. mollis* kök bütanol alt ekstresi, Alc su: *A. mollis* kök su alt ekstresi BHA: Butil Hidroksianisol)

Hücre kültürü Çalışmaları ve Sitotoksik etkinin Tetrazolyum Tuzu (MTT) Testi ile Belirlenmesi

A. mollis köklerinden elde edilen ekstrelerin sitotoksik etkilerini belirlemek amacıyla L929 ve MDA-MB 231 hücreleri kullanılarak MTT boyama yöntemi ile % canlılıkları tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3 ve 4'te verilmiştir.

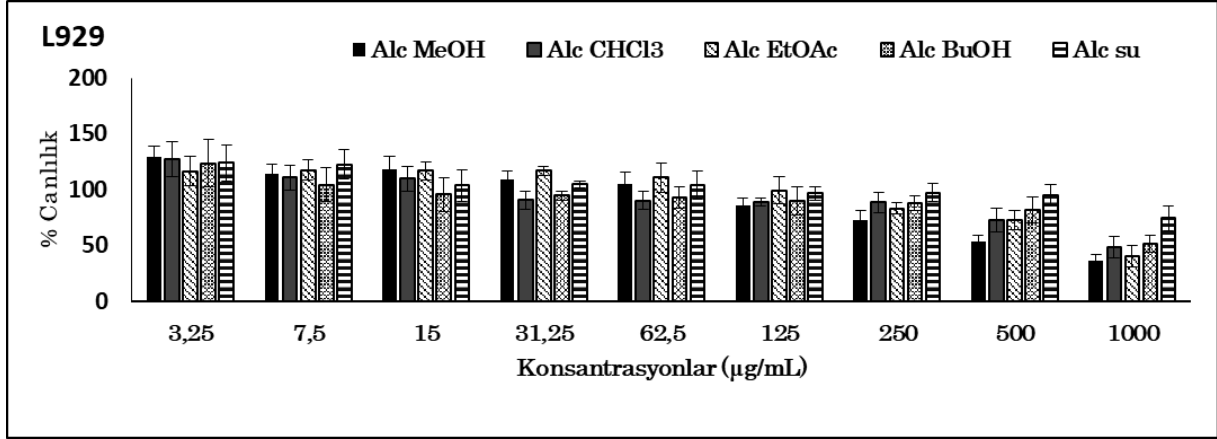
Metanol ekstresi ve alt ekstreler, 1000; 500; 250; 125; 62.5; 31.25; 15; 7.5 ve 3.25 µg/mL konsantrasyonlarda L929 ve MDA-MB-231 hücreleri üzerinde toksisiteleri açısından değerlendirilmiştir. L929 hücre hattında tüm ekstrelerin 500-3.25 µg/mL konsantrasyon aralığında canlılığı arttırdığı görülmüştür. Ancak 1000 µg/mL'da su ekstresi (Alc su) ve Alc BuOH alt ekstreleri hariç Alc MeOH %36.79±5.1, diklorometan (Alc CHCl₃) %48.90±9.54 ve Alc EtOAc % 40.13±9.41 ekstrelerinin hücrelerde canlılığı % 50'nin altına düşürdüğü tespit edilmiştir.

MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattında ekstrelerin sitotoksik etkilerini değerlendirdiğimizde ise 62.5 ve 3.25 µg/mL konsantrasyon aralığında ekstrelerin toksik etkisi gözlenmemiştir. Ancak Alc EtOAc alt

ekstresi 250 µg/mL konsantrasyonda diğer ekstrelere oranla daha fazla toksik etki göstermiştir (%13.5±1.31). 1000 ve 500 µg/mL konsantrasyonda ise tüm ekstrelerin önemli ölçüde toksik olduğu belirlenmiştir. Sonuçlara göre ekstreler sağlıklı fibroblast hücrelerinde aynı konsantrasyonda toksik etkili değil iken, meme kanseri hücre hattında toksik etki göstermişlerdir.

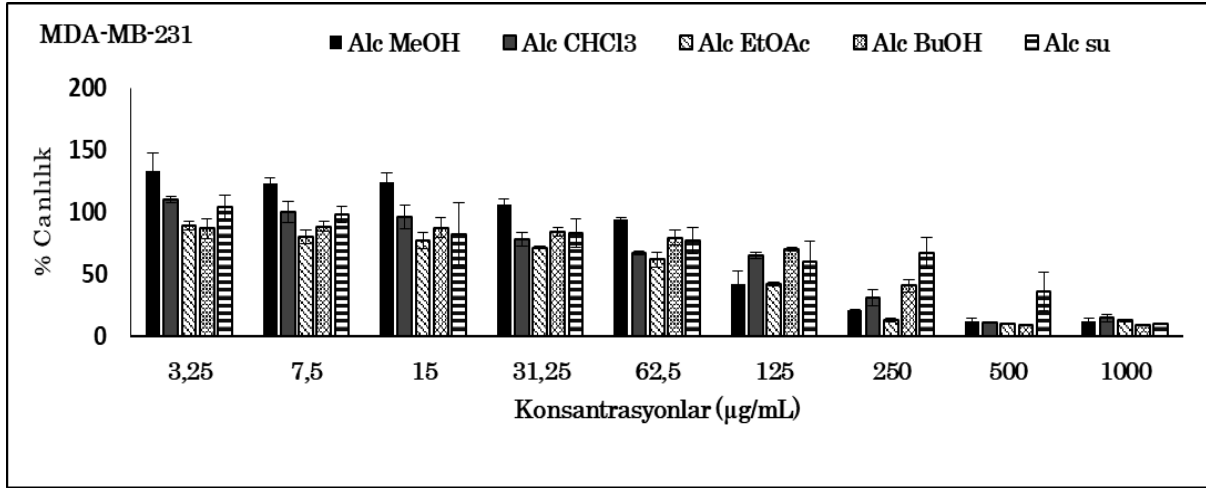
Tartışma

A. mollis bitkisinin köklerinden farklı polariteye sahip çözücülerle hazırlanan ekstrelerin fenolik bileşiklerce zengin olduğu, yapılan kompozisyon analizleri sonucu tespit edilmiştir. Yüksek fenolik içeriğine paralel olarak, bitkinin kök ekstrelerinde yüksek antioksidan kapasite tespit edilmiştir. Bitkinin köklerinden elde edilen ekstrelerin L929 sağlıklı fare fibroblast hücrelerinde ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattında elde edilen sonuçlara göre; ekstreler belli bir konsantrasyon aralığında sağlıklı hücrelere toksik etki göstermezken meme kanseri hücreleri üzerinde belirli dozlarda toksik etkili bulunmuştur.



Şekil 3. *A. mollis* bitkisi köklerinden elde edilen ekstrelerin L929 sağlıklı fare fibroblast hücrelerine sitotoksik etkisi

(*Alc MeOH* : *A. mollis* kök metanol ekstresi, *Alc CHCl3*: *A. mollis* kök diklorometan alt ekstresi, *Alc EtOAc*: *A. mollis* kök etilasetat alt ekstresi, *Alc BuOH*: *A. mollis* kök bütanol alt ekstresi, *Alc su*: *A. mollis* kök su alt ekstresi)



Şekil 4 *A. mollis* bitkisi köklerinden elde edilen ekstrelerin MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerine sitotoksik etkisi

(*Alc MeOH* : *A. mollis* kök metanol ekstresi, *Alc CHCl3*: *A. mollis* kök diklorometan alt ekstresi, *Alc EtOAc*: *A. mollis* kök etilasetat alt ekstresi, *Alc BuOH*: *A. mollis* kök bütanol alt ekstresi, *Alc su*: *A. mollis* kök su alt ekstresi)

A. mollis bitkisi köklerinden hazırlanan ekstrelerin toplam fenol ve flavonoid içeriğinin tespit edilmesi ile ilgili daha önceden yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak *A. vulgaris* türünün kökleri ve topraküstü kısımları fenolik kompozisyonun, spektrofotometrik yöntemlerle analiz edildiği bir çalışmada; bitkinin kökleri kullanılarak hazırlanan metanol ekstresinin toplam fenol miktarı 442.32 ± 22.31 mg_{GAEs}/g_{ekstre}, toplam flavonoid miktarı ise 19.80 ± 0.35 mg_{RUEs}/g olarak bulunurken; *A. mollis*'te kök ekstresinin toplam fenol içeriği 433.48 ± 3.74

mg_{GAE}/g_{ekstre} toplam flavonoid miktarı ise 95.15 ± 4.96 mg_{CA}/g_{ekstre} olarak bulunmuştur. Bu iki yakın türde köklerden hazırlanan metanol ekstreleri benzer oranda yüksek fenolik içeriğe sahiptir. Ancak *A. mollis* kök ekstrelerinin flavonoid içeriği *A. vulgaris* kök ekstrelerine göre belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur.¹⁶ Ayrıca yapılan bir başka çalışmada *A. mollis* topraküstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstrelerinde ise toplam fenol miktarı 332.7 ± 4.8 mg_{GAE}/g_{ekstre} toplam flavonoid miktarı ise 46.4 ± 5.9 mg_{RE}/g_{ekstre} olarak bulunmuştur.¹⁷

A. mollis bitkisinin antioksidan aktivitelerinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında daha çok, bitkinin topraküstü kısımlarından elde edilen ekstrelerin DPPH radikalini süpürücü etkilerinin araştırıldığı gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada EC50 değerleri MeOH ekstresi için 31.7 ± 4.9 µg/mL, EtOAc ekstresi için 9.8 ± 1.8 µg/mL olarak verilmiştir.¹⁸ Yine *A. mollis* topraküstü kısımlarının DPPH radikalini süpürücü etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışma da ise %70'lik metanolla hazırlanan ekstresinde EC50 değeri 0.21 ± 0.001 mg/mL olarak bulunmuştur.¹⁹ Aynı bitkinin başka lokaliteden toplanan örneklerinden hazırlanan %50'lik metanol ekstresinde ise EC50 değeri 0.161 ± 0.018 mg/mL olarak hesaplanmıştır.¹⁷ Elde edilen veriler karşılaştırıldığında *A. mollis* bitkisi köklerinden hazırlanan ekstrelerinin topraküstü kısımlarından hazırlanan ekstrelere oranla daha yüksek fenolik içeriğine sahip olduğu, buna paralel olarak DPPH radikali süpürücü etkisinin daha yüksek olduğu gözlenmektedir. En düşük EC50 değerine sahip olan Alc EtOAc alt ekstresinin hidrojen verme kabiliyetine sahip olan ve primer antioksidanlar gibi davranarak serbest radikalleri inhibe eden sekonder metabolitlerce zengin olduğu değerlendirilmiştir.¹⁸

A. mollis' in yapraklarının farklı konsantrasyonlarda sulu etanol ekstrelerinin hazırlanarak antioksidan kapasitelerinin çeşitli yöntemlerle karşılaştırılıp değerlendirildiği bir çalışmada ekstrenin ABTS radikalini süpürücü etkisi 3.08 ± 6.74 mmol/L Trolox olarak tespit edilmiştir.²⁰ Çalışmada değerlendirilen kök ekstrelerinde ise en yüksek etki Alc EtOAc (2.45 ± 0.003 mmol/L Trolox) ve Alc BuOH (2.35 ± 0.02 mmol/L Trolox) alt ekstrelerinde gözlenmiştir.

A. mollis bitkisinin köklerinin MDA-MB-231 kanserli hücre hattında ve L929 sağlıklı fibroblast hücreleri üzerindeki toksisitesi ilk defa tarafımızdan belirlenmiştir. *Alchemilla* türleri ile yapılan sitotoksikite çalışmalarına baktığımızda; aynı türün toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstrelerin MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı etkisi SRB metodu ile araştırılmış, özellikle ekstrelerin 62.5 ve

1000 µg/mL konsantrasyon aralığında oldukça toksik olduğu bulunmuştur.¹⁷

Ancak bu çalışmada aynı bitkinin köklerinden elde edilen ekstrelerinin MDA-MB-231 hücrelerine, MCF-7 hücrelerine olduğu kadar toksik olmadığı belirlenmiştir. Bunun en önemli sebepleri olarak kullanılan hücrelerin hücresel döngülerinin, çoğalma potansiyellerinin farklı olması²¹ ve ayrıca MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinin agresif tümör davranışı, uzak organ metastazı ve hormon ve Her-2/neu reseptörlerinin negatif olması (üçlü negatif özellik) gibi özelliklerinden dolayı MCF-7 hücrelerine göre uygulanan tedaviye daha dirençli olmaları ile ilişkilendirilebilir.²²

A. vulgaris bitkisinin toprak üstü kısımlarından farklı çözücüler kullanılarak hazırlanan ekstrelerin antikanser özellikleri farklı hücre hatları (A2780, HeLa, MCF7 PC-3) kullanılarak tespit edilmiş; kateşin, kersetin, luteolin, apigenin gallik ve kafeik asit içeriğinin zengin olması sebebiyle özellikle EtOAc ve MeOH ekstrelerinin önemli derecede sitotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir.²³ Kullanılan yöntemler, uygulanan konsantrasyonlar ve bitkilerin içerikleri farklılık gösterse de elde edilen sonuçlara göre *Alchemilla* türlerinin EtOAc ve MeOH ekstrelerinin yüksek fenolik içeriği sayesinde kanserli hücre hatlarında antiproliferatif ve sitotoksik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Birçok çalışma *Alchemilla* cinsine ait türlerin farmakolojik aktivitelerinin sahip olduğu tanenlerden ve flavonoidlerden kaynaklandığını göstermektedir.¹⁸ Özellikle kondanse tanenler ve fenolik asitler; antiproliferatif özelliklere sahip bileşikler olarak tespit edilmiştir.^{23,24} Sonuç olarak *A. mollis* bitkisi zengin fenolik bileşik içeriği ile kanserli hücrelerin poliferasyonunu inhibe ederek kanser tedavisinde umut verici terapötik ajanların keşfedilmesinde önemli bir kaynak olabileceği tarafımızca yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar *Alchemilla* türlerinin potansiyel fonksiyonel gıda uygulamaları için uygun bitkiler olduğunu göstermektedir. Ancak etkinliğin mekanizmasını aydınlatılmak adına çalışmaların detaylandırılması gerekmektedir. Daha

sonraki çalışmaların, etkiden sorumlu sekonder metabolitlerin tespiti, izolasyonu ve bu etken maddelerin etki mekanizmalarının araştırılması şeklinde ilerlemesi planlanmaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Yazarlar deneylerin yapılması ve makalenin yazılması aşamasında makaleye eşit oranda katkı sağlamışlardır. Bitkilerin toplanması ve ekstraksiyon işlemleri, antioksidan aktivite ve sitotoksik etki deneyleri, makalenin hazırlanması: Selen İlgün; antioksidan aktivite ve sitotoksik etki tayin deneyleri, sonuçların değerlendirilmesi, makalenin hazırlanması: Gökçe Şeker Karatoprak

Kaynaklar

1. Rashid S, Manzoor AR, Wajaht AS, Bilal AB. Chemical composition, antimicrobial, cytotoxic and antioxidant activities of the essential oil of *Artemisia indica* Willd. *Food Chem* 2013; 138: 693-700.
2. Demiroz T, Nalbantsoy A, Aydin Kose F, Baykan S. Phytochemical composition and antioxidant, cytotoxic and anti-inflammatory properties of *Psephellus goeksunensis* (Aytaç & H. Duman) Greuter & Raab-Straube. *S. Afr. J. Bot* 2020; 130: 1-7.
3. Ukwubile CA, EO Ikpefan, TS Malgwi, et al. Cytotoxic effects of new bioactive compounds isolated from a Nigerian anticancer plant *Melastomastrum capitatum* Fern. leaf extract. *Scientific African* 2020; 8: 421.
4. Ripa FA, Mahmuda H, Laizuman N, Islam M. Antibacterial, cytotoxic and antioxidant activity of *Passiflora edulis* Sims. *Eur J Sci Res* 2009; 31: 592-98.
5. Y Abdul-Hafeez E, Orabi AA M, HM Ibrahim O, Ilinskaya O, and S Karamova N. In vitro cytotoxic activity of certain succulent plants against human colon, breast and liver cancer cell lines. *S. Afr. J. Bot* 2020; 131: 295-301.
6. Kaya B, Menemen Y, Saltan ZF. Flavonoid Compounds Identified in *Alchemilla* L. Species Collected in the North-Eastern Black Sea Region of Turkey. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2012; 9(3): 418-425.
7. Hayirlioglu-Ayaz S, Inceer H. Three new *Alchemilla* L.(Rosaceae) records from Turkey, *Pak J Bot* 2009; 41: 2093-96.
8. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. 2. baskı, İstanbul, Nobel Tip Kitabevleri, 1999:370.
9. Hamad I, Erol-Dayi Ö, Pekmez M, Onay-Ucar E, Arda N. Free radical scavenging activity and protective effects of *Alchemilla vulgaris* (L.). *J. Biotechnol* 2007; 2: 40-41.
10. Shrivastava R, Nathalie C, Gareth WJ. Effects of *Alchemilla vulgaris* and glycerine on epithelial and myofibroblast cell growth and cutaneous lesion healing in rats, *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 2007; 21: 369-73.
11. Falchero L, Mauro C, Alessia F, Giampiero L, Daniele R, Aldo T. Essential oil composition of lady's mantle (*Alchemilla xanthochlora* Rothm.) growing wild in Alpine pastures, *Nat Prod Res* 2009; 23: 1367-72.
12. Singleton Vernon L, Rudolf O, Rosa ML. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. *Meth. Enzymol* 1999; 14:152-178.
13. Miliauskas G, Venskutonis PR, Van Beek TA. Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts, *Food Chem* 2004; 85: 231-37.
14. Gyamfi MA, Yonamine M, Aniya Y. Free-radical scavenging action of medicinal herbs from Ghana: *Thonningia sanguinea* on experimentally-induced liver injuries. *Vasc Pharmacol* 1999; 32: 661-67.
15. Re R, Nicoletta P, Anna P, Ananth P, Min Y, Catherine R. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic. Biol. Med* 1999; 26: 1231-37.

16. Boroja T, Mihailović V, Katanić J, Pan S-P, et al. The biological activities of roots and aerial parts of *Alchemilla vulgaris* L, *S. Afr. J. Bot* 2018; 116: 175-84.
17. Karatoprak GŞ, İlgün S, Koşar M. Antiradical, antimicrobial and cytotoxic activity evaluations of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. *Int. J. Herb. Med* 2018; 6(2): 33-38.
18. Trendafilova A, Milka T, Milena N, Anna G, Antonina V. Flavonoid constituents and free radical scavenging activity of *Alchemilla mollis*. *Nat Prod. Commun* 2011; 6(11):1851-1854.
19. Karatoprak GŞ, İlgün S, Koşar M. Phenolic Composition, Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm, *Chem. Biodivers* 2017; 4:1-12.
20. Nedyalkov P, Maria K, Dasha M, Georgi K, Stefcho K. Influence of the ethanol concentration on the antioxidant capacity and polyphenol content of *Alchemilla mollis* extracts. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences* 2015; 68: 1491-502.
21. Nohara K, Fang W, Sarah S. Glycosphingolipid composition of MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cell lines, *Breast Cancer Res. Treat* 1998; 48: 149-57.
22. Karabulut B. Üçlü-Negatif Meme Kanserli Hastalarda Güncel Klinik Uygulamalar ve Devam Eden Klinik Çalışmalar. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2013; 6(2):66-76.
23. Vlaisavljević S, Jelaca S, Zengin G, et al. *Alchemilla vulgaris* agg. (Lady's mantle) from central Balkan: antioxidant, anticancer and enzyme inhibition properties. *RSC Advances* 2019; 9: 37474-4483.
24. Zarin MA, Wana HY, Ishaq A, Armaniana N. Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic potential of condensed tannins from *Leucaena leucocephala* hybrid-RendangMazni. *Food Science and Human Wellness* 2016;5: 65-75.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):186-198

doi: 10.26559/mersinsbd.842266

Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi öncesi sistemik immün inflamasyon indeksi'nin sağ kalıma etkisi

 Ahmet Küçük¹,  Şükran ESKİCİ ÖZTEP¹,  Eda Bengi Yılmaz²,  Erkan Topkan³

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Mersin Türkiye

³Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Birçok çalışmada, nötrofil (N), trombosit (T) ve lenfosit (L) bazlı sistemik immün inflamasyon indeksinin (Sİİ) çeşitli solid tümör tiplerin de sağ kalım sonuçlarını öngörebildiği gösterilmiştir. Daha önce sadece SE-KHAK hastalarından oluşan gruplarda eşzamanlı kemoradyoterapi (E-KRT) öncesi Sİİ'nin prognostik önemini araştıran çalışma olmaması nedeniyle Sİİ'nin bu hasta grubundaki prognostik önemini araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Ocak 2007-Aralık 2018 tarihleri arasında iki radyasyon onkolojisi merkezinde E-KRT ile tedavi edilen SE-KHAK hastalarını içeren retrospektif veriler analiz edilmiştir. Sİİ değerleri E-KRT'nin başlamasından önceki 7 gün içerisinde elde edilen toplam 139 hastanın periferik kan örneklerinde $Sİİ = N \times T / L$ formülü kullanılarak hesaplandı. Çalışma popülasyonunu farklı genel sağ kalım (GS) sonuçlarına sahip iki gruba ayırabilecek tedavi öncesi Sİİ'nin optimal eşik değeri receiver operating characteristic (ROC) analizi ile değerlendirildi. Genel sağ kalım (GS) Kaplan-Meier eğrileri kullanılarak bulunmuştur. Birincil sonlanım noktası Sİİ değeri ve GS sonuçları arasındaki ilişkiydi. **Bulgular:** Tedavi öncesi Sİİ'nin optimal eşik değeri 524 olarak bulunan hastalar iki gruba ayrılmıştır [Eğri altındaki alan (AAA): %68.1; duyarlılık: %68.6; özgüllük: %66.4]: Grup 1: $Sİİ < 524$ (N=65) ve Grup 2: $Sİİ \geq 524$ (N=74). İki Sİİ grubu arasındaki Kaplan-Meier karşılaştırmaları $Sİİ < 524$ grubunda $Sİİ \geq 524$ 'ten anlamlı düzeyde daha uzun GS olduğunu (sırasıyla 34.6'ya karşı 12.5 ay; $p < 0.001$) gösterdi. Benzer şekilde, 5- (%32'ye karşılık %8.9) ve 8 yıllık (%15'e karşılık %6) GS oranları da $Sİİ < 524$ grubunda daha iyiydi. Çok değişkenli analizler sonucunda Sİİ'nin GS ($p < 0.001$) için bağımsız bir prognostik faktör olduğu görülmüştür. **Sonuç:** Bu retrospektif analiz sonuçları tedavi öncesi Sİİ'nin, E-KRT ile tedavi edilen SE-KHAK hastaları için güçlü ve bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, sistemik immün inflamasyon indeksi, prognoz, genel sağ kalım

Yazının geliş tarihi: 20.12.2020

Yazının kabul tarihi: 22.04.2021

Sorumlu yazar: Ahmet Küçük

Korukent Mah. 96015 Sok. Mersin Entegre Sağlık Kampüsü, 33240, Mersin/Türkiye

Tel (iş): 0324 2251000/1008, E-posta: drakucuk@hotmail.com

The effect of systemic immune inflammation index on survival before concurrent chemoradiotherapy in patients diagnosed with limited stage small cell lung cancer

Abstract

Aim: In many retrospective studies, it has been shown that neutrophil (N), platelet (P) and lymphocyte (L) based systemic immune inflammation index (SII) can predict survival outcomes of various solid tumor types. For this purpose, we wanted to evaluate the prognostic importance of SII in LS-SCLC patients treated with concurrent chemoradiotherapy (C-CRT). **Method:** Retrospective data including LS-SCLC patients treated with C-CRT in two radiation oncology centers between January 2007 and December 2018 were analyzed. SII was calculated using the formula $SII = N \times P / L$ in peripheral blood samples of a total of 139 patients in the last ≤ 7 days before the initiation of C-CRT. The optimal cut-off value of SII before treatment which can stratify the study population into two groups with different overall survival (OS) results, was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. OS was estimated using Kaplan-Meier curves and Cox regression models. The primary endpoint was the relationship between the SII value and the OS results. **Results:** The optimal cut-off value of pre-treatment SII was found to be 594. [Area under the curve (AUC): 68.1%; sensitivity: 68.6%; specificity: 66.4%,]; Group 1: $SII < 524$ (N=65) and Group 2: $SII \geq 524$ (N=74). Kaplan-Meier comparisons between the two SII groups showed that the $SII < 524$ cohort had significantly longer OS than $SII \geq 524$ (34.6 vs. 12.5 months, respectively; $p < 0.001$). Similarly, OS rates of 5 (32% vs. 8.9%) and 8-year (15% vs. 6%) were better in the $SII < 524$ cohort. Results of multivariate analysis revealed the pretreatment SII as an independent prognostic factor for OS ($p < 0.001$). **Conclusion:** These retrospective analysis results showed that pre-treatment SII is a strong prognostic biomarker for LS-SCLC patients treated with C-CRT.

Keywords: Small cell lung cancer, systemic immune inflammation index, prognosis, overall survival

Giriş

Kansere bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturmakta ve dünya çapında her yıl 250.000 ölüme neden olmaktadır.¹⁻⁴ Hastalık, son derece agresif bir biyolojik yapı, erken metastaz ve hızlı büyüme ile karakterize nöroendokrin tümörler grubundandır. KHAK kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) oldukça duyarlı olmasına rağmen, çoğu hastada hızla nüksler görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı %10'dan azdır.¹ KHAK, Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG) tarafından iki gruba ayrılmış olup, %65'ini yaygın evre (YE-KHAK) ve %35'ini ise sınırlı evre (SE-KHAK) hastalık oluşturmaktadır.^{1,5} SE-KHAK hastaları için standart tedavi, torasik radyoterapi (TRT) ile eşzamanlı olarak uygulanan sisplatin ve etoposid kemoterapi rejimi ve ardından tam cevap alınan ve/veya stabil hastalığı olan hastalara uygulanan profilaktik kraniyal

radyoterapi (PKRT)'dir.^{6,7} Bu evre hastaların prognozu, agresif eş zamanlı kemoradyoterapi (E-KRT) protokolüne iyi yanıt vermesine rağmen, 5 yıllık takipte sadece %10 ila %20 oranında GS ve 16 ila 24 aylık ortanca sağ kalım süresi ile hala çok kötüdür.⁵ Bu durum hastalığın şu anda kabul edilen standart tedaviye yanıtın kalıcı olmamasından ve ölümcül yaygın uzak metastazlara olan yatkınlığından kaynaklanmaktadır.^{5,8} Bu nedenle yeni biyolojik belirteçlerin evreleme sistemine entegrasyonu sayesinde hastaların daha doğru prognostik öngörü ile tedavi stratejilerinin bireyselleştirmesinin sağlanabileceği düşünülmektedir.

Kanserin önemli bir nedeni, konakçı immün tepkilerini inhibe eden, genomik dengesizliği artıran ve immün hücre etkileşimlerini bozan inflamasyondur.⁹ Kronik sistemik inflamasyonun tümörogenezi teşvik ederek tümör büyümesi ve metastaz eğilimini arttırmakta ve ayrıca antitümör bağışıklık yanıtını bozduğu bilinmektedir.¹⁰

Bu bağlamda, inflamatuvar sürecin parametreleri olan periferik kan nötrofil, trombosit ve lenfosit sayıları sistemik inflamasyon İndeksi (Sİİ) dahil olmak üzere birçok indeksin hesaplanmasında kullanılmaktadır.¹¹⁻¹⁴ Yine periferik kan kaynaklı parametreler olan albümin, C-reaktif protein, fibrinojen ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve monosit-lenfosit (MLO), Glasgow prognostik skoru (GPS) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ) gibi birçok biyobelirteçin prognostik değeri, çeşitli malign tümörlerde incelenmiştir.¹⁵⁻²⁸ Sİİ'nin de, hepatosellüler karsinom, özofagus kanseri, kolorektal kanser, prostat kanseri, mide kanseri, nazofarenks tümörü ve testis kanserinde prognostik anlamda önemli olduğu gösterilmiştir.²⁹⁻³⁸ Buna karşın E-KRT ile tedavi edilen SE-KHAK hastalarında Sİİ'nin prognostik değeri bugüne kadar yeterince sorgulanmamıştır. Esas olarak başta akciğer kanserleri olmak üzere diğer kanser türleri için de Sİİ'nin etkili bir prognostik rolü olduğunu gösteren güvenilir verilere dayanarak, E-KRT ve PKRT ile tedavi edilen SE-KHAK hastalarında Sİİ'nin potansiyel prognostik önemini geriye dönük olarak değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Yöntem

Hasta seçimi

Ocak 2007-Aralık 2018 tarihleri arasında SE-KHAK tanısı ile KRT ve ardından PKRT alan hastaları analiz etmek üzere, iki bağımsız radyasyon onkolojisi bölümünün (Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi) veri tabanlarını retrospektif olarak değerlendirdik. 18-80 yaş arası, Doğu kooperatif onkoloji grubu (ECOG) performans skoru 0-2, histopatolojik olarak kanıtlanmış KHAK, VALSG kriterlerine göre 18F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon bilgisayar tomografisi-BT (PET-BT), beyin manyetik rezonans görüntüleme taramaları (MRG), Toraks radyoterapisinin (TRT) ayrıntılı kayıtları ve bilgisayarlı tedavi veri setleri, KRT öncesi son 7 gün içinde elde edilen tam kan sayımı ve biyokimya test sonuçları, mevcut tüm takip verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilirken, KRT

dönemi içinde bulaşıcı hastalık ve/veya ciddi enfeksiyon öyküsü olan hastalar, immünolojik bozukluk öyküsü, immün baskılayıcı ilaçların veya steroidlerin kronik kullanımı, malign plevral/perikardiyal efüzyon varlığı, yetersiz pulmoner, kardiyak, renal ve/veya hepatik fonksiyonlar, önceki RT/kemoterapi öyküsü ve TRT, PKRT veya takip verileri eksik olan hastalar ise bu analizin dışında tutuldu.

Çalışma tasarımı, görüntüleme, patoloji ve kan tetkikleri analizi ile tedavi ve sonuçlarının akademik yayını için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal İnceleme Kurulu ve Mersin İl Sağlık Müdürlüğünden onay alınmıştır.

Eşzamanlı kemoradyoterapi

Tüm hastalara, SE-KHAK hastaları için her iki kurumun standartlarına uygun olarak PET-BT füzyon tabanlı RT planlaması yapıldı. TRT için tüm olgulara megavoltaj lineer hızlandırıcılar kullanılarak 3 boyutlu konformal RT (3B-KRT) veya yoğunluk ayarlı RT (YART) uygulanmıştır. Hastaların tedavisi için; kemoterapi (1. Gün sisplatin 60 mg/m² iv. ve 1, 2 ve 3 günler de verilen etoposid 120 mg/m² iv) ve KT'nin 1. veya 2. kürü ile birlikte başlayan 45 Gy (1.5 Gy/ fx, günde iki kez, 15 gün içinde 30 fraksiyon) veya konvansiyonel olarak 50- 54 Gy (1.8 Gy/fx, 28-30 gün) TRT toplam dozlarından biri kullanılarak uygulanmış ve ardından hastaların KT'si 5 küre tamamlanmıştır.

Sİİ ölçümü

Hastaların Sİİ değerleri: $Sİİ=N \times T/L$ formülüne göre KRT'nin başlamasından en fazla yedi gün önceki nötrofil, trombosit ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.²⁹

Yanıt değerlendirmesi ve takip

Tedavileri tamamlanan hastaların tümü, tedavi yanıtının ve beyin metastazı durumunun belirlenmesi için, PET-BT ve beyin MR'ı ile yeniden değerlendirildi. Beyin metastazlarının belirgin klinik veya radyolojik bulgusu olmadan ve PERCIST (PET response criteria in solid tumors) kriterlerine göre en az stabil hastalık elde ettiği düşünülen hastalar ile öncesinde ciddi nörolojik sorunlar bulunmayan ve önerilen tedaviyi kabul edenlere, 10 gün boyunca 2,5

Gy günlük dozlarla toplam 25 Gy'den oluşan PKRT uygulanmıştır. Hastalar, 3 aylık (ilk 2 yıl), 6 aylık (3-5 yıl) ve yıllık olarak takip edilerek değerlendirildi. Hasta değerlendirmeleri kan sayımı/biyokimya ve PET-BT veya göğüs BT taramalarını içeriyordu (PET-BT ile tedavi yanıt değerlendirildikten sonra ki takiplerde).

İstatistiksel analiz

Birincil sonlanım Sİİ ve genel sağ kalım (GS) (KRT ilk günü ve ölüm / son ziyaret arasındaki aralık) arasındaki ilişki olarak belirlenmiştir. Sayısal değişkenler medyanlar ve aralıklar kullanılarak analiz edilirken, kategorik değişkenlerin ana hatları için frekans dağılımları kullanıldı. Çalışma popülasyonunu farklı sağ kalım sonuçları ile iki gruba ayırabilecek tedavi öncesi Sİİ'nin optimal eşik değeri ROC eğri analizi kullanılarak hesaplandı. Sİİ ile klinikopatolojik özelliklerin olası korelasyonlarını değerlendirmek için X² testi yapıldı. Sağ kalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi kullanılarak elde edildi. Sadece tek değişkenli analizlerde anlamlılık gösteren faktörler çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edildi. Bu çalışmada p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik onayı, katılma ve yayın onayı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mersin İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel İnceleme ve Onam kurulu yazılı bilgilendirilmiş onam, kan örneklerinin toplanması ve analizi için her katılımcının verileri toplanmadan önce çalışma tasarımı ve sonuçlarının yayınlanmasını onaylamıştır.

Veri ve materyallerin kullanılabilirliği

Mevcut çalışma sırasında kullanılan ve/veya analiz edilen veri kümeleri, gizli verilere erişim kriterlerini karşılayan araştırmacılar için Başkent Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kurumsal Veri Erişimi Bölümü'nden temin edilebilir (iletişim adresi: adanabaskent@baskent.edu.tr.).

Bulgular

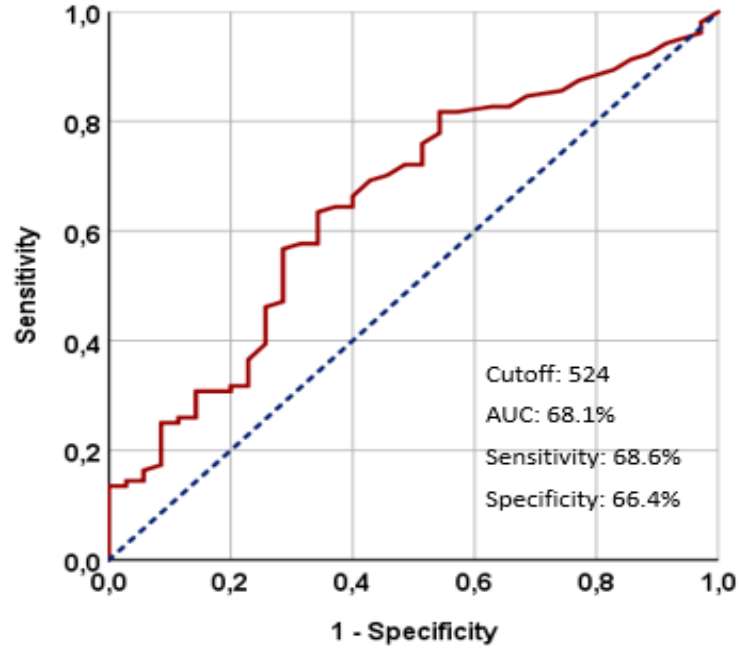
Bu retrospektif analize iki radyasyon onkolojisi merkezinden toplam 139 SE-KHAK hastası dahil edilmiştir. Ortanca yaş 58 (dağılım: 33-80 yaş) ile erkekler (%87.05), eski sigara içicisi hastalar (%95.68) ve ECOG-PS 0-1(%78.41) çalışma popülasyonun çoğunluğunu oluşturan önemli değişkenler olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Dünya sağlık örgütünün tanımına göre (erkekler için 13gr/dl kadınlar için ise 12gr/dl altı) hastaların %46.04'ü E-KRT'den önceki hemoglobin (Hgb) değerlerine bakılarak anemik olarak kabul edildi. TRT sırasıyla 83 (%59.7) ve 56 (%40.29) hastaya 45 Gy hiperfarksiyone toraks radyoterapisi (HTRT) ve 54 Gy konvansiyonel toraks radyoterapisi (KTRT) olarak uygulandı. Hastaların 106'sına (%76.25) ise PKRT uygulanmış olup sırasıyla 18 (%12.94) ve 15 (%10.79) hasta doğrudan kendi rızasıyla tedaviyi reddetme, kronik vasküler veya nörolojik hastalıkların varlığı nedeniyle PKRT almamıştır. ROC analizi ile hastaları GS sonuçları önemli ölçüde farklı iki gruba ayıran ideal Sİİ eşik değeri 524 olarak bulunmuştur. [Eğrinin altındaki alan (AAA): %68,1; duyarlılık: %68.6 (%66.2-71); özgüllük: %66.4 (%63.6-69.2)]: Grup 1: Sİİ <524 (N=65) ve Grup 2: Sİİ ≥524 (N=74) (Şekil 1). Hastaların demografik ve tedavi özelliklerine göre iki Sİİ grubu arasındaki doğrudan karşılaştırmalar aralarında kayda değer bir tutarsızlık olmadığını ortaya koymuştur.

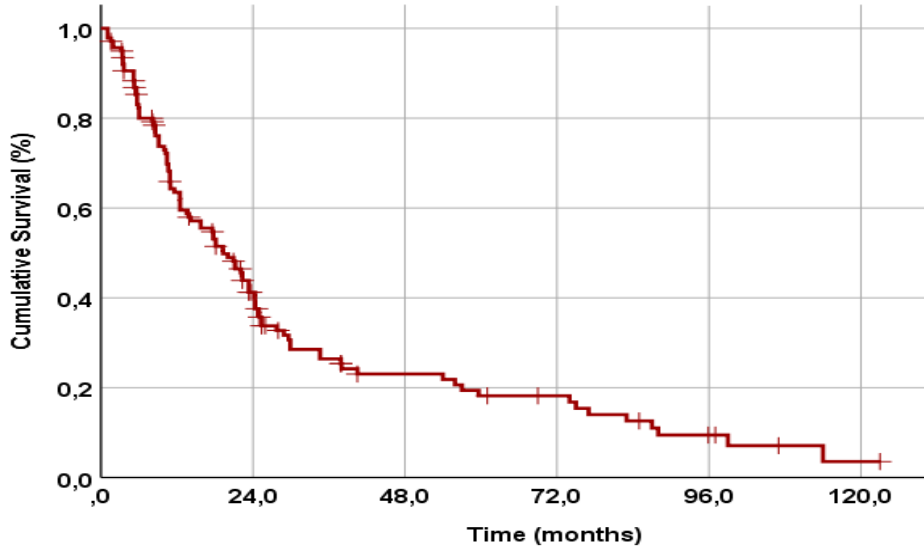
Ortanca takip süresi 17.9 ay (dağılım: 1.1-124 ay) idi. Tüm araştırma grubu için ortanca GS 19.3 ay [%95 CI: 14.4-24.2] 5 ve 8 yıllık GS oranları sırasıyla %18.2 ve %9.4 idi. (Şekil 2). Kaplan-Meier analizi ile Sİİ<524 grubunun Sİİ≥524 ile karşılaştırıldığında 34.6'ya [%95 CI:17.6-51.6] karşı 12.5 ay [%95 CI: 7.6- 17.7] gibi önemli ölçüde daha uzun anlamlı ortanca GS sahip olduğu bulunmuştur (p<0.001) (Şekil 3). Benzer şekilde, 5 (%32'e karşılık %8.9) ve 8 yıllık (%15'e karşılık %6) GS oranları Sİİ<524 grubunda daha iyi bulunmuştur.

Tablo 1. Temel hasta ve hastalık değişkenleri ile Sİİ grupları arasındaki ilişki

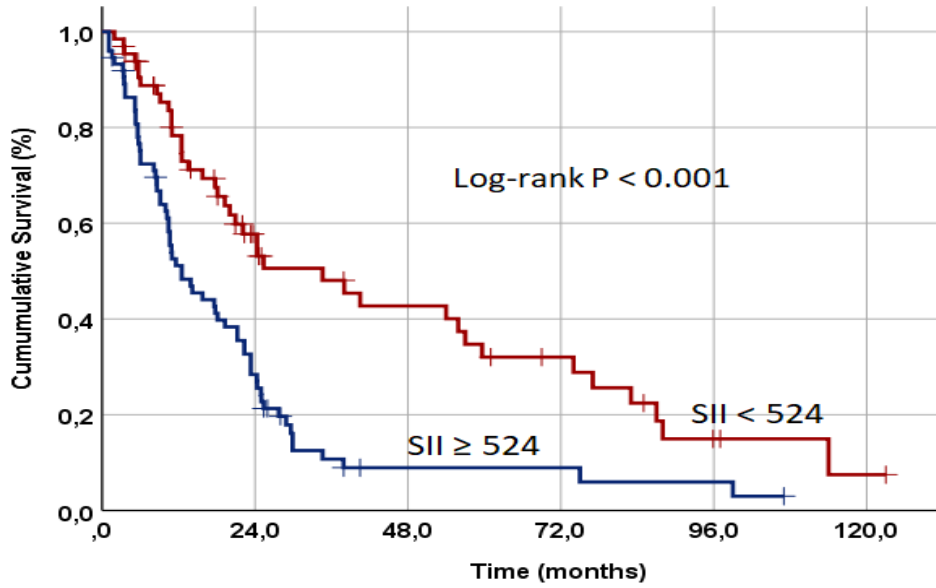
	Tüm hastalar (N=139) n (%)	Sİİ<524 (N=65) n (%)	Sİİ≥524 (N=74) n (%)	p
Yaş				
<70	106(76.25)	49(75.38)	57(77.02)	0.48
≥70	33(23.75)	16(24.62)	17(22.98)	
Cinsiyet				
Erkek	121(87.05)	57(87.69)	64(86.48)	0.59
Kadın	18(12.95)	8(12.31)	10(13.52)	
Sigara				
Bırakmış	133(95.68)	62(95.38)	71(95.94)	0.67
İçiyor	6(4.32)	3(4.62)	3(4.06)	
ECOG-PS				
0-1	109(78.41)	46(70.76)	63(85.13)	0.003
2	30(21.59)	19(29.24)	11(14.87)	
PKRT				
Var	106(76.25)	51(78.46)	55(74.32)	0.78
Yok	33(23.75)	14(21.54)	19(25.68)	
TRT				
KTRT	56(40.28)	24(36.92)	32(43.24)	0.53
HTRT	83(59.72)	41(63.08)	42(56.76)	
Anemi				
Yok	75(53.95)	45(69.23)	30(40.54)	<0.001
Var	64(46.05)	20(30.77)	44(59.46)	

PKRT: Proflaktik kranial radyoterapi, KTRT: Konvansiyonel toraks radyoterapisi, HTRT: Hiperfraksiyone toraks radyoterapisi

**Şekil 1.** ROC analizi sonuçları



Şekil 2. Genel sağ kalım grafiği



Şekil 3. Sİİ gruplarına göre karşılaştırmalı genel sağ kalım sonuçları

Tek değişkenli analizde, ECOG performans durumu 0-1 ($p < 0.001$); anemi yokluğu ($p < 0.001$); PKRT almak ($p = 0.002$); HTRT almak ($p = 0.004$) ve Sİİ'nin < 524 olması ($p < 0.001$) GS ile ilişkili önemli ölçüde anlamlı faktörler olarak bulunmuştur. Çok

değişkenli analiz de ise yine ECOG-PD 0-1 ($p < 0.001$), anemi yokluğu ($p < 0.001$) PKRT ($p = 0.003$) HTRT ($p = 0.005$) ve düşük Sİİ ($p < 0.001$), GS'nin bağımsız prognostik faktörleri olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Tek ve çok değişkenli analizde prognostik faktörlerin sağ kalıma etkisi

	Medyan GS (Ay)	Tek değişkenli p değeri	HR	Çok değişkenli p değeri
Yaş				
<70	21.6	0.32	1.11	-
≥70	18.8			
Cinsiyet				
Kadın	18.6	0.17	1.18	-
Erkek	23.4			
ECOG-PD				
0-1	24.1	<0.001	1.76	<0.001
2	17.2			
Sigara				
Bırakmış	19.4	0.73	-	-
İçiyor	18.5			
Anemi				
Yok	25.7	<0.001	2.18	<0.001
Var	15.9			
PKRT				
Var	24.2	0.002	1.85	0.003
Yok	13.7			
TRT şeması				
HTRT	23.7	0.004	1.49	0.005
KTRT	16.1			
Sİİ				
<524	34.6	<0.001	2.96	<0.001
≥524	12.5			

ECOG-PD: Eastern Cooperative Oncology Group-Performans durumu, PKRT: Proflaktik kranial radyoterapi, KTRT: Konvansiyonel toraks radyoterapisi, HTRT: Hiperfraksiyone toraks radyoterapisi, Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeks

Tartışma

Bu çalışmada, iki radyasyon onkolojisi merkezinden 139 SE-KHAK hastasında Sİİ'nin prognostik önemi geriye dönük olarak incelenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışmamız sadece SE-KHAK'li hastalarda Sİİ ve GS arasındaki olası korelasyonu objektif olarak analiz eden ilk kapsamlı çalışmadır. Sonuçlarımız, SE-KHAK hasta grubunun tedavisinde HTRT ve PKRT'nin olumlu katkı ve önemini destekler sonuçlar sunmakla birlikte, en önemli sonucumuz Sİİ ≥524'ün anlamlı düzeyde daha kısa GS süresiyle bağımsız olarak bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (p<0.001). Ayrıca tedavi öncesi Sİİ'nin E-KRT ile tedavi edilen SE-KHAK için güçlü, kolay ulaşılabilir, uygun, invaziv olmayan, ucuz ve güvenle tekrarlanabilir bir prognostik faktör olduğunu da göstermiştir.

Çalışmamız, aynı zamanda SE-KHAK'ların başarılı yönetiminde iyi performans durumunun, anemi yokluğunun, HTRT şemasının ve PKRT kullanımının prognostik değerini desteklemekle birlikte önemli bulgusu Sİİ ≥524 hasta grubunda hem ortanca GS açısından (12.5'e karşı 34.6 ay; p<0.001) hemde ağır sistemik inflamatuvar durumun uzun vadeli olumsuz etkisinin kalıcılığını doğruluyacak şekilde 5 yıllık yaşam şansının daha az olduğunu göstermiştir (%8,9'a karşı %32).^{6,7,39-42} Ayrıca PKRT'siz hastalarda GS azalmış ve bu da KHAK tedavisinde PKRT'nin rolünü bir kez daha pekiştirmiştir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) KHAK'de ve çeşitli tümör tiplerinde prognoz ile ilişkilendirilmiştir.⁴³⁻⁴⁵

Sİİ, PLR ve NLR'nin bir kombinasyonudur ve bu üç parametreyi baz alarak (N, T, L) birleştiren Sİİ'nin şu ana kadar KHAK'de potansiyel rolünü değerlendirmek için sadece üç çalışma yapılmıştır ve her üç çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi yüksek Sİİ değerlerinin negatif bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bunlardan Wang ve ark⁴⁶ Sİİ'nin 228 KHAK'li hastaların klinik sonuçları üzerinde ki prediktif gücünü araştırmış ve Sİİ ≥ 479 olan hastaların daha kötü GS (p < 0,001) ve hastalısız sağ kalım (HS) (p < 0,001) sonuçları gösterdiğini bildirmiştir. Çok değişkenli analizler ayrıca Sİİ'nin GS (p < 0,001) ve HS (p < 0,001) için bağımsız birer prognostik faktör olduklarını ortaya çıkarmıştır. Bir diğer çalışmada Hong ve ark⁴⁵ KHAK hastalarının sağ kalımı için prognostik göstergeler olarak tedavi öncesi inflamasyona dayalı skorların ve özelliklerin klinik önemini belirlemek amacıyla 919 hastanın retrospektif verilerini analiz etmiştir. Tek değişkenli analizler sonucunda olumlu prognostik faktörlerin; yaş < 70, tütün içmeme, iyi performans, sınırlı hastalık evresi ve tedaviye yanıt vermiş olma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, nötrofil-lenfosit oranının ≥ 5 , trombosit lenfosit oranının ≥ 250 , Sİİ ≥ 1.600 ve yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) gibi inflamasyona dayalı skorların ve diğer kan parametrelerinin tek değişkenli analiz sonuçlarının bu hasta grubunda kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizler Sİİ, serum LDH, sınırlı evre ve tedaviye yanıt GS ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada, trombosit sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı kombinasyonunun KHAK'de kötü prognozu tahmin etmeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Üçüncü ve son çalışmada ise Wang ve ark²³ çalışmalarında etoposid ve platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen KHAK'larda tedavi öncesi Sİİ'nin prognostik önemini değerlendirmek amacıyla 653 hastayı geriye dönük analiz etmiştir. Tedavi öncesi yüksek Sİİ ≥ 748 yaygın hastalıkla ilişkili olduğu gösterilerek medyan GS, düşük Sİİ grubundaki hastalar için 17,0 ay, yüksek Sİİ grubundaki hastalar için ise 12,0 ay olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise; sigara içme öyküsü (p = 0.014), tümör evresi (p < 0.001), Sİİ (p

< 0.001), LDH (p = 0.002), uzak metastaz sayısı (p = 0.006) ve E-KRT (p < 0.001) GS üzerinde bağımsız prognostik öneme sahip faktörler olarak bildirilmiştir. Tüm bu çalışma sonuçları araştırmamızın sonuçlarını destekler nitelikte olsa da yaygın evre hastaları da içermeleri, evrelemenin BT ve yanıt değerlendirmelerinin de RECIST (response criteria in solid tumors) kriterleri ile yapılmış olması ve tedavide farklı radyoterapi dozları ve KTRT ve HTRT'nin yanı sıra ardışık TRT'nin de tedavide kullanılmış olması gibi heterojenlikler içermektedir. Dolayısıyla çalışmamızın daha homojen bir hasta grubunu içermesi, tüm hastalarda evreleme ve tedavi planlaması için PET-BT'nin standart olarak kullanılması ve tedavi yanıt değerlendirilmesinin PERCIST kriterleriyle yapılmış olması çalışmamızı bahsi geçen üç çalışmadan ayırmakta ve alanında bir ilk olarak ortaya çıkarmaktadır.

İnflamatuvar yanıtın kanser ile yakın bir ilişkisi olduğu iyi bilinmektedir.⁴⁷ Bu nedenle son yıllarda sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin tespitindeki kolaylık ve düşük maliyeti nedeniyle, kanser prognozunun üzerine etkilerini anlamaya yönelik çalışmalar artmaktadır. İki tür inflamatuvar belirteç vardır: birinci tip C-reaktif protein (CRP) ve albümin (ALB)'den türetilir ve ikinci tip PLR, NLR ve Sİİ gibi lökosit ile ilgili inflamasyon indekslerinden türetilmektedir.

KHAK hastalarında Sİİ ve hastalık prognozu arasındaki ilişki henüz net olarak bilinmemektedir. Ancak Sİİ formülünün bileşenleri ve kanserde üstlendikleri görevler değerlendirilerek mantıklı hipotezler kurmak mümkündür. Öncelikle nötrofillerin tümör anjiyogenezini arttıran, dolaşımdaki tümör hücresi adezyonunu destekleyen ve uzak metastazı kolaylaştıran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), onkostatın-M, interlökin-6 (IL-6), ve tümör nekrozis faktör (TNF) vb. gibi sitokinler ve kemokinler salgıladıkları bilinmektedir.⁴⁸ Ayrıca nötrofil sayısının artışı ile yüksek miktarda reaktif oksijen ve nitrik oksit salınabilir ve bu da T hücrelerinin disfonksiyonuna neden olarak, kanser hücrelerinin immün yanıtından kaçmalarına yardımcı olabilir ve bu tümörün invazyonu,

proliferasyonu ve metastazını arttırabilir.⁴⁹⁻⁵² Trombositler, dolaşımdaki tümör hücrelerinin bağışıklık etkisinden kaçınmasını sağlayabilir, tümör hücrelerine doğrudan temas edebilir ve tümör hücrelerinin metastatik bölgeye migrasyonunu teşvik edebilir ve dolaşımdaki tümör hücrelerinin kan yoluyla metastaz yapmasına yardımcı olabilir.^{26,27,53} Vücudun immün savunması ve sürveyansında vazgeçilmez olan edinilmiş bağışıklık sistemine lenfositlerin katkısı da çok önemlidir.¹⁰ Diğer iki parametrenin tersine dolaşımdaki lenfositler IFN-ve TNF- α gibi bazı sitokinleri salgılayarak ve tümör büyümesini kontrol ederek kanser hastalarının prognozunu iyileştirebilirler.⁵⁴ Lenfositler, vücudun immün cevabının önemli bir hücresel bileşenidir ve immün tanıma işlevine sahip bir tür hücre dizisidir. Lenfosit azalması, özellikle ilerlemiş kanserlerde yaygındır ve potansiyel olarak yetersiz bir bağışıklık sistemi tümör hücrelerinin yayılması ve metastazı için elverişli bir mikro çevre yaratır.⁵⁵ Bu mekanizmalara dayalı olarak, artan nötrofil veya trombosit sayısı veya azalmış lenfosit sayısı ile birlikte yüksek Sİİ, kanser hücrelerinde gelişmiş tümör anjiyojenezine, adezyona, metastaza ve zayıflamış kanser karşıtı immün yanıtı yol açar. Bu nedenle, tedavi öncesi yüksek Sİİ, kanser hastalarında kötü sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Yine yüksek inflamatuvar belirteç seviyeleri, daha yüksek tümör yükleri veya kalıcı kronik inflamatuvar süreçlerle bağlantılı olması gereken daha ileri kanserler ile ilişkili olma eğilimindedir.^{56,57} Dolayısıyla yukarıda belirtildiği üzere P, N ve L'nin bir bileşeni olan Sİİ, tümör progresyonu sırasında sistemik inflamasyon ile konakçı immün yanıtı arasındaki ilişkiyi yansıtabilir. Bizim çalışma sonuçlarımız ve daha önce yayınlanan sonuçlar hastalık teşhisi sırasında, yüksek Sİİ'li hastalar daha ağır tümör yüküne ve daha şiddetli immüno supresyona sahip olduklarını düşündürmektedir. Bu nedenle Sİİ kişiselleştirilmiş tedavilerin seçiminde bir belirteç olarak kullanılabilir imajı vermektedir. Tüm bu destekleyici bulgulara rağmen kesin sonuçlara erişilebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, sınırlı sayıda kurum ve hasta sayısı ile yürütülmüştür. İkincisi, Sİİ dinamik bir faktör olmasına karşın çalışmamızda sadece tedaviden önceki belirli bir noktadaki kan sayımı bilgileri değerlendirmeye alınmıştır. Üçüncü olarak, kurtarma tedavilerindeki heterojenlik, sonuçları bir grubun lehine veya aleyhine etkilemiş olabilir. Gelecek çalışmaların bunları göz önüne alarak planlanması önemli bulgular sunabilir. Ancak yine de verilerimiz, kolayca bulunabilen kan dolaşımı göstergelerinin prognozu tahmin edebileceği bir eğilim sağlamıştır. Bu sonuçların, çok merkezli ve daha fazla hastanın kayıtlı olduğu ileriye dönük çalışmalarla doğrulanması gerekir.

Bu retrospektif analiz sonuçları tedavi öncesi yüksek Sİİ değerinin, SE-KHAK hastaları için olumsuz GS sonuçları ile güçlü ve bağımsız olarak ilişkili olan prognostik bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Daha ileri çalışmalarla doğrulanırsa, tedavi öncesi Sİİ yaygın olarak erişilebilir, ucuz ve objektif olarak ölçülebilir ve güvenle tekrarlanabilir bir biyolojik belirteç olduğundan, kötü prognozun doğru bir şekilde tanımlanması ile bu hasta gruplarına özel bireyselleştirilmiş tedavilerin uygulanması açısından yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Yazar katkıları: Tüm yazarlar bu çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

Çıkar çatışması: Yazarlar hiçbir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmiştir.

Mali destek: Yazarlar bu araştırma için hiçbir şahıs veya fon desteği almamışlardır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551
2. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat. Rev. Cancer* 2017;17(12):725-737. doi:10.1038/nrc.2017.87

3. Rudin CM, Poirier JT. Small-cell lung cancer in 2016: Shining light on novel targets and therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(2):75–76. doi:10.1038/nrclinonc.2016.203
4. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4539-44. doi: 10.1200/jco.2005.04.4859
5. Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378(9804): 1741-55. doi:10.1016/S0140-6736(11)60165-7
6. Turrisi AT, Kim K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999; 340: 265-71. doi:10.1002/1097-0142
7. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341:476-84.
8. Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 806-13.
9. De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat. Rev. Cancer*2006;6(1):24-37. doi:10.1038/nrc1782
10. Mantovani A, Allavena P. Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454(7203):436-44. doi:10.1038/nature07205
11. Placke T, Salih HR, Kopp HG. G1TR ligand provided by thrombopoietic cells inhibits NK cell antitumor activity. *J Immunol.*2012;189(1):154–160. doi:10.4049/jimmunol.1103194
12. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial–mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 2011;20(5):576–590. doi:10.1016/j.ccr.2011.09.009
13. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, Wettschureck N, Offermanns S. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell* 2013;24(1):130–137. doi:10.1016/j.ccr.2013.05.008
14. Gil-Bernabe AM, Ferjancic S, Tlalka M et al. Recruitment of monocytes/macrophages by tissue factor-mediated coagulation is essential for metastatic cell survival and premetastatic niche establishment in mice. *Blood* 2012;119(13):3164–3175. doi:10.1182/blood-2011-08-376426
15. Zhou T, Zhan J, Hong S, et al. Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer. *Sci Rep.* 2015;5:10481. doi:10.1038/srep10481
16. He X, Zhou T, Yang Y, et al. Advanced lung cancer inflammation index, a new prognostic score, predicts outcome in patients with small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.*2015;16(6): 165-171. doi:10.1016/j.clcc.2015.03.005
17. Kim EY, Kim N, Kim YS, et al. Prognostic significance of modified advanced lung cancer inflammation index (ALI) in patients with small cell lung cancer_ comparison with original ALI. *PLoS One.* 2016;11(10):0164056. doi:10.1371/journal.pone.0164056
18. Suzuki R, Wei X, Allen PK, et al. Prognostic significance of total lymphocyte count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio in limited-stage small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.*

- 2019;20(2):117-23.
doi:10.1016/j.clcc.2018.11.013
19. Wang X, Jiang R, Li K. Prognostic significance of pretreatment laboratory parameters in combined small-cell lung cancer. *Cell BiochemBiophys*. 2014; 69: 633-40. doi:10.1007/s12013-014-9845-3
 20. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget*. 2017; 8: 37200-7. doi:10.18632/oncotarget.16553
 21. Jin S, Cao S, Xu S, Wang C, Meng Q, Yu Y. Clinical impact of pretreatment prognostic nutritional index (PNI) in small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin. RespirJ*.2018;12(9):2433-40. doi:10.1111/crj.12925
 22. Bernhardt D, Aufderstrasse S, Konig L, et al. Impact of inflammatory markers on survival in patients with limited disease small-cell lung cancer undergoing chemoradiotherapy. *Cancer Manage Res*. 2018;10:6563-69. doi:10.2147/CMAR.S180990
 23. Wang C, Jin S, Xu S, et al. High systemic immune-inflammation index (SII) represents an unfavorable prognostic factor for small cell lung cancer treated with etoposide and platinum-based chemotherapy. *Lung* 2020; 198: 405-14. doi:10.1007/s00408-020-00333-6
 24. Sonehara K, Tateishi K, Komatsu M, et al. Modified Glasgow prognostic score as a prognostic factor in patients with extensive disease-small-cell lung cancer: a retrospective study in a single institute. *Chemotherapy*.2019;64(3):129-37. doi:10.1159/000502681
 25. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016; 122(14): 2158-67. doi:10.1002/cncr.30057
 26. Geng Y, Zhu D, Wu C, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol*. 2018; 65: 503-10. doi:10.1016/j.intimp.2018.10.002
 27. Chen Y, Jiang W, Xi D, et al. Development and validation of nomogram based on SIRI for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinomas. *J Investig Med*. 2019; 67(3): 691-8. doi:10.1136/jim-2018-000801
 28. Xu L, Yu S, Zhuang L, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget*. 2017; 8(21):34954-60. doi:10.18632/oncotarget.16865
 29. Hu B, Yang XR, Xu Y et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2014; 20(23), 6212-6222. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442
 30. Fankhauser CD, Sander S, Roth L et al. Systemic inflammatory markers have independent prognostic value in patients with metastatic testicular germ cell tumours undergoing first-line chemotherapy. *Br. J. Cancer* 2018;118(6):825-830. doi:10.1038/bjc.2017.467
 31. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23(34): 6261-6272. doi:10.3748/wjg.v23.i34.6261
 32. Wang K, Diao F, Ye Z et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer. *Chin. J. Cancer* 2017; 36(1):75. doi:10.1186/s40880-017-0243-2
 33. Geng Y, Shao Y, Zhu D et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Sci. Rep*. 2016; 6: 39482. doi:10.1038/srep39482

34. Fan L, Wang R, Chi C et al. Systemic immune-inflammation index predicts the combined clinical outcome after sequential therapy with abiraterone and docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate* 2018;78(4):250-256. doi:10.1002/pros.23465
35. Wang L, Wang C, Wang J, Huang X, Cheng Y. A novel systemic immune-inflammation index predicts survival and quality of life of patients after curative resection for esophageal squamous cell carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017;143(10):2077-2086. doi:10.1007/s00432-017-2451-1
36. Jiang W, Chen Y, Huang J et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget* 2017;8(39):66075-66086. doi:10.18632/oncotarget.19796
37. Xie QK, Chen P, Hu WM et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J. Translational Med.* 2018;16(1):273. doi:10.1186/s12967-018-1638-9
38. Fu H, Zheng J, Cai J, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria. *Cell Physiol Biochem* 2018;47:293-301. doi:10.1159/000489807
39. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M et al. Long-term disease-free survival in small cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 1986; 4:1307-13.
40. Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A, et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:187-195.
41. Osterlind K, Anderson PK: Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate model based on 778 patients with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 1986; 46:4189-94.
42. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-25. doi:10.1016/S1470-2045(17)30318-2
43. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(4): e006404. doi:10.1136/bmjopen-2014-006404
44. Laguna MP. Re: change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in response to targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma as a prognosticator and biomarker of efficacy. *J. Urol.* 2016;196(6):1634-1635. doi:10.1016/j.juro.2016.09.042
45. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J. Exp. Med.* 2015;236(4), 297-304. doi:10.1620/tjem.236.297
46. Wang D, Guo D, Shi F, et al. The predictive effect of the systemic immune-inflammation index for patients with small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2019;15(29):3367-3379. doi:10.2217/fon-2019-0288
47. Dolan RD, McSorley ST, Horgan PG, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 116:134-46. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.06.002
48. Dvorak HF. Tumor Stroma, Tumor Blood Vessels, and Antiangiogenesis Therapy. *Cancer J* 2015; 21:237-43. doi: 10.1097/PP0.0000000000000124

49. Tecchio C, Scapini P, Pizzolo G, Cassatella MA. On the cytokines produced by human neutrophils in tumors. *Semin. Cancer Biol.* 2013;23(3):159–170. doi:10.1016/j.semcancer.2013.02.004
50. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J. Intern. Med.* 2000;248(3):171–183. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00742.x
51. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett.* 2008;267(2):204–215. doi:10.1016/j.canlet.2008.03.028
52. Muller I, Munder M, Kropf P, Hansch GM. Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? *Trends Immunol.* 2009;30(11):522–530. doi:10.1016/j.it.2009.07.007
53. Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the "villain" to do evil. *Int J Cancer* 2016;138:2078-87. doi:10.1002/ijc.29847
54. Cristina F, Glenn D. Dual roles for immunity in gastrointestinal cancers. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(26):4045–4051. doi:10.1200/jco.2010.27.9992
55. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
56. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6): dju124. doi:10.1093/jnci/dju124
57. Aziz MH, Sideras K, Aziz NA et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study. *Ann. Surg.* 2019.270(1):139-146. doi:10.1097/sla.0000000000002660

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):199-207

doi: 10.26559/mersinsbd.862795

Üçüncü basamak bir hastanede rotavirüs, enterik adenovirüs ve enterik parazit enfeksiyonlarının prevalansı ve demografik özellikleri: Altı yıllık retrospektif kesitsel çalışma

 Taylan Bozok¹,  Tuğçe Şimşek Bozok²

¹Niğde Ömer Halisdemir Ü. Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

²Niğde Ömer Halisdemir Ü. Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Birimi

Öz

Amaç: Bu çalışmada ishal ön tanılı hastaların rotavirüs, enterik adenovirüs ve enterik parazit inceleme sonuçlarının demografik verilerle ilişkilerinin analiz edilmesi amaçlandı. **Yöntem:** Ocak 2014 – Aralık 2019 tarihleri arasında Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarında taze dışkı örneğinde immüno-kromatografik yöntemle çalışılmış rotavirüs, adenovirüs antijeni ve ışık mikroskobu altında 40x büyütmede parazit inceleme sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Test sonuçları yaşa, cinsiyete, uyruğa, mevsimlere, yıllara ve hastaneye başvuru şekline göre ki-kare yöntemi ile analiz edildi. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** İncelenen altı yıllık rotavirüs, adenovirüs ve dışkıda parazit inceleme testlerinin pozitiflik oranları; rotavirüs için %7.7, adenovirüs için %2.3 ve parazit inceleme için %16.8 olarak bulundu. Rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği en yüksek 0-2 yaş grubunda (%11.1), parazit görülme oranları ise en yüksek 6-10 yaş grubunda (%23.9) tespit edildi. Rotavirüs pozitifliği kış aylarında, parazit görülme oranları ise yaz aylarında yüksek bulundu ($p<0.001$). Adenovirüs pozitifliği ise sonbahar ve kış aylarında yüksek oranda tespit edildi ($p=0.009$). Rotavirüs pozitifliği göçmenlerde daha yüksek oranda tespit edildi ($p=0.021$). Rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği yatan hastalarda, gaitada parazit görülme oranları ayaktan başvuran hastalarda yüksek bulundu ($p<0.001$). **Sonuç:** Bölgemizde klinik tanı açısından rotavirüs ve adenovirüse bağlı gastroenteritlerin özellikle kış aylarında ve beş yaş ve altı çocuklarda daha fazla görüldüğü, bunun yanında parazitlere bağlı gastroenteritlerin de yaz aylarında ve 6-10 yaş arası çocuklarda daha sık rastlandığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Rotavirüs, adenovirüs, parazit, prevalans, demografik

Yazının geliş tarihi: 01.02.2021

Yazının kabul tarihi: 18.02.2021

Sorumlu yazar: Taylan Bozok

Aşağı Kayabaşı Mah. Hastaneler Cad. Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarı Merkez/Niğde Tel (iş): 0388 2322220 E-mail: taylanbozok@hotmail.com

Bu çalışma 17-20 Eylül 2020 tarihleri arasında düzenlenen 19. Uluslararası Doğu Akdeniz Aile Hekimliği Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur (Online) (OP-439).

Prevalence and demographic features of rotavirus, enteric adenovirus and enteric parasite infections in a tertiary hospital: A six-year retrospective cross-sectional study

Abstract

Aim: In this study, it was aimed to analyze the relationship between rotavirus, enteric adenovirus, and enteric parasite examination results and demographic data of patients with pre-diagnosis of diarrhea. **Method:** Between January 2014 and December 2019, in Niğde Training and Research Hospital laboratory; in fresh stool samples, results of rotavirus-adenovirus antigen performed by immunochromatographic method and parasite examined under light microscope at 40x objective were evaluated retrospectively. The test results were analyzed with the chi-square method according to age, gender, nationality, seasons, years, and outpatient/hospitalized. The p -value of <0.05 was considered statistically significant. **Results:** Positivity rates of examined six-year rotavirus, adenovirus, and fecal parasite tests were 7.7% for rotavirus, 2.3% for adenovirus, and 16.8% for parasite analysis. Rotavirus and adenovirus positivity was highest in the 0-2 age group (11.1%), and the highest rate of parasites was in the 6-10 age group (23.9%). Rotavirus positivity was found to be high in the winter months and the rate of parasites in the summer months ($p<0.001$). Adenovirus positivity was found with a high rate in the autumn and winter months ($p=0.009$). Rotavirus positivity was found with a higher rate in immigrants ($p=0.021$). While rotavirus and adenovirus positivity was found to be higher inpatients, the rate of stool parasites was found to be higher in outpatients ($p<0.001$). **Conclusion:** In terms of clinical diagnosis in our region, it should be kept in mind that rotavirus and adenovirus-related gastroenteritis are more common especially in winter months and in children aged five and under five, while gastroenteritis due to parasites is more common especially in summer months and in children between the ages of 6-10 years.

Keywords: Rotavirus, adenovirus, parasite, prevalence, demographic

Giriş

Dünyada ishal her yaşta insanı etkileyen ve ölümlere sebep olan önemli bir sağlık problemidir. Özellikle çocuklar ve yaşlılarda şiddetli seyreden ishaller hastalıklar nedeniyle 2016 yılında yaklaşık 1.6 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir¹. Bu ölümlerin büyük çoğunluğu sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde meydana gelse de gelişmiş ülkelerde de ishaller hastalıklar hâlen önemli bir ölüm nedeni ve ekonomik bir sorundur². İshal nedenleri arasında enfeksiyöz etkenler ve bunların içinde de viral etkenler birinci sıradır. Rotavirüs ve adenovirüs çocuklarda en sık rastlanan viral gastroenterit etkenleridir. Bunun yanı sıra; *Escherichia coli*, *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* gibi bazı bakteriyel patojenler ve *Entamoeba histolytica* ve *Giardia intestinalis* gibi parazitler enfeksiyöz ishal nedenleri arasında ilk sıralarda

bulunmaktadır³. Kanıtlar sağlık hizmetlerine ve güvenli suya ulaşımın, aşılama ve sanitasyon uygulamalarının ishale bağlı ölümleri büyük ölçüde azalttığını göstermektedir⁴.

İshal etyolojisinin hızlı belirlenmesi ve tedavisi toplumda mortalite ve morbidite oranlarını yakından etkileyebilecek unsurlardır. Klinik açıdan tanıya destek olması amacıyla bölgelerin demografik özelliklerine göre enfeksiyöz ishal etkenleri konusunda bilgi sahibi olunması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada hastaneye başvuran ishal ön tanılı hastaların taze dışkı örneklerinde rotavirüs, enterik adenovirüs ve enterik parazit inceleme sonuçlarının değerlendirilmesi ve demografik verilerle ilişkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2014 – Aralık 2019 tarihleri arasında olan altı yıllık süreçte Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ishal ön tanılı hastalardan alınmış ve mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmış dışkıda rotavirüs antijeni, adenovirüs antijeni ve parazit inceleme sonuçları ve hastalara ait demografik veriler restrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Toplamda altı yıllık süreç incelenmiş 72591 hastanın rotavirüs test sonucu, 64812 hastanın adenovirüs test sonucu ve 54416 hastanın dışkıda parazit inceleme sonucu hastane bilgi sisteminden bulunmuş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Dışkıda rotavirüs ve adenovirüs antijen testleri ishal şikayeti ile başvuran ve mikroskopik olarak parazit bulunmayan örnekler çalışmaya dahil edilmiştir ve kanamalı olduğu bildirilen ve parazit tespit edilen dışkı örneklerine ait veriler değerlendirme dışı bırakılmıştır. Rotavirüs ve adenovirüs testleri üreticinin önerileri doğrultusunda immünkromatografik yatay akış kart test yöntemi ile çalışılmıştır (Turklab, Türkiye). Testin adenovirüs için duyarlılığı %100, özgüllüğü %99.0, rotavirüs için duyarlılığı %100, özgüllüğü %98.0 olarak bildirilmiştir. Parazit inceleme için taze dışkı örnekleri kullanılmış ve ışık mikroskobu altında nativ-lugol preparasyon ile 40x büyütmede parazit kist, yumurta ve trofozoitleri yönünden incelenmiştir. Parazit tespiti formol etil asetat konsantrasyon yöntemi ile teyit edilmiştir. Hastalar 0-2, 3-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-30, 31-40, 41-50 ve >50 olarak yaş gruplarına ayrılmıştır. Elde edilen verilerin gruplar ve demografik veriler arasındaki ilişkisi analiz edilmiştir. Analiz işlemleri SPSS 20.0 paket programı (IBM, Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı ve ki-kare testi kullanıldı. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır ve Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu (2020-87) tarafından onaylanmıştır.

Bulgular

İncelenen altı yıllık rotavirüs, adenovirüs ve dışkıda parazit inceleme testlerinin %54.1'i erkek, %45.9'u kadın hastaya ait örneklerden çalışılmıştır. Örneklerin %66.2'si beş yaş ve altı hastalara aitti. Örnekler arasında pozitiflik oranları; rotavirüs için %7.7, adenovirüs için %2.3 ve parazit görülme oranı %16.8 olarak bulundu. Rotavirüs ve adenovirüs antijen pozitifliği erkeklerde, parazit görülme oranı ise kadınlarda daha fazla bulunsa da her üç test için cinsiyete bağlı pozitiflik oranlarında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$). Rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği beş yaş ve altında diğer yaşlara göre anlamlı derecede yüksek iken aksine gaitada parazit görülme oranları beş yaş ve altı grupta diğer yaşlara göre daha düşük bulundu ($p<0.001$) (Tablo 1).

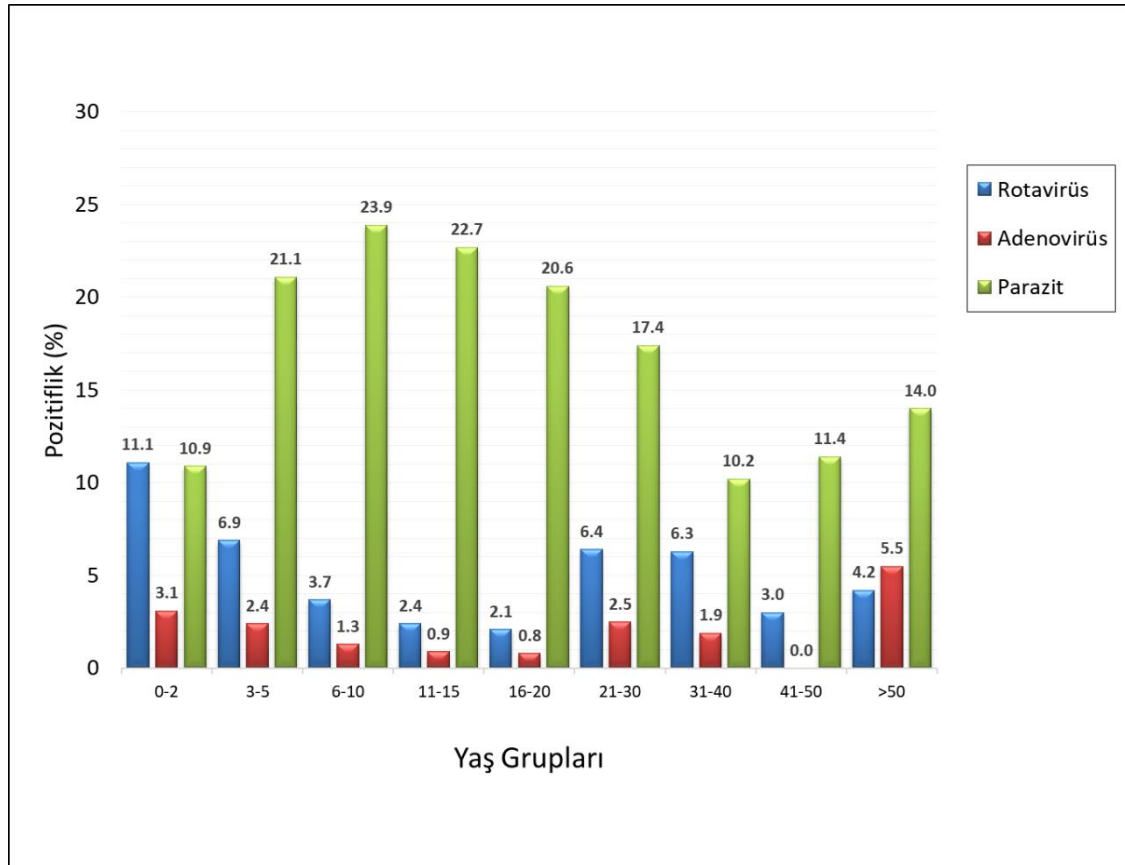
Rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği 0-2 yaş arası grupta en yüksek oranlarda (%11.1) görülürken, dışkıda parazit görülme oranlarının 6-10 yaş arası grupta (%23.9) daha fazla olduğu tespit edildi (Şekil 1). Rotavirüs pozitifliği kış aylarında (%11.4), parazit görülme oranları ise yaz aylarında (%19.1) diğer aylara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Adenovirüs pozitifliği ise sonbahar ve kış aylarında ilkbahar ve yaz aylarına göre daha yüksek oranda tespit edildi ($p=0.009$). Yıllara göre pozitiflik oranlarını incelediğimizde bölgemizde rotavirüs pozitifliğinde 2016-2017 yıllarında, adenovirüs pozitifliğinde 2017-2018 yıllarında ve parazit görülme oranlarında 2015 yılında diğer yıllara göre anlamlı bir yükseklik olduğu görüldü ($p<0.001$) (Şekil 2).

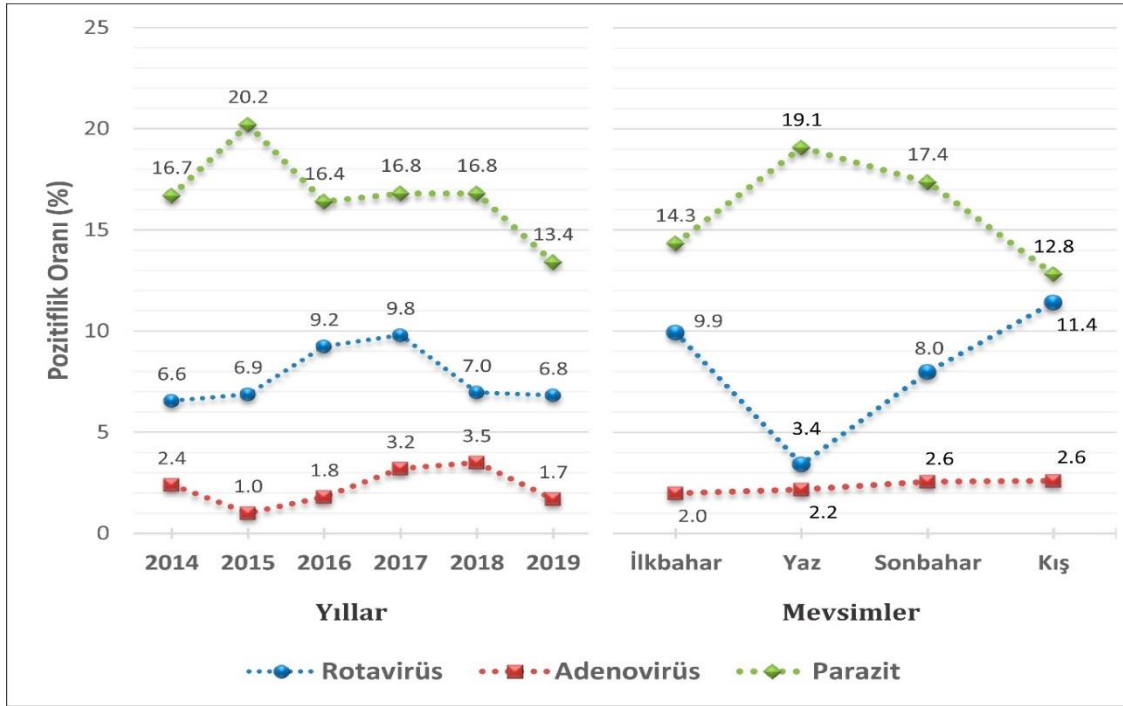
Parazit görülme oranı ve adenovirüs pozitifliğinde T.C. vatandaşları ve göçmenler arasında anlamlı bir fark görülmezken, rotavirüs pozitifliği göçmenlerde anlamlı derecede daha yüksek oranda tespit edildi ($p=0.021$). Yatan ve ayaktan başvuru yapan hastalar arasında pozitiflik oranlarını karşılaştırdığımızda rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği yatan hastalarda yüksek bulunurken, gaitada parazit görülme oranları ayaktan başvuran hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Rotavirus, adenovirus ve parazit tespit edilen hastaların demografik özelliklere göre dağılımı

Demografik Özellikler	Rotavirus (+)		Adenovirus (+)		Parazit (+)	
	n (%)	P-değeri	n (%)	P-değeri	n (%)	P-değeri
Cinsiyet		>0.05		>0.05		>0.05
Kadın	2544 (7.6)		670 (2.3)		4232 (17.0)	
Erkek	3030 (7.7)		839 (2.4)		4889 (16.5)	
Yaş (Yıl)		<0.001		<0.001		<0.001
≤5	4794 (10.0)		1254 (2.9)		4892 (13.5)	
>5	780 (3.2)		255 (1.2)		4229 (23.1)	
Mevsim		<0.001		0.009*		<0.001
İlkbahar	1635 (9.9)		243 (2.0)		1413 (14.3)	
Yaz	758 (3.4)		465 (2.2)		3863 (19.1)	
Sonbahar	1601 (8.0)		509 (2.6)		2780 (17.4)	
Kış	1580 (11.4)		292 (2.6)		1065 (12.8)	
Uyruk		0.021		>0.05		>0.05
T.C.	5457 (7.6)		1485 (2.3)		8981 (16.8)	
Göçmen	117 (9.4)		24 (2.3)		140 (16.2)	
Başvuru Şekli		<0.001		<0.001		<0.001
Ayaktan	4561(7.2)		1260 (2.2)		8277 (17.5)	
Yatan	1013(10.6)		249 (2.9)		844 (11.7)	
Toplam	5574 (7.7)		1509 (2.3)		9121 (16.8)	
Hasta Sayısı	72591		64812		54416	

*Sonbahar-kış ve ilkbahar-yaz ayları şeklinde iki grup oluşturularak analiz edilmiştir.

**Şekil 1.** Yaş gruplarına göre rotavirüs, adenovirüs ve parazit pozitiflik oranları



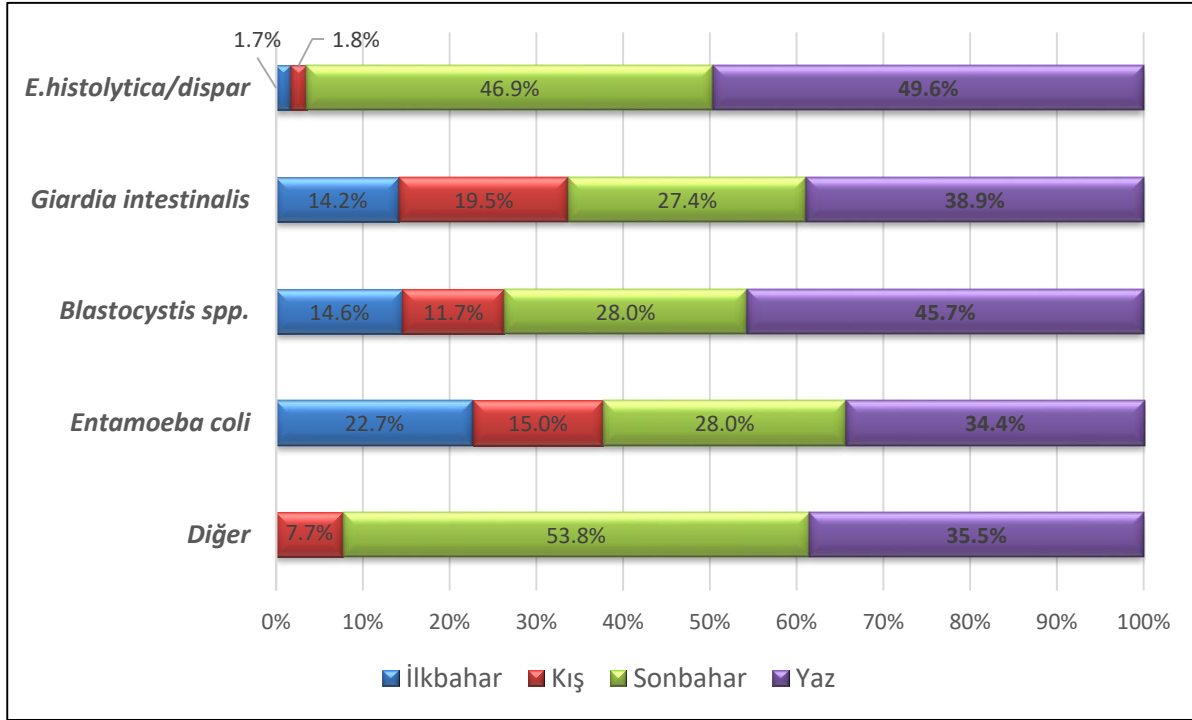
Şekil 2. Yıllara ve mevsimlere göre rotavirüs, adenovirüs ve parazit pozitiflik oranları

Tespit edilen parazitlerin büyük kısmını (%99.9) protozoonlar oluşturmaktaydı. Parazitlerin türlere göre dağılımına baktığımızda en yüksek oranda *Blastocystis spp.* (%52.4/n=4778) türlerine rastlandı. Bunu *Entamoeba coli* (%33.9/n=3090), *Entamoeba histolytica/dispar* (%12.4/n=1127(kist/trofozoit=757/370)) ve *Giardia intestinalis*

(%1.2/n=113(kist/trofozoit=99/14)) türleri takip etti (Tablo 2). Parazit türlerinin mevsimsel görülme sıklığında tür bazında genele kıyasla belirgin bir farklılık gözlenmedi. Ancak *E.histolytica/dispar* türünün diğer protozoalardan farklı olarak sonbahar aylarında da yüksek oranlarda (%46.9) görülme sıklığına sahip olduğu görüldü (Şekil 3).

Tablo 2. Parazitlerin türlere göre dağılımı

Parazit	Sayı (Kist/Trofozoit)	%
Protozoonlar	9110	99.9
<i>Blastocystis spp.</i>	4778	52.4
<i>Entamoeba coli</i>	3090	33.9
<i>E. histolytica/dispar</i>	1127 (757/370)	12.4
<i>Giardia intestinalis</i>	113 (99/14)	1.2
<i>Trichomonas hominis</i>	2	0.02
Helmintler	11	0.12
<i>Ascaris lumbricoides</i>	3	0.03
<i>Taenia spp.</i>	3	0.03
<i>Enterobius vermicularis</i>	3	0.03
<i>Hymenolepis nana</i>	1	0.01
<i>Trichuris trichiura</i>	1	0.01
Toplam	9121	100



Şekil 3. Parazit türlerinin mevsimsel dağılımı

Tartışma

Enfeksiyöz nedenlere bağlı ishaller tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır⁵. Hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde viral etkenler, özellikle çocuklarda ciddi dehidratasyona yol açarak hastaneye yatışın en yaygın nedenidir. Bu viral etkenler arasında rotavirüs ilk sırada yer almaktadır. Rotavirüs dışında norovirüs, adenovirüs ve sapovirüs önde gelen viral etkenleri oluşturmaktadır^{1,6-9}. İshal etkenleri arasında bulunan ve özellikle sosyoekonomik yönden düşük düzeyde ülkeleri etkileyen intestinal parazitik enfeksiyonlar ülkemizde de özellikle batı bölgelerden doğu bölgelerine ilerledikçe gerek toplumun sosyokültürel alışkanlıklarının değişimi ve gerekse ekonomik koşullar ve altyapı eksikliklerine bağlı ciddi artışlar göstermektedir¹⁰⁻¹². Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tahmini olarak her dört kişiden birinde intestinal helmint bulunduğu düşünülmektedir¹³.

Dünya genelinde ve Türkiye’de enfeksiyöz ishal etkenlerine yönelik yapılmış birçok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Ancak Niğde ilinde yakın zamanda benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma, Niğde ilinin

Türkiye’nin iç ve güney bölgelerini bağlayan konumundan ve bu ilde bulunan kayda değer göçmen nüfusundan kaynaklı bölgedeki oranlara ışık tutması açısından önemli veriler sunmaktadır.

Viral ishal etkenleri içinde rotavirüsler, diğer enterik patojenlerin çoğundan daha şiddetli gastroenterite neden olur. Bu nedenle, hastalarda saptanan rotavirüs enfeksiyonlarının oranı, artan gastroenterit şiddeti ile artar; bu oranlar, tüm ishal ataklarının %8-10’undan, hastaneye yatış gerektiren ishal ataklarının ise neredeyse %35-40’ından sorumlu tutulmaktadır^{14,15}. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda ishali olgularda rotavirus pozitifliği %5.7 ile %27.8 arasında bildirilmiştir^{8,16-24}. Coşkun ve ark.⁸ larının 1608 hasta örneğinde yaptıkları çalışmada buldukları %8.1 lik rotavirüs pozitiflik oranı bu çalışma ile benzer nitelik göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmaların genellikle en yüksek pozitiflik oranlarına sahip olan 0-2 yaş popülasyona yönelik olması (bu çalışmada 0-2 yaş rotavirüs pozitiflik oranı %11.1) ve son yıllarda rotavirüs aşılama oranlarında gerçekleşen artışlar bu çalışmada görece daha düşük oranların tespit edilmesini açıklayabilir^{21,22}. Ilıman iklim kuşağında ve kuzey yarımkürede

bulunan ülkemizde benzer çalışmalarda kış aylarında arttığı tespit edilen rotavirüs enfeksiyonu sıklığı ile uyumlu olarak bu çalışmada da kış aylarında pozitiflik oranları diğer aylara göre yüksek bulunmuştur^{8,17,19}. Bölgemizde yaşayan göçmenler ile T.C. vatandaşları arasında adenovirüs ve parazit görülme oranları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemesine rağmen rotavirüs pozitifliği göçmenlerde daha fazla bulunmuştur. Sosyoekonomik düzey yönünden farklılık gerçeğine rağmen adenovirüs ve parazit görülme oranlarındaki benzerlik rotavirüs pozitiflik oranları için de beklenebilirdi, ancak rotavirüs için bu farklılığın oluşmasında aşya ulaşım ve uygulama sıklığı etkili olmuş olabilir.

Rotavirüs gibi adenovirüs de fekal-oral yolla yayılır ve diğer semptomların yanı sıra ishal ve ateşe neden olur. Adenovirüs enfeksiyonları ile invajinasyon arasında güçlü bir ilişki olduğu ve ayrıca kemik iliği transplantasyonunu takiben çocuklarda adenovirüs insidansının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{25,26}. Çocukluk çağında görülen ishallerin %5-20'si enterik adenovirüslerle ilişkilendirilmiştir¹⁷. Ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda %1.0 ile 16.2 arasında görülen oranlarda adenovirüs pozitifliği tespit edilmiştir^{17-20,22-24}. Bu çalışmada tespit edilen pozitiflik oranı (%2.3) diğer çalışmalar ile uyumludur. Demiray ve ark.²⁴ 7994 hastada yaptığı çalışmada bulunduğu %2.2 lik orana çok yakın bulunmuştur. Adenovirüs pozitiflik oranlarını yaş gruplarına göre incelediğimizde rotavirüste olduğu gibi en yüksek oran 0-2 yaş grubunda olmuştur ve rotavirüs pozitiflik oranları ile korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir (Şekil 1). Genellikle ülkemizde yapılan çalışmalarda enterik adenovirüs enfeksiyonlarında mevsimsel bir farklılık gözlenmemiştir^{8,16,17,20}. Ancak bu çalışmada sıcaklık ortalamaları daha düşük değerlerde olan sonbahar ve kış aylarında diğer aylara göre anlamlı şekilde yüksek oranlarda pozitiflik saptanmıştır (Şekil 2). Bu bulgudan çıkarımla; enterik adenovirüs enfeksiyonlarını soğuk iklim koşullarıyla ilişkilendirmek için daha kapsamlı ve birçok bölgeyi içeren çalışmalar yapmak gerekir.

Yapılan çalışmalarda viral etkenlere bağlı ishallerde hastaneye yatışlar daha fazla görülmektedir¹⁴. Bu çalışmada başvuru şeklinde yatan hastalarda rotavirüs ve adenovirüs pozitifliğinin daha fazla görülmesi litertürle bağdaşır niteliktedir. Aksine parazit görülme oranları ayakta tedavi gören hastalarda fazla bulunmuştur. Bu da parazitlere bağlı ishallerin genellikle ayakta tedavisini mümkün kılacak şekilde daha hafif seyrettiğini göstermektedir.

Protozoa ve helmintlerin neden olduğu enterik parazit enfeksiyonları, başta tropikal ve ülkemiz gibi subtropikal bölgeler olmak üzere dünya genelinde insanlarda en yaygın enfeksiyon hastalıklarından biridir²⁷. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda dışkı örneklerinde %3.6 ile %31.6 arasında parazite rastlanmıştır. Bu oranlar batı bölgelerden doğu bölgelere doğru ilerledikçe artış göstermektedir^{11,28,29}. Bu çalışmada elde edilen veriler ülkemizdeki durum ile uyumlu bulunmuştur. Parazit görülme oranlarının 3 yaştan sonra ciddi derecede artış göstermesi yeme-içme alışkanlıklarının değişimi ile, 6-10 yaş grubunda en fazla oranların görülmesi kişisel hijyen eğitiminin az olması ve toplu hayata geçişle ortak kullanım alanlarının artması ile açıklanabilir. İlerleyen yaşlara doğru bu oranların azalma eğilimine girdiği gözlenmektedir. Mevsimsel değişimlerin toprağın parazitlerle kontaminasyonunda önemli rol oynadığı ve parazit türlerinin sayısının mevsimin yağışlı olup olmamasına göre önemli farklılıklar gösterdiği çalışmalarla gösterilmiştir³⁰. Bu çalışmada en fazla parazit görülme oranları yaz aylarında olması bölgemizin iklimsel koşullarına göre beklenen bir durumdur.

Bu çalışmada tespit edilen enterik parazit türlerinin sıklığı ülkemizde yakın zamanda yapılmış çalışmalarla da benzer nitelikler taşımaktadır^{11,29}. Parazit türlerinin mevsimsel görülme sıklığında hemen hemen tüm türler için yaz ayları en fazla oranda görüldükleri mevsim olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak *E.histolytica/dispar* türü diğer protozoonlardan farklı olarak sonbahar aylarında da yaz aylarına yakın oranlarda (%46.9) görülmesi dikkat çekicidir.

Klinik tanı açısından bölgemizde rotavirüs ve adenovirüslere bağlı gastroenteritlerin özellikle kış aylarında ve beş yaş ve altı çocuklarda daha fazla görülebileceği, bunun yanında parazitlere bağlı gastroenteritlerin de yaz aylarında ve 6-10 yaş arası çocuklarda daha sık rastlandığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çocukluk çağında ciddi halk sağlığı problemine yol açan ve ishal etkenlerinin başında gelen bu enfeksiyonların sıklığının azaltılmasına yönelik kişisel hijyen kurallarına uyum ve güvenli gıda tüketimi yönünde çok merkezli eğitim programlarının yapılması büyük önem arz etmektedir. Aynı zamanda sanitasyon uygulamalarının ülke genelinde denetim ve kontrolünün sağlıklı bir şekilde yapılması sağlanmalıdır. Rotavirüs enfeksiyonunun insidansının azaltılmasına yönelik göçmen popülasyonu da içeren ulusal aşılama programları düzenlenmeli ve kontrendikasyonu olmayan tüm bebeklerin aşılmasına önerilmelidir.

Yazar katkıları: Taylan BOZOK: Literatür araştırması, verilerin toplanması ve analizi, makale yazımı. Tuğçe ŞİMŞEK BOZOK: Literatür araştırması, verilerin toplanması ve analizi, makale yazımı

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince hiçbir kurum veya kuruluştan mali ve maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Troeger C, Blacker BF, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1211-1228.
2. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet.* 2018;392(10142):175-186.
3. Mladenova Z, Steyer A, Steyer AF, et al. Aetiology of acute paediatric gastroenteritis in Bulgaria during summer months: prevalence of viral infections. *J Med Microbiol.* 2015;64(Pt 3):272-282.
4. GBD 2015 Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):909-948.
5. Jensen BH, Jokelainen P, Nielsen ACY, et al. Children attending day care centers are a year-round reservoir of gastrointestinal viruses. *Sci Rep.* 2019;9(1):3286.
6. Midthun K, Greenberg HB, Hoshino Y, Kapikian AZ, Wyatt RG, Chanock RM. Reassortant rotaviruses as potential live rotavirus vaccine candidates. *J Virol.* 1985;53(3):949-954.
7. World Health O. Rotavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;82(32):285-295.
8. Coşkun USŞ, Kasap T. Frequency of rotavirus and adenovirus in pediatric patients with acute gastroenteritis. *J Contemp Med.* 2019;9(1):85-88.
9. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(4):561-570.
10. Ostan İ, Kilimcioğlu AA, Girginkardeşler N, Özyurt BC, Limoncu ME, Ok UZ. Health inequities: lower socio-economic conditions and higher incidences of intestinal parasites. *BMC Public Health.* 2007;7:342.
11. Gürbüz CE, Gülmez A, Özkoç S, et al. Distribution of intestinal parasites detected between September 2011-2018 at Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital. *Türkiye Parazit Derg.* 2020;44(2):83-87.
12. World Health Organization. Helminth control in school-age children. A guide for managers for control programmes. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44671/9789241548267_eng.pdf. 2011'de basıldı. 24 Mart 2020'de erişildi.
13. World Health Organization. State of the art of new vaccine research and development.

- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69348/WHO_IVB_06.01_eng.pdf. Ocak 2006'da basıldı. 21 Mart 2020'de erişildi.
14. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:136-141.
 15. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(9):e72788.
 16. Ozsari T, Bora G, Kaya B, Yakut K. The Prevalence of rotavirus and adenovirus in the childhood gastroenteritis. *Jundishapur J Microbiol*. 2016;9(6):e34867.
 17. Aslantaş M, Kılıçaslan Ö, Engin MMN, ve ark. Akut viral gastroenterit olan çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs prevalansı: Bir üçüncü basamak hastane verileri. *Fam Pract Palliat Care*. 2017;2(3):1-5.
 18. Gülbudak H, Kurnaz N, Tezcan-Ülger S, ve ark. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2020;77(2):185-194.
 19. Otağ F, Direkel Ş, Özgür D, Delialioğlu N, Aslan G, Emekda G. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs antijenlerinin hızlı immunokromatografik yöntemle araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012;5(3):18-23.
 20. Tüzüner U, Gülcen BS, Özdemir M, Feyzioglu B. Gastroenteritli çocukların diskularında adenovirüs ve rotavirüs sıklığı ve mevsimsel dağılımı. *Klimik Dergisi*. 2016;29(3):121-124.
 21. Bicer S, Bezen D, Sezer S. Rotavirus and adenovirus infections in acute gastroenteritis cases in pediatric emergency service. *ANKEM Dergisi*. 2006;20(4):206-209.
 22. Tekin A. The frequency of rotavirus and enteric adenovirus in children with acute gastroenteritis in Mardin. *J Clin Exp Invest*. 2010;1(1):41-45.
 23. Topkaya AE, Aksungar B, Özakkaş F, Çapan N. Examination of rotavirus and enteric adenovirus in children with acute gastroenteritis. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2006;36(4):210-213.
 24. Demiray T, Topcu M, Aydemir O, et al. Prevalence of rotavirus and adenovirus in children with acute gastroenteritis. *J Immunol Clin Microbiol*. 2016;1(2):37-40.
 25. Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr*. 2006;149(4):452-460.
 26. Walls T, Shankar AG, Shingadia D. Adenovirus: an increasingly important pathogen in paediatric bone marrow transplant patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(2):79-86.
 27. Panti-May JA, Zonta ML, Cociancic P, et al. Occurrence of intestinal parasites in Mayan children from Yucatán, Mexico. *Acta Trop*. 2019;195:58-61.
 28. Doğan N, Demirüstü C, Aybey A. Eskişehir Osmangazi Üniversitesinin beş yıllık bağırsak paraziti prevalansının türlere ve cinsiyetlere göre dağılımı. *Türkiye Parazit Derg*. 2008;32(2):120-125.
 29. Öncel K. Distribution of intestinal parasites detected in Şanlıurfa Mehmet Akif Inan Education and Research Hospital between October 2015 and October 2016. *Türkiye Parazit Derg*. 2018;42(1):20-27.
 30. Sánchez Thevenet P, Nancuñil A, Oyarzo CM, et al. An ecoepidemiological study of contamination of soil with infective forms of intestinal parasites. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(5):481-489

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):208-220

doi:10.26559/mersinsbd.869434

Temporomandibular eklem bozukluğu olan hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri: Kesitsel bir çalışma

 Ömer Ekici

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniv Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

Öz

Amaç: Temporo-mandibular eklem (TME) bozukluklarının etiyolojisi çok faktörlüdür ve bu etiyolojiden sorumlu olan faktörlerin rolü hala tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, temporo-mandibular bozukluğu (TMB) hastalarının sosyo-demografik ve klinik özelliklerini incelemektir. **Yöntem:** Çalışma, bir diş hekimliği fakültesinin ağız, diş ve çene cerrahisi kliniğinde tedavi arayan 508 TMB hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar sosyo-demografik özellikler, etiyolojik risk faktörleri ve klinik muayene bulguları açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların çoğu (%83.5) kadın idi ve en büyük yaş grubunu 18-25 yaşındakiler oluşturdu. İşsizler, ev hanımları ve öğrenciler arasında TMB daha yaygın idi. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde (%75.6) bruksizm ve %14.2'sinde bruksizm dışında bir parafonksiyonel alışkanlık var idi. Hastalarda en sık görülen üç hastalık sırasıyla psikiyatrik bozukluklar, peptik ülser ve troid hastalıkları idi. Hastaların yaklaşık dörtte biri (%24.4) TMB dışında bir kas-iskelet sistemi hastalığı olduğunu ve %11.8'i geçmişte bir TME travması yaşadığını bildirdi. Hastaların %40.9'unun vücut kitle indeksi normalin üzerindeydi ve %77.2'si düzenli egzersiz ve spor yapmadıklarını bildirdi. Hastaların yarıya yakınında (%45.7) çift taraflı TMB şikayeti vardı ve %32.3'ünde şikayet süresi 5 yıl ve daha fazla idi. Hastalarda %70.1 oranı ile baş ağrısı en sık görülen ek semptomdu, bunu kulak çınlaması (%46.5) ve boyun ağrısı (%45.7) izledi. Hastaların klinik muayenesinde %43.3'ünde palpasyonda şiddetli ağrı, %71.7'sinde klik, %30.7'sinde krepitasyon ve %59.8'inde alt çenesinde deviasyon vardı. Hastaların %50.4'ünün maksimum ağız açıklığı 35mm ve altında iken, % 3,9'u ileri derecede kısıtlanmış ağız açıklığına (20mm ve daha az) sahip idi. **Sonuç:** Bu kesitsel çalışma bulguları TMB etyolojisinin karmaşık ve çok faktörlü olduğu tezini doğrulamaktadır. TMB etyolojisini açıklamaya yönelik neden-sonuç ilişkisini ortaya koyan uzun soluklu çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Temporo-mandibular bozukluk, sosyo-demografik özellikler, etyolojik risk faktörleri, klinik semptomlar

Yazının geliş tarihi: 21.01.2021

Yazının kabul tarihi: 16.05.2021

Sorumlu yazar: Ömer Ekici, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Afyonkarahisar, Tel: 0507 2179275, e-posta: dromerekici@hotmail.com

Socio-demographic and clinical characteristics of patients with temporomandibular joint disorders: a cross-sectional study

Abstract

Aim: The etiology of temporomandibular disorder(TMD) is multifactorial and the role of the factors responsible for this etiology is still controversial. The aim of this study is to examine the socio-demographic and clinical characteristics of patients with TMD. **Method:** The study was carried out on 508 TMD patients who sought care at the oral and maxillofacial surgery clinic of a faculty of dentistry. The patients were evaluated in terms of socio-demographic characteristics, etiological risk factors, and clinical examination findings.**Results:** Eighty-three point five percent of the patients were female and the largest age group was 18-25 years old. TMD was more common among the unemployed, housewives, and students. 75.6% of the patients had bruxism and 14.2% had a parafunctional habit other than bruxism. The three most common diseases in the patients were psychiatric disorders, peptic ulcer, and thyroid diseases, respectively. Approximately one-quarter (24.4%) of the patients reported a musculoskeletal disease other than TMD and 11.8% reported a past temporomandibular joint trauma. The body mass index of 40.9% of the patients was above normal and 77.2% reported that they did not exercise or exercise regularly. Forty-five point seven percent of the patients had bilateral TMD complaints and 32.3% had 5 years or more. Headache was the most common additional symptom, with a rate of 70.1%, followed by tinnitus (46.5%) and neck pain (45.7%). In the clinical examination of the patients, 43.3% had severe pain on palpation, 71.7% click, 30.7% crepitation, and 59.8% deviation in the lower jaw. While the maximum mouth opening of 50.4% of the patients was 35mm or less, 3.9% had a severely restricted (20mm or less) mouth opening.**Conclusion:** These cross-sectional study findings support that the etiology of TMD is complex and multifactorial. Long-term studies should be conducted to reveal the cause-effect relationship to explain the etiology of TMD.

Keywords: Temporomandibular disorder, socio-demographic features, etiological risk factors, clinical symptoms

Giriş

Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi'ne göre temporomandibular bozukluk(TMB) 'çiğneme kaslarını, temporo-mandibular eklemi(TME)ve ilişkili yapıları içeren bir grup bozukluk' olarak tanımlanır.¹En yaygın belirti ve bulguları kronik ağrı, sınırlı çene hareketi ve TME sesleridir.² Ağız-yüz bölgesinde diş dışı ağrının en yaygın nedenidir. Ağrı çoğunlukla çiğneme kaslarında ve kulak ön bölgesinde görülür, çiğneme yada diğer çene aktivitelerinde şiddetlenebilir. Diğer bulgular arasında eklem sesleri, asimetrik çene hareketi, çiğneme kas hipertrofisi, kas yorgunluğu, baş ağrısı, bruksizm, palpasyon hassasiyeti ve sınırlı çene hareketi nedeniyle ağzın zor açılması gibi çok çeşitli bulgular bulunur.^{3,4}

TMB'lerin etiolojisi ve etiyopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak, TMB nedeninin biyomekanik, nöromusküler, biyo-psikososyal ve biyolojik nedenler dahil olmak üzere çok faktörlü olduğu düşünülmektedir.⁵ Oklüzal faktörler, parafonksiyonel alışkanlıklar, travma, stres, kalıtım gibi faktörler bunlardan bazılarıdır.⁶Uyku bozuklukları, fiziksel, duygusal ve oklüzal stres gibi çeşitli faktörler stomatognatik sistemin adaptasyon kapasitesini aşarak hastalığın ortaya çıkma ihtimalini artırabilir.⁷

TMB'ler nüfusun yaklaşık %5-12'sini etkileyen ve kadınlar arasında dört kata kadar daha sık görülen oldukça yaygın bir hastalıktır.⁸Dünya nüfusunun%50-70'inde, kişilerin yaşamlarının bir döneminde ağrı, çene hareketlerinin azalması ve TME sesleri de dahil olmak üzere TMB belirti ve semptomları olduğu gösterilmiştir.²

Temporo-mandibular hastalıklarla ilişkili ağrı, fonksiyonel ve psiko-sosyal bozukluklar yaşam kalitesini diğer oral koşullardan daha fazla olumsuz etkilemektedir.⁹TMB toplumunda oldukça yaygın görülen bir halk sağlığı sorunu olmasına rağmen, Türkiye’de bu sorunla ilgili yapılmış çalışmalar nispeten azdır. Mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu TMB tedavisine odaklanmaktadır. TMB sorunlarının üstesinden gelmek ve tedavilerde kalıcı başarıyı elde edebilmek için hastalığın etiyojisi, etiopatogenezi ve risk faktörlerinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu amaçla yapılan bu kesitsel çalışmada, TMB olan hastaların sosyo-demografik özelliklerinin, olası risk faktörlerinin ve klinik özelliklerinin kapsamlı bir şekilde analizi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif, kesitsel çalışma, 10 Ocak 2020- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında bir üniversitenin, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğinde, TMB şikayeti ile başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışma üniversitenin klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı(2019/12-402). Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Hastalar, oral ve maksillofasiyal cerrahi kliniğinde deneyimli bir ağız, diş ve çene cerrahisi uzmanı tarafından muayene edildi. Klinik ve radyolojik olarak incelemeler sonunda temporo-mandibular bozukluk/araştırma teşhis kriterlerine göre(TMB/ATK),¹⁰TMB olan ve araştırmaya girmeyi kabul eden 15-80 yaş aralığında ardışık 508 hasta çalışmaya dahil edildi. Literatür incelemeleri sonucu hazırlanmış olan anamnez ve klinik muayene formu her bir hasta için dolduruldu. Anamnez formunda hastanın sosyo-demografik bilgileri, TME ile ilgili şikayetleri, tıbbi öyküsü, TMB’nin etiyojisinde rol alan faktörlerle ilişkili sorular yer aldı. Klinik muayene formunda ise ağrı yoğunluğu, maksimum ağız açıklığı, TME sesleri(klik sesi, krepitasyon vb) ve çene deviasyonu gibi eklem fonksiyonları ile ilgili veriler kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) versiyon 22.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve sıklık olarak ifade edildi.

Bulgular

Sosyo-demografik özellikler

Araştırmaya katılan TMB hastalarının sosyo-demografik bulguları Tablo 1’de verilmiştir. Araştırmaya katılanların büyük çoğunluğunu (%83.5) kadın hastalar oluşturmuştur. Yaş dağılımı incelendiğinde ise en büyük grubu %27.6 ile 18-24 yaş aralığındaki hastalar oluşturmuştur. 18 yaş altı hastaların oranı %14.2 iken 45 yaş ve üzeri hastaların oranı %14.9’dur. Medeni durum bakımından incelendiğinde sırasıyla %48.8 ve %45.7 oranları ile evli ve bekarların oranlarının birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir.

Araştırmaya katılanların eğitim durumu incelendiğinde, yaklaşık üçte biri lise mezunu(%33.1) ve yaklaşık diğer üçte biri de ortaokul mezunudur (%29.9). Bunu %26 oranıyla ilköğretim mezunları takip etmektedir. Lisans ve lisansüstü eğitim almış olanların oranı ise sadece %4.8’dir. Araştırmada yer alan hastaların meslekleri incelendiğinde en büyük grubu %32.3 oranı ile işsizler oluşturmakta, bunu %25.2 ile ev hanımları ve %15 oranı ile öğrenciler izlemektedir. Araştırmada iş gücünü oluşturan grupların %14.22’si işçi, %4.7’si memur ve %2.4’ü serbest meslek/esnaf olduğu görülmektedir. Ayrıca araştırmaya katılanların %44.9’unun aylık gelirin 2.000 Türk Lirası(TL) altında olduğu görülmektedir. Katılımcıların %38.6’sının geliri 2.000-5.000 TL arasında iken sadece %16.5’inin aylık geliri 5.000TL ve üzerindedir. Araştırmada yer alan hastaların %48.8’i çocuk sahibi olmadığını, %13.4 ‘ü bir çocuk, %22’si iki çocuk, %15.2’si ise üç ve daha fazla çocuk sahibi olduğunu ifade etmiştir.

Tablo 1. TMB hastalarının sosyo-demografik özellikleri

Demografik Bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	424	83.5
Erkek	84	16.5
Yaş		
18 yaş altı	72	14.2
18-24 yaş	140	27.6
25-34 yaş	96	18.9
35-44 yaş	124	24.4
45-54 yaş	60	11.8
55- 64yaş	16	3.1
Medeni Durum		
Evli	248	48.8
Bekar	232	45.7
Boşanmış	28	5.5
Eğitim Durumu		
İlkokul	132	26
Ortaokul	152	29.9
Lise	168	33.1
Yüksekokul/Fakülte	52	4
Y. Lisans/Doktora	4	0.8
Meslek		
İşsiz	164	32.3
Ev hanımı	128	25.2
Öğrenci	76	15.0
İşçi	72	14.2
Memur	24	4.7
Esnaf	12	2.4
Emekli	32	6.3
Aylık Gelir		
2.000 TL altı	228	44.9
2.000-2.999	56	11.0
3.000-3.999	76	15.0
4.000-4.999	64	12.6
5.000 TL ve üzeri	84	16.5
Çocuk sayısı		
Çocuk yok	248	48.8
Bir çocuk	68	13.4
İki çocuk	112	22.0
Üç çocuk	64	12.0
Dört ve daha fazla	16	3.1
Toplam	508	100

Etyoloji ve risk faktörleri

Araştırmada incelenen hastaların genel sağlık durumu, tıbbi özgeçmişi,

travma öyküsü, bruksizm, parafonksiyonel alışkanlıkları gibi temporomandibular eklem bozukluğu etyolojisi ile ilişkili olabilecek risk faktörleri ile ilgili bilgiler Tablo 2'de yer almaktadır.

Temporomandibular hastalıkların etyolojisinde bruksizm, çiğneme alışkanlıkları, malokluzyona neden olabilecek parafonksiyonel alışkanlıklar önemli rol oynamaktadır. Hastalardan alınan anamnez ve yapılan klinik muayene bulguları sonucunda yaklaşık dörtte üçünde (%75.6) uykuda yada uyanırken diş sıkma yada gıcırdatma(bruksizm) olduğu öğrenilmiştir. Ayrıca yine hastaların %44.9'u anne, baba, kardeş gibi birinci derecede aile bireylerinde bruksizm yada TME ile ilgili şikayetler olduğunu ifade etmişlerdir. Hastaların %66.1'inin yemek yeme esnasında tek taraflı (sağ yada sol) çiğneme yaptıkları öğrenilmiştir. Hastaların %52.8'i uyku alışkanlığının düzensiz olduğunu bildirmiştir. Araştırmada hastaların %14.2'sinin okluzyon bozukluğuna yol açabilecek ve TMB ile ilişkili olabilecek parafonksiyonel alışkanlıklara sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Bu parafonksiyonel alışkanlıklardan tırnak yeme(%8.7), parmak ısırma(%3.2) ve kalem-silgi ısırma(%1.6) en çok görülen 3 alışkanlık olmuştur.

Hastaların tıbbi öyküsü gözden geçirildiğinde, tüm hastalar Amerikan Anesteziyoloji Derneği kriterlerine göre¹¹ sınıf I veya sınıf II olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %48.8'inin en az bir tanı konulmuş tıbbi hastalığı vardı. Bu hastalıklar kendi içinde incelendiğinde öne çıkan 3 hastalık psikiyatrik rahatsızlık(88 hasta), peptik ülser(40 hasta) ve troid hastalığı(24 hasta) idi. Bunun dışında vertigo, sedef, egzama, Behçet hastalığı, astım, anemi, diyabet, hipertansiyon, migren, epilepsi, fasiyal paralizi, trigeminal nevralji gibi hastalıklar öne çıkmıştır. Hastalarda eklemleri etkileyebilecek sistemik inflamatuvar bir eklem hastalığı olup olmadığı sorgulandığında ise,

hastaların yaklaşık dörtte birinde(%24.4) kas ve eklemlerle ilişkili hastalıkların olduğu görülmüştür. Bu hastalıklardan romatoid artrit(%9.4) osteoartrit (%7.9) ve fibromiyalji (%3.1) en sık görülen 3 kas-eklem hastalığı olmuştur. Bunlara ilaveten hastaların %11.8'i geçmiş dönemde düşme, çarpma, spor kazası, darp gibi nedenlerle TME bölgesinin travmaya maruz kaldığını bildirmiştir.

Hastaların vücut kitle indeksleri incelendiğinde %52.8'inin normal kiloda olduğu görülmüştür. Hastaların %30.7'si fazla kilolu, %10.2'si ise obez olmak üzere toplamda %40.9'unun kilosu normal sınırların üzerinde olduğu ortaya çıkmıştır. Hastaların %77,2'si düzenli olarak spor yapmadıklarını bildirdi. Diğer %22.8'i ise yürüyüş, egzersiz, fitness, plates, atletizm, futbol, bisiklet binme, yüzme, dövüş sporları, tenis ve voleybol gibi sporlardan en az birini yaptıklarını ifade etmişlerdir.

Hasta şikayetleri ve klinik muayene bulguları

TME hastalarında görülen temel klinik belirti ve bulgular Tablo 3'te yer almaktadır. Hastaların %54.3'ünde tek taraflı(sağ yada sol) TME şikayeti görülürken %45.7'sinde ise çift taraflı (sağ ve sol) TME şikayeti mevcut idi. Hastaların %21.3'ündeki şikayetler son 6 ay içinde ortaya çıkarken, %39.4'ünde şikayet süresi 6 ay ile 2 yıl, %32.3'ünde ise 5yıl ve daha fazla idi. Hastaların %66.2'sinde 'ara-sıra' ve %33.2'inde 'sürekli' olmak üzere ağrı şikayeti mevcut idi. Açma-kapama, ısırma ve esneme hareketleri sırasında ağrı duyanların oranı birbirine çok yakın şekilde yaklaşık %57-58 aralığında seyretmiştir. Hastalarda %70.1 oranı ile baş ağrısı en sık görülen ilave ağrı semptomuydu. Bunu kulak çınlaması(%46.5) ve boyun ağrısı(%45.7) takip etti. Hastaların %6.3'ünde duyma bozukluğu vardı. Hastaların %35.4'ü esneme, konuşma, yemek yeme gibi çene hareketlerinde ya da kendiliğinden çenelerinde kilitlenme yaşadıklarını bildirdiler.

Tablo 2. TMB için olası risk faktörleri

Risk Faktörleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bruksizm		
Var	384	75.6
Yok	124	24.4
Ailede bruksizmi birey		
Var	228	44.9
Yok	280	55.1
Uyku durumu		
Düzenli	240	47.2
Düzensiz	268	52.8
Yastık durumu ve yatış		
Ortopedik yastık	88	17.3
Yüksek yastık	32	6.3
Orta yükseklikte	280	55.1
Alçak yastık	96	18.9
Yastıksız	12	2.4
Yemek yediği taraf		
Sağ (tek taraf)	156	30.7
Sol (tek taraf)	180	35.4
Sağ-sol (iki taraf)	172	33.9
TME travma öyküsü		
Var	60	11.8
Yok	448	88.2
Sistemik hastalık durumu		
Var	248	48.8
Yok	260	51.2
Diğer eklem hastalıkları		
Osteoartrit	40	7.9
Romatoit artrit	48	9.4
Psöriazis artrit	4	0.8
Fibromiyalji	16	3.1
Akut eklem romatizması	4	0.8
Disk herni	12	2.4
Yok	384	75.6
Parafonksiyonel alışkanlıklar		
Tırnak yeme	44	8.7
Kalem/silgi ısırma	8	1.6
Dudak ısırma	4	0.8
Parmak ısırma	16	3.2
Yok	436	85.8
Spor alışkanlığı		
Var	116	22.8
Yok	392	77.2
Vücut kütle indeksi		
<18,5kg/m ² (zayıf)	32	6.3
18,5-24,9 kg/m ² (normal)	268	52.8
25-29,9 kg/m ² (fazla kilolu)	156	30.7
> 30 kg/m ² (obez)	52	10.2

TME hastalarının klinik muayene bulguları Tablo 4'te verilmiştir. Hastaların klinik muayenesinde semptomlu olan eklemlerde %71.7 klik, %29.1 resiprokal klik ve %30.7 oranında krepitasyon izlenmiştir. Hastaların %59.8'inin alt çenesinde deviasyon görüldü. Hastaların TME bölgesi palpe edildiğinde %43.3'ünde şiddetli düzeyde ağrı görülürken, %22.8'inde ağrı orta düzeyde, %11.8'inde hafif düzeyde idi. Hastaların yaklaşık %22'sinde ise palpasyonda ağrı yoktu.

Hastaların hem maksimum ağız açıklığı hem de yardımcı maksimum ağız açıklığı bir cetvel ile ölçüldü. Maksimum ağız açıklığı 20mm'nin altında olanlar %3.9, yardımcı maksimum ağız açıklığı 20mm'nin altında olanlar ise %2.4 düzeyinde idi. Benzer şekilde maksimum ağız açıklığı 20-30mm arasında olanlar %21.3, yardımcı maksimum ağız açıklığı 20-30mm arasında olanlar %9.4 idi. Hastaların yaklaşık yarısının(%49.6) maksimum ağız açıklığı normal yada normalin üzerinde(35-55mm) idi.

Tablo 3. TMB hastalarının klinik şikayetleri

Klinik şikayetler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Şikayet Bölgesi		
Sağ TME	104	20.0
Sol TME	172	33.9
Sağ ve sol TME	232	45.7
Şikayetin Süresi		
6 aydan az	108	21.3
6 ay-2 yıl	200	39.4
2-5 yıl	36	7.1
5-10 yıl	76	15.0
10 yıl ve daha fazla	88	17.3
Ağrı Sıklığı		
Ağrı yok	24	4.7
Ara-sıra	316	62.2
Sürekli	168	33.1
Hareketlerde Ağrı		
Açma-kapama	296	58.3
Isırma	292	57.5
Esname	296	58.3
İlave Semptomlar		
Baş ağrısı	356	70.1
Kulak ağrısı	180	35.4
Boyun ağrısı	232	45.7
Kulak çınlaması	236	46.5
Duyma bozukluğu	32	6.3
Kilitlenme öyküsü		
Var	180	35.4
Yok	328	64.6

Tablo 4. TMB hastalarının klinik muayene bulguları

Muayene Bulguları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Klik		
Var	364	71.7
Yok	144	28.3
Resiprokal klik		
Var	148	29.1
Yok	360	70.9
Krepitasyon		
Var	156	30.7
Yok	352	69.3
Deviasyon		
Var	304	59.8
Yok	204	40.2
Palpasyonda Ağrı		
Ağrı yok	112	22
Hafif	60	11.8
Orta	116	22.8
Şiddetli	220	43.3
Maksimum ağız açıklığı		
20mm'den az	20	3.9
20-30mm	108	21.3
30-35mm	128	25.2
35-55mm	252	49.6
Yardımlı maksimum ağız açıklığı		
20mm'den az	12	2.4
20-30mm	48	9.4
30-35mm	80	15.7
35-55mm	368	72.4
Toplam	508	100

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı önceki raporlara benzer şekilde idi.¹² En büyük yaş grubunu 18-24 yaş aralığındaki gençler oluşturdu ve onu 35-44 yaş grubu izledi. Yakın dönemde 500 TMB hastasının incelendiği benzer bir çalışmada, 20-30 yaş en yaygın yaş grubu olmuştur.¹³ TMB esas olarak genç yetişkinleri veya orta yaşlı kişileri etkiler. Genç popülasyondaki TMB artışı yüksek zihinsel baskı, anksiyete, depresyon, uykusuzluk ve yorgunluk gibi psikolojik problemlerle ilişkili olabilir. TME hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda değişen oranlarda kadınlarda daha yüksek bir prevalans görülmüştür. Ferrando ve ark.¹⁴ çalışmasında TME hastalarında kadın/erkek

oranını 6:1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yine literatürle uyumlu olarak TMB hastalarının büyük çoğunluğunu (%83.5) kadınlar oluşturmuştur. Çin'de yapılan bir çalışmada kadınların oranı %72.4 olarak bulunmuştur.¹³ Östrojenin TME üzerinde çeşitli etkileri olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Östrojen, kemik oluşumunu uyarır ve kemik erimesini engeller. Östrojen eksikliği, postmenopozal kadınlarda osteoporozun önemli nedenlerinden biridir.¹⁶ Özellikle ileri yaşlardaki kadınlarda TMB artışının nedeni östrojen eksikliği ile ilgili olabilir.

Bruksizm, diş sıkma veya gıcırdatma ile karakterize tekrarlayan çene kası aktivitesi olarak tanımlanır.¹⁷ Bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıklar da TMB

gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.¹⁸ Diş sıkma veya gıcırdatma alışkanlığı tekrarlandığında diş hasarına, TMB semptomlarına, baş ağrısına, diş ağrısına ve periodontal problemlere yol açabilir.¹⁹ Artan anksiyete ve depresyon düzeylerinin hastalarda bruksizm insidansını artırabileceği bildirilmiştir.²⁰ Çalışmada hastaların yaklaşık dörtte üçünde (%75.6) bruksizm görüldü. Ayrıca hastaların %44.9'ununda aile bireylerinde bruksizm ve TME şikayetlerinin görülmesi oldukça ilginçtir ve bu bruksizm ve TME bozuklukların genetik geçişli olabileceğini göstermektedir. Bruksizmin eklem bozukluklarından çok kas bozuklukları ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu öne süren başka bir çalışmada bruksizm prevalansı %64.3 bulunmuştur.²¹ Bu çalışmada hastaların %14.2'sinin bruksizm dışında bir parafonksiyonel alışkanlığı vardı. Bazı çalışmalar, parafonksiyonel alışkanlıklar ile TMB arasında pozitif ilişki bulurken, diğerleri bulamamıştır.²² Michelotti ve ark.²³ TMB ve parafonksiyonel alışkanlıklar arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada hastaların %66.1'i yemek sırasında tek taraflı çiğneme yaptığını bildirmiştir. Önceki bir çalışmada tek taraflı TME ağrısı olan hastalarda tek taraflı çiğneme sıklığının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Ancak TMB semptomları ile çiğneme tarafı tercihi hala tartışmalıdır.²⁴

Baş ağrısı, TMB'li hastalarda da sık görülen bir şikayettir. Literatürde TMB hastalarında baş ağrısı prevalansının %55.5 ile %67.3 arasında olduğu bildirilmiştir.²⁵ Talaat ve ark.²⁶ baş ağrısı prevalansını %51.69 olarak bildirdi. Bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak belki biraz daha yüksek oranda hastalarda %70.1 oranı ile baş ağrısı en sık görülen ilave ağrı semptomuydu. Bunu kulak çınlaması(%46.5) ve boyun ağrısı(%45.7) izledi. Egzersizin fibromiyalji gibi kronik ağrı bozukluğu olan hastalarda bile ağrı semptomlarını etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir.²⁷ Bu çalışmada, TMB hastalarının %24.4'ünde kas ve eklemlerle ilişkili bir hastalığın olduğu görülmüştür ve bu yüksek oran oldukça dikkat çekicidir. Ayrıca hastaların %77.2'si, düzenli olarak

egzersiz ya da spor yapmadıklarını bildirmiştir. Hastaların vücut kitle indeksleri incelendiğinde de %40.9'u normal kilonun üzerindeydi ve hatta %10.2'si obez sınıfına girmişti. Bu bulgular ışığında incelenen TMB hastalarının yeterince egzersiz ve spor yapmadıkları ve hareketsiz bir yaşam sürdürdükleri söylenebilir.

Son zamanlarda, biyo-psikososyal model, duygusal faktörlerin TMB etiyojisi üzerindeki etkisi hakkında geniş bir tartışmayı başlatarak ilgi çekmiştir.²⁸⁻³¹ Duygusal sıkıntı, stres, anksiyete ve depresyon, çeşitli popülasyonlarda TMB'nin belirti ve semptomlarının ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir.³²⁻³⁴ Stres, anksiyete ve depresyon gibi olumsuz duygusal durumların TMB hastalarında uyku kalitesini de ciddi şekilde bozabileceği bildirilmiştir.³⁵ Bu faktörler, özellikle stres ve anksiyete, kas hiperaktivitesine ve parafonksiyonel alışkanlıkların gelişmesine neden olarak TME bölgesinde mikrotravmaya ve kas lezyonlarına yol açabilir.³⁶ Hastaların %48.8'inin en az bir tanı konulmuş tıbbi hastalığı vardı ve psikiyatrik rahatsızlıklar, peptik ülser en sık görülen hastalıklar idi. Ayrıca vertigo, sedef, egzama gibi hastalıklarda yaygın olarak görülen ve stres ile yakın ilişkili olan hastalıklardır. Bu bulgular son yıllarda ilgi gören TMB etyolojisinde psiko-sosyal modeli desteklemektedir. Psikolojik sıkıntı ile birlikte var olan uyku bozukluklarının da TMB için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{37,38} Uyku sırasında artan anksiyete ve stresle bağlantılı tekrarlanan uyarılmanın, kötü uyku kalitesinin temel nedeni olduğu bilinmektedir.³⁹ Bu çalışmada hastaların %52.8'i uyku alışkanlıklarının düzensiz olduğunu bildirmiştir. Uyku bozuklukları, TMB insidansına katkıda bulunabilir, bu da yetersiz uyku, gündüz disfonksiyonu ve psikolojik sıkıntıya neden olabilir.⁴⁰⁻⁴²

Ağrı, çoğu TMB için ana bulgudur ve hastaların tedavi aramasının ana nedenidir.⁴³ İnatçı veya tekrarlayan ağrı durumunda TMB kronik bir seyir izleyebilir.² Bu çalışmada hastaların yaklaşık %57-58'i sırasıyla ağız açma, ısırma ve esneme sırasında ağrı olduğunu ifade ettiler.

Klinik muayenede ise hastaların %66.1'inde palpasyon sırasında orta ve ileri düzeyde ağrı görüldü. Zhang ve ark.¹³ benzer şekilde hastaların %60.4'ünde ağrı semptomları görüldüğünü bildirmiştir. Ağrı görülme oranının yüksek olmasının bir nedeni de hastaların çoğunlukla TME ağrısı şikayeti ile tedavi için başvurmasıdır. Çünkü kronik TME ağrı hastaların uyku ve yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilir. TMB hastalarında kronik ağrı ile uyku kalitesi arasında güçlü bir ilişki olduğu, ağrı düzeyi arttıkça uyku kalitesinin azaldığı rapor edilmiştir.⁴⁴ Bu çalışmada TME hastalarının %71.7'sinde klik, ve %30.7'sinde krepitasyon görüldü. Ayrıca %59.8'inin alt çenesinde deviasyon vardı. Talaat ve ark.²⁶ bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde, hastaların %68.92'sinde klik ve %30.46'sında krepitus rapor etmiştir. Zhang ve ark.¹³ inceledikleri TMB hastalarının %62'sinde eklem sesleri ve %50'sinde anormal ağız açma paterni olduğunu bildirdi. Eklem sesi nedeniyle hastaların TME kliniklerini ziyaret etme eğilimi daha yüksektir. Literatür, eklem seslerinin ana nedeni olan kas bozuklukları yerine disk yer değiştirmesinin dikkate alınmasından yanadır.⁴⁵ Ağız açıklığı sınırlı olan hastalara genellikle eklem klik sesi eşlik etmez, ancak sıklıkla ağız açıklığının düzeltilmemiş bir sapma paterni (deviasyon) vardır. Bu çalışmada hastaların %50,4'ünün maksimum ağız açıklığı 35mm'nin altında idi ve %3.9'unda ise ağız ileri derecede kısıtlı (20 mm'den az) idi. Bu çalışmada incelenen hastaların bir kısmının redüksiyonsuz disk deplasmanı nedeni ile kısıtlı ağız açıklığına sahip olduğu söylenilebilir. Bu çalışmanın aksine başka bir çalışmada ise TMB hastalarının çoğunluğunun ağız açıklığı 48-55 mm olarak daha yüksek bulunmuştur. Yazarlar bunu lateral pterigoid kasın hiperfonksiyonunun TME yaralanmasını artırarak TMB'ye neden olabileceği tezi ile açıklamışlardır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmada hastalardan elde edilen bulguların bir kısmı hasta bildirimlerine dayalı olduğu için doğası gereği subjektif olabilir. Katılımcıların brüksizm ve parafonksiyonel alışkanlıklar gibi davranışları tamamen kendi öz raporlarına

dayanıyordu. Kesin bir uyku brüksizmi tanısı koymak için uyku laboratuvarı değerlendirmesine ihtiyaç vardır, ancak maliyetli ve büyük popülasyonlar için erişilmesi oldukça zordur. Bu çalışmada örneklem grubunun nispeten büyük olması, hastaların TMB için etyolojik risk faktörleri açısından detaylı incelenmesi ve hastalık tanısının TMB/ATK tanı kriterleri temelinde yapılmış olması bu çalışmanın güçlü yanlarıdır.

Çalışma bulguları literatürde bildirilen farklı popülasyonlardaki çalışma bulgularına benzer şekilde TMB etiyojisinin karmaşıklığını ve etiyojide çok faktörün rol aldığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada incelenen TMB hastaların büyük çoğunluğunun kronik seyirli ve ağrılı olduğu görülmektedir, bu sonuç hastaların hastalığın ilerleyen döneminde tedavi için başvurmuş olabileceğini göstermektedir. Literatürde yapılan çalışmalara benzer şekilde, Türk toplumunda genç yaşta TMB prevalansının artması endişe kaynağıdır. Geç yaşta TMB artışı okul stresi, iş stresi gibi psikolojik faktörler ve onların psiko-somatik etkileri ile açıklanabilir. Çalışmada hastalarda ortaya çıkan yüksek brüksizm ve psikiyatrik rahatsızlık oranı son dönemde büyük kabul gören TMB etiyojisinde biyo-psikososyol modeli desteklemektedir. Etiyolojik risk faktörleri TMB'nin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabildiği gibi var olan hastalığın şiddetini artırarak prognozu daha da kötüleştirir. Bu nedenle hastalığın tedavisinde hastalığın etyopatogenezinde rol alan tüm faktörler dikkate alınmalı ve tedavi ortodonti, ağız, diş ve çene cerrahisi ve protez gibi diş hekimliği uzmanları yanı sıra, fizik tedavi ve rehabilitasyon, psikiyatri ve kulak-burun ve boğaz gibi farklı tıp disiplinlerinin uzmanlarını da içerecek şekilde, işbirliği içinde, çok yönlü ve multi-disipliner bir tarzda yürütülmelidir.

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince herhangi bir kişi ve kurumdan mali ve maddi destek alınmamıştır.

Çıkar çatışması: Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirir.

Kaynaklar

1. Orofacial pain : guidelines for assessment, diagnosis, and management / | University of Toronto Libraries. <https://search.library.utoronto.ca/details?9126690>. Accessed January 22, 2021.
2. Miettinen O, Lahti S, Sipilä K. Psychosocial aspects of temporomandibular disorders and oralhealth-related quality-of-life. *Acta Odontol Scand.* 2012;70(4):331-336.doi:10.3109/00016357.2011.654241
3. Tjakkes GHE, Reinders JJ, Tenvergert EM, Stegenga B. TMD pain: The effect on health relatedquality of life and the influence of pain duration. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8. doi:10.1186/1477-7525-8-46
4. Kim TY, Shin JS, Lee J, et al. Gender difference in associations between chronic temporomandibular disorders and general quality of life in Koreans: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2015;10(12). doi:10.1371/journal.pone.0145002
5. Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, et al. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. *Clujul Med.* 2015;88(4):473-478. doi:10.15386/cjmed-485
6. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am.* 2013;57(3):465-479. doi:10.1016/j.cden.2013.04.006
7. Rai B, Kaur J. Association between stress, sleep quality and temporomandibular joint dysfunction: Simulated mars mission. *Oman Med J.* 2013;28(3):216-219. doi:10.5001/omj.2013.59
8. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014;28(1):6-27. doi:10.11607/jop.1151
9. Dahlström L, Carlsson GE. Temporomandibular disorders and oral health-related quality of life. A systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2010;68(2):80-85. doi:10.3109/00016350903431118
10. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord.* 1992;6(4):301-355.
11. ASA Physical Status Classification System | American Society of Anesthesiologists (ASA). <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>. Accessed December 31, 2019.
12. Yap AUJ, Chua EK, Hoe JKE. Clinical TMD, pain-related disability and psychological status of TMD patients. *J Oral Rehabil.* 2002;29(4):374-380. doi:10.1046/j.1365-2842.2002.00822.x
13. Zhang Q Bin, Yuan SS, Deng KT, et al. Correlation of patients' demographics and clinical symptoms with temporomandibular disorders. *Cranio - J Craniomandib Pract.* 2020. doi:10.1080/08869634.2020.1866923
14. Ferrando M, Andreu Y, José Galdón M, Durá E, Poveda R, Vicente Bagán J. Psychological variables and temporomandibular disorders: Distress, coping, and personality. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2004;98(2):153-160. doi:10.1016/j.tripleo.2003.12.030
15. Yasuoka T, Nakashima M, Okuda T, Tatematsu N. Effect of estrogen replacement on temporomandibular joint remodeling in ovariectomized rats. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(2):189-196. doi:10.1016/S0278-2391(00)90337-9
16. Khastgir G, Studd J, Holland N, Alagband-Zadeh J, Fox S, Chow J. Anabolic Effect of Estrogen Replacement on Bone in Postmenopausal Women with

- Osteoporosis: Histomorphometric Evidence in a Longitudinal Study1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):289-295. doi:10.1210/jcem.86.1.7161
17. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil.* 2018;45(11):837-844. doi:10.1111/joor.12663
 18. Chew the Pain Away: Oral Habits to Cope With Pain and Stress and to Stimulate Cognition - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090381/>. Accessed July 10, 2020.
 19. Kataoka K, Ekuni D, Mizutani S, et al. Association between self-reported bruxism and malocclusion in university students: A cross-sectional study. *J Epidemiol.* 2015;25(6):423-430. doi:10.2188/jea.JE20140180
 20. Ekici Ö. Psychological Profile and Sleep Quality of Patients with Temporomandibular Joint Dysfunction with or without Bruxism. *J Turkish Sleep Med.* 2021;8(1):35-42. doi:10.4274/jtism.galenos.2021.30592
 21. Talaat W, Ghoneim MM, Elsholkamy M. Single-needle arthrocentesis (Shepard cannula) vs. double-needle arthrocentesis for treating disc displacement without reduction. *Cranio - J Craniomandib Pract.* 2016;34(5):296-302. doi:10.1080/08869634.2015.1106810
 22. Manfredini D, Lobbezoo F. Relationship between bruxism and temporomandibular disorders: A systematic review of literature from 1998 to 2008. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010;109(6). doi:10.1016/j.tripleo.2010.02.013
 23. Michelotti A, Cioffi I, Festa P, Scala G, Farella M. Oral parafunctions as risk factors for diagnostic TMD subgroups. *J Oral Rehabil.* 2010;37(3):157-162. doi:10.1111/j.1365-2842.2009.02033.x
 24. Su N, Liu Y, Yang X, Shen J, Wang H. Association of malocclusion, self-reported bruxism and chewing-side preference with oral health-related quality of life in patients with temporomandibular joint osteoarthritis. *Int Dent J.* 2018;68(2):97-104. doi:10.1111/idj.12344
 25. Da Silva A, Costa EC, Gomes JB, et al. Chronic headache and comorbidities: A two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache.* 2010;50(8):1306-1312. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01620.x
 26. Talaat WM, Adel OI, Al Bayatti S. Prevalence of temporomandibular disorders discovered incidentally during routine dental examination using the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(3):250-259. doi:10.1016/j.oooo.2017.11.012
 27. Cho H, Kim S, Park SE, Park JW. Physical activity level and temporomandibular disorders in South Koreans. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2020;48(3):225-231. doi:10.1111/cdoe.12519
 28. McMillan AS, Wong MCM, Lee LTK, Yeung RWK. Depression and diffuse physical symptoms in southern Chinese with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 2009;36(6):403-407. doi:10.1111/j.1365-2842.2009.01951.x
 29. Gameiro GH, da Silva Andrade A, Nouer DF, Ferraz de Arruda Veiga MC. How may stressful experiences contribute to the development of temporomandibular disorders? *Clin Oral Investig.* 2006;10(4):261-268. doi:10.1007/s00784-006-0064-1
 30. Monteiro DR, Zuim PRJ, Pesqueira AA, Ribeiro P do P, Garcia AR. Relationship between anxiety and chronic orofacial pain of temporomandibular disorder in a group of university students. *J Prosthodont Res.* 2011;55(3):154-158. doi:10.1016/j.jpjor.2010.11.001
 31. Giannakopoulos NN, Keller L, Rammelsberg P, Kronmüller KT, Schmitter M. Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls.





- J Dent.* 2010;38(5):369-376. doi:10.1016/j.jdent.2010.01.003
32. Pizolato RA, de Freitas-Fernandes FS, Gavião MBD. Anxiety/depression and orofacial myofacial disorders as factors associated with TMD in children. *Braz Oral Res.* 2013;27(2):156-162. doi:10.1590/S1806-83242013000100021
33. Mottaghi A, Razavi SM, Pozveh EZ, Jahangirmoghaddam M. Assessment of the relationship between stress and temporomandibular joint disorder in female students before university entrance exam (Konkour exam). *Dent Res J (Isfahan).* 2011;8(Suppl 1):S76-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372600>. Accessed May 2, 2020.
34. Calixtre LB, Da Grüniger BLS, Chaves TC, De Oliveira AB. Is there an association between anxiety/ depression and temporomandibular disorders in college students? *J Appl Oral Sci.* 2014;22(1):15-21. doi:10.1590/1678-775720130054
35. Ekici Ö. Association of stress, anxiety, and depression levels with sleep quality in patients with temporomandibular disorders. *Cranio - J Craniomandib Pract.* 2020. doi:10.1080/08869634.2020.1861886
36. Winocur E, Gavish A, Finkelshtein T, Halachmi M, Gazit E. Oral habits among adolescent girls and their association with symptoms of temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 2001;28(7):624-629. doi:10.1046/j.1365-2842.2001.00708.x
37. Sleep Disorders and Their Association With Laboratory Pain Sensitivity in Temporomandibular Joint Disorder - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19544755/>. Accessed May 2, 2020.
38. Sleep and Depression as Risk Indicators for Temporomandibular Disorders in a Cross-Cultural Perspective: A Case-Control Study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16602363/>. Accessed May 2, 2020.
39. Ahlberg J, Lobbezoo F, Ahlberg K, et al. Self-reported bruxism mirrors anxiety and stress in adults. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(1). doi:10.4317/medoral.18232
40. Liu X, Zhou H. Sleep duration, insomnia and behavioral problems among Chinese adolescents. *Psychiatry Res.* 2002;111(1):75-85. doi:10.1016/S0165-1781(02)00131-2
41. Sleep-Wake Patterns and Sleep Disturbance among Hong Kong Chinese Adolescents. https://www.researchgate.net/publication/5578384_Sleep-Wake_Patterns_and_Sleep_Disturbance_among_Hong_Kong_Chinese_Adolescents. Accessed June 28, 2020.
42. The transition of sleep-wake patterns in early adolescence. - Abstract - Europe PMC. <https://europepmc.org/article/med/12841371>. Accessed June 28, 2020.
43. Laskin DM, Greene CS (Orthodontist), Hylander WL. *Temporomandibular Disorders: An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment.* Quintessence Pub; 2006.
44. Ekici Ö. Relationship Between Chronic Pain and Sleep Quality in Patients with Temporomandibular Joint Dysfunction. *J Turkish Sleep Med.* 2021;8(1):67-72. doi:10.4274/jtsm.galenos.2021.16878
45. List T, John MT, Dworkin SF, Svensson P. Recalibration improves inter-examiner reliability of TMD examination. *Acta Odontol Scand.* 2006;64(3):146-152. doi:10.1080/00016350500483137

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):221-231

doi: 10.26559/mersinsbd.871427

Toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile yoğun bakıma yatırılan erişkin hastalarda antibiyotik kullanımı ve mortalite oranları

 Havva Kubat¹,  Arzu Pınar²,  Halime B. Şahin Eker³,  S. Dilek Öztoprak Hacıoğlu⁴

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Farmakoloj AD

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD

³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları AD

⁴Adana Sağlık Müdürlüğü, Selahattin Eyyübi Sağlıklı Hayat Merkezi Halk Sağlığı AD

Öz

Amaç: Pnömoni, sık rastlanan hastalıklar arasında yer almakta, önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu çalışma, yoğun bakım gerektiren toplum kaynaklı pnömoni tanılı tedavi edilebilen ve tedaviye yanıt alınamayan hasta profilini belirleyerek, etkin tedavi protokollerinin oluşturulmasına katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır. **Yöntem:** Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile yoğun bakıma yatırılan 100 erişkin hastanın dosyaları retrospektif incelenerek veriler kaydedilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların %30'u kadın, %70'i erkektir. Hastaların sağkalım oranı %75.0, ölen hastaların yaş ortalaması 74.4±13.5 yıl, iyileşen hastaların yaş ortalaması 66.6±18.2 yıl bulunmuştur. Hastaların %95'inin bir veya birden fazla kronik hastalığının olduğu kaydedilmiştir. Hastaların %59'unda ampirik başlanan antibiyotik tedavisine devam edildiği, %41'inde antibiyotiğin değişik nedenlerden dolayı değiştirildiği, en fazla antibiyotik değiştirilme nedeninin serum C-reaktif protein seviyesindeki artış olduğu gözlenmiştir. Hastaların %31'inde balgam ve aspirat kültür örneklerinde üreme saptanmıştır. Hastaların %81'ine kombine antibiyotik tedavisi, %19'una tekli antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Ampirik antibiyotik olarak en fazla seftriakson+moksifloksasin veya levofloksasin kombine tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %78'inde bilateral akciğer tutulumu, %39'unda plevral efüzyon geliştiği kaydedilmiştir. Ardışık üç gün ölçülen serum C-reaktif protein düzeylerinde %70 azalma, serum beyaz küre düzeylerinde %67 azalma saptanmıştır. Serum C-reaktif protein ve beyaz küre düzeylerinde azalma saptanan hastalarda mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$). **Sonuç:** Bu çalışmada toplum kaynaklı pnömoni tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleriyle mortalite ilişkisi incelenmiştir. İleri yaş, kültürde üreme, herhangi bir nedenle ampirik başlanan antibiyotiğin değiştirilmesi, C-reaktif protein ve beyaz küre değerlerinde azalma olmaması, interstisyel akciğer hastalığının olması pnömonide mortaliteyi arttıran faktörler olarak ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Toplum kaynaklı pnömoni, ampirik antibiyotik, mortalite

Yazının geliş tarihi: 01.02.2021

Yazının kabul tarihi: 05.04.2021

Sorumlu yazar: Havva Kubat, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Yüreğir/Adana, Tel:03224559000, e-posta:havvakubat@gmail.com

Antibiotic use and mortality ratios in adult patients in intensive care with the diagnosis of community-acquired pneumonia

Abstract

Aim: Pneumonia is one of the most common diseases and causes significant morbidity and mortality. This study was conducted in order to contribute to the creation of effective treatment protocols by determining the profile of patients who can be treated with a diagnosis of community-acquired pneumonia requiring intensive care and who do not respond to treatment. **Method:** The data of 100 adult patients who were hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of community-acquired pneumonia in Adana City Training and Research Hospital were retrospectively analyzed then recorded. **Results:** Of the patients participating in the study, 30% were female and 70% were male. The survival rate of the patients was 75.0%, the mean age of the patients who died was 74.4±13.5 years, and the mean age of the patients who recovered was 66.6±18.2 years. It was noted that 95% of the patients had one or more chronic diseases. It was determined that empirical antibiotic treatment was continued in 59% of patients, antibiotics were changed for various reasons in 41%, and the most common reason for changing antibiotics was the increase in serum C-reactive protein level. Growth was detected in sputum and aspirate culture samples in 31% of the patients. Combined antibiotic therapy was started in 81% of the patients, and single antibiotic therapy was started in 19%. The most commonly used empirical antibiotic is ceftriaxone+moxifloxacin or levofloxacin combined therapy. Bilateral lung involvement was noted in 78% of the patients, and pleural effusion developed in 39%. A 70% decrease was found in serum C-reactive protein levels and a 67% decrease in serum white blood cell levels measured for three consecutive days. Mortality was found to be significantly lower in patients with decreased serum C-reactive protein and white blood cell levels ($p<0.001$, $p=0.001$, respectively). **Conclusion:** In this study, the relationship between clinical and laboratory features and mortality in patients diagnosed with community-acquired pneumonia was investigated. Advanced age, growth in culture, changing the antibiotic initiated empirically for any reason, lack of decrease in C-reactive protein and white blood cell values, presence of interstitial lung disease have been shown as factors increasing mortality in pneumonia.

Keywords: Community-acquired pneumonia, empirical antibiotic, mortality

Giriş

Pnömoni, akciğer parankiminin inflamasyonudur.¹ Toplum kaynaklı pnömoni (TKP); bilinen bir immun yetmezliği olmayan kişide, günlük yaşam sırasında gelişen veya başka bir deyişle hastane dışında ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanmaktadır.² Türkiye’de alt solunum yolu enfeksiyonları tüm ölüm nedenleri arasında beşinci sırayı alırken, enfeksiyonlara bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır.³ TKP’ler, ayaktan tedavi edilebilmekle birlikte zaman zaman ağır seyredabilen, hastaneye yatışı gerektiren önemli bir sağlık sorunu haline gelebilmektedir.⁴ Hastanede yatarak tedavi gören, özellikle yoğun bakım desteği gerektiren pnömoni hastalarında mortalite %50-55 lere ulaşabilmektedir.⁵ TKP’lerin %50’sinden fazlasında spesifik etken saptanamamaktadır. Bu durum ampirik antibiyotik tedavisini zorunlu hale getirmektedir.²

TKP’lerde fizik muayene ve akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi tanı konması için yeterli olmaktadır.⁴ TKP tanısı konulduktan sonra, antimikrobiyal tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanması önerilmektedir.⁶ TKP’li hastalarda serum C-reaktif protein (CRP) ve beyaz küre (WBC) düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir.³ Serum CRP ve WBC enfeksiyon, inflamasyon ve travmaya yanıt olarak kanda artan, klinikte en çok kullanılan akut faz reaktanlarıdır. CRP, karaciğerde sentezlenen bir proteindir, sağlıklı bireylerin serumunda çok az bulunmaktadır (1 mg/L den az) ve değeri gün içinde değişiklik göstermemektedir.⁷ CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından dört saat sonra yükselmeye başlar, yarı ömrü dört-yedi saat olup inflamasyon sonlandığında üç-yedi gün içinde normal seviyesine dönmektedir.² Bakteriyel enfeksiyonlarda 150 mg/L’yi aşabilmektedir. TKP’li hastalarda yükselen

serum CRP ve WBC düzeyleri pnömoninin etkeni hakkında kesin bilgi vermemektedir.³ Ardışık ölçümlerde sürekli yüksek veya yükselmekte olan serum CRP düzeyleri antibiyotik tedavisindeki yetersizliği veya enfektif bir komplikasyonu düşündürmektedir.⁶

Bu çalışma, yoğun bakımda yatarak tedavi gerektiren, TKP tanıli hastaların bulgularını retrospektif inceleyerek tedavi edilebilen ve tedaviye yanıt alınamayan hasta profilimizi belirlemek, etkin tedavi protokollerinin oluşturulmasına katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır.

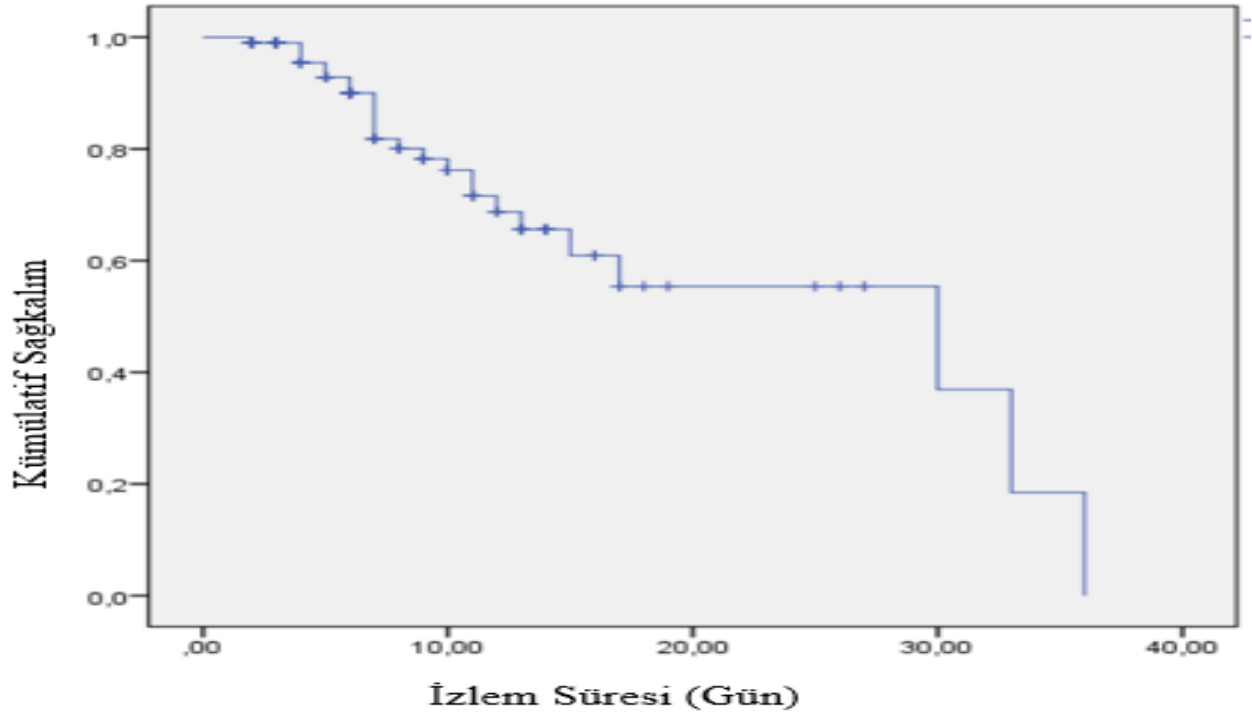
Yöntem

Ülkemizde toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile yoğun bakıma yatışı yapılan erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda mortalite sıklığı %42 ile %60 arasında değişmektedir.^{5,6} Bu nedenle literatüre uygun olarak çalışmaya alınması gereken en az örnek büyüklüğü OpenEpi Version 3.01 programında ortalama mortalite sıklığı sıklığı %50, sapma %7 alınarak, %80 güç ve %95 güven aralığı (GA)'nda 100 olarak hesaplanmıştır.⁸ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Ocak 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında, TKP tanısı ile yoğun bakımda yatarak tedavi gören 201 hastadan verileri tam olan rasgele 100 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır (tarih: 03.06.2020 karar no:895). 18 yaş altındaki, hastane kaynaklı ve ventilatör ilişkili pnömoni tanıli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmacılar tarafından hasta dosyaları retrospektif taranarak hastaların yaşı, cinsiyeti, yoğun bakımda yattığı gün sayısı, kronik hastalık varlığı, ampirik başlanan antibiyotik, ampirik olarak başlanan antibiyotigin değiştirilme durumu ve değiştirilme nedeni, hastaların yoğun bakıma yatışlarının birinci, ikinci, üçüncü gününde ölçülen serum CRP ve WBC düzeyleri, toraks tomografisinde (BT) akciğer tutulum durumu, plevral efüzyon varlığı, balgam ve aspirat

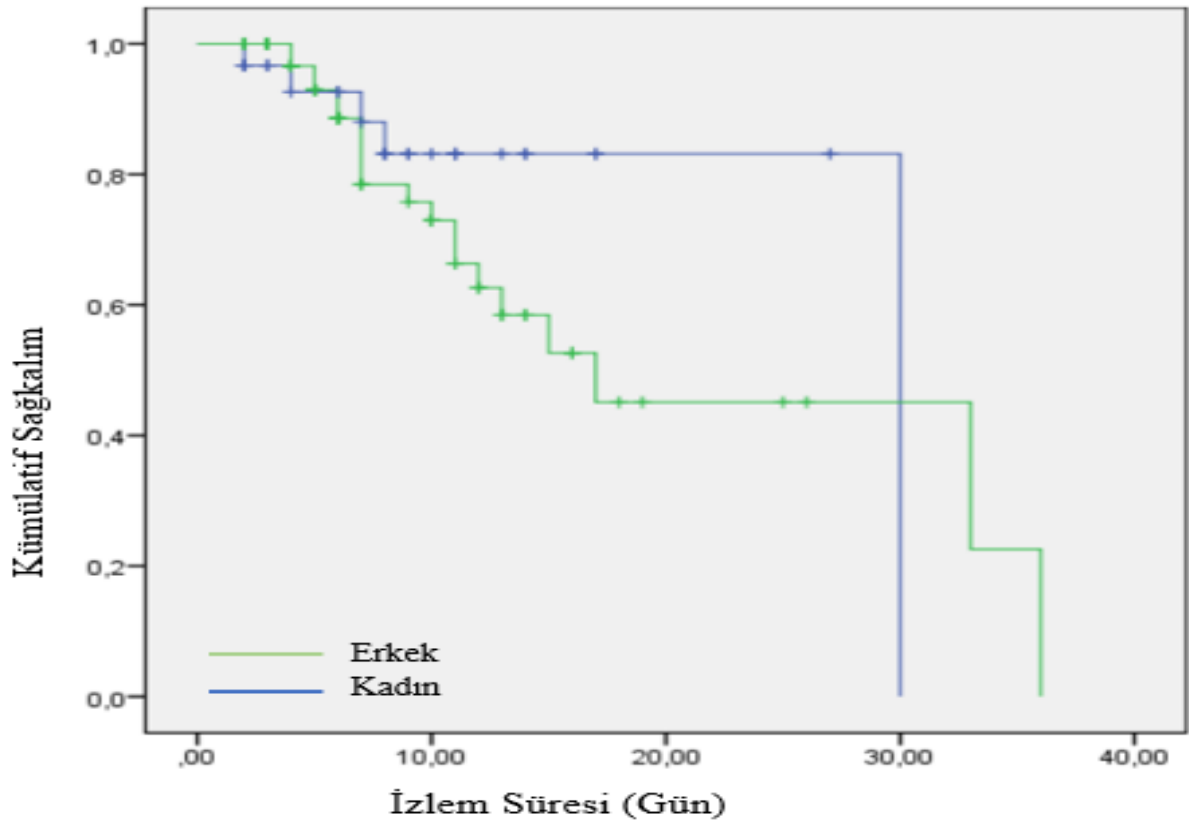
kültüründe üreme durumu ve üreyen mikroorganizma, tedavi ya da exitus durumu kaydedilmiştir. Tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde dağılımlarıyla sunulmuştur. Sürekli veriler ortalama, standart sapma (SS), en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlanmadığından Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Tekrarlayan üç ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlandığında bağımlı gruplarda varyans analizi, parametrik koşullar sağlanmadığında ise Friedman varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizlerinin anlamlı çıktığı durumlarda farkın hangi ölçüm değerlerinden kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesiyle bağımlı gruplarda t testi ve Bonferroni düzeltmesiyle Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Ayrıca Kaplan Meier Sağ Kalım analizi yapılarak sağ kalım oranları ve ortalama sağ kalım süreleri hesaplanmıştır. Bonferroni düzeltmesiyle yapılan testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.001$, diğer testlerde ise $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya 30 kadın (%30), 70 erkek (%70) olmak üzere 100 TKP tanıli hasta alınmıştır. Hastaların %25'i (n=25) ölümler, %75'i (n=75) iyileşmiştir. Sağkalım oranı %75.0, ortalama sağkalım süresi ise 22.7 ± 2.0 (%95 GA: 18.7-26.7) gün olarak bulunmuştur (Kaplan Meier analizi, şekil 1a). Sağkalım oranı kadınlarda %83.3, erkeklerde %71.4, ortalama sağkalım süresi kadınlarda 25.9 ± 2.1 (%95 GA: 21.7-30.0) gün, erkeklerde 21.2 ± 2.5 (%95 GA: 16.4-26.1) gün olup, kadınlarla erkeklerin sağkalım oranı ve ortalama sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.208$, tablo 1 ve $p=0.255$, şekil 1b)



Şekil 1a. Çalışma grubunun kümülatif sağkalım sonuçları



Şekil 1b. Cinsiyete göre kümülatif sağkalım sonuçları

Çalışmaya dahil edilen hastaların %95'inin (n=95) bir veya birden fazla kronik hastalığının olduğu, %5'inin (n=5) kronik hastalığının olmadığı, %3'ünün (n=3) madde bağımlısı olduğu kaydedilmiştir. Eşlik eden kronik hastalıklar incelendiğinde %35.8 (n=34) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), %32.6 (n=31) kronik nörolojik hastalık, %26.3 (n=25) kalp-damar hastalığı, %21.1 (n=20) endokrin ve metabolik hastalık, %9.5 (n=9) kronik böbrek hastalığı, %8.4 (n=8) malignite, %6.3 (n=6) astım, %5.2 (n=5) interstisyel akciğer hastalığı, %3.2 (n=3) psikiyatrik hastalık olmak üzere, %61 (n=61) hastada bir, %24 (n=24) hastada iki, %10 (n=10) hastada üç ve üzeri kronik hastalığın pnömoniye eşlik ettiği kaydedilmiştir. Bir ve daha az kronik hastalığı olanlar ile iki ve daha fazla kronik hastalığı olanların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.465, tablo1). Eşlik eden kronik hastalık ile mortalite ilişkisine bakıldığında, interstisyel akciğer hastalığı dışındaki kronik hastalıkların mortaliteye etkisi saptanmamış olup, interstisyel akciğer hastalığı olanlarda (ölen %80.0 n=4/5), olmayanlara (ölen %22.1 n=21/95) göre ölüm sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.013).

Çalışmaya dahil edilen hastaların toraks BT'lerinde %39 (n=39) plevral efüzyon saptanırken, %61 (n=61) saptanmamıştır. Ölen ve sağ kalan hastaların plevral efüzyon görülme sıklığı arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.193, tablo1). Akciğer tutulum alanları %10 (n=10) sol, %12 (n=12) sağ, %78 (n=78) bilateral olarak raporlanmıştır. Ölen ve sağ kalan hastaların bilateral veya tek taraflı akciğer tutulumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.311, tablo1).

Hastaların balgam ve aspirat materyallerinden alınan kültür örneklerinde %31 (n=31) patojen ajan üremesi tespit edilirken, %69 (n=69) üreme olmamış, kültür sonucu normal solunum yolu florası olarak raporlanmıştır. Kültürde üreyen patojen en fazla *psödomonas aeroginosa* (%22.5, n=7) olmak

üzere, *asinetobakter baumannii* (%19.5, n=6), *candida* (%16.1, n=5), *klebsiella pnömoni* (%12.9, n=4), *escherichia coli* (%12.9, n=4), *aspergillus* (%6.4, n=2), *staphylococcus* (%6.4, n=2), *proteus mirabilis* (%3.2, n=1) üremesi tespit edilmiştir. Kültürde patojen ajan üreyen hastalar (n=31) arasında en çok ölümün *asinetobakter baumannii* üreyen hastalar (%16.1 n=5) olduğu tespit edilmiştir. Ölen hastaların örnek kültürlerinde patojen ajan üremesi, sağ kalan hastaların kültürlerindeki üremeden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.002, tablo1).

Ampirik başlanan antibiyotik tedavisine %59 (n=59) aynı antibiyotik ile devam edilirken, %41 (n=41) çeşitli nedenlerden dolayı değiştirilmiştir. Ampirik antibiyotiğin değiştirilme nedeni en fazla serum CRP artışı (%36.6, n=15) olmak üzere, akciğer filminde progresyon (%24.4, n=10), artan solunum güçlüğü (%26.8, n=11), kültürde mevcut tedaviye duyarlı olmayan etken üremesi (%22, n=9), serum WBC artışı (%9.8, n=4), hipotansiyon gelişmesi (%4.9, n=2), karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (%2.4, n=1), trombositopeni (%2.4, n=1) durumlarından bir veya birkaçı görülen hastalarda tedavi değiştirilmiştir. Ampirik antibiyotiğe devam edilen hastaların %91.5'i (n=54) iyileşmiş, %8.5'i (n=5) ölmüştür. Ampirik antibiyotiği değiştirilen hastaların %51.2'si (n=21) iyileşmiş %48.8'i (n=20) ölmüştür. Ampirik antibiyotiği değiştirilen hastalardaki mortalite oranı, değiştirilmeyenlere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p<0.001, tablo 1).

Ardışık üç gün ölçülen serum CRP düzeylerinde %70 (n=70) azalma saptanırken, %30 (n=30) azalma olmamıştır. Serum CRP düzeylerinde azalma saptanan hastalarda mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.001, tablo 1). Ardışık üç gün ölçülen serum WBC düzeylerinde %67 (n=67) azalma saptanırken, %33 (n=33) azalma olmamıştır. Serum WBC düzeylerinde azalma saptanan hastalarda mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.001, tablo 1).

Tablo1. Hastaların cinsiyet, klinik ve laboratuvar özellikleriyle mortalite ilişkisi

	Sağ (n=75)		Ölü (n=25)		p*
	n	%	n	%	
Kadın	25	83.3	5	16.7	0.208
Erkek	50	71.4	20	28.6	
Bir ve daha az kronik hastalığı olan	48	72.7	18	27.3	0.465
İki ve daha fazla kronik hastalığı olan	27	79.4	7	20.6	
Plevral effüzyon-var	32	82.1	7	17.9	0.193
Plevral effüzyon yok	43	70.5	18	29.5	
BT'de bilateral tutulum	56	71.8	22	28.2	0.311
BT'de sağ tarafta tutulum	11	91.7	1	8.3	
BT'de sol tarafta tutulum	8	80.0	2	20.0	
Kültürde üreme-var	17	54.8	14	45.2	0.002
Kültürde üreme-yok	58	84.1	11	15.9	
Antibiyotiğin değiştirilmesi-var	21	51.2	20	48.8	<0.001
Antibiyotiğin değiştirilmesi-yok	54	91.5	5	8.5	
CRP'de azalma-var	64	91.4	6	8.6	<0.001
CRP'de azalma-yok	11	36.7	19	63.3	
WBC'de azalma-var	57	85.1	10	14.9	0.001
WBC'de azalma-yok	18	54.5	15	45.5	

*Ki-kare testi yapılmıştır

Çalışmada en yaşlı hasta 93, en genç hasta 20 yaşında olmak üzere hastaların yaş ortalaması 68.6 ± 17.4 (20.0-93.0) yıl olarak kaydedilmiştir. Ölen hastaların yaş ortalaması (74.4 ± 13.5 yıl), iyileşen hastaların yaş ortalaması (66.6 ± 18.2 yıl)'ından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.041$, tablo 2). Hastaların yoğun bakımda yatış süresi en kısa 2 gün, en uzun 36 gün olmak üzere ortalama 9.1 ± 6.8 (2.0-36.0) gün, ölen hastaların ortalama yatış süresi (11.0 ± 9.1 gün) ile iyileşen hastaların ortalama yatış süresi (8.5 ± 5.8 gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.221$, tablo 2). Ölen ve sağ kalan hastaların birinci gün CRP (CRP 1) değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p=0.540$, tablo 1). Ölen hastalarda ikinci gün CRP (CRP 2) ve üçüncü gün CRP (CRP 3) değerleri, sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.015$, <0.001 , tablo 2). Ölen ve sağ kalan hastaların birinci gün WBC (WBC 1)

ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.263$, tablo 2). Ölen hastalarda ikinci gün WBC (WBC 2), üçüncü gün WBC (WBC 3) değerleri, sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.007$, <0.001 , tablo2).

Sağ kalan hastaların izlem süresince ölçülen birinci, ikinci, üçüncü gün serum CRP ve WBC değerleri karşılaştırıldığında ölçüm değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Sırayla $F=13.443$, $p<0.001$ ve $F=12.657$, $p<0.001$). Farkın hangi ölçümlerden kaynaklandığını bulmak için Bonferroni düzeltmesiyle bağımlı gruplarda t testi yapılmış; CRP1 ile CRP2, CRP1 ile CRP3, CRP2 ile CRP3 değerleri arasında anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır ($p<0.001$, tablo3). Bununla birlikte WBC1 ve WBC2 değerleri arasında anlamlı bir azalma görülmezken, WBC1 ile WBC3 ve WBC2 ile WBC3 ölçüm değerleri arasında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p<0.001$, tablo3).

Tablo2. İzlem sonunda sağ kalan ve ölen hastaların yaş, CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması

	Sağ (n=75)			Ölü (n=25)			p*
	Ort. ± SS	Ortanca	En küçük- En büyük	Ort. ± SS	Ortanca	En küçük- En büyük	
Yaş (yıl)	66.6±18.2	70.0	20.0-92.0	74.4±13.5	78.0	41.0-93.0	0.041
Ortalama yatış süresi (gün)	8.5±5.8	7.0	2.0-27.0	11.0±9.1	7.0	2.0-36.0	0.221
CRP1 (mg/L)	115.2±93.4	102.0	3.92-354.0	115.3±68.2	114.0	19.0-267.8	0.540
CRP2 (mg/L)	92.1±82.7	73.0	2.0-373.0	153.6±114.8	130.0	12.0-451.0	0.015
CRP3 (mg/L)	72.6±79.5	41.0	2.0-440.0	157.4±111.8	159.0	10.0-451.0	<0.001
WBC1 (x10 ³ /µl)	12.8±5.1	13.0	3.8-30.9	14.8±5.6	13.1	7.0-27.0	0.263
WBC2 (x10 ³ /µl)	11.8±6.2	10.8	2.5-46.0	15.6±6.9	14.5	6.4-35.0	0.007
WBC3 (x10 ³ /µl)	10.5±5.9	9.4	2.0-46.0	16.6±7.6	14.5	5.9-35.0	<0.001

*Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

Tablo3. Sağ kalan hastaların izlem süresince ölçülen birinci, ikinci, üçüncü gün CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması

n=75	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm	F	p*
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS		
CRP (mg/L)	115.2±93.3	92.2±82.7	72.6±79.5	13.443	<0.001
WBC(x10 ³ /µl)	12.8±5.1	11.8±6.2	10.5±5.9	12.657	<0.001

*Bağımlı gruplarda varyans analizi yapılmıştır.

Ölen hastaların izlem süresince ölçülen birinci, ikinci ve üçüncü gün serum CRP değerleri karşılaştırıldığında ölçüm değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.006, tablo 4). Farkın hangi ölçümlerden kaynaklandığını bulmak için Bonferroni düzeltmesiyle Wilcoxon işaretli sıralar testi yapılmış; CRP2 ve CRP3 değerleri arasında anlamlı bir artış görülmezken, CRP1 ile CRP2 ve CRP1 ile CRP3 ölçüm değerleri arasında anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (sırayla p=0.009, p=0.007, tablo4). Ölen hastaların izlem süresince ölçülen WBC1, WBC2 ve WBC3 değerleri karşılaştırıldığında ise ölçüm değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.428, tablo4).

Ampirik başlanan antibiyotik içerikleri incelendiğinde hastaların %81'ine (81/100) ikili antibiyotik tedavisi, %19'una (19/100) tekli Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2)

antibiyotik tedavisi başlandığı kaydedilmiştir. İkili antibiyotik tedavisi başlanan hastaların %75.3'ü (61/81) iyileşirken, %24.7'si (20/81) ölmüştür. Tekli antibiyotik başlanan hastaların %73.7'si (14/19) iyileşirken, %26.3'ü (5/19) ölmüştür. Tekli ve ikili antibiyotik tedavisi başlanan hastaların mortaliteleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ki kare testi uygulanmıştır, p=0.883). Ampirik tedavi için başlanan antibiyotik içeriği en fazla seftriakson+moksifloksasin/levofloksasin olmak üzere (%53, 53/100), seftriakson+klaritromisin (%14, 14/100), piperasilin-tazobaktam+moksifloksasin/levofloksasin (%9, 9/100), seftriakson (%8, 8/100), moksifloksasin/levofloksasin (%6, 6/100), piperasilin-tazobaktam (%4, 4/100), imipenem/meropenem+moksifloksasin/levofloksasin (%2, 2/100) sefaperazon+levofloksasin

(%2, 2/100), sefotaksim+moksifloksasin (%2, 2/100), klaritromisin (%2, 2/100) olarak

kaydedilmiştir.

Tablo 4. Ölen hastaların izlem süresince ölçülen birinci, ikinci, üçüncü CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması

n=25	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm	p*
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
CRP (mg/L)	115.3±68.2	153.6±114.8	157.4±111.8	0.006
WBC(x10 ³ /µl)	14.8±5.6	15.6±6.9	16.6±7.6	0.428

*Friedman varyans analizi kullanılmıştır.

Tartışma

TKP, yılın her döneminde rastlanan ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır.² TKP tanılı hastalarda mortalite oranları ayaktan tedavi edilenlerde düşük iken, hastaneye yatış gerektiren, özellikle yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda artmaktadır.⁶ Yoğun bakım tedavisi gerektiren TKP'li hastalarda mortalite oranları, önceki çalışmalarda geniş aralıklarda (%16.6-%55) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda mortalite oranları önceki çalışmalarda bildirilen aralıkta olup, daha düşük veya daha yüksek mortalite oranı bildiren çalışmalar mevcuttur.^{9,10,11}

Pnömonide mortaliteyi etkilediği öne sürülen faktörler önceki çalışmalarda farklılık göstermektedir. TKP'nin erkeklerde daha sık görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir.⁶ Bizim çalışmamızda da bu çalışmaları destekler nitelikte yoğun bakımda tedavi gerektiren hastalarımızın çoğunun (%70) erkek olduğu kaydedilmiştir. Fakat cinsiyet ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kadınlarla erkekler arasında sağkalım oranı ve ortalama sağkalım süresi açısından da anlamlı fark bulunmamıştır.

Önceki çalışmalarda ileri yaşın pnömoni prognozunu kötü yönde etkilediği, mortalitenin ileri yaştaki hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, ölen hastaların yaş ortalaması sağ kalan hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulunmuş, TKP'de yaş arttıkça mortalitenin arttığı bir kez daha kayıt altına alınmıştır.

Bu çalışmada TKP'li hastaların yoğun bakımda yatış süreleri (9.1±6.8 gün), önceki çalışmalara (8.8 gün) benzer bulunmuştur. Hastaların yoğun bakımda yatış süresinin mortaliteye etkisi saptanmamıştır.

Önceki çalışmalarda pnömonide altta yatan hastalıkların mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir.² Bizim çalışmamızda da ölen hastaların tamamında en az bir kronik hastalığın pnömoniyeye eşlik ettiği kaydedilmiştir. Ancak bir kronik hastalığı bulunan TKP'li hastalar ile iki ve daha fazla kronik hastalığı bulunanların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunamamış olup, TKP'de kronik hastalık sayısının artışı ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. Kronik hastalıklar arasında Kolsuz M ve ark.⁹ çalışmasına benzer şekilde en sık KOAH, ikinci sırada nörolojik hastalık kaydedilmiştir.

Yapılan çalışmalarda TKP'de radyolojik olarak bilateral akciğer tutulumunun mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁹ Ancak bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. TKP'de plevral efüzyon gelişiminin mortaliteyi artırıcı etkisi saptanmamış olup önceki çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.⁹

TKP tanılı hastaların takibinde ardışık serum CRP ölçümleri rutin uygulama haline gelmiş ve CRP'in tedavi etkinliğini değerlendirmede klinisyenlere yardımcı bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır.¹³ Kolsuz ve ark.¹⁴ tarafından yapılan çalışmada, TKP tanılı mortal seyreden hastalarda, serum CRP düzeylerinin belirgin yükseklik

gösterdiği, serum CRP değerinin yüksekliği ile mortalitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Chalmers ve ark.¹⁵ hastaneye kabulde bakılana göre dördüncü günde bakılan serum CRP değerinde azalma olması durumunda, mortalite riskini daha düşük olarak saptamışlardır. Bruns ve ark.¹³ tarafından birinci ve üçüncü günlerde devam eden yüksek CRP seviyelerinin tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğu ve mortalite riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Doğan ve ark.² çalışmasında ölen hasta grubunda üçüncü günde bakılan serum CRP düzeylerinin yüksek olduğu, bu durumun uygun olmayan ampirik antibiyotik başlanması ile ilişkili olduğu, sürekli yüksek ve yükselen CRP düzeylerinin tedavi başarısızlığı, komplikasyon gelişimi ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, sağ kalan hastaların serum CRP değerleri arasında anlamlı azalma saptanması, ölen hastaların serum CRP değerleri arasında anlamlı artış saptanması, CRP değerinin mortalite tahmininde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca ampirik başlanan antibiyotiği değiştirme nedenimiz en fazla CRP düzeyinin düşmemesi olarak tespit edilmiştir. Ancak serum CRP düzeylerini değerlendirirken CRP seviyelerinin etken patojen, hastaneye yatış öncesi antibiyotik kullanımı, inhalasyon steroidlerinin kullanımından etkilendiği gözönünde bulundurulmalıdır. Kortikosteroidlerin CRP üretimini baskıladığını gösteren çalışmaların yanısıra, CRP seviyelerini zaman içindeki düşüşünü etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹³ Bizim çalışmamızda bazı hastalarda serum WBC düzeyleri düşmeden, CRP düzeylerinin düşmesi, kortizon tedavisi başlanmasına bağlı olabilir. Ancak bu çalışmada kortizon kullanımı gözardı edilmiştir. Kortizon tedavisi alan ve almayan hasta grupları ayrılarak daha net değerlendirme yapılabilir.

Önceki çalışmalarda iyileşen hastalarda birinci ve dördüncü gün serum WBC değerleri karşılaştırılmış, WBC değerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.⁶ Bizim çalışmamızda sağ kalan hastaların serum WBC değerleri arasında anlamlı azalma saptanmış, ölen hastaların

serum WBC değerleri arasında fark bulunamamıştır.

Önceki çalışmalarda pnömonide antibiyotik tedavisine erken başlamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.² Bu nedenle etkenin izole edilmesini beklemeden ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik başlanan antibiyotik Ulusal Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre seçilmelidir. Yoğun bakımda tedavi gerektiren tüm TKP olgularına parenteral üçüncü kuşak sefalosporin (seftriakson, sefotaksim) ile makrolid veya florokinolon başlanmalıdır. Klinik ve radyolojik olarak *stafilokok* infeksiyonu düşünüldüğünde ampirik tedavide sefalosporinler yerine beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (ampisilin/sulbaktam) seçeneğine yer verilmelidir. *Psödomonas* türlerine bağlı TKP kuşkusu varsa antipsödomonal beta laktam antibiyotiğe (piperasilin-tazobaktam, tikarsilin/klavulanik asid, sefoperazon/sulbaktam, imipenem, meropenem) aminoglikozid veya kinolon eklenmelidir.¹⁷ Bizim çalışmamızda hastaların hepsinde rehberine uygun tedavi başlanmıştır. Önceki çalışmalarda kombinasyon tedavisinin monoterapi ile karşılaştırıldığında mortaliteyi düşürdüğü saptanmış, bu nedenle kombine ampirik antibiyotik tedavisi önerilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda tekli ve ikili antibiyotik tedavi başlanan hastaların mortalite oranları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

TKP'lerde ampirik antibiyotiğin doğru seçimi mortaliteyi azaltmaktadır. İlk 72 saatte başlangıç tedavisi değiştirilmemelidir. Hastanın klinik durumunda kötüleşme varsa veya kullanılan tedavinin etkili olmadığı bir etken saptanmışsa tedavi daha erken değiştirilebilir.⁶ Bu çalışmada ampirik antibiyotiğe devam edilen hastalardaki iyileşme oranının, antibiyotiği değiştirilen hastalardaki iyileşme oranından anlamlı olarak fazla olması, *psödomonas aeruginosa*'ya bağlı pnömoni şüphesi taşıyan hastalara antipsödomonal antibiyotik (piperasilin tazobaktam) başlanan hastaların tamamının iyileşmiş olması, tanıda etken ajanın doğru tespiti ve başlangıçta uygun seçilen ampirik antibiyotiğin mortaliteyi

azalttığını, doğru ampirik antibiyotik seçiminin önemini göstermektedir.

Önceki çalışmalarda, TKP'lerin %50 sinden fazlasında spesifik etkenin saptanamadığı, yoğun bakım gerektiren TKP'de mikrobiyolojik tanı oranlarının %10-30 oranında olduğu bildirilmiştir.^{2,17} Bizim çalışmamızda TKP'li hastaların %31'inde balgam ve aspirat kültür örneklerinde üreme saptanmış, üreme saptanması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. En sık saptanan patojenin önceki çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da *psödomonas aeroginosa* olduğu kaydedilmiştir.^{11,12} Yapılan çalışmaların çoğunda pnömoniden sorumlu mikroorganizmanın mortalite için risk faktörü olmadığı belirtilirken Fransa'da yürütülen çok merkezli bir çalışmada *Klebsiella pnömoniye* bağlı TKP'de mekanik ventilasyon ve mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur.^{17,18} Bizim çalışmamızda kültürde üreme saptanan hastalarda en çok ölüme neden olan patojenin *asinetobakter baumannii* olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun *asinetobakter baumannii*'nin ampirik başlanan antibiyotiğe dirençli olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmaya dahil edilen TKP tanılı üç madde bağımlısı hastadan birinin ölmesi, ölen hastanın yaşının genç olması ve ek kronik hastalığının olmaması, madde bağımlılığının pnömonide mortaliteyi arttırıcı faktör olduğunu düşündürmektedir, ancak bu konuda veri sayımız yeterli değildir.

Sonuç olarak çalışma TKP'li hastaların klinik ve laboratuvar özellikleriyle mortalite ilişkisine bakıldığında; cinsiyetin, yoğun bakımda yatış süresinin, bilateral akciğer tutulumunun, plevral efüzyon varlığının, ampirik antibiyotiğin tekli ya da ikili başlanmasının mortaliteye etkisi saptanmamıştır. Kültürde üreme olması, herhangi bir nedenle ampirik başlanan antibiyotiğin değiştirilmesi, serum CRP ve WBC değerlerinde azalma olmaması, interstisyel akciğer hastalığının olması mortaliteyi arttırıcı faktörler olarak ortaya konmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Yoğun bakıma yatış öncesi veya yatış sırasında intravenöz veya inhaler kortizon kullanımının kaydedilmemesi, kortizon kullanan ve kullanmayan hastaların beraber değerlendirilmesi çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Çıkar çatışması/Mali destek: Bu çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. Mali destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Birinci Baskı, İstanbul: İstanbul Kitabevi; 2010:818-854.
2. Doğan B. Toplum kökenli pnömonide biyolojik belirteçlerin prognoz ve tedavinin izlemindeki önemi [uzmanlık tezi]. Eskişehir, Türkiye: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.
3. Güzel EÇ, Fidan Ç, Güzel S, Paketçi C. Toplum kökenli pnömonili çocuklarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yeni bir biyobelirteç olarak C-reaktif protein (CRP)/ortalama trombosit hacmi (OTH) oranı. *Çukurova Med J.* 2017;42(3):451-458.
4. Tufan ZK, Canpolat GP, Bulut C, Hatipoğlu ÇA, Kınıklı S, Demiröz AP. Toplum kökenli pnömonili hastalarının takibi ve takipte kılavuzlara uygunluğun değerlendirilmesi. *Flora.* 2011;16(4):146-151.
5. Bülbül Y. Türkiye'de toplumda gelişen pnömoni verileri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2014;2(1):1-10.
6. Memoğlu M. Toplumdan kazanılmış pnömoni tanısıyla yoğun bakımda yatarak tedavi görmüş hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler [uzmanlık tezi]. Rize, Türkiye. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.
7. Meier-Evert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426-430.

8. OpenEpi Version 3.01. https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm Erişim Tarihi: 29.05.2020.
9. Kolsuz M, Uçgun İ, Metintaş M, Erginel S, Harmancı E, Alataş F. Hastaneye yatarak veya yoğun bakımda tedavi görmesi gereken toplum kökenli pnömonilerde mortaliteyi etkileyen faktörler. *Tüberküloz ve Toraks dergisi*. 2002; 50(2):229-238.
10. Aydoğdu M, Özyılmaz E, Aksoy H, Gürsel G, Ekim N. Mortality prediction in community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation; values of pneumonia and intensive care unit severity scores. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2010;58(1):25-34.
11. Erdem H , Turkan H, Cilli A ve ark. Mortality indicators in community-acquired pneumonia requiring intensive care in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(9):e768-e772.
12. Doruk S, Bulaç S, Sevinç C ve ark. Yoğun bakımda izlenen toplum kökenli pnömoni olgularının hastalık ağırlık skorlamaları ve mortalite üzerine etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2009;57(4):393-400.
13. Bruns AHW, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AIM. Ağır Toplum Kökenli Pnömoni Takibinde Ardsık C-reaktif Protein Ölçümlerinin Yararı. *Eur Respir J*. 2008;32:726-732.
14. Kolsuz M, Metintaş M, Uçgun İ. Toplum kökenli pnömonilerde hastalık şiddeti ile akut faz reaktanları arasındaki ilişki. *Tüberküloz ve toraks dergisi*. 2002; 50(4):431-437.
15. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *The American Journal of Medicine* 2008;121(3):219-225.
16. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F ve ark. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporu; 2009
17. Bacakoğlu F. Yoğun bakım gerektiren ağır toplum kökenli pnömoni. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi*. 2010;1:25-30.
18. Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A et al. Severe community-acquired pneumonia assesment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respiratory Journal*. 2004;24:779-78.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):232-241

doi: 10.26559/mersinsbd.897845

Hastaların dental implantlara bakış açısının değerlendirilmesi

 Ayşe Özcan Küçük¹,  Aydın Keskinrüzgar²,  Hasan Onur Şimşek³

¹Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

²Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı bir Türk subpopulasyonundaki hastaların dental implant tedavisi ile ilgili farkındalıklarını ve bilgilerini değerlendirmektir. **Yöntem:** Bu anket çalışması 2019 yılında yapılmıştır. Çoktan seçmeli standardize edilmiş anket, Mersin Üniversitesi, Adıyaman Üniversitesi ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültelerinin Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniklerine herhangi bir nedenle başvuran 18 yaşından büyük hastalara uygulanmıştır. Elde edilen veriler SPSS programı ile analiz edilmiştir. **Bulgular:** 1354 katılımcıdan 1215'i anketi tamamladı. 1215 hastanın 599'si erkek (%49.3) ve 616'si kadındı (%50,7). Katılımcılar en fazla 20-30 yaş aralığındaydı (%34) ve çoğu üniversite düzeyinde (%43.5) eğitim seviyesine sahipti. Ankete katılan katılımcıların sadece %60.5'inin dental implant tedavisinden haberdar olduğu saptandı. Ankete katılan katılımcıların büyük çoğunluğunun bilgi kaynağının diş hekimleri olduğu belirlendi. Hastalara eksik dişleri için hangi tedaviyi tercih edecekleri sorulduğunda katılımcılardan sadece %39.1'inin dental implant tedavisini tercih edeceği saptandı. Dental implant uygulaması ile ilgili olarak katılımcıların %6.9'u dental implantların MR çekilmesine, %4'ü tomografi çekilmesine engel olacağını ve %7.7'si ise metal detektöründe öteceğini belirtti. **Sonuç:** Bu çalışma Türk toplumunda dental implant tedavisi ile ilgili farkındalık düzeyinin artmasına rağmen hala sınırlı olduğunu ve ayrıntılı bilgilerin ise eksik olduğunu göstermiştir. Bu nedenle dental implant uygulaması hakkında daha fazla bilgi sağlamak ve yanlış bilgileri düzeltmek için daha organize eğitim programlarının düzenlenmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Dental implant, farkındalık, bilgi, anket

Yazının geliş tarihi: 16.03.2021

Yazının kabul tarihi: 21.04.2021

Sorumlu yazar: Ayşe Özcan Küçük, Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Mersin, 33343, Tel: 0324 3610037, e-posta: ayseozcan89@hotmail.com

Evaluation of patients' perspective on dental implants

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the awareness and knowledge of patients in a Turkish subpopulation about dental implant treatment. **Method:** The multiple-choice standardized questionnaire was applied to patients older than 18 years of age who applied to oral and maxillofacial surgery clinics of Mersin University, Adıyaman University and Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Dentistry for any reason. The data were analysed with the SPSS program. **Results:** Out of 1354 participants, 1215 complete the survey. 599 of 1215 patients were male (49.3%) and 616 of them were female (50.7%). The majority of the participants were between the ages of 20-30 (34%) and most had university (43.5%) education levels. Only 60.5% of the participants were aware of dental implant treatment. The source of information for the vast majority of these participants was dentists. Only 39.1% of the participants stated that they would prefer dental implant treatment, when they were asked which treatment they would prefer for their missing teeth. 6.9% of the participants believed that the dental implant would prevent MRI, 4% would prevent tomography and 7.7% would beep when passing through metal detector. **Conclusion:** This study showed that the level of awareness about dental implant treatment has increased in Turkish society, but it is still limited and detailed information is lacking. Therefore, more organized training programs are needed to correct misinformation and provide more information about dental implant treatment.

Keywords: Dental implant, awareness, knowledge, survey

Giriş

Modern diş hekimliğinin amacı hastayı normal fonksiyonuna, estetiğine, konuşmasına ve sağlığına kavuşturmadır. Bu hedeflere ideal olarak ulaşmamıza olanak sağlayan dental implantlar, günümüzde, tamamen veya kısmen dişsiz hastaların protetik tedavilerinde kullanılmaktadır.¹ Dental implantlarla oral rehabilitasyonun uzun vadeli başarılı sonuçlarına ilişkin çok sayıda çalışma, son yıllarda diş hekimliği alanında dental implantların yaygın olarak kabul görmesine ve popüler olmasına yol açmıştır.² Çeşitli çalışmalarda da dental implant tedavisi ile ilgili yüksek hasta memnuniyeti bildirilmiştir.³⁻⁵ Ancak pek çok hasta bu tedavi şeklini hala tercih etmemektedir. Bunun temel nedeni, hastaların dental implantlar konusunda daha az bilinçli olmalarıdır.⁶

Çoğu hasta dental implant uygulamaları ve başarısı ile ilgili çok az bilgiye sahiptir. Bu sorun, eğitim ve farkındalığın yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır.⁷ Gelişmekte olan ülkelerde sınırlı sayıda insan dental implantları tercih etmektedir ve bu ülkelerde bir tedavi yöntemi olarak dental implant tedavisi seçimini etkileyen birçok faktör

vardır.⁸ Toplumun oral implantlarla ilgili farkındalıkları ve değerlendirmeleri kişilerin bilgi edindiği kaynaklar dışında yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve yerleşim yeri gibi demografik değişkenlerden de etkilenmektedir.²

Literatürde, hastaların dental implant tedavisi ile ilgili farkındalıklarını değerlendiren birçok anket mevcut olmasına rağmen², Türkiye’de dental implantlar ile ilgili hasta bilinci konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada Mersin, Adıyaman ve Aydın çevresindeki hastaların, kayıp/eksik dişlerin rehabilitasyonunda bir tedavi yöntemi olarak kullanılan dental implantlar ile ilgili farkındalıklarını ve bilgilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu sayede Türkiye’nin farklı bölgeleri de değerlendirilerek daha genel bilgilerin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol kodu: 2018/9-28). Anket uygulamaları Mersin Üniversitesi, Adıyaman Üniversitesi ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültelerinin Ağız, Diş ve Çene

Cerrahisi kliniklerinde 01 Ocak-1 Nisan 2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır ve hastalar anket hakkında bilgilendirildikten sonra onam formu imzalatılıp anket formu verilmiş ve doldurmaları sağlanmıştır. Soruları anlamama ihtimaline karşı yanlarında yazarlar hazır bulunmuştur.

Anket, Mersin Üniversitesi, Adıyaman Üniversitesi ve Aydın Adnan Üniversitesi ağız diş ve çene cerrahisi kliniklerine herhangi bir nedenle başvuran 18 yaşından büyük hastalara uygulanmıştır. 18 yaş altı hastalar, anketi tamamlamayan ve iletişim becerisi olmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Anket formunda araştırmaya katılan kişiler hakkında demografik bilgiler, dental implantlar hakkında bilgi düzeyini ölçen sorular ve dental implant tedavisi ile ilgili hastaların tercihleri, dental implant farkındalığı ve bu farkındalığın kaynağı, dental implantların dezavantajları ve hastaların dental implant tedavisini kime yaptırmak istediği ile ilgili sorular yer almıştır.

Anket sonuçlarından elde edilen tüm veriler, SPSS 21.0 (IBM Corporation, USA) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Demografik veriler sıklık ve yüzde şeklinde sunulmuştur. Ankete katılan

kişilerin yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi değişkenlerinin dağılımları her soru için deskriptif analizler uygulanarak belirlenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 1354 hasta katıldı ancak bu katılımcılardan, 599'si erkek (%49.3) ve 616'si kadın (%50.7) olmak üzere 1215 hasta anketi tamamladı. Anketi tamamlamayan 139 kişi çalışmaya dâhil edilmedi. Katılımcılar en fazla 20-30 yaş aralığındaydı (%34). Katılımcıların çoğu üniversite düzeyinde (%43.5) ve lise düzeyinde (%26) eğitim seviyesine sahipti (Tablo 1). Ankete katılan hastaların yarısından fazlası (%60.7) eksik diş olduğunu bildirirken, %39.3'ü eksik diş olmadığını bildirdi. Katılımcılara eksik dişler için hangi tedaviyi tercih edecekleri sorulduğunda; %27.6'sının herhangi bir tedavi yaptırmayacağı, %27.2'sinin sabit köprü protezi, %2.5'inin hareketli parsiyel protezi, %3.6'sının total protezi ve sadece %39.1'inin dental implant tedavisini tercih edeceği belirlendi. Ankete katılan katılımcıların sadece %60.5'inin eksik dişleri yerine koymak için bir tedavi seçeneği olarak dental implant tedavisinden haberdar olduğu, %39.5'inin ise dental implant tedavisini hiç duymadığı belirlendi (Tablo 2).

Tablo 1: Ankete katılan bireylere ait demografik bilgiler

Demografik bilgiler	N (n=1215)	%
Cinsiyet		
Kadın	616	50.7
Erkek	599	49.3
Yaş aralığı		
20 yaş altı	162	13.3
20-30 yaş	413	34
31-40 yaş	274	22.5
41-50 yaş	211	17.4
51 yaş üstü	155	12.8
Eğitim Seviyesi		
İlkokul	201	16.5
Ortaokul	149	12.3
Lise	316	26
Üniversite	528	43.5
Okuma -yazma yok	21	1.7

Tablo 2: Katılımcıların dental durumları ve dental implant farkındalığı ile ilgili sorulara verdikleri yanıtlara göre yüzdelik dağılımı

		n (%)
Eksik dişiniz/dişleriniz var mı?	Evet	737 (60.7)
	Hayır	478 (39.3)
Eksik dişiniz/dişleriniz için hangi tedaviyi yaptırırsınız?	Sabit Köprü	330 (27.2)
	Parsiyel Protez	30 (2.5)
	Total Protez	44 (3.6)
	İmplant	476 (39.1)
	Tedavi yaptırmam	335 (27.6)
Hiç dental implantları duydunuz mu?	Evet	735 (60.5)
	Hayır	480 (39.5)

20 ila 30 yaşları ve üniversite düzeyinde eğitim, dental implant farkındalığın en güçlü belirleyicileriydi. (Tablo 3 ve Tablo 4). Dental implanttan haberdar olan 735

hastanın çoğunluğu (%31.7) üniversite düzeyinde eğitim seviyesine sahipken, %14.5'i lise, %5.5'i ortaokul ve %7.9'u ise ilkokul düzeyinde eğitime sahipti.

Tablo 3: İmplant tedavisi farkındalığı ve eğitim düzeyi ilişkisi

		Eğitim durumu					Okuma-yazma yok
		İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite		
Dental implant farkındalığı	Evet	Sayı	97	67	176	386	9
		%	7.9	5.5	14.5	31.7	0.7
	Hayır	Sayı	104	82	140	142	12
		%	8.6	6.7	11.5	11.7	1
Total		Sayı	201	149	316	528	21
		%	16.5	12.2	26	43.4	1.7

Tablo 4: İmplant tedavisi farkındalığı ve yaş aralığı ilişkisi

		Yaş aralığı					
		<20	20-30	31-40	41-50	51<	
Dental implant farkındalığı	Evet	Sayı	88	259	153	141	94
		%	7.2	21.2	12.5	11.6	7.7
	Hayır	Sayı	74	154	121	70	61
		%	6.1	12.8	10	5.8	5
Total		Sayı	162	413	274	211	155
		%	13.3	34	22.5	17.4	12.7

Dental implantı duymuş olan 735 katılımcının %19'u dental implantı diş hekiminden duyarken, %12'sinin internet, %11.1'inin akraba-arkadaş, %10.1'inin TV-radyo gibi media kaynaklarından ve %8.2'sinin implant tedavisi yaptırılanlar aracılığıyla implantı duyduğu saptandı. Katılımcıların büyük çoğunluğu dental implantın kemik içine yerleştirildiğini

(%35.2) ve cerrahi bir işlem olduğunu (%48.3) belirtirken, %10.6'sı implantların nereye yerleştirildiğini ve %8.1'i de nasıl yerleştirildiğini bilmediğini bildirdi. Katılımcıların %20'si dental implant ömrünün 20 yıldan fazla olduğunu ve %17.9'u ise 10-20 yıl ömrü olduğunu ve sadece %1.9'u ise bilgisi olmadığını bildirdi. Dental implant tedavisinin dezavantajı

sorulduğunda katılımcıların büyük çoğunluğu (%35.8) pahalı olması olarak bildirdi. Katılımcıların %3.5'i dental implantlar için oral hijyen işlemlerinin gerek olmadığını bildirirken, %18'i bu konuda bilgisi olmadığını belirtti. Katılımcıların büyük çoğunluğu (%44.9) dental implant tedavisini ağız diş ve çene cerrahlarına yaptıracağını bildirdi. Dental implant uygulaması ile ilgili olarak katılımcıların %6.9'u MR çekilmesine engel olacağını, %4'ü tomografi çekilmesine engel olacağını ve %7.7'si ise X-ray cihazından geçerken öteceğini belirtti. Dental implant tedavisinin

kanser veya metal alerjisine sebep olup olmayacağı bilgisi araştırıldığında katılımcıların sırasıyla %2.1'inin ve %8.7'sinin evet cevabını verdiği ve %25.5 ile %32.8'inin ise bu konuda bilgisinin olmadığı saptandı. Dental implantlar kırılır mı veya çıkartılabilir mi? sorusu ile ilgili olarak katılımcıların büyük çoğunluğunun bu konuda bilgisi olmadığı ve %12.5'inin ise hayır cevabını verdiği belirlendi. Katılımcıların %10.8'i implantın dişe göre daha sağlam olduğunu düşünürken %46.3'ü dişin daha sağlam olduğunu belirtti (Tablo 5).

Tablo 5: Katılımcılarının implantlar ile ilgili bilgi ve beklentilerini değerlendirmek için sorulan sorulara verdikleri yanıtlara göre yüzdelik dağılımı.

		n (%)
Dental implantlar hakkında bilgiyi nereden duydunuz?	Televizyon/radyo	123 (10.1)
	İnternet	146 (12)
	Diş hekimi	231 (19)
	Akrabalar/arkadaşlar	135 (11.1)
	İmplant yaptıran birinden	100 (8.2)
Dental implant nereye yerleştirilir?	Diş	57 (4.7)
	Kemik	428 (35.2)
	Dişeti	121 (10)
	Bilmiyorum	129 (10.6)
Dental implant yerleştirilmesi cerrahi bir işlem midir?	Evet	587 (48.3)
	Hayır	49 (4)
	Bilmiyorum	99 (8.1)
Dental implantın ömrü kaç yıldır?	5 yıldan az	76 (6.3)
	5-10 yıl	175 (14.4)
	10-20 yıl	217 (17.9)
	20 yıldan fazla	243 (20)
	Bilmiyorum	24 (1.9)
Dental implant tedavisinin en büyük dezavantajı nedir?	Pahalı olması	435 (35.8)
	Cerrahi işlem gerektirmesi	142 (11.7)
	Tedavinin uzun sürmesi	146 (12)
	Bilmiyorum	12 (1)
Dental implantlara doğal dişler gibi fırçalama ve diş ipi yapılması gerekir mi?	Evet	474 (39)
	Hayır	42 (3.5)
	Bilmiyorum	219 (18)
Dental implant tedavisini kime yaptırmayı tercih edersiniz?	Herhangi bir diş hekimi	57 (4.6)
	Ağız, diş ve çene cerrahlarına	545 (44.9)
	Protez uzmanına	63 (5.2)
	Diş eti ve hastalıkları uzmanına	52 (4.3)
	(Estetik) Kozmetik diş hekimine	18 (1.5)
Dental implant uygulaması MRI çektirmenize engel olur mu?	Evet	84 (6.9)
	Hayır	321 (26.4)
	Bilmiyorum	321 (26.4)
	Duydum	9 (0.7)

Tablo 5'in devamı

		n(%)
Dental implant uygulaması tomografi çektirmenize engel olur mu?	Evet	49 (4)
	Hayır	356 (29.3)
	Bilmiyorum	321 (26.4)
	Duydum	9 (0.7)
Dental implantlar X-ray (havaalanı gibi yerlerde güvenlik için içinden geçilen cihaz) cihazından geçerken öter mi?	Evet	94 (7.7)
	Hayır	350 (28.8)
	Bilmiyorum	291 (24)
Dental implant uygulaması kansere yol açar mı?	Evet	26 (2.1)
	Hayır	358 (29.5)
	Bilmiyorum	310 (25.5)
	Duydum	41 (3.4)
Dental implant uygulaması metal alerjisine sebep olur mu?	Evet	106 (8.7)
	Hayır	191 (15.7)
	Bilmiyorum	399 (32.8)
	Duydum	39 (3.2)
Dental implantlar kırılır mı veya çıkartılabilir mi?	Evet	285 (23.5)
	Hayır	152 (12.5)
	Bilmiyorum	298 (24.5)
Dental implant mı sağlamdır diş mi?	Diş	563 (46.3)
	İmplant	131 (10.8)
	Bilmiyorum	41 (3.4)

Tartışma

Başarılı bir implant deneyimi, tedaviyi yapan hekim dışında hastaların ilgili prosedürü anlamalarına ve ameliyat sonrası bakım ve uygun ağız hijyeninin sürdürülmesi gibi çeşitli faktörlerin de implant başarısında etkili olduğunun farkında olmalarına bağlıdır. Tedaviyi yapan hekim hastaya bu tür bilgilerin aktarılmasında önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, hastaların tedavi öncesi bilgilendirilmesi, bu sorunlar için hastaların uygun özeni gösterme olasılığını artırır. Bu nedenle, hekimin, hastaların sahip olduğu ön bilgiler ve bu bilgilerin doğruluğu ve aynı zamanda hastaların implant yerleştirme fikrini reddetmesine neden olabilecek faktörler hakkında da bir fikre sahip olması önemlidir.^{9,10} Ancak toplum uygun bilgi kaynaklarına erişmeden, genellikle medya ve endüstri tarafından sağlanan ve her zaman kanıta dayalı ampirik verileri yansıtmayan kafa karıştırıcı bilgilerle karşı karşıya kalmaktadır.¹¹ Bu çalışmada hastaların dental implant ile ilgili farkındalıkları ve bilgileri değerlendirilerek bu sorunlardan bazılarının ele alınması amaçlanmıştır.

Dental implant farkındalık ve bilgi düzeyi, farklı ülkelerde yapılan çeşitli anketler arasında çeşitlilik göstermektedir. Zimmer ve ark.¹² tarafından yapılan çalışmada ABD'li yetişkin 109 kişinin 84'ünün (%77) dental implantları duyduğu bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmaya daha çok orta yaşlı ve yaşlı katılımcılar dâhil edilmiştir ve bu nedenle anketi yanıtlayan nüfus, genel nüfusu temsil etmemektedir.¹² Berge² tarafından Norveç'te yapılan anket çalışmasında 3445 katılımcının 2416'sının (%70.1) oral implantlardan haberdar olduğu bildirilmiştir. Tepper ve ark.¹¹ tarafından 1000 katılımcı ile gerçekleştirilen çalışmada dental implant farkındalık oranı %72 olarak bildirilmiştir. Al-Johany ve ark.¹³, Abullais ve ark.¹⁴ ve Assiry ve ark.¹⁵ tarafından Suudi nüfusunda yapılan çalışmalarda ise dental implant farkındalığı sırasıyla %66, %69.33 ve %80 olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda 1215 katılımcının 735'inin (%60.5) dental implantlardan haberdar olduğu ve eğitim seviyeleri ile beraber farkındalıklarının arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte, bizim çalışmadaki implant farkındalık düzeyi, Ozcakar-Tomruk ve ark.¹⁶ tarafından Türk

popülasyonunda yapılan çalışmadan daha yüksek olarak saptanmıştır. 2011 yılında yapılan bu çalışmanın sonucunda 527 denek arasından sadece %27.7'sinin dental implant tedavisinden haberdar olduğu belirtilmiştir.¹⁶ Bu da son yıllarda Türkiye'de dental implant hakkındaki bilgilerin önemli ölçüde arttığını doğrulamaktadır. Türkiye'de Doğu Anadolu bölgesinde 190 katılımcı ile gerçekleştirilen bir anket çalışmasında implant farkındalığı %69.5 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaya sadece diş eksikliği mevcut olan hastalar dâhil edilmiştir ve bu nedenle anketi yanıtlayan nüfus, genel nüfusu temsil etmemektedir.¹⁷ Bizim çalışmamızdaki popülasyon ise Adıyaman, Mersin ve Aydın olmak üzere Türkiye'nin farklı bölgelerinde yer alan ve üniversiteye herhangi bir dental tedavi için başvuran hastalardan oluşturulmuştur. Bu sayede Türkiye'nin farklı bölgeleri de değerlendirilerek daha genel bilgiler ortaya konulmuştur. Çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılıkların örneklem hacim büyüklüğü ile beraber toplulukların sosyo-ekonomik, kültürel ve eğitim düzeyi farklılıklarından dolayı olduğu düşünülmektedir.

Katılımcıların büyük çoğunluğu eksik dişlerin yerine konulmasında implant (%39.1) ve sabit protezi (%27.2) tercih ederken, sadece %6.1'i hareketli protezleri seçmiştir. Bu çalışmanın bulguları Maharjan ve ark.¹⁸ ve Al-Johany S ve ark.¹³ tarafından yapılan çalışmanın bulguları ile benzerdir. Bu durumda çoğu hastanın, klinik durumları ne olursa olsun, eksik dişlerini yerine koymak için hareketli protezleri tercih etmediklerini teyit etmektedir.

Bu çalışma, dental implant ile ilgili en yaygın bilgi kaynağının diş hekimleri olduğunu, ardından internet, akraba ve arkadaşlar, televizyon/radyo ve son olarak implant yaptıran kişilerden kaynaklı olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, Pommer ve ark.¹⁰ tarafından ve daha önce de Türkiye'de Ozcakır-Tomruk ve ark.¹⁶ tarafından yapılan çalışmaların bulguları ile benzerlik gösterirken, Zimmer ve ark.¹² ve Berge² tarafından yapılan çalışmalardan farklılık göstermektedir. Zimmer ve ark.¹² tarafından yapılan anket, medya ve meslekten olmayan kişilerin dental implantlarla ilgili ana bilgi kaynağı olduğunu

ve katılımcıların sadece %17'sinin bu tür bilgilerin kaynağı olarak diş hekimlerini seçtiğini göstermiştir.

Dental implantlara ilişkin genel bilgi düzeyini değerlendirmek için, katılımcılara implantların çenede nerede yerleştirildiği sorgulanmıştır ve katılımcıların %35.2'si implantların çene kemiğine, %10'u diş etine, %4.7'si dişlere yerleştirildiğini düşünürken, %10.6'sı dental implantın nereye yerleştirilmesi gerektiğini bilmediğini bildirmiştir. Bu sonuçlar Pommer ve ark.¹⁰ tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Katılımcıların %25.3'ü bu soruyu doğru şekilde yanıtlayamamıştır ve olası açıklama stresli durumlarda katılımcıların ilgili bilgileri işleme yeteneklerinin bozulmuş olabileceği şeklindedir.^{10,19}

Dental implant yerleştirilmesi cerrahi bir prosedür müdür? sorusu sorulduğunda katılımcıların %4'ü hayır cevabını verirken, %8.1'i nasıl bir prosedür ile gerçekleştirildiğini bilmediğini bildirmiştir. Tepper ve ark.¹¹, Alanazie ark.²⁰ ve Suwal ve ark.²¹ hastaların çoğunun implant kullanımının daha fazla bakım gerektirdiğine inandığını bildirirken (sırasıyla %46, %66 ve %31.3), bizim çalışmamızda yanıt verenlerin %18'i herhangi bir fikri olmadığını, %3.5'i herhangi bir bakıma ihtiyaç olmadığını ve %39'u ise implantlara diş ipi ve fırçalama yapılması gerektiğini bildirmiştir. Dental implantların ortalama ömrü ile ilgili olarak, bu çalışmadaki bireylerin %20'si dental implantın 20 yıldan fazla dayanacağını düşünürken, yaklaşık %2'si hiçbir fikrinin olmadığını bildirmiştir. Tepper ve ark.¹¹ tarafından yapılan çalışmada hastaların %54'ü implantın beklenen ortalama dayanıklılığını 10-20 yıl olarak bildirmiştir. Alanazi ve ark.²⁰ tarafından yapılan çalışmada ise bireylerin %18.7'si implant ömrünün 25 yıldan fazla süreceğini ve %36.9'u ise implant ömrünün ortalama 10-15 yıl olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda katılımcıların %10.8'i implantın diştan daha sağlam olduğunu bildirirken, %12.5'i implantların kırılmayacağına veya çıkartılmayacağına inandığı belirtmiştir. Tüm bu sonuçlar, bireylerin dental implantlar ile ilgili bilgi eksikliğine ve daha

detaylı bilgi ihtiyacı olduğuna işaret etmektedir.

Hastalara implant tedavisinin dezavantajları sorulduğunda, daha önce bahsedilen çalışmaların çoğunun sonuçlarıyla uyumlu olarak,^{10,12,13,16,22} pahalı olması, uzun tedavi süresi ve cerrahi işlem gerektirmesi olarak bildirilmiştir. Bu da diş hekimlerinin potansiyel hastalarına cerrahi prosedürü dikkatli ve kapsamlı bir şekilde anlatmak ve hangi tedavinin planlandığını detaylandırarak endişelerini gidermek için daha fazla çaba göstermeleri gerektiğini göstermektedir.¹¹ Ayrıca yüksek tedavi maliyetleri, Türk toplumu arasında bu tedavinin daha iyi ve daha fazla kabul görmesi için tedaviyi kapsayacak bir sigortaya ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Dental implant uygulaması sonrası çeşitli sağlık problemleri nedeniyle bazı görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ile ilgili bireylerin bilgi düzeyini değerlendirmek amacıyla dental implant uygulamasının MR ve tomografi çektirmeye engel olup olmayacağı sorgulanmıştır. Katılımcıların %26.4'ü dental implant uygulamasının MR çekilmesine ve %29.3'ü tomografi çekilmesine engel oluşturmayacağını bildirmiştir. Dental implantların X-ray cihazından geçerken öter mi? sorusu sorulduğunda ise katılımcıların sadece %28.8'i hayır cevabını vermiştir.

Dental implant uygulamasının kanser ve metal alerjisi gibi sağlık problemlerine neden olup olmayacağı ile ilgili hastaların bilgi düzeyleri bu çalışmada araştırılmıştır. Katılımcıların %29.5'i implant uygulamasının kansere neden olmayacağını ve %25.5'i bu konuda herhangi bir fikrinin olmadığını bildirmiştir. Katılımcıların %15.7'si implant uygulamasının metal alerjisine neden olmayacağına inanırken, %32.8'i bu konuda herhangi bir fikrinin olmadığını bildirmiştir. Bu bulgular diş hekimlerinin hastalarını implant tedavisi sonrası karşılaşılabilecek problemler ile ilgili daha fazla bilgilendirmesi gerektiğini göstermektedir. Bildiğimiz kadarıyla da bu çalışma hastaların dental implant uygulaması sonrası görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ve dental implant uygulamasının meydana

getirdiği yan etkiler hakkında bilgi düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır.

Sonuç

Bu çalışma Türk toplumunun dental implant tedavisi ile ilgili farkındalık düzeyinin arttığını ancak hala sınırlı olduğunu ve ayrıntılı bilgilerin ise eksik olduğu göstermiştir. Genel popülasyonda dental implantlarla ilgili farkındalığın artırılması, yetersiz bilgi ve tecrübeden kaynaklanabilecek olumsuz tedavi algısının ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle dental implant uygulaması hakkında daha fazla bilgi sağlamak ve yanlış bilgileri düzeltmek için daha organize eğitim programları düzenlenmesi gereklidir.

Yazar katkısı: Çalışma ile ilgili fikir, tasarım, denetleme, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, literatür taraması ve eleştirel inceleme aşamalarında her üç yazar (AÖK, AK ve HOŞ) katkıda bulunmuştur. Makale AÖK tarafından yazılmıştır.

Çıkar çatışması: Bu makale yazarlarından hiçbirinin makalede bahsi geçen konular veya gereçler ile ilgili herhangi bir ilişkisi, bağlantısı veya çıkar durumu söz konusu değildir.

Mali destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Naert I, Koutsikakis G, Duyck J, Quirynen M, Jacobs R, van Steenberghe D. Biologic outcome of implantsupported restorations in the treatment of partial edentulism. part I: a longitudinal clinical evaluation. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(4):381-389.
2. Berge TI. Public awareness, information sources and evaluation of oral implant treatment in Norway. *Clin Oral Implants Res* 2000;11(5):401-408.
3. De Bruyn H, Collaert B, Lindén U, Björn AL. Patient's opinion and treatment outcome of fixed rehabilitation on Brånemark implants. A 3-year follow-up

- study in private dental practices. *Clin Oral Implants Res* 1997;8(4):265-271.
4. Grogono AL, Lancaster DM, Finger IM. Dental implants: a survey of patients' attitudes. *J Prosthet Dent* 1989;62(5):573-576.
 5. Günay H, Veltmaat A, Schneller T, Neukam FW. Psychologische Aspekte bei Patienten nach Implantatversorgung [Psychological aspects of post-implant patients]. *Dtsch Zahnarzt Z* 1991;46(10):698-701.
 6. Prabhu AG, Mundathaje M. Knowledge, attitude, and awareness of patients regarding dental implants: A cross-sectional study. *J Int Oral Health* 2018;10(6):278-282.
 7. Khosya B, Devaraj CG. Awareness of dental implants as a treatment modality among people visiting Mahatma Gandhi Dental College and Hospital, Jaipur. *Natl J Med Res* 2015;5(1):61-63.
 8. Satpathy A, Porwal A, Bhattacharya A, Sahu PK. Patient awareness, acceptance and perceived cost of dental Implants as a treatment modality for replacement of missing teeth: A survey in Bhubaneswar and Cuttack. *Int J Public Health Dent* 2011;2(1):1-7
 9. Deeb G, Wheeler B, Jones M, Carrico C, Laskin D, Deeb JG. Public and Patient Knowledge About Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(7):1387-1391.
 10. Pommer B, Zechner W, Watzak G, Ulm C, Watzek G, Tepper G. Progress and trends in patients' mindset on dental implants. I: level of information, sources of information and need for patient information. *Clin Oral Implants Res* 2011;22(2):223-229.
 11. Tepper G, Haas R, Mailath G, Teller C, Zechner W, Watzak G, Watzek G. Representative marketing-oriented study on implants in the Austrian population. I. Level of information, sources of information and need for patient information. *Clin Oral Implants Res* 2003;14(5):621-633.
 12. Zimmer CM, Zimmer WM, Williams J, Liesener J. Public awareness and acceptance of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7(2):228-232.
 13. Al-Johany S, Al Zoman HA, Al Juhaini M, Al Refeai M. Dental patients' awareness and knowledge in using dental implants as an option in replacing missing teeth: A survey in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Dent J* 2010;22(4):183-188.
 14. Abullais SS, Al-Qahtani NA, Al-Ahmeri A, Al-Qahtani S, Bhatt MYS, Khan MA. Explore and Compare the Knowledge, Attitude, and Acceptance of Dental Implant as A Treatment Option Among Sub-Population of Saudi Arabia. *Cumhuriyet Dent J* 2019;22(2):241-248.
 15. Assiry AA, Alshubrmi HR, ALShammary DH, AlFahhad HM, ALShammary AF, Alshammari TN. Knowledge and awareness about dental implant as an option for replacement of teeth: a survey among saudi adults. *Ann Clin Anal Med* 2019;10(6): 652-657.
 16. Özçakır Tomruk C, Ozkurt-Kayahan Z, Sençift K. Patients' knowledge and awareness of dental implants in a Turkish subpopulation. *J Adv Prosthodont* 2014;6(2):133-137.
 17. Güngör H, Dikeç E. Doğu Anadolu Bölgesinde İmplant Tedavisi Hakkında Hastaların Bilgi Düzeyinin Araştırılması. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2015; 25(2):205-212.
 18. Maharjan A, Regmi S, Sagtani RA. Knowledge and Awareness Regarding Dental Implants among Patients Attending a Tertiary Care Center. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018;56(210):578-581.
 19. Eli I, Schwartz-Arad D, Baht R, Ben-Tuvim H. Effect of anxiety on the experience of pain in implant insertion. *Clin Oral Implants Res* 2003;14(1):115-118.
 20. Alanazi SA, Alduaiji KTA, Al-Enazi AS, Assiri MY, Almagham KS, Alnwaihel AK. Knowledge, attitude, and awareness regarding dental implants among young patients visiting Al-Farabi Hospital. *OHDM* 2017;(16): 1-5.
 21. Suwal P, Basnet BB, Shrestha B, Parajuli PK, Singh RK. Knowledge, attitude, and awareness regarding dental implants

among patients visiting a university hospital and its teaching districts. *J Dent Implant* 2016;6(2):57-61.

22. Akagawa Y, Okane H, Kondo N, Tsuga K, Tsuru H. Comparative evaluation of chewing function with removable partial dentures and fixed prostheses supported by the single-crystal sapphire implant in the Kennedy Class II partially edentulous mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989;4(3):205-210.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):242-252

doi: 10.26559/mersinsbd.840865

Depresyon ve anksiyete bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarında görülen ruhsal bozukluklar

 Seda Bozduman¹,  Gülen Güler Aksu²,  Fevziye Toros²

¹ Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Öz

Amaç: Majör depresif bozukluk (MDB) veya anksiyete bozukluğu (AB) tanılı ebeveynlerin çocuklarında yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu (YDDB) başta olmak üzere ruhsal bozuklukların araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine Eylül 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran MDB olan 46 ve AB olan 34 ebeveynin 6-18 yaşları arasındaki 80 çocuğu çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubunu, herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatri polikliniğine basit fiziksel yakınmalar ile başvuran sağlıklı ebeveynlerin aynı yaştaki 40 sağlıklı çocuğu oluşturmaktadır. Çocuk ve ebeveyn ile Okul Çağı (6-18 Yaş) Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu Türkçe (ÇGDS-ŞY-T), Beck depresyon, Beck anksiyete, DSM-IV'e dayalı DEHB tanı ve değerlendirme ölçeği, Çocukluk Çağı Kaygı Bozuklukları Ölçeği (ÇATÖ), Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) uygulanmıştır. **Bulgular:** Çalışmamızda ebeveyninde AB ve MDB olan çocuklarda daha fazla ruhsal bozukluk saptandı. En sık görülen psikopatoloji DEHB iken bunu YAB, MDB, sosyal fobinin takip ettiği görüldü. Tüm örnekleme DSM-5'e göre sadece bir olgu (%2.9) YDDB tanısını karşıladı. Hem MDB hem AB grubunda karşıt olma karşı gelme puanları (p=0.019), AB grubunda ise davranım bozukluğu puanları (p=0.043) kontrollerden anlamlı düzeyde yüksekti. **Sonuç:** Ebeveynlerinde ruhsal bozukluk olan çocuklar psikopatoloji gelişimi açısından risk altındadır ve ebeveynlere yönelik uygun tarama programlarının geliştirilmesi önem arz etmektedir. Çocuk psikiyatri kliniklerine en sık başvuru şikâyetleri sinirlilik, öfke patlamaları gibi YDDB semptomları iken çalışma sonuçları tanısız anlamda YDDB'nin düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum ileri çalışmalarda daha çok YDDB'nin semptomlar düzeyinde irdelenmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, depresyon, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, ebeveynler, çocuk

Yazının geliş tarihi: 14.12.2020

Yazının kabul tarihi: 27.04.2021

Sorumlu yazar: Gülen Güler Aksu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, 33343, Mersin/Türkiye

Tel (iş): 0324 2410000/22164, E-posta: dr.gulen@hotmail.com

Psychopathologies in children whose parents are diagnosed with a major depressive disorder or anxiety disorder

Abstract

Aim: This study aims to investigate psychiatric disorders, especially disruptive mood dysregulation disorder (DMDD), in children whose parents have a major depressive disorder (MDD) or anxiety disorder (AD). **Method:** The sample consisted of 80 children whose parents were admitted to the Psychiatry Outpatient Clinic in Mersin University Faculty of Medicine and diagnosed with an MDD (N=46) or AD (N=34) between September 2018 and September 2019. The control group consisted of 40 aged-matched healthy children whose parents did not have any psychiatric disorders. These children were admitted to the Mersin University Faculty of Medicine Pediatric Outpatient Clinic with simple physical complaints. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime version- Turkish, Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, the Turgay DSM-IV Based Disruptive Behavior Disorder Rating Scale, The Screen for Child Anxiety Related Disorders, and Children's Depression Inventory were used to evaluate psychiatric symptoms of children with their parents. **Results:** The children whose parents had an MDD or AD showed more psychiatric problems than healthy controls. ADHD was the most frequently observed diagnosis, followed by GAD, MDD and social phobia. According to DSM-5, only one case (2.9%) met the diagnosis of DMDD in the whole sample. The scores of oppositional defiant disorder in the MDD and AD group were significantly higher than in the control group ($p = 0.019$). Additionally, conduct disorder scores in the AD group were significantly higher than in the controls ($p = 0.043$). **Conclusion:** Children whose parents have a mental disorder, are at risk for developing psychological problems and it is important to develop appropriate screening tools for parents. While the most common complaints of admission to child psychiatry clinics are DMDD symptoms such as nervousness and temper outbursts, the study results showed that the diagnostic rate of DMDD was low. This situation suggests that it may be useful to examine DMDD at the level of symptoms in further studies.

Keywords: Anxiety, depression, attention deficit hyperactivity disorder, parents, child

Giriş

Ebeveynlerin ruh sağlığının, çocuğun ruhsal gelişiminde etkisi ve önemi büyüktür. Ebeveynlerinde ruhsal bozukluk olan çocukların sağlıklı ebeveynlerin çocuklarına göre daha fazla ruhsal bozukluk tanısı aldığını bildiren birçok çalışma mevcuttur.¹⁻³ Çalışmalar, ebeveyn psikopatolojisinin çocuklarda sadece genetik yatkınlığa yol açmakla kalmadığını, farklı olumsuz faktörleri de beraberinde getirdiğini göstermektedir. Ebeveyn psikopatolojisi anne-baba çatışması, anne-baba-çocuk ilişkisi, kişiler arası ilişkilerde olumsuzluklar ve strese yol açarak ruhsal bozukluk gelişme riskini arttırmaktadır.⁴ Majör depresif bozukluk (MDB) ve anksiyete bozukluğu (AB) olan ebeveynlerin çocuklarında ruhsal hastalık gelişme riski artmıştır.^{1,3} Ruhsal bozukluğu olan ebeveynler sıklıkla

çocuklarında aynı hastalığın gelişip gelişmeyeceğini merak etmektedir. Bu nedenle doğru risk değerlendirmesi; hastalar ve aileleri ile iyi bir iletişim, tedavi ve takip sürecinin etkinliği açısından önemlidir. Aynı zamanda erken müdahale şansı için de bu ilişkinin tespiti gereklidir.

Yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğunda (YDDDB) yoğunluk ya da süre açısından orantısız sözel veya davranışsal yineleyici ağır öfke patlamaları söz konusudur ve haftada üç ya da daha çok kez ortaya çıkması gerekmektedir. Ayrıca, bireyin öfke patlamaları arasındaki duygudurumu çoğu günlerde ve günün büyük bir kısmında sürekli olarak sınırlıdır. Tanı, 6 ile 18 yaş arasındaki kişilerde sınırlandırılmıştır. Ancak semptom başlangıcı genellikle 10 yaşından önce olmalıdır.

YDDB, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal el kitabının (DSM-5) 5. baskısında yeni bir tanı olarak sunulmuştur. Depresyon ile ilişkili bozukluklar bölümünde yer almaktadır.⁵

Nüfus temelli çalışmalarda, çocuklarda kronik sinirliliğin ebeveynlerdeki depresyon ve anksiyete ile ilişkisi olduğunu saptamıştır.⁶⁻⁹ Öfke patlamaları ve irritabilite gibi YDDB semptomları, MDB olan ebeveynlerin çocuklarında en sık görülen semptomlar arasındadır.¹⁰ Ebeveynlerinde depresyon öyküsü olan çocukların irritabilite açısından risk teşkil ettiği bildirilmektedir.⁸ Maternal depresyonun ergenlik ve erişkinlik döneminde içselleştirme, dışsallaştırma ve dikkat problemleri ile ilişkili olduğu, maternal depresyon şiddetinin çocukta bu gibi olumsuz süreçlerin gelişimini daha da arttırdığı bildirilmiştir.¹¹

YDDB için etiyolojik faktörlerin AB veya MDB ile benzeşmesi nedeniyle, YDDB'nin MDB veya AB olan ebeveynlerin çocuklarında daha sık görülebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada MDB ve AB tanılı ebeveynlerin çocuklarındaki YDDB ve diğer ruhsal bozuklukların yapılandırılmış görüşme ile değerlendirilmesi, psikopatolojilerinin saptanması, sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması, amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma vaka-kontrol çalışması olup Eylül 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi (MEÜTF) psikiyatri polikliniğine başvuran The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5)'e göre MDB tanısı alan 46 ebeveynin ve AB tanısı alan 34 ebeveynin 6-18 yaşları arasındaki 80 çocuğu vaka grubunu oluşturmaktadır. Kontrol grubu ise geçmiş/şimdi-psikiyatrik tanısı ve başvurusu olmayan ebeveynlerin MEÜTF pediatri polikliniğine basit fiziksel yakınma ile başvuran çocuklarından oluşmaktadır. Bu bağlamda 6-18 yaş arası 40 çocuk kontrol grubuna dâhil edilmiştir. Her olguya sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Çocuklar için Duygulanım

Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu Türkçe (ÇGDŞ-ŞY-T) yarı yapılandırılmış tarama görüşmesi yapılmıştır. Ebeveynlere kendi anksiyete ve depresyon düzeylerinin şiddetini belirlemek amaçlı Beck depresyon, Beck anksiyete ölçeği, çocukları için DSM IV'e dayalı dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanı ve değerlendirme ölçeği, çocuklara ise Çocukluk Çağı Kaygı Bozuklukları Özbildirim Ölçeği (ÇATÖ), Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) uygulandı.

Hem katılımcılar hem de ebeveynleri bilgilendirilmiş gönüllü onam formu doldurmuştur. Mersin Üniversitesi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alınmıştır. (25 Temmuz 2018 tarihli ve 2018/305 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.)

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu formda çocuğun yaşı, kardeş sayısı, anne ve babanın eğitim durumu, psikiyatrik ve tıbbi hastalık durumu, doğum zamanı, doğum şekli, doğum komplikasyonları sorgulanmıştır.

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS- Lifetime Version; K-SADS-PL)

K-SADS-PL, geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve ark.¹² tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. K-SADS-PL'nin Türkçe uyarlaması, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ünal ve ark.¹³ tarafından yapılmıştır.

Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM IV'E Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği-Turgay (T-DSM-IV)

Bu ölçek 41 sorudan oluşmaktadır ve Turgay tarafından DSM-IV tanı ölçütleri esas alınarak geliştirilmiştir.¹⁴

Dikkat eksikliği için ilişkili dokuz maddeden en az altısı iki ya da üç olarak puanlanmış, hiperaktivite için ilişkili dokuz

maddeden en az altısının iki ya da üç olarak puanlanmış, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKG) için sekiz maddeden en az dördü iki ya da üç olarak puanlanmış, davranım bozukluğu için ilişkili 15 maddeden en az ikisi iki ya da üç olarak puanlanmış olmalıdır ve en az altı ay boyunca belirtilerin sürmelidir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve ark.¹⁴ tarafından yapılmıştır.

Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) (Children's Depression Inventory, CDI)

ÇDÖ, 6-17 yaş çocuklarına uygulanabilen ve depresyonu değerlendiren öz değerlendirme ölçeğidir. 27 maddeden oluşan ölçekte her seçenek belirtinin şiddetine göre sıfır, bir ya da iki puan alır. Kesim puanı 19'dur. En yüksek puan 54'tür. Ölçeğin, Cronbach alfa katsayısı 0.80 olarak bulunmuştur.¹⁵ Bu çalışmada ise Cronbach alfa katsayısı 0.74 hesaplanmıştır.

Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) (Screen for Child Anxiety and Related Disorders-SCARED)

Kaygı bozukluklarını tarama amacıyla Birmaher ve ark.¹⁶ tarafından geliştirilmiştir ve Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Çakmakçı ve ark.¹⁷ tarafından yapılmıştır. ÇATÖ'nün ebeveyn ve çocuk formu mevcuttur. Toplam 41 maddeden oluşmaktadır ve ÇATÖ'de 25'eşit ve üzeri puanların kaygı bozukluğu için uyarı niteliği taşıdığı kabul edilmektedir. Genel ölçek ve alt ölçekler için Cronbach alfa güvenilirlik katsayısının 0.74-0.93 arasında değiştiğini ve test-tekrar test güvenilirlik katsayılarının 0.70-0.90 arasında olduğunu bildirmiştir.¹⁶ Bu çalışmada ise Cronbach alfa katsayısı 0.70 hesaplanmıştır.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ, Beck Depression Inventory, BDI)

BDÖ depresyonda ortaya çıkan bedensel yakınmalar, duygusal, bilişsel belirtileri ölçen 21 maddeden oluşan bir öz değerlendirme ölçeğidir. Ölçekten alınacak en yüksek puan 63'tür.^{18,19} Ölçeğin cronbach alfa değeri 0.90 olarak bildirilmiştir.²⁰ Bu çalışmada ise Cronbach alfa katsayısı 0.82 hesaplanmıştır.

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

BAÖ, kişilerin hissettiği kaygı düzeyini ve belirtilerini ne sıklıkta yaşandığını ölçmek için, Beck ve ark.²¹ tarafından geliştirilmiş bir öz değerlendirme ölçeğidir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan (0), en yüksek puan (63)'tür. 8-15 puan arası hafif, 16-25 puan arası orta düzey, 26-63 puan arası şiddetli düzey anksiyete göstergesi kabul edilir. Ölçeğin cronbach alpha 0.93 olarak bulunmuştur.²² Bu çalışmada ise Cronbach alfa katsayısı 0.85 hesaplanmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Analizlerde lisanslı Statistica Version 13.5.0.17 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlayan değişkenler ort±SS cinsinden özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan [25P.-75P.] şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. İki grup ortalaması karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda Student t testinden, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testinden yararlanılmıştır. İki grup ortalamasının karşılaştırılmasında dağılım varsayımı sağlandığı durumda ANOVA ve post hoc olarak Bonferroni testi, sağlanmadığı durumda ise Kruskal Wallis ve post hoc olarak Dunn testinden yararlanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla ki-kare testinden, eğer ki çapraz tablolarda 5'ten küçük beklenen sıklık yüzdesi %25'den fazla ise Fisher Exact testinden yararlanılmıştır. İki sürekli yapıda değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmada olguların %48.3'ü (n=58) kız ve %51.7'si (n=62) erkekti. AB grubunun %59.9'u; MDB grubunun %56.5'i ve kontrol grubunun %42.5'i kız olgulardan oluşmaktaydı. Ebeveynlerinde AB, MDB olan gruplar ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel

anlamli farklılık saptanmadı (p=0.393). Aynı zamanda gruplar arasında çocuk yaşı (p=0.738), anne yaşı (p=0.430) ve baba yaşı

açısından (p=0.723) da fark yoktu. Diğer ailesel özellikler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Olguların sosyodemografik özellikleri

		AB (n: 34) n (%)	MDB (n: 46) n (%)	Kontrol (n: 40) n (%)	p*
Cinsiyet	Kız	19 (59.9)	26(56.5)	17(42.5)	0.393
	Erkek	15 (44.1)	20(43.5)	23(57.5)	
Yaş (Ort.+SS.)	Çocuk	11.68±3.44	11.65±3.94	12.23±3.69	0.738
	Anne	38.41±6.64	40.36±6.99	39.70±6.29	0.430
	Baba	42.61±6.95	43.60±9.20	44.10±7.22	0.723
Ebeveyn Medeni Durumu	Birlikte	30 (88.2)	39 (84.8)	32 (80.0)	0.244
	Boşanma	2 (5.9)	5 (10.9)	8 (20.0)	
	Parçalanmış	2 (5.9)	1 (2.2)	0 (0.0)	
	Vefat	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	

* p<0.05

Çalışma grubunda yer alan çocukların %38.3’ünde (n=46) herhangi bir tanı saptanmazken, %42.5’inde (n=51) bir psikiyatrik tanı, %15.0’inde (n=18) iki tanı, %4.2’sinde (n=5) ise üç ve daha fazla psikiyatrik tanı saptandı. Gruplar arası farklılıklar incelendiğinde MDB grubundaki çocuklarda bir (%47.8) ile üç ve daha fazla tanı varlığı (%8.7), AB ve kontrol grubundan (sırasıyla %44.1 & % 2.9 ve %35.0 & %0.0) fazlaydı. AB grubundaki çocuklarında ise iki tanı varlığı, MDB ve kontrol grubundan (sırasıyla %13.0 ve %5.0) daha fazlaydı. Gruplar arasında yer alan bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0.003) (Tablo 2).

Çocukların psikiyatrik tanı oranları karşılaştırıldığında ise psikiyatrik tanısı olmayanların oranı kontrol grubunda AB (p=0.002) ve MDB grubuna göre (p= 0.006) anlamlı düzeyde yüksekti. DEHB; AB grubunda (%47.0; n=16), MDB (%26.0; n=12) ve kontrol grubundan daha yüksek oranda saptanmıştır. AB grubunda ikinci sıklıkta MDB (%14.7 n=5) saptanırken sırasıyla bunu YAB (%11.7 n=4) ve KOKG (%8.8 n=3) bozukluğu takip etmiştir. MDB grubunda da en sık DEHB (%26; n=12), ikinci sıklıkta YAB (%21.7 n=10) saptanırken sırasıyla bunu MDB (%19.5 n=9), Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) (%10.8 n=5) ve tik bozukluğu (%8.6 n=4) izlemiştir. YDDB, sadece AB grubundaki bir çocukta saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 2: Çocukların K-SADS-PL yarı yapılandırılmış görüşme ile saptanan tanılarının oranları

Tanı grubu	AB (n: 34) n (%)	MDB (n: 46) n (%)	Kontrol (n: 40) n (%)	Toplam (n: 120) n (%)	p
Tanı yok	8 (23.5)	14 (30.4)	24 (60.0)	46(38.3)	0.003*
Bir tanı var	15 (44.1)	22 (47.8)	14 (35.0)	51(42.5)	
İki tanı var	10 (29.4)	6 (13.0)	2 (5.0)	18(15.0)	
Üç ve daha fazla tanı var	1 (2.9)	4 (8.7)	0 (0.0)	5(4.2)	

*p<0.05 AB: anksiyete bozukluğu MDB: majör depresif bozukluk

Tablo 3: Çalışma grubundaki çocukların K-SADS-PL yarı yapılandırılmış görüşmesine göre tanı dağılımları

Tanı grupları	AB 34		MDB 46		Kontrol 40	
	n	%	n	%	n	%
Yok	8	23.5	14	30.4	24	60
DEHB	16	47.0	12	26.0	10	25
AAB	2	5.88	3	6.5	0	0.0
YAB	4	11.7	10	21.7	4	10
SOSF	3	8.8	5	10.8	1	2.5
YDDB	1	2.9	0	0.0	0	0.0
MDB	5	14.7	9	19.5	0	0.0
TSSB	0	0.0	3	6.5	0	0.0
OKB	1	2.9	0	0.0	1	2.5
TİK BOZ.	1	2.9	4	8.6	1	2.5
DB	1	2.9	0	0.0	0	0.0
KOKG	3	8.8	2	4.3	1	2.5
Enkoprezis	1	2.9	0	0.0	0	0.0

AAB: Ayrılık anksiyetesi bozukluğu YAB: Yaygın anksiyete bozukluğu. SOSF:Sosyal fobi. TSSB:Trauma sonrası stres bozukluğu. OKB:Obsesif kompulsif bozukluk. DB:Davranım bozukluğu. KOKGB:Karsıt olma karşıt gelme bozukluğu

Ebeveynlerin çocuklarını değerlendirmek için doldurduğu Turgay (T - DSM- IV) ölçeğinde karşıt gelme ve davranım bozuklukları skorları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardı (sırasıyla $p=0.019$, $p=0.043$) (Tablo 4). KOKG için Post Hoc Bonferroni testi ile farklılığın kaynağı MDB ve AB gruplarında KOKG puanlarının kontrol grubundan yüksek olmasıydı

($p=0.025$). Davranım bozukluğu ölçek puanları için Post Hoc Bonferroni testi ile farklılığın kaynağının AB ve kontrol grubu arasında olduğu saptanmıştır ($p=0.037$). AB, MDB ve kontrol grupları arasında ÇATÖ ve ÇDÖ açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: AB, MDB ve kontrol grubundaki ebeveynlerin çocuklarının Turgay (T -DSM- IV), depresyon ve anksiyete ölçek puanlarının karşılaştırılması

	AB (n: 34)	MDB (n: 46)	Kontrol (n: 40)	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Dikkat Eksikliği	11.88±7.18	10.32±8.03	8.52±6.66	0.092
Hiperaktivite/ İmpulsivite	10.14±7.90	9.58±7.17	6.55±6.86	0.050
DEHB ilişkili Belirtiler	31.76±19.94	30.82±18.97	23.67±16.27	0.083
Karşıt olma/Karşıt gelme	8.91±6.70	8.97±6.00	5.95±6.10	0.019*
Davranım Bozukluğu	3.35±5.15	1.89±3.01	2.02±6.71	0.043*
ÇDÖ	24.45±15.95	28.45±14.66	27.15±13.80	0.267
ÇATÖ	13.17±8.94	12.08±8.77	11.92±5.93	0.895

* $p<0.05$ ÇDÖ: Çocuklar için depresyon ölçeği ÇATÖ: Çocukluk çağı anksiyete tarama ölçeği

MDB ve AB grubunda yer alan ebeveynlerin Beck depresyon ölçeği puanları, kontrol grubunda yer alan ebeveynlerin puanlarından daha yüksek ve aralarındaki bu farklılıklar istatistiksel

açıdan anlamlıydı ($p=0.019$). Bu anlamlı farklılık MDB ve kontrol grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktaydı ($p=0.015$) (Tablo 5).

Tablo 5: AB, MDB ve kontrol grubundaki ebeveynlerin Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçek puanlarının karşılaştırılması

	AB (n: 34) Ort±SS	MDB (n: 46) Ort±SS	Kontrol (n: 40) Ort± SS	p
Ebeveyn Beck Depresyon Ölçeği	17.65±15.49	20.26±13.71	12.12±8.05	0.019*
Ebeveyn Beck Anksiyete Ölçeği	16.67±11.13	15.69±12.25	15.87±10.08	0.697

* $p<0.05$

Tartışma

Çalışmamızda K-SADS ile yapılan değerlendirmelerde AB, MDB ve kontrol grubunda en sık tanı DEHB iken bunu MDB, YAB ve SAB takip etmektedir. Tüm olgular içerisinde sadece bir olgu (%2.9) YDDB tanısı saptandı ve bu olgu AB grubundaydı. MDB grubundaki çocuklarda KOKG ölçek puanları; AB grubundaki çocuklarda hem KOKG hem de DB ölçek puanları kontrol grubundan anlamlı düzeyde fazlaydı. Ebeveyni AB ve MDB olan çocukların bir veya daha fazla ruhsal bozukluk tanısı alma sıklığı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.003$).

Ebeveyn psikopatolojisi çocuklarda genetik aktarımın yanı sıra anne-baba çatışması, sorunlu ebeveyn-çocuk ilişkisi ve strese daha fazla yol açarak psikopatoloji gelişme riskini arttırmaktadır.^{1,2} Ebeveyninde ruhsal bozukluk olan çocukların; ihmal, istismar riski, bağlanma sorunları, içe atım/dışa atım bozuklukları, sosyal, bilişsel ve fiziksel sorunları daha fazladır.^{2,11} Ebeveyn depresyonunun yenidoğan döneminde bile bebeklerin mizacını etkilediği ve bu etkinin süreklilik arz ettiği, depresif annelerin bebeklerinin sağlıklı annelerin bebeklerine kıyasla daha zor mizaçlı olduğu bildirilmiştir.²³ Hatta çalışmalar prenatal depresyon ve anksiyetenin bebeğin mizacı için yordayıcı olduğunu göstermiştir.²⁴ MDB'li

ebeveynlerde yetersiz olumlu ebeveynlik stratejileri, olumsuz yaşam olayları ve adaptif duygu düzenleme yetersizlikleri nedeniyle çocuklarında MDB oluşma riski artmaktadır.²⁵ Lawrence ve ark.²⁶ 25 çalışmanın meta-analizini yaptıkları çalışmalarında ebeveynlerinde AB olan, çocukların anksiyete ve depresif bozukluklar geliştirme olasılıklarının fazla olduğunu vurgulamıştır. Benzer şekilde annenin anksiyetesinin çocuğun internalize ve ekstrenalize sorunları için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Artmış anne ve ebeveynlik kaygısına bağlı davranış sorunları çocuğun öz-düzenleme becerileri ve ebeveyn stresini azaltacak müdahaleler ile kısmen düzelebileceği bildirilmektedir.²⁷ Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde MDB grubundaki çocuklar en sık DEHB tanısı alırken bunu sıklık sırasına göre YAB, MDB, SAB takip etti. AB grubundaki çocuklarda, en sık DEHB tanısı saptanırken bunu sıklık sırasına göre MDB, YAB, SAB takip etmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak ebeveyninde AB ve MDB olan çocuklarda ağır ruhsal bozuklukların oluşmasını engellemek açısından ebeveynlerin tarama ve takibi faydalı olabilir ve bunun için sağlık profesyonellerinin eğitilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda MDB grubunun çocuklarında DEHB'nin en sık saptanan tanı olduğu ebeveyn tarafından çocuğu değerlendirmek için doldurulan Turgay

(T -DSM- IV) KOKG puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla olduğu görülmüştür. Agresif ve depresif semptomları fazla olan DEHB tanılı ergenlerin daha olumsuz anne-baba-çocuk etkileşimlerinin olduğu ve çocuklarda ruhsal bozukluk gelişmesinde risk etmeni olarak anne-baba psikopatolojisinin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir.^{28,29} DEHB ve yıkıcı davranış bozukluklarının duygudurum bozuklukları için riskli çocuklarda prodromal tanılar olabileceği bildirilmiştir.³⁰⁻³² Bizim çalışmamızda da ölçek puanlarında AB grubunda KOKG ve DB gibi yıkıcı davranış sorunlarına ait puanlarının MDB grubunda KOKG puanlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması ebeveyn ve çocuk arasındaki ruhsal etkileşimin önemini bir kez daha ortaya koymuştur.

Çalışmamızda yeni bir tanı kategorisi olan YDDB sıklığının AB ve MDB grubunda kontrol grubundan daha sık olacağı hipotezi araştırılmıştır. Çalışma örnekleminde AB grubundaki çocuklardan sadece bir olguda (%2.9) bu tanı saptanmıştır. Sinirlilik, irritabilite, öfke patlamaları, kendine veya çevreye zarar verme davranışları çocuk psikiyatri polikliniklerinde en sık başvuru şikâyetleri arasında iken bu belirtiler tanısız anlamda YDDB kapsamında bir bütünlük oluşturacak düzeyde olmadığı görülmektedir. Propper ve ark.¹⁰ yaptığı bipolar bozukluğu ve MDB olan ebeveynlerin çocukları ile sağlıklı kontrollerin çocuklarının karşılaştığı çalışmada sık öfke patlamaları ve buna bağlı olarak görülen YDDB semptomları ve kronik irritabilite MDB olan ebeveynlerin çocukları arasında daha yaygın olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 180 katılımcıdan sadece altısı (%3.3) YDDB için tanı kriterlerini karşılamıştır. YDDB tanısı alan altı olgunun tamamı MDB olan ebeveynlerin çocuklarıdır. Bipolar bozukluğu olan 58 ebeveynin çocuklarından hiçbiri YDDB tanı kriterlerini karşılamamış ve hiçbirinde sık öfke patlaması ve kronik irritabiliteye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda toplam 120 olguya K-SADS ile tanısız görüşme yapılmış olmasına rağmen sadece bir olguda YDDB tanısının saptanmış olması; bizi YDDB tanısının

varlığını, geçerliliğini ve görülme sıklığını düşünmeye sevk etmiştir. YDDB, duygudurum bozukluğu (yani şiddetli ve kalıcı sinirlilik) ve yıkıcı davranışlar, durumsal stres etkeni ile orantısız olan tekrarlayan ve şiddetli öfke patlamaları ile karakterize tartışmalı bir tanıdır.⁵ Buradaki tartışmanın en önemli sebebi, bu semptomların birden çok ruhsal bozuklukta görülebmesidir. Bu nedenle araştırmacılar YDDB'nin geçerliliğini ayrı bir tanı olarak sorgulamışlardır.^{33,34} Örneğin, yakın tarihli bir popülasyon temelli epidemiyolojik çalışma, YDDB'nin yalnızca semptomatolojiye dayalı olarak KOKG bozukluğundan ayırt edilemeyeceğini belirtmiştir.³⁵ Tufan ve ark.³⁶ çalışmalarında YDDB tanısı için eşik altında kalan olguların öfke patlamalarının sıklığı ve öfke patlamaları arası irritabilite duygudurum ile ilgili tanı ölçütlerini tam olarak karşılamaması nedeniyle bu tanıyı alamadıklarını saptamıştır. Bizim çalışmamızda belirti düzeyinde irritabilite, sinirlilik, öfke patlamalarının oldukça yaygın belirtiler olmasına rağmen YDDB tanısı alan hastanın bir tane olması hastaların tanı için eşik altında kalmış olmalarından kaynaklanabilir. Çocuk psikiyatri kliniklerine en sık başvuru şikâyetleri sinirlilik, öfke patlamaları gibi YDDB semptomları iken, çalışma sonuçları tanısız anlamda YDDB sıklığının yüksek düzeyde olmadığını göstermiştir. Hem kontrol grubunda hem de ebeveyn psikopatolojisinin olduğu gruplarda YDDB tanısında anlamlı bir farklılığın görülmemesi ileri çalışmalarda daha çok YDDB tanısız kategori olarak değerlendirilmesinden ziyade semptomların irdelenmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda YDDB belirti düzeyinde irdelenmediği için eşik altı kalan olguların neden eşik altında kaldığı değerlendirilmemiştir. İleri çalışmalarda, AB/MDB'li ebeveyn sayısının artırılarak daha homojen gruplar sağlanarak YDDB belirti düzeyinde incelenmesinin hatta farklı ülke ve kültürlerden sağlanacak örneklemlerle bulguların tekrarlanmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Ebeveynlerinde ruhsal hastalık olan çocuklar psikopatoloji açısından risk

altındadır. Bu açıdan ebeveynlere yönelik ruh sağlığı tarama programlarının geliştirilmesi koruyucu hekimlik adına oldukça önemlidir. Çocuk psikiyatri kliniklerine en sık başvuru şikâyetleri sinirlilik, öfke patlamaları gibi YDDB semptomları iken, çalışma sonuçları tanısal anlamda YDDB sıklığının oldukça düşük olduğunu göstermiştir. İleri çalışmalarda daha çok YDDB'nin semptom bazında detaylı irdelenmesinin daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olması nedeniyle bulgular arasındaki nedensellik ilişkisi kurulamayabilir. Olgu sayısının kısıtlılığı nedeniyle gruplar arası istatistiksel sonuçlarda anlamlılığa ulaşamamış olabilir. Kontrol grubunun gönüllü ailelerden oluşması, ailelerin bir çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından değerlendirileceklerini bilerek çalışmayı kabul etmeleri gerçeği kontrol grubunun psikopatoloji riskini etkileyebilir. Kontrol grubu ebeveynlerin psikopatolojisinin olmadığı kanaati ebeveynin beyanına ve sistem kayıtlarına dayanması, klinik görüşme ile tanı konulmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Çalışma ve kontrol grubunda sosyoekonomik düzey konusundaki bilgi yetersizliğinin grup homojenliğini etkileyebilir olması diğer bir çalışma kısıtlılığıdır.

Yazar katkıları: Seda Bozduman çalışma verilerinin toplanması, literatür taraması, makale yazımı; Gülen Güler Aksu çalışmanın planlanması, literatür taraması, makale yazımı; Feziye Toros çalışmanın son kontrolleri, analizler ve süpervizyonluk konusunda katkı sağlamıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını açıkça beyan etmektedir.

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince herhangi bir kurum veya kuruluştan mali ve maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Nilsen W, Karevold EB, Kaasbøll J, Kjeldsen A. Nuancing the role of social skills- a longitudinal study of early maternal psychological distress and adolescent depressive symptoms. *BMC Pediatr.* 2018;10;18(1):133.
2. Van Santvoort F, Hosman CM, Janssens JM, Van Doesum KT, Reupert A, Van Loon LM. The impact of various parental mental disorders on children's diagnoses: A systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2015;18:281-299.
3. Allen TA, Oshri A, Rogosch FA, Toth SL, Cicchetti D. Offspring Personality Mediates the Association between Maternal Depression and Childhood Psychopathology. *J Abnorm Child Psychol.* 2019;47(2):345-357.
4. Ulmer-Yaniv A, Djalovski A, Priel A, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Maternal depression alters stress and immune biomarkers in mother and child. *Depress Anxiety.* 2018;35(12):1145-1157. doi: 10.1002/da.22818.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, DSM-5. Washington DC; 2013.
6. Kessel EM, Kujawa A, Dougherty LR, Hajcak G, Carlson GA, Klein DN. Neurophysiological Processing of Emotion in Children of Mothers with a History of Depression: the Moderating Role of Preschool Persistent Irritability. *J Abnorm Child Psychol.* 2017;45(8):1599-1608.
7. Whelan YM, Leibenluft E, Stringaris A, Barker ED. Pathways from maternal depressive symptoms to adolescent depressive symptoms: the unique contribution of irritability symptoms. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56:1092-1100.
8. Vidal-Ribas P, Stringaris A. How and Why Are Irritability and Depression Linked? *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2021;30(2):401-414.

9. Sparks GM, Axelson DA, Yu H, et al. Disruptive mood dysregulation disorder and chronic irritability in youth at familial risk for bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:408-416.
10. Propper L, Cumby J, Patterson VC, et al. Disruptive mood dysregulation disorder in offspring of parents with depression and bipolar disorder. *BR J Psych*. 2017;210:408-412.
11. Chae HK, East P, Delva J, Lozoff B, Gahagan S. Maternal Depression Trajectories Relate to Youths' Psychosocial and Cognitive Functioning at Adolescence and Young Adulthood. *J Child Fam Stud*. 2020;29(12):3459-3469.
12. Kaufman H, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980-988.
13. Ünal F, Öktem F, Çuhadaroğlu FÇ. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli – DSM 5 Kasım 2016 Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG – ŞY – DSM 5 – T) Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2019;30:42-50.
14. Ercan ES, Amado S, Somer O. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk Genç Ruh Sağlığı Dergisi*. 2001;8:132-44.
15. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlilik ve güvenirlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 1991;2:132-136.
16. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36:545-553.
17. Karaceylan Çakmakçı F. Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlik ve güvenirlilik çalışması. [Tıpta uzmanlık tezi]. Kocaeli, Türkiye: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, 2004.
18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
19. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1988;7:3-13.
20. Arkar H, Şafak C. Klinik bir örneklemede Beck depresyon envanterinin boyutlarının araştırılması. *Türk Psikoloji Dergisi*. 2004;19:117-123
21. Beck AT, Epstein N, Brown G, Ster RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-897.
22. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother*. 1998;12:163- 172.
23. Nieto L, Lara MA, Navarrete L, Manzo G. Infant temperament and perinatal depressive and anxiety symptoms in Mexican women. *Sex Reprod Healthc*. 2019;21:39-45.
24. Glynn LM, Howland MA, Sandman CA, et al. Prenatal maternal mood patterns predict child temperament and adolescent mental health. *J Affect Disord*. 2018;1;228:83-90.
25. Loechner J, Sfärlea A, Starman K, et al. Risk of depression in the offspring of parents with depression: The role of emotion regulation, cognitive style, parenting and life events. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2020; 51:294-309.
26. Lawrence PJ, Murayama K, Creswell C. Systematic review and meta-analysis: Anxiety and depressive disorders in offspring of parents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;58:46-60.
27. Sotsi S, Broekman BFP, Sim LW, et al. Maternal Anxiety, Parenting Stress, and Preschoolers' Behavior Problems: The Role of Child Self-Regulation. *J Dev Behav Pediatr*. 2019;40(9):696-705.

28. Garcia AM, Medina D, Sibley MH. Conflict between Parents and Adolescents with ADHD: Situational Triggers and the Role of Comorbidity. *J Child Fam Stud*. 2019;28, 3338-3345
29. Scot S. Oppositional-defiant and conduct disorders. İçinde: Thapar A, Pine D, Leckman JF, Scott S, Snowling MJ, Taylor EA, ed. *Rutter's Child Adolescent Psychiatry*. 6. Baskı Oxford: John Wiley & Sons; 2015:913-930.
30. Faedda GL, Baldessarini RJ, Marangoni C, et al. An International Society of Bipolar Disorders task force report: Precursors and prodromes of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2019;21(8):720-740. doi: 10.1111/bdi.12831.
31. Hernandez M, Marangoni C, Grant MC, Estrada J, Faedda GL. Parental Reports of Prodromal Psychopathology in Pediatric Bipolar Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2017;15(3):380-385.
32. de la Vega D, Piña A, Peralta FJ, et al. A Review on the General Stability of Mood Disorder Diagnoses Along the Lifetime. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20, 29
33. Baweja R, Mayes SD, Hameed U, Waxmonsky JG. Disruptive mood dysregulation disorder: current insights. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;24;12:2115-24.
34. Lochman JE, Evans SC, Burke JD, et al. An empirically based alternative to DSM-5's Disruptive Mood Dysregulation Disorder for ICD-11. *World Psychiatry*. 2015;14:30-33. doi: 10.1002/wps.20176
35. Mayes SD, Waxmonsky JD, Calhoun SL, Bixler EO. Disruptive mood dysregulation disorder symptoms and associations with oppositional defiant and other disorders in a general population child sample. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016; 26:101-106.
36. Tufan E, Topal Z, Demir N, et al. Sociodemographic and clinical features of disruptive mood dysregulation disorder: A chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26:94-100.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2): 253-261

doi: 10.26559/mersinsbd.795354

Defne yaprağı ve limon kabuğu özütlerinin çığ balıklardaki toplam bakteri ve *E. coli* sayısına etkileri

 Zehra Batu¹,  Reyhan İrkin¹,  Elif Naz Sevgi¹,  Hande Pelin Katık¹,
 Meltem Hürcan¹,  Melis Akhalil¹,  Nedime Gündüz¹

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Öz

Amaç: İnsan beslenmesinde önemli yeri olan balık, yüksek protein ve diğer azotlu bileşikler içermesi nedeniyle mikrobiyal bozulmaya yatkın bir su ürünüdür. Besinlerde mikrobiyal yükü azaltmaya yönelik sentetik ve doğal birçok koruyucu madde kullanılmaktadır. Bitki özütleri antimikrobiyal özellikler taşımakta ve doğal oldukları için tüketiciler tarafından tercih edilmektedir. Bu çalışmada ayıklanmış hamsi balıklarının, farklı oranlarda limon (*Citrus limon*) kabuğu ve defne (*Laurus nobilis* L.) yaprağı özütleri içeren yıkama sularında bekletilmesinin *Escherichia coli* (*E. coli*) ve toplam bakteri sayısına etkileri incelenmiştir. **Yöntem:** Çalışmada balık yıkama suları olarak steril musluk suyu, limon kabuğu özütü (%50, %100 v/v), defne yaprağı özütü (%50, %100 v/v) ile çalışılmıştır. Özütler soxhelet cihazı ile ekstrakte edilmiştir. Hamsi balıkları iç organları çıkarılıp temizlenmiş şekilde satın alındıktan sonra yıkama sularında bekletilmiş, numunelerde toplam bakteri ve *E. coli* miktarları (log kob/g) tespit edilmiştir. Kullanılan özütlerin pH değerleri belirlenmiştir. **Bulgular:** Limon kabuğu ve defne yaprağı özütleri ile işlem görmüş balıklarda *E. coli* sayıları gruplar arasında farklılık göstermezken ($p>0.05$) toplam bakteri sayısı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). **Sonuç:** Bu ekstraktların yüksek antibakteriyel etkileri nedeniyle çığ balıklar için pişirme öncesi yıkama suyu olarak kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Balık, limon kabuğu özütü, defne yaprağı özütü, *Escherichia coli*, toplam bakteri sayısı

Yazının geliş tarihi: 15.09.2020

Yazının kabul tarihi: 14. 04.2021

Sorumlu yazar: Zehra Batu, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye. Tel (iş):0232 2601001, E-posta: batu.zehra@hotmail.com

Effects of laurel leaf and lemon peel extracts on total bacteria and *E. coli* counts in raw fish

Abstract

Aim: Fish, which has an important place in human nutrition, is an aquatic product susceptible to microbial spoilage due to its high protein and other nitrogenous compounds. Many synthetic and natural preservatives are used to reduce microbial load in foods. Plant extracts have antimicrobial properties and are preferred by consumers because they are natural. In this study, the effects of soaking the picked anchovies in washing water containing different proportions of lemon (*Citrus lemon*) peel and laurel (*Laurus nobilis* L.) leaf extracts on the number of *Escherichia coli* (*E. coli*) and total bacteria were investigated. **Method:** In the study, sterile tap water, lemon peel extract (50%, 100% v/v), laurel leaf extract (50%, 100% v/v) were used as fish washing water. The extracts were extracted with a soxhlet apparatus. After the anchovies were purchased (internal organs were removed and cleaned) they were kept in washing water and the total amount of bacteria and *E. coli* in the samples (log cfu / g) were determined. Also, the pH values of the extracts were measured. **Results:** While the number of *E. coli* in the fishes treated with lemon peel and bay leaf extracts did not differ between the groups ($p > 0.05$), the total number of bacteria was found to be lower than the control group ($p < 0.05$). **Conclusion:** It was concluded that these extracts should be used as pre-cooking washing water for raw fishes due to their high antibacterial effects.

Keywords: Fish, lemon peel extract, laurel leaf extract, *Escherichia coli*, total bacterial count

Giriş

Gıdalarda doğal ve sentetik kaynaklı koruyucu katkı maddeleri uzun zamandır kullanılmaktadır. Sentetik kimyasal koruyucuların sağlığa zararlı olası etkilerinden dolayı kullanımı azaltılmakta, doğal katkı maddelerine olan eğilim gün geçtikçe artmaktadır¹⁻³. Son yıllarda, alternatif olarak bitki özütlerinin gıda endüstrisinde antimikrobiyal olarak kullanımının yaygınlaşmaya başladığı görülmektedir⁴. Bitkinin kendisi (gövde, yaprak, çiçek, tomurcuk, tohum, meyve, rizom ve soğan), bitki özütleri ve bitkilerden elde edilen uçucu yağlar lezzet ve aroma verici olmakla birlikte, gıdaların korunmasında mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkiler gösterebilmekte ve saklama sürelerini uzatabilmektedir⁵⁻⁹.

Bitki özütleri ve yağlarının deniz ürünlerinde raf ömrünü uzatmak amacıyla kullanımlarına dair birçok çalışma vardır. Gökkuşluğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) filetolarında meyan kökü özütünün¹⁰, sıcak dumanlanmış gökkuşluğu alabalığı filetolarında zeytin (*Olea europaea* L.) yaprağı ve gül yağı (*Rosa damascena* Mill.) özütlerinin³, kerevitlerde (*Astacus*

leptodactylus) biberiye (*Salvia rosmarinus*) ve kekik esansiyel yağlarının¹, Akdeniz kılıç balığı (*Tetrapturus belone*) filetolarında kekik esansiyel yağının¹¹, sardalyada (*Sardinella aurita*) biberiye özütünün¹², gökkuşluğu alabalığı filetosunda altın otu (*Helichrysum arenarium*) özütünün², derisiz gökkuşluğu alabalığı filetoları ile hazırlanmış köfte harcında ise biberiye ve defne (*Laurus nobilis* L.) uçucu yağının¹³ raf ömrünü önemli derecede arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Limon (*Citrus limon*), kabuğu alkaloid ve flavonoid içermesi sebebiyle tıbbi ve antimikrobiyal amaçlarla kullanılan önemli bir aromatik bitkidir^{14, 15, 16, 17}. Bunun yanında cilt bakımı, iyi sindirim düzeni, peptik ülser, solunum ve idrar yolları hastalıkları gibi birçok alanda da kullanılmaktadır¹⁸. Yapılan çalışmalarda limon yağının antimikrobiyal aktivitesi yüksek bir yağ olduğu gözlenmiştir¹⁹⁻²¹. Bazı çalışmalarda limon esansiyel yağlarının hem *in-vitro* hem de *in-vivo* ortamlarda mikroorganizmalar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir²². Limon özütünün *Lactobacillus lactis*²³ üzerine etkisi olduğu, tam limon özütü yağ asitlerinin ise *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve

Klebsiella pneumoniae dışındaki tüm bakteri (*Escherichia coli* ATC 25922, *Salmonella thyphimurium* CCM 5445), maya (*Candida albicans* ATCC 10239) ve fungusların (*Epidermophyton* spp.) gelişimlerini farklı oranlarda engelleyici etkisi olduğu belirtilmiştir²⁴. Limon kabuğu yağının *Pseudomonas* cinsi bakterileri azaltıcı etkisi olduğu²⁵ ve alabalıkların muhafaza edildiği süre boyunca mikrobiyolojik kalitesini korumak için alternatif bir yöntem olarak kullanılabilirliği raporlanmıştır²⁶.

Ülkemizdeki tıbbi aromatik önemli bitkilerden olan defne her mevsim yeşil yapraklı, ağaç veya çalı formunda olabilmektedir. Dünyadaki üretimin yaklaşık %90'ı ülkemizde olup, özellikle Akdeniz Bölgesi'nde oldukça yaygın bulunmaktadır²⁷. Defne yapraklarından elde edilen uçucu yağlar antimikrobiyal özellikler taşımakta; antiseptik, antiromatizmal, diaphoretik, diüretik ve sindirim amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak defnenin gıda ve kozmetik alanında koku bileşeni olarak kullanımı da vardır²⁸. Defne uçucu yağının *Listeria monocytogenes*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris* gibi patojen bakterilere yönelik bakterisidal aktivite gösterdiği saptanmıştır^{29,30}.

Su ürünleri dünyada gıda zehirlenmelerinin önemli bir bölümü ile ilişkilendirilmektedir³¹. Taze balık oldukça hızlı bozulabilen bir üründür ve balıkların kalitesini ölçmek için mikroorganizmalar açısından denetlenmesi önerilmektedir³². Balıklar, taşıma ve işleme aşamalarında farklı düzeylerde kontamine olabilirler. Bu kontaminasyon; çiğ ürünler, işleme sırasında kullanılan araçlar veya insanların yanı sıra, depolama ve işleme sırasında da ortaya çıkabilmektedir³³⁻³⁵. Besin zehirlenmelerine sıklıkla sebebiyet veren ve fekal-oral yolla bulaşan *E. coli*'nin sayısı, balıklarda önemli bir hijyen indikatörü olarak kullanılmaktadır³⁶⁻³⁸. Toplam aerobik mezofilik bakteri sayısı da balıklarda mikrobiyolojik bir parametre olarak önem taşımaktadır^{31,39}. Taze balıkların soğuk koşullar altında saklanması konusunda Avrupa Komisyonu tarafından hayvansal gıdalar, özellikle balık ve deniz ürünlerini içeren özel hijyen gereksinimleri ile ilgili

detaylı bir genelge yayınlanmıştır (EC 853/2004). Toplam bakteri sayısının balıklarda raf ömrünün sonunu belirleyici bir gösterge olarak 5-6 log kob/g'dan 7-8 log kob/g'a dek değişebileceği ifade edilmektedir⁴⁰. Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Tebliği'nde⁴¹ taze soğutulmuş balıkların mikrobiyolojik değerlerine ilişkin herhangi bir limit değere rastlanmamakla birlikte, sadece histamin düzeyine ilişkin limit değer verilmiştir. Balıkların yüksek oranda koliform ve *E. coli* ile kontamine olması, çoğunlukla suyun kontaminasyon derecesi, balık yetiştiriciliği ile ilgili çevresel faktörlerle ilişkilendirilmektedir⁴².

Bu çalışmada ayıklanmış hamsi balıklarının, pişirme öncesi mikrobiyal yükünü ve *E. coli* sayılarını azaltabilmek amacıyla, ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen limon kabuğu ve defne yaprağı özütleri ile belirli konsantrasyonlarda yıkama çözeltileri uygulanarak, sadece su ile yıkanan kontrol grubuna göre antimikrobiyal etkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmada kullanılacak kurutulmuş defne yaprağı, taze limon ve hamsi balığı İzmir'in merkezindeki yerel marketlerden temin edilmiştir. Kuru defne yaprağı ve limon kabuğu ayrı ayrı parçalanarak homojenize edilmiş, 50'şer gram tartılmışlardır. Ardından defne yaprağı ve limon kabuğu Soxhlet ekstraktörüne alınarak üzerine 250 ml saf su ilave edilerek sulu ekstrasyonları yapılmıştır. Ekstraksiyon işlemi 60 - 70°C' de iki saat boyunca sürdürülmüştür. Limon kabuğu ve defne yaprağı özütlerinin pH değerleri pH-metre (HANNA HI 2002-02) ile belirlenmiştir.

Şubat-Mart 2020 tarihinde taze, kafası koparılmış ve iç organları ayıklanmış olarak temin edilen hamsi balığı numuneleri steril numune poşetlerine konulup +4°C koşullarında laboratuvara getirilerek analizleri yapılmıştır. Balık numuneleri laboratuvara getirildikten sonra 6 gruba ayrılmıştır: I. Grup yıkama işlemi yapılmayan balıklar; II. Grup steril musluk suyuna

daldırılan balıklar; III. Grup %50 defne yaprağı özütü-su (v/v), IV. Grup %50 limon kabuğu özütü-su (v/v), V. Grup %100 defne yaprağı özütü ve VI. Grup %100 limon kabuğu özütü içeren yıkama sularına daldırılan balık numuneleridir. Tüm gruptaki balık örnekleri ayrı kaplardaki yıkama sularında 15'er dakika bekletildikten sonra, steril bez üzerinde suları süzdürülüp porselen havanda ezilmiştir. Aseptik koşullarda 10 g alınarak 90 ml steril dilüsyon sıvılarına (fizyolojik tuzlu su) tartılmış ve seri dilüsyonlar (10^{-1} - 10^{-6} 'lık dilüsyonlar) hazırlanmıştır. Çalışma üç tekrarlı yapılmıştır.

Seri dilüsyonlardan yapılan ekimler ile *E. coli* ve toplam bakteri sayıları belirlenmiş ve koloni sayıları logaritmik olarak ifade edilmiştir. Seri dilüsyondan (10^{-1} 'lik) Violet Red Bile Agara (VRBA) ekim yapılarak 37°C'de 24 saat süre ile inkübasyona bırakılmıştır. VRBA'da gelişen pembe renkli koliform bakteri kolonileri alınarak 1 ml steril peptonlu suda seyreltilmiş ve bu sudan 0.1 ml alınarak Tryptone Bile X-glucuronide Agar (TBX) üzerine ekim yapılmış, 37°C'de 24 saat inkübasyon sonrası *E. coli* kolonileri tespit edilmiştir⁴³. Toplam bakteri sayısı tespiti için ise plak dökme yöntemi ile Plate Count Agar (PCA, Merck) kullanılmış, 35°C'de 48 saat süre ile inkübe edilmiştir^{44,45}.

Analizler üç tekrarlı olarak yapılmış, belirlenen bakteri sayıları logaritmik birime dönüştürülmüştür. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25 paket programı kullanılmıştır. Çalışmada dezenfekte edilen balık örneklerinde görülen azalma miktarlarının anlamlılık düzeyinin belirlenmesinde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc test yöntemlerinden Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Analizler sonucunda $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Kontrol grubu balık, su ile yıkanmış balık ve farklı oranlarda limon kabuğu ve defne yaprağı özütü eklenmiş çözeltilerde

yıkanmış balıklarda tespit edilen *E. coli* sayıları (log kob/g) ve toplam bakteri sayıları (log kob/g) ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda 2,6 log kob/g olarak belirlenen *E. coli*, yıkama sularında bekletilmiş tüm gruplarda tespit edilememiştir. Toplam bakteri sayılarında ise tüm gruplarda azalma gözlenmiş, bu azalma en küçükten en büyüğe doğru sırasıyla suda bekletilmiş balık, %50 defne yaprağı özütü (v/v), %50 limon kabuğu özütü (v/v), %100 limon kabuğu özütü ve %100 defne yaprağı özütünde şeklinde bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında toplam bakteri sayısındaki azalma %100 limon kabuğu özütü (pH: 5.07) ve %100 defne yaprağı özütündekilere (pH: 5.36) göre anlamlı olarak daha fazladır ($p < 0.05$). %50 defne yaprağı özütü (v/v) ve %50 limon kabuğu özütündeki (v/v) azalmalar ise kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tartışma

Çiğ balık raf ömrü oldukça kısa bir ürün olduğu için depolamadan bir gün içinde tüketilmesi önem taşımaktadır. İyi pişmemiş bir üründe bulunan patojenlerin halk sağlığı açısından sorun oluşturabileceği bilinmektedir. Bu nedenle tüketim öncesi hayvansal ürünlerde mümkün olduğunca az mikroorganizmanın bulunması önem taşımaktadır. Bu çalışmada çiğ hamsi balıklarında pişirme öncesi mikroorganizma sayılarının azaltılması ve ürünün tüketimden önce zehirlenmeleri önlemesi yönünden güvenilir hale getirilmesi planlanmıştır. Günümüzde gıda endüstrisinde bitkiler ve bunlardan elde edilen uçucu yağ ve özütlerin doğal antibakteriyel olarak kullanımları yaygınlaşmaktadır¹⁻⁴. Bu nedenle çalışmada doğal bitki özütlerinin kullanılması açısından defne ve limon kabuğunun farklı konsantrasyonlarının antibakteriyel etkileri değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Kontrol grubu ve farklı oranlarda özütler ile yıkanmış balıklarda *E. coli* ve toplam canlı sayıları (log kob/g).

	Ortalama <i>E. coli</i> sayıları (log kob/g)	Ortalama toplam bakteri sayısı (log kob/g)	Kontrolle göre aradaki fark (log kob/g)
K	2.6	3.95	-
SK	0	3.59	0.36
%50 D	0	2.92	1.03
%100 D	0	2.11	1.84*
%50 L	0	2.76	1.19
%100 L	0	2.25	1.70*

*p<0.05, K: kontrol grubu balık, SK: steril suda bekletilmiş balık, %50 D: %50 defne yaprağı özütü içeren suda bekletilmiş balık, %100 D: %100 defne yaprağı özütünde bekletilmiş balık, %50 L: %50 limon kabuğu özütü içeren suda bekletilmiş balık, %100 L: %100 limon kabuğu özütünde bekletilmiş balık.

Balıklarda toplam mezofilik aerobik bakteri ve gıda kalitesi arasında bir ilişki olmadığı, fakat toplam genel canlı mikroorganizma sayısının, hijyenik açıdan kalite göstergesi olduğu belirtilmektedir. Toplam bakteri sayısı ve koliform bakteri sayıları kontrolü yapılan tüm pişmiş ve çiğ gıda ürünleri için genel bir hijyen kontrol indikatörüdür⁴⁶.

Soğutulmuş çiğ balıklarla ilgili Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliğinde genel toplam mezofilik aerobik bakteri sayısı için bir kriter belirtilmemiştir⁴¹. Uluslararası Mikrobiyolojik Standartlar Komisyonu (ICMSF) balıklarda kaliteyi belirlemek amacıyla toplam mezofilik aerobik bakteri için 10^6 - 10^7 /g limit belirtilmiştir⁴⁷. Temiz sularda yaşayan balıkların derisindeki bakteri sayısının 10-100 adet/cm² düzeyinde olduğu, buna karşın kirli bölgeler veya sıcak tropik sulardaki balıklarda söz konusu değerlerin yükseldiği kaydedilmiştir⁴⁸. Çalışmamızda satın alınmış balık örneklerinde elde edilen toplam bakteri sayılarının belirtilen kriterlerin altında ve standartlara uygun olduğu görülmektedir. Bununla birlikte balıklara uygulanan defne ve limon kabuğu özütleri ile yıkama işleminin kontrol gruplarına göre önemli

düzeyde bir redüksiyon sağladığı ve çiğ balıklarda mikrobiyal yükü azaltmada doğal ve etkili olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. İşlenmiş balık ürünlerinin muhafaza ve kalitesinin artırılmasına yönelik yapılmış benzer bir çalışmada defne ve biberiye uçucu yağlarının gökkuşuğu alabalığından elde edilen balık köfteleri üzerine mikrobiyolojik ve duyuşal yönden etkileri incelenmiş, biberiye ve defne uçucu yağlarının toplam mezofilik aerobik bakteri sayısını istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiş, defne uçucu yağının ürünlerde duyuşal açıdan daha çok beğenildiği kaydedilmiştir¹³.

Defne uçucu yağının aktivitesi ile ilgili yapılan farklı bir çalışmada ise defne, fesleğen (*Ocimum basilicum*) ve biberiye uçucu yağlarının 20 bakteri suşu üzerine antimikrobiyal etkileri araştırılmış ve defne uçucu yağının diğer gruplara göre özellikle *E. faecalis* ATCC 29212, *Enterobacter* spp., *Shigella* spp., *S. aureus* ve *S. epimeridis*'e karşı daha etkili olduğu gösterilmiştir⁴⁹.

Limon kabuğunun *in vitro* ve gıda model çalışmalarında önemli antioksidan ve antimikrobiyal özellikler gösterdiği de bilinmektedir⁵⁰. Gökkuşuğu alabalıklarına %1'lik limon uçucu yağı ilave edilmesinin turuncuğil uçucu yağları arasında en etkili

antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir⁵¹. Ayrıca, limon uçucu yağının çiğ köfte ve balık patojenlerine karşı önemli ölçüde inhibisyon sağladığı da belirtilmektedir^{25,52}.

Defne ve fesleğen özütleri kullanılarak üretilen yenilebilir filmlerin alabalık filetolarına etkilerini tespit etme amacıyla yapılmış bir çalışmada; toplam mezofilik aerobik bakteri sayısı antimikrobiyal yenilebilir film kaplı gruplarda kontrol gruplara göre düşük bulunmuş, balıkların depolama süresini de üç gün uzatmıştır. Ayrıca bu özütlerden elde edilen filmlerin depolama boyunca Enterobacteriaceae, *Staphylococcus* spp. bakterileri ve maya-küf gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir⁵³. Bu çalışmada elde edilen defne yaprağı özütünün gösterdiği antimikrobiyal etki bizim çalışmamızla uyumludur. Çalışmamızın sonuçlarında en belirgin inhibisyon etkisi 1.84 log kob/g ile %100 defne yaprağı özütü ile yıkanmasında görülmüştür. Bunu 1.70 log kob/g ile %100 limon kabuğu özütü izlemiştir. Çalışmamıza benzer şekilde, limon kabuğu özütünün *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* ve *Triconphyton rubrum* üzerine anlamlı inhibisyon etkileri Ali ve ark.'ın⁵⁴ yaptığı çalışmada ortaya konulmuştur. Henderson ve ark.'ın⁵⁵ farklı oranlarda limon kabuğu özütünün (%25, %50, %75 ve %100) *E. coli* üzerine antimikrobiyal etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, en yüksek etkinin %100 oranda limon kabuğu özütünde bildirilmesi de bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Gıdaların mikrobiyal yükü, besin güvenliği açısından oldukça önemli bir durumdur. Doğru muhafaza koşullarının sağlanmaması ve kontaminasyon gibi mikrobiyal yükü arttıracak etmenlerin yanı sıra, balıkların pişirilmeye hazırlanması sırasında dahi mikroorganizmalar hızla çoğalabilmektedir. Diğer taraftan yakalama alanının mikrobiyal kalitesinin yetersiz olması, satış personeli ve balıkçıların, hijyen ve sanitasyon konusunda bilgiye sahip olmaması gibi nedenlerden dolayı, balık eti bulaşmalara maruz kalmaktadırlar. Balıkların avlanma, taşıma, muhafaza ve satış alanlarında mikrobiyal kontaminasyonların engellenemediği durumlarda, bakterilerin üremesine bağlı

olarak ciddi anlamda bozulmalar ve gıda zehirlenmelerine zemin hazırlanmakta, bu durum ekonomik kayıpların yanı sıra halk sağlığını tehdit edebilecek düzeylere ulaşmaktadır. Bu konuda depolanması düşünülen balıkların yardımcı ambalaj ve koruma teknolojileri kullanılarak depolanabilir hale getirilmesi ve saklama koşullarındaki değişimlerinin incelenmesi ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ve bunlar gibi bitkisel özütlerin, su ürünlerinin duyu ve kimyasal özelliklerine etkilerini de inceleyen çalışmaların yapılması ileride planlanmaktadır.

Yazarlar katkıları: Zehra Batu: Hipotez geliştirme, veri elde etme, veri analizi ve yorumlama, makale yazımı, laboratuvar çalışmaları. Reyhan İrkin: Hipotez geliştirme, araştırma planlama, veri elde etme, veri analizi ve yorumlama, makale yazımı, laboratuvar çalışmaları. Elif Naz Sevgi: Makale yazımı, laboratuvar çalışmaları. Hande Pelin Katık: Makale yazımı, laboratuvar çalışmaları. Meltem Hürcan: Makale yazımı, laboratuvar çalışmaları. Melis Akhalil: Makale yazımı, laboratuvar çalışmaları. Nedime Gündüz: Makale yazımı, laboratuvar çalışmaları.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Mali destek: Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Duman M, Çoban ÖE, Özpolat E. Biberiye ve kekik esansiyel yağları katkısının marine edilmiş kerevitlerin (*Astacus leptodactylus* Esch., 1823) raf ömrüne etkisinin belirlenmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2012; 18(5): 745-751.
2. Kuş B. Altınotu ve ökseotu bitki ekstraktlarının alabalık filetosu üzerindeki antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi) *Çukurova Üniversitesi Yayınlanmamış Tez*. Adana, 2012; 96s.

3. Mutlu A, Bilgin Ş. Zeytin (*Olea europaea* L.) yaprağı ve yağ gülü (*Rosa damascena* Mill.) ekstraktlarının buzdolabı koşullarında ($4\pm 1^\circ\text{C}$) depolanan sıcak dumanlanmış alabalık (*oncorhynchus mykiss*) filetolarının raf ömrüne etkisi. *Journal of Limnology and Freshwater Fisheries Research*. 2016; 2(1): 19-29.
4. Cerit LS. Bazı baharat uçucu yağlarının antimikrobiyal özellikleri (Yüksek Lisans Tezi) Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmamış Tez. Denizli, 2008.
5. Nair MKM, Vasudevan P, Venkitanarayanan K. Antibacterial effect of black seed oil on *Listeria monocytogenes*. *Food Control*. 2005; 16(5): 395-398.
6. Soomro AH, Masud T, Anwaar K. Role of lactic acid bacteria (LAB) in food preservation and human health-a review. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2002; 1(1):20-24.
7. Sobrino-López A, Martín-Belloso O. Use of nisin and other bacteriocins for preservation of dairy products. *International Dairy Journal*. 2008; 18(4):329-343.
8. Tajkarimi MM, Ibrahim SA, Cliver DO. Antimicrobial herb and spice compounds in food. *Food Control*. 2010; 21(9):1199-1218.
9. Gyawali R, Ibrahim SA. Natural products as antimicrobial agents. *Food Control*. 2014; 46:412-429.
10. Çoban ÖE, Çoban MZ. Meyan kökü ekstraktı ile zenginleştirilmiş kitosan kaplamanın alabalık (*Oncorhynchus Mykiss*) filetolarının kalitesi üzerine etkisi. *Ecological Life Sciences*. 2019; 14(4):83-92.
11. Kykkidou S, Giatrakou V, Papavergou A, Kontominas MG, Savvaidis IN. Effect of thyme essential oil and packaging treatments on fresh Mediterranean swordfish fillets during storage at 4 C. *Food Chemistry*. 2009; 115(1):169-175.
12. Özyurt G, Kuley E, Balıkçı, E ve ark. Effect of the icing with rosemary extract on the oxidative stability and biogenic amine formation in sardine (*Sardinella aurita*) during chilled storage. *Food and Bioprocess Technology*. 2012; 5(7):2777-2786.
13. Keser E, İzci L. Gökkuşluğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'ndan elde edilen balık köftelerinde biberiye ve defne uçucu yağlarının mikrobiyolojik ve duyu kaliteye etkisi. *Acta Aquatica Turcica*. 2020; 16(1):13-21.
14. Aibinu I, Adenipekun T, Adelowotan T, Ogunsanya T, Odugbemi T. Evaluation of the antimicrobial properties of different parts of *Citrus aurantifolia* (lime fruit) as used locally. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*. 2007; 4(2), 185-190.
15. Turhan İ, Tetik N, Karhan M, Turunçgil kabuk yağlarının elde edilmesi ve gıda endüstrisinde kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*. 2006; 3, 71-77.
16. Teixeira B, Marques A, Ramos C, et al. Chemical composition and antibacterial and antioxidant properties of commercial essential oils. *Industrial Crops and Products*, 2013; 43:587-595.
17. Dev C, Nidhi SRRS. Basketful benefit of *Citrus limon*. *International Research Journal of Pharmacy*. 2016; 7(6):1-3.
18. Mohanapriya M, Ramaswamy L, Rajendran R. Health and medicinal properties of lemon (*Citrus limonum*). *International Journal Of Ayurvedic And Herbal Medicine*. 2013; 3(1):1095-1100.
19. Karankı, E. Ülkemizde yaygın olarak kullanılan bazı baharatların antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi (Doktora Tezi), Yayınlanmamış Tez. Niğde Üniversitesi, Niğde, 2013.
20. Sánchez-González L, Pastor C, Vargas M, Chiralt A, González-Martínez C, Cháfer M. Effect of hydroxypropylmethylcellulose and chitosan coatings with and without bergamot essential oil on quality and safety of cold-stored grapes. *Postharvest Biology and Technology*. 2011; 60(1):57-63.
21. Bölükbaşı Aktaş ŞC. Narenciye kabuk yağlarının etlik piliçlerde doku yağ asidi

- kompozisyonu ve raf ömrü üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2017; 12(2):157-166.
22. Randazzo W, Jiménez-Belenguer A, Settanni L, et al. Antilisterial effect of citrus essential oils and their performance in edible film formulations. *Food Control*. 2016; 59:750-758.
23. Çoksever E. Farklı oranlarda turunc albedosu ilavesinin sucuk kalitesi üzerine etkisi (Doktora Tezi), Yayınlanmamış Tez. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 2009.
24. Erecevit P, Kırbağ S. Probiyotik maya olarak *Saccharomyces cerevisiae*'nın gelişimine, *Citrus limon* (L.) Burm. f. (limon)'un bazı fitokimyasal etkileri. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*. 2017; 6(2):49-6
25. Keskin S, Şin E, Akarca G, Tomar O. Çeşitli bitki ekstraktlarının çiğ köfte üzerindeki antimikrobiyal etkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*. 2018; 11(3):266-278
26. Özpolat E. Limon (*Citrus limon*) ve acı portakal (*Citrus aurantium*) uçucu yağlarının 4±1°C'de muhafaza edilen gökkuşuğu alabalıklarının (*Oncorhynchus mykiss*) mikrobiyolojik kalitesi üzerine etkileri. *Gıda*. 2019; 44(2):185-190.
27. Erden, Ü. Akdeniz defnesi (*Laurus nobilis* L.)'nde mevsimsel varyabilite ve optimal kurutma yöntemlerinin araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi) Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmamış Tez. Adana, 2008.
28. Fiorini C, Fouraste I, David B, Bessiere JM. Composition of the flower, leaf and stem essential oils from *Laurus nobilis*. *Flavour and Fragrance Journal*. 1997; 12(2): 91-93.
29. O'Gara EA, Hill DJ, Maslin DJ. Activities of garlic oil, garlic powder, and their daily constituents against *Helicobacter pylori*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2000; 66(5): 2269-2273.
30. Akgül A, Kıvanç M. Sensitivity four foodborne moulds to essential oils from Turkish spices, herbs, and citrus Peel. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 1989; 47(1):129-132.
31. Armani M, Civettini M, Conedera G, et al. Evaluation of hygienic quality and labelling of fish distributed in public canteens of northeast Italy. *Italian Journal of Food Safety*. 2016; 5(4).
32. Strunjak-Perovic I, Kozacinski L, Jadan M, Brlek-Gorski D. Microbiological quality of marketed fresh and frozen seafood caught off the Adriatic coast of Croatia. *Veterinarni Medicina*. 2010; 55(5):233-241.
33. Bryan FL. Epidemiology of foodborne diseases transmitted by fish, shellfish and marine crustaceans in the United States, 1970-1978. *Journal of Food Protection*. 1980; 43(11):859-876.
34. Gangarosa EJ, Bisno AL, Eichner ER, et al. Epidemic of febrile gastroenteritis due to *Salmonella* java traced to smoked whitefish. *American Journal of Public Health and the Nations Health*. 1968; 58(1):114-121.
35. Sanjee SA, Karim M. Microbiological quality assessment of frozen fish and fish processing materials from Bangladesh. *International Journal Of Food Science*. 2016, (2016)1-6.
36. Baer EF, Duran AP, Leininger HV, Read RB, Schwab AH, Swartzentruber A. Microbiological quality of frozen breaded fish and shellfish products. *Applied and Environmental Microbiology*. 1976; 31(3):337-341.
37. De Le'on R, Ridelman JM, de Cabrera S, Constanti-nides S, Lee TC, Chichester CO. Microbiologic quality of fish on sale in the city of Guatemala. *Revista de Biología Tropical*. 1978; 26:153-163.
38. Jeyasanta KI, Aiyamperumal V, Patterson, J. Prevalence of antibiotic resistant *Escherichia coli* in sea foods of Tuticorin coast, Southeastern India. *Advances in Biological Research*. 2012; 6:70-77.
39. Broekaert K, Heyndrickx M, Herman L, Devlieghere F, Vlaemynck G. Seafood quality analysis: Molecular identification of dominant microbiota after ice storage

- on several general growth media. *Food Microbiology*. 2011; 28(6):1162-1169.
40. Fogarty C, Whyteb P, Brunton N, et al., Spoilage indicator bacteria in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*) stored on ice for 10 days. *Food Microbiology*. 2019; 38-42.
41. Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Tebliği. (2011, 29 Aralık). *Resmi Gazete* (Sayı:28157). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111229M3-6.htm>
42. Pamuk Ş, Demirel Y N, Gürler Z, Investigation of the microbiological quality of sea breeding (*Sparus aurata*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*) fishes in Afyonkarahisar province. *Kocatepe Veterinary Journal*. 2019; 12(2), 150-157.
43. Brozkova I, Zapletal T, Kroutilova L, Hajek T, Mo P, Cervenka L, The effect of soaking regime and moderate drying temperature on the quality of buckwheat-based product, *Journal of Cereal Science*. 2018; 81, 15-21.
44. Mikrobiyoloji- *Escherichia coli* sayımında genel teknikler, MPN tekniği standardı. Türk Standartları Enstitüsü, TSE 6063, Ankara, 1996.
45. Halkman AK. Gıda mikrobiyolojisi uygulamaları. 1. Basım, Ankara, Başak Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri Ltd.Şti. 2005:358.
46. Gül F, Önal A E. Halk sağlığı açısından gıda analizlerinin önemi. *Nobel Medicus*. 2008; 4(3): 07-14.
47. Külçü D B. Farklı sıcaklıklarda muhafaza edilen Palamut (*Sarda sarda*) balığının mikrobiyolojik kalite niteliklerinin belirlenmesi, *Eurasian Journal of Vet Science*. 2017; 33, 2, 120-126.
48. İnat G, Pamuk Ş, Sırıken B, Demirel Y. Tüketime hazır tuzlanmış hamsi balıklarının (*Engraulis encrasicolus*) mikrobiyolojik ve kimyasal kalitelerinin belirlenmesi *Vet. Hekim Der Dergisi*. 2013; 84(1): 26-35.
49. Ouibrahim A, Tlili-Ait-kaki Y, Bennadja S, Amrouni S, Djahoudi AG, Djebar MR. Evaluation of antibacterial activity of *Laurus nobilis* L., *Rosmarinus officinalis* L. and *Ocimum basilicum* L. from Northeast of Algeria. *African Journal of Microbiology Research*. 2013; 7(42):4968-4973.
50. Moosavy MH, Hassanzadeh P, Mohammadzadeh E, Mahmoudi R, Khatibi SA, Mardani K. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil of lemon (*Citrus limon*) peel in vitro and in a food model. *Journal of Food Quality and Hazards Control*. 2017; 4(2):42-48.
51. Yıldız PO. Turunçgil kabuk yağlarının gökkuşuğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) filetolarının raf ömrü üzerine etkileri. *Journal of Limnology and Freshwater Fisheries Research*. 2019; 5(1):17-26.
52. Öntaş C, Baba E, Kaplaner E, Küçükaydin S, Öztürk M, Ercan MD. Antibacterial activity of citrus limon peel essential oil and *Argania spinosa* oil against fish pathogenic bacteria. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2016; 22(5):741-749.
53. Sürengil G. *Defne (Laurus nobilis) ve Fesleğen (Ocimum basilicum) Ekstratları Kullanılarak Üretilen Yenilebilir Filmlerin Alabalık (Oncorhynchus mykiss) Filetolarına Etkilerinin Tespiti* (Yüksek Lisans Tezi) Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmamış tez, Ankara, 2014.
54. Ali J, Das B, Saikia T. Antimicrobial activity of lemon peel (*Citrus limon*) extract. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2017; 9(4):79-81.
55. Henderson AH, Fachrial E, Lister INE. Antimicrobial Activity of Lemon (*Citrus limon*) Peel Extract Against *Escherichia coli*. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences*. 2018; 39(1):268-273.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14 (2): 262-273

doi: 10.26559/mersinsbd.796228

İnsan sitomegalovirüs/ epstein-barr virüs koenfeksiyonunun kronik hepatit b hastalarının karaciğer fonksiyonları üzerine olası etkileri

 Zehra Oksuz¹,  Mehmet Sami Serin¹,  Serkan Yaras²,  Enver Ucbilek²,
 Orhan Sezgin²

¹Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji AD

Amaç: İmmünsüprese hastalarda fırsatçı enfeksiyonun yaygın patojenleri olan İnsan Sitomegalovirüs (HCMV) ve Epstein-Barr virüsün (EBV) immünokompetan konakçıda yeniden aktivasyonu genellikle asemptomatiktir, ancak kronik hastalığa neden olan HBV gibi virüslerle koenfeksiyonu hastalığın prognozunu kötü etkileyebilir. Bu çalışmada histolojik aktivite indeksi bilinen kronik HBV hastalarında HCMV/EBV enfeksiyon prevalansının, koenfeksiyonun risk faktörlerinin ve bunların hastaların karaciğer fonksiyonlarına olası etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Çalışmaya 142 kronik HBV (KHB), 20 HBV'ye bağlı siroz ve 4 HBV'ye bağlı hepatosellüler karsinoma (HSK) tanısı alan toplam 166 hasta retrospektif olarak dâhil edildi. HCMV/EBV DNA amplifikasyonu, gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) ile hasta serumlarından belirlendi. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen HBV hastalarının %3.01 HCMV tespit edilirken, %6.02 EBV tespit edilmiştir. HCMV ile koenfekte KHB hastalarında alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri koenfeksiyonu olmayan hastalara nazaran daha yüksek bulunmuşken ($p<0.05$), EBV ile koenfekte hastalar ile olmayanlar arasında ALT seviyesi açısından bir fark bulunmamıştır. HCMV/EBV koenfekte hastaların histolojik aktivite skorları HCMV/EBV koenfeksiyonu olmayanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda HCMV/EBV koenfeksiyonu olan hastaların HBV DNA yükleri koenfeksiyonu olmayan hastalara kıyasla daha az bulunmuştur. **Sonuç:** Bu çalışma immünsüprese KHB hastalarının yanında immünokompetan KHB hastalarında da HCMV/EBV koenfeksiyonunun önemli olabileceğini göstermiştir. Kronik HBV hastalarında HCMV/EBV koenfeksiyonunun düşük HBV DNA seviyelerine rağmen histolojik aktivite skorlarının yüksek bulunması karaciğer hasarını arttırdığını ve prognozu kötü etkilediğini göstermektedir. Bu yüzden KHB hastalarının HCMV/EBV enfeksiyonu için yüksek risk grupları olarak kabul edilmesi ve bu enfeksiyonlar yönünden takip edilerek tedavi edilmesi hastalığın kötü prognozunu değiştirmede kritik öneme sahip olacağı görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virus, insan sitomegalovirüs, epstein-barr virus, fibroz, gerçek zamanlı PZR

Başvuru Tarihi: 21.08.2020

Kabul Tarihi: 29.04.2021

Sorumlu Yazar: Zehra Öksüz, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tlf: 0324 3412815 (12160), E-posta: zehraoksz@gmail.com

Possible effects of human cytomegalovirus/epstein-barr virus coinfection on the liver functions of chronic hepatitis b patients

Abstract

Aim: The reactivation of Human Cytomegalovirus (HCMV) and Epstein-Barr Virus (EBV), which are the common pathogens of opportunistic infection in immunosuppressed patients, is usually asymptomatic in the immunocompetent host, but may seriously affect the prognosis of the disease with viruses like HBV, which causes chronic diseases. The purpose of this study was to determine the prevalence of HCMV/EBV infection, the risk factors of coinfection, and their effects on the liver functions of chronic HBV patients whose histological activity index are known. **Method:** A total of 166 patients, 142 diagnosed with chronic HBV (CHB), 20 with HBV-related cirrhosis and 4 with HBV-related hepatocellular carcinoma (HCC), were retrospectively included in this study. The HCMV/EBV DNA expression was determined from the patient serums with real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR). **Results:** It was determined that 3.01% of the HBV patients, who were included in the study, were identified as HCMV, and 6.02% were EBV. The Alanine Aminotransferase (ALT) levels of the CHB patients who were coinfecting with HCMV were higher than those who were not infected; and there were no differences in terms of the ALT levels between those who were coinfecting with EBV and who were not. Histological activity scores of the patients who were coinfecting with HCMV/EBV were higher than those without HCMV/EBV coinfection. Meanwhile, the HBV DNA loads of the patients with HCMV/EBV coinfection were lower than the patients without it. **Conclusion:** This study showed that HCMV/EBV coinfection may be important in immunocompromised CHB patients as well as in immunosuppressed CHB patients. Despite the low HBV DNA levels in CHB patients with HCMV/EBV coinfection, high histological activity scores show that they increase liver damage and affect prognosis poorly. For this reason, we believe that accepting and treating CHB patients as high risk groups for HCMV/EBV infection and following-up and treating them for these infections will have critical importance in changing the poor prognosis of the disease.

Keywords: Hepatitis B virus, human cytomegalovirus, epstein-barr virus, fibrosis, real-time PCR

Giriş

Hepatit, hepatotropik ve hepatotropik olmayan virüsler, ilaçlar, metabolik hastalıklar ve otoimmün nedenlerden kaynaklanan, karaciğerin yaygın bir inflamatuvar sürecidir. Bu süreç siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen fibroz ile sonuçlanır. Histolojik fibroz evresinin bilinmesi, kronik hepatit hastalığının ciddiyeti ve ilerlemesinin belirlenmesinde prognostik öneme sahiptir¹. Karaciğerin en önemli enfeksiyöz ajanları virüslerdir. Bunlar özellikle hepatit A, B, C ve E virüslerini içerir. Bu enfeksiyonların hepsinde, hepatit ve karaciğer hasarı, karaciğerdeki virüse bağışıklık tepkisinin bir sonucu olarak ortaya çıkar². Karaciğer hasarına neden olan viral ajanlar hepatit A –

E gibi klasik hepatotropik virüslerle sınırlı değildir. Özellikle Herpes familyasına ait insan *sitomegalovirüs (HCMV)* ve *Epstein-Barr virüs (EBV)* gibi hepatotropik olmayan birkaç virüs de hepatite neden olabilir. Bu virüsler aminotransferazlarda hafif ve geçici yükselmelerden akut hepatite ve zaman zaman akut karaciğer yetmezliğine ve fulminan hepatite kadar değişebilen karaciğer hasarına neden olabilirler. Klinik tablo klasik hepatotropik virüslerle ilişkili olandan ayırt edilemeyebilir³. Özellikle immün kontrol kaybı HCMV ve EBV hepatitinde ve diğer fırsatçı viral enfeksiyonlarda hepatit gelişiminden sorumlu olabilir. Polakos ve ark⁴, bu mekanizmayı karaciğer dışındaki bölgelere sınırlı bir viral enfeksiyona cevap olarak üretilen viral spesifik CD8⁺ T hücrelerinin, karaciğerde viral antijen yokluğunda T-

hücre aracılı hepatiti tetikleyebilir olduğunu göstererek açıklamışlardır.

Genellikle, hepatit vakalarının yaklaşık %15 ile %60'ı hepatotropik olmayan virüs kaynaklıdır. EBV ve HCMV enfeksiyonları tüm dünyada çok yaygındır. HCMV, yetişkinlerin %60-70'ini etkilerken, EBV %90'ını etkiler. Bu virüsler immünsüprese hastalarda viral morbidite ve mortalite sebebi olabilen fırsatçı enfeksiyonlar yapabilirler. İmmünkompetan hastalarda latent enfeksiyon olarak semptom göstermeden kalabilirler. Ancak bazı araştırmalarda immünkompetan hastalarda HCMV/EBV'ün neden olduğu hepatit vakaları bildirmiştir^{1,5}. Özellikle immünkompetan kronik hepatit B hastalarında tedavi seçeneklerine karar vermek ve hastanın prognozunu değerlendirmek için tam viral etiyolojinin oluşturulması gerekir. Enfeksiyonun erken tanınması, tedavi ve enfeksiyonun önlenmesi bu hastalarda sonucu değiştirmede kritik öneme sahiptir.

Bu çalışma ile histolojik aktivite indeksi (HAI) bilinen (F:fibroz, NI:Nekroinflamatuvar) HBV ile ilişkili kronik karaciğer inflamasyonu olan hastalarda HCMV ve EBV enfeksiyon prevalansının, koenfeksiyonun risk faktörlerinin ve bunların hastaların karaciğer fonksiyonlarına etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Klinik örnekler

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde Mart 2015-Eylül 2017 yılları arasında 142 KHB, 20 HBV'ye bağlı siroz ve dört HBV'ye bağlı HSK tanısı alan 56'sı kadın 110'u erkek toplam 166 hasta retrospektif olarak dâhil edildi. Hepatit B hastalarının 71 tanesi daha önce tedavi almamış naif hasta iken, 95 tanesi antiviral tedavi almıştır. Hastaların kullandıkları antiviraller tablo 1'de özetlendi. Hastalara ait demografik özellikler, karaciğer biyopsi sonuçları ve HBV DNA, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi gibi klinik bilgiler tekrar gözden geçirilerek kayıtlar toplandı (Tablo 2). Çalışmaya hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve HBV DNA'sı pozitif KHB hastaları dâhil edilirken HBV ile ilgisiz kronik karaciğer hastalığı (alkolizm, otoimmünite, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı vb.) olanlar, 18 yaşın altındaki hastalar, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve/veya diğer hepatit virüslerle koenfeksiyonu olanlar dışlanma kriteri olarak kabul edildi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi ve her hastadan bilgilendirilmiş onay formu alındı (Tarih: 12.02.2015 ve Karar No.2015/53).

Tablo 1. Tedavi alan hepatit B hastaların kullandıkları antiviraller

Tedavi alan hepatit b hastaları (n=95)	
Antiviral	Hasta sayısı
ADV	6
Peg-IFN	4
TDF	51
LAM	15
ETV	19

ADV: Adefovir dipivoksil, Peg-IFN: Pegile interferon TDF: Tenofovir, LAM: Lamivudin, ETV: Entekavir

Tablo 2. Hastalara ait demografik ve klinik veriler

Demografik veri (n = 166)	n	%
Cinsiyet		
Kadın	56	33.74
Erkek	110	66.26
Yaş		
Ortalama	56.22±11.41	
Aralık	20-81	
Klinik veri (n=166)	n	%
ALT (IU/l)		
Ortalama	25.43±15.15	
Aralık	8.6- 124	
HBV DNA (IU/ml)		
Aralık	<20-119075300	
Siroz		
Evet	20	12.04
Hayır	146	87.95
HSK		
Evet	4	2.41
Hayır	162	97.59
Fibroz Skor		
F0	6	4.22
F1	35	24.64
F2	38	26.76
F3	32	22.53
F4	31	21.83
Ortalama	2.33±1.18	
Aralık	0/6-5/6	
NI Skor		
Minimum (1-3)	17	11.97
Hafif (4-8)	77	54.22
Orta (9-12)	31	21.83
Belirgin (13-18)	17	11.97
Ortalama	6.76±3.38	
Aralık	2/18-18/18	

NI:Nekroinflamatuvar, HSK: Hepatosellüler karsinoma, ALT: Alanin aminotransferaz

HBV DNA izolasyonu

Bu çalışmada, daha önceki bir çalışmamız için MagJET viral DNA ve RNA (Thermo Fisher Scientific, Litvanya) kiti kullanılarak 200 µl serum örneklerinden HBV DNA ekstraksiyonu ve ardından amplifikasyonu yapılarak HBV DNA'sı tespit edilen ve başka çalışmalarda kullanılmak üzere -80°C'de saklanan arşiv DNA

ekstraktları kullanıldı.⁶ Hastalara ait HBV DNA ve ALT/AST bilgileri serumun alındığı tarihte hastalardan istenen testlerden hastane kayıtlarından elde edildi. Ayrıca HBV DNA ekstraksiyonu ve HCMV ve EBV ölçümleri, HBV DNA, ALT/AST değerlerinin ölçüldüğü aynı serum örneğinden yapıldı.

Biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirilmesi

HBV hastalarına önceden yapılan karaciğer biyopsileri standart bir yöntemle deneyimli gastroenterologlar tarafından gerçekleştirildi ve şekilleri, büyüklükleri ve sayıları kaydedildi⁷. Histoloji, Ishak skorlama sistemine göre HAI ile derecelendirildi. Buna göre NI skoru (0-18); 1-3: minimal, 4-8: hafif, 9-12: orta, 13-18: belirgin iken F skoru (0-6); F0: fibroz yok, F1:hafif, F2: hafif/orta, F3:Orta, F4:şiddetli, F5:inkomplet siroz, F6:olası veya kesin siroz olarak analiz edildi⁸.

HCMV/EBV DNA ekstraksiyonu ve amplifikasyonu

HCMV ve EBV DNA'sı üretici firmanın talimatları doğrultusunda Thermo Scientific MegJET Viral DNA ve RNA Kit kullanılarak 200 µL serum örneklerinden ekstrakte edildi ve amplifikasyonu yapılanaya kadar -20 °C'de saklandı. HCMV amplifikasyonu için forward (5'-GCGCGTACCGTTGAAAGAAAAGCATAA-3') ve reverse primerler (5'-TGGGCACTCGGGTCTTCATCTCTTTAC-3')⁹, EBV amplifikasyonu için ise forward (5'-AGGATGCGATTAAGGACCTTGTT -3') ve reverse primerler (5'-GGAAACCAGGGAGGCAAATCT -3')¹⁰ ve SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X)- Thermo Scientific) reel-time PCR için kullanıldı. PCR reaksiyonu ilk olarak 95 °C'de 10 sn sonrasında 45 döngü için 95°C'de 15 sn ve 60°C'de 30 sn boyunca gerçekleştirildi ve QuartStudio^{DM}-Real-time PCR yazılımı ile analiz edildi. Her örnek için RT-PCR 2 kez tekrar edildi.

Pozitif kontrol

Pozitif kontrol olarak Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında HCMV veya EBV tanısı alan parafinli doku örnekleri kullanıldı. Parafinli doku örneklerinden DNA izolasyonu için, Ryan ve arkadaşlarının¹¹ metodu modifiye edilerek kullanıldı. Ekstre edilen DNA kullanılabildiği kadar -20 °C'de saklandı.

İstatistiksel analiz ve değerlendirme

HCMV pozitif ve negatif hastalar ile EBV pozitif ve negatif hastalar arasındaki farkın belirlenmesi için Student *t* testi kullanıldı ve iki grup arasındaki herhangi bir farkın öneminde *p*<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunun özellikleri

Çalışmaya 142 KHB, 20 HBV'ye bağlı siroz ve 4 HBV'ye bağlı HSK'lı toplam 166 hasta dâhil edildi. 3'ü siroz olmak üzere toplam 5 hastada (%3.01) HCMV tespit edilirken, 3 siroz ve 1 HSK'lı toplam 10 hastada (%6.02) EBV tespit edildi. Çalışmaya dâhil olan HCMV ile koenfekte hastaların yaş ortalaması 53.0±7.84, EBV ile koenfekte hastalarının yaş ortalaması ise 60.9±5.38 olarak bulundu. Ayrıca HCMV tespit edilen 5 hastanın 2'si kadın 3'ü erkek, EBV tespit edilen 10 hastanın ise 3'ü kadın 7'si erkektir (Tablo 3).

Tablo 3. HCMV/EBV koenfekte KHB hastalarının demografik özellikleri

	HCMV Koenfekte Hastalar (n: 5)	EBV Koenfekte Hastalar (n:10)
Yaş		
Ortalama	53.0±7.84	60.9±5.38
Aralık	44-60	55-68
Cinsiyet		
Kadın	2	3
Erkek	3	7
HCMV:İnsan Sitomegalovirüs; EBV: Epstein-Barr Virüs		

HCMV/EBV pozitif hastaların histolojik aktivite skorları

HCMV ile koenfeksiyon tespit ettiğimiz toplam 5 hastanın ortalama NI ve F

skorları sırasıyla, 10/18 ve 4.4/6'dır. HCMV ile koenfeksiyon tespit ettiğimiz KHB hastalarında F skorları orta (3/6), şiddetli (4/6) ve yüksek (siroz) düzeydeyken orta düzey NI (10/18) skorları vardı (Tablo 4).

EBV ile koenfeksiyon tespit ettiğimiz toplam 10 hastanın ortalama NI ve F skorları

sırasıyla, 8.16/18 ve 3.6/6'dır. EBV ile koenfeksiyon tespit ettiğimiz KHB hastalarında F skorları hafif/orta (2-3/6) ve yüksek (siroz-HSK) düzeydeyken hafif/orta (4,5,7,8,12/18) ve belirgin (13/18) düzey NI skorları vardır (Tablo 5).

Tablo 4. HCMV koenfekte KHB hastalarının klinik özellikleri

Vaka No	NI Skor	F Skor	ALT (IU/l)	HBV DNA (IU/ml)	Siroz	HSK
C 1	-	-	27	441	+	-
C 2	-	-	30	<20	+	-
C 3	10	3	49.1	<20	-	-
C 4	-	-	17.9	<20	+	-
C 5	10	4	20.6	<20	-	-

NI:Nekroinflamatuvar, HSK: Hepatosellüler karsinoma, ALT: Alanin aminotransferaz, HBV: Hepatit B Virus, F: Fibroz

Tablo 5. EBV ile enfekte KHB hastalarının klinik özellikleri

Vaka No	NI Skor	F Skor	ALT (IU/l)	HBV DNA (IU/ml)	Siroz	HSK
E 1	-	-	25	<20	+	-
E 2	12	3	23	26	-	-
E 3	5	3	32.5	<20	-	-
E 4	-	-	37.5	<20	-	+
E 5	8	3	22.5	<20	-	-
E 6	7	2	35.7	42	-	-
E 7	-	-	8.1	<20	+	-
E 8	13	3	8.9	<20	-	-
E 9	-	-	16.2	<20	+	-
E 10	4	2	33	23	-	-

NI:Nekroinflamatuvar, HSK: Hepatosellüler karsinoma, ALT: Alanin aminotransferaz, HBV: Hepatit B Virus, F: Fibroz

Çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama NI ve F skorları (NI: 6.76±3.38 ve F: 2.33±1.18) (Tablo 2) değerlendirildiğinde

HCMV/EBV koenfeksiyonu tespit ettiğimiz hastaların HAI skorları bu iki virüsten her hangi biriyle koenfeksiyon tespit

etmediklerimizden yüksek bulunmuştur. Özellikle HCMV ile koenfeksiyon tespit ettiğimiz hastaların koenfeksiyonu olmayan KHB hastalarıyla arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p<0.05$).

HCMV/EBV pozitif hastaların serum ALT seviyeleri

Çalışmaya dahil edilen HCMV koenfeksiyonu olan KHB hastalarının serum ALT seviyelerinin ortalaması (28.92 ± 12.27), HCMV koenfeksiyonu olmayanların ALT

seviyesi ortalamasından (23.41 ± 15.23) daha yüksek olduğu saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6).

EBV koenfeksiyonlu KHB hastalarının serum ALT seviyeleri ortalaması (24.24 ± 10.63) ile EBV koenfeksiyonu olmayan hastaların serum ALT seviyeleri ortalaması (24.60 ± 11.40) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 6).

Tablo 6. HCMV/EBV koenfeksiyonu olan KHB hastalarının ortalama ALT seviyeleri

	HCMV		EBV	
	HCMV Pozitif (n: 5)	HCMV Negatif (n:161)	EBV Pozitif (n: 10)	EBV Negatif (n: 156)
ALT (UI/l)				
Ort.	28.92±12.27	23.41±15.23	24.24±10.633	24.60±11.41
Aralık	(17.9-49.1)	(8.6- 124)	(8.1- 37.5)	(8.6- 124)

HCMV:İnsan Sitomegalovirüs; EBV: Epstein-Barr Virüs

HCMV/EBV koenfeksiyonu olan hastaların HBV DNA seviyeleri

Çalışmaya dahil edilen tüm KHB hastalarının HBV DNA aralığı $<20-119075300$ IU/ml'dir (Tablo 2). Bu aralığın geniş olma nedeni çalışmaya dahil edilen 71 hasta daha önce herhangi bir antiviralle tedavi almamışken 95 hastanın çeşitli antivirallerle tedavi almasından kaynaklanmaktadır (Tablo 1). HCMV pozitif 5 hastanın 4 tanesi tedavi almışken (HBV DNA <20 IU/ml) 1 tanesi tedavi almamıştır (HBV DNA 441 IU/ml). EBV pozitif 10 hastanın hepsi antiviral tedavi almıştır ve 7 tanesinin HBV DNA'sı <20 IU/ml'den düşükken 3 tanesi sırasıyla 23, 26 ve 42'dir (Tablo 4-5).

Tartışma

HCMV ve EBV hafif semptomlu ya da semptomsuz ilk enfeksiyondan sonra latent olarak kalıp immünsüpresif kişilerde aktive olarak fırsatçı enfeksiyonlar yaparlar. İmmünsüpresif ilaçlar, yüksek doz kortikosteroidler, T-hücre tükenmesi, virüs

koenfeksiyonu HCMV ve EBV enfeksiyonları için en yaygın risk faktörleri olarak tanımlanır^{12,13}.

İnsan viral enfeksiyonlarının patogenezi değiştiren virüs-virüs etkileşimleri daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. HCMV ve KHB ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır¹⁴⁻¹⁶. Hu ve arkadaşları¹⁵ yaptıkları çalışmada HBV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer yetmezliği olan 878 hastada HCMV ve EBV koenfeksiyonunu araştırmış ve %5 HCMV, %23 EBV koenfeksiyonu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu araştırmacının çalışmasıyla uyumlu olarak EBV koenfeksiyonu (%6.02) HCMV koenfeksiyonuna (%3.01) göre daha yüksektir. Bu araştırmacıların yaptığı çalışmada EBV yüzdesinin çalışmamızdan daha yüksek çıkmasının nedeni çalışmalarına dahil ettikleri hasta sayısı (n=878) ile ilişkili olması muhtemeldir..

HAI skorları HBV gibi kronikleşebilen hastalıklarda karaciğer hasarının en güçlü göstergeleridir. Özellikle F skorlarının bilinmesi hastalığın siroz ve HSK gibi aşamalarında tanı koydurucudur⁸. HCMV/EBV koenfeksiyonu olan hastaların HAI skorlarını genel olarak incelediğimizde her iki grupta da F skorları şiddetli, NI skorları yüksek ve orta düzey bulunmuştur. F skorları açısından değerlendirildiğinde HCMV/EBV koenfeksiyonu olan hastalar ile koenfeksiyonu olmayan hastalar arasında anlamlı istatistiksel fark vardır ($p<0.05$).

Daha önce yapılmış çalışmalarda HCMV koenfeksiyonunun sirozu olan hastalarda karaciğerle ilişkili ölüm riskini arttırdığı ayrıca HSK sıklığı üzerinde hiçbir etkisi olmamasına rağmen daha agresif karaciğer tümörleri ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir¹⁷⁻¹⁹. Başka bir çalışma HCMV ile koenfekte KHB hastalarının HAI skorlarının HCMV koenfeksiyonu olmayan KHB hastalarına oranla yüksek olduğunu bildirmiştir¹⁴. Bizim bulgularımızda bu araştırmalarla uyumludur. Ancak Hu ve ark¹⁵ HBV ile koenfekte HCMV'nin, HBV poliferasyonunu inhibe ettiğini ve karaciğer hasarını azaltabileceğini ileri sürmüştür.

EBV ile KHB koenfeksiyonu üzerine yapılmış çalışmalar HCMV koenfeksiyonu üzerine yapılmış çalışmalara kıyasla azdır. An ve ark²⁰ HBV (%9.10) enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında, HBV ile ilişkili karaciğer sirozu ve (%40) ve HSK'lı (%25) hastalarda EBV koenfeksiyonunun daha fazla olduğunu bulmuştur. Bulgularımız bu araştırmacılar ile uyumludur. Önceki çalışmalar EBV enfeksiyonunun akut karaciğer yetmezliğine neden olduğunu bildirmiştir^{21,22}. Aynı zaman da Hu ve ark¹⁵ EBV ile koenfeksiyonu olan KHB hastalarının koenfeksiyonu olmayan hastalara oranla düşük albümin seviyesi ile daha yüksek Child-Pugh skora sahip olduğunu bunun da karaciğer hasarını arttırarak HBV ile ilişkili kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda kötü prognozu indüklediğini bildirmişlerdir. HCMV/EBV koenfeksiyonunun sirozla ilişkisi birçok çalışmayla gösterilse de hem HCMV hem de EBV ile siroz arasındaki ilişkinin altta yatan mekanizmasının daha çok çalışmayla aydınlatılması gerekmektedir.

HCMV/EBV ile koenfeksiyonu olan hastaların bu iki enfeksiyondan herhangi biri ile enfekte olmayan hastalardan daha düşük HBV DNA'ya sahip olduklarını bulduk. Her iki koenfeksiyonda da hastaların çoğunun sahip olduğu HBV DNA seviyesi <20 IU/ml'dir (Tablo 4-5). Daha önce yapılan çalışmada HCMV tarafından üretilen sitokinlerin HBV replikasyonunu ve gen ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir²³. Yapılan bir çalışmada HCMV'nin neden olduğu inflamasyonun KHB enfeksiyonu sırasında viral temizlenmeye katkıda bulunabileceği gösterilmiştir¹⁴. Çalışmamızda HCMV pozitif 5 hastanın 4 tanesinin antiviral tedavi alması nedeniyle HBV DNA seviyeleri düşüktür. Bu nedenle bizim bulgularımızla HCMV'nin neden olduğu inflamasyonun KHB enfeksiyonu sırasında viral temizlenmeye katkıda bulunabileceği yorumunu yapmak doğru olmayacaktır. Bunun yanı sıra başka bir çalışmada ise HBV DNA <1000 IU/ml olması HCMV replikasyonunu kolaylaştırdığı ortaya konmuştur¹⁵. Bu bilgidan yola çıkarak bizim çalışmamızda HCMV pozitif 4 hastanın antiviral tedavi alması nedeniyle HBV DNA seviyeleri düşük olması bu hastalardaki HCMV pozitifliğini açıklayabilir.

HCMV-HBV koenfeksiyonu aksine EBV-HBV koenfeksiyonunda HBV DNA replikasyonu ile EBV arasındaki ilişki açık değildir ve altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Bizim bulgularımızın aksine yapılan bir olgu sunumunda EBV-HBV koenfeksiyonu bulunan hastada aktif HBV replikasyonu ve EBV replikasyonunun inhibisyonunu tespit etmişlerdir²⁴. EBV-HBV koenfeksiyonunun altında yatan mekanizma daha fazla araştırması gerekmektedir.

Çalışmamızda 10 EBV ve 5 HCMV pozitif KHB hastasının sırasıyla 7 ve 3 tanesi erkektir. Hu ve ark¹⁵ özellikle 60 yaş üzerinin EBV enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan çalışmada 60 yaş üstü hastalarda EBV-1 enfeksiyon oranının <40 yaş gurubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmiştir²⁵. Başka bir çalışma da HCMV seropozitiflik oranının yaşla birlikte arttığını bildirmiştir²⁶. Bizim bulgularımız da bu çalışmaları desteklemektedir. Bu durum bağışık sisteminin ve konakçı ortamının yaşla birlikte değiştiği ve dolayısıyla latent

eksiyonların tekrar aktive olduğu şeklinde açıklanabilir.

Aminotransferazlar (ALT, AST) hepatositlerde sentezlenen karaciğer enzimleridir. Bu enzimlerin belli oranlarda artması hepatosellüler hasarı belirlemede önemlidir. Özellikle ALT artışının baskın olduğu karaciğer kaynaklı nedenler Kronik Hepatit C (KHC) ve KHB'dir. ALT sitozolik bir enzimdir ve göreceli olarak karaciğer spesifiktir²⁷. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) raporuna göre sağlıklı yetişkinlerde ALT için normalin üst sınırlarının erkekler için 29-33 U/L ve kadınlar için 19-25 U/L olduğu bildirilmektedir²⁸.

Bayram ve ark¹⁴ yaptığı çalışmada HCMV ile koenfeksiyonu olan HBV hastalarının ortalama ALT seviyesinin (115.4 IU/I) koenfeksiyonu olmayan hastalardan (120.6 IU/I) daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Hu ve ark¹⁵ yaptığı çalışmada HCMV ile koenfeksiyonu olan HBV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer yetmezliği hastalarının ortalama ALT seviyesinin (34 IU/I) koenfeksiyonu olmayanlardan (166 IU/I) daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar yalnızca ALT seviyesinin HCMV enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Aynı makalede HCMV enfeksiyonunun HBV proliferasyonunu inhibe edebileceğini, inflamatuvar aktiviteyi azaltabileceğini, karaciğer hasarını azaltabileceğini ve ALT seviyelerini azaltabileceğini öne sürülmüştür. Yaptığımız çalışmada bu araştırmalardan farklı olarak, HCMV ile koenfeksiyonu olan hastaların ortalama ALT seviyesinin (28.92±12.27IU/I) koenfeksiyonu olmayan hastalardan (23.41±15.23 IU/I) daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Aynı zamanda Hu ve ark¹⁵ yaptıkları çalışmada EBV-HBV koenfeksiyonu olan hastalarda ortalama ALT seviyesinin (162 IU/I) EBV koenfeksiyonu olmayanlardan (153 IU/I) daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Rao ve ark²⁴ yaptığı olgu sunumunda EBV-HBV koenfeksiyon vakasında yüksek ALT oranı gördüklerini ve bunun da şiddetli karaciğer hastalığı ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Bununla

birlikte, klinik deneyimlerinde HBV-EBV koenfeksiyonlu hastalarda daha yüksek ALT oranı gördüklerini de belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmada bu araştırmacılarınkinden farklı olarak, EBV ile koenfeksiyonu olan hastaların ortalama ALT seviyesi (24.24±10.63 IU/I) ile EBV koenfeksiyonu olmayanlar (24.60±11.40 IU/I) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu farkların, diğer araştırmacıların^{14,15,24} çalışmalarına dahil ettikleri hastaların ortalama ALT değerlerinin bizim çalışmamıza katılan hastaların değerlerinden çok daha yüksek olmasıyla alakalı olduğunu düşünmekteyiz. Genel itibariyle bizim çalışmamıza dâhil olan hastaların çoğunun antiviral tedavi almalarından kaynaklı olarak zaten ortalama ALT seviyeleri düşüktür (25.43±15.15 IU/I). Çalışmamızda HCMV koenfeksiyonu olan hastalarda ortalama ALT düzeyi (28.92±12.27IU/I) olmayanlara oranla her ne kadar yüksek olsa da AASLD'nin belirlediği değerlerin altındadır. Bu yüzden bulgularımız diğer araştırmacıların sonuçlarını dolaylı olarak desteklemektedir. Aynı zamanda her ne kadar bizim çalışmamıza katılan hastaların genel olarak ALT seviyeleri düşük olsa da HCMV koenfeksiyonu olan hastaların ALT seviyelerinin olmayan hastalara göre yüksek bulunması HBV ile enfekte hastalarda kronikleştirmeyi arttırabileceğini düşündürmektedir. Çalışmaya dâhil edilen 20 siroz hastasının 6 tanesinde (3 HCMV, 3 EBV) ve 4 HSK hastasının 1 tanesinde (EBV) koenfeksiyon tespit edilmiş olması bu hipotezi desteklemektedir. Bu konunun aydınlatılması için daha fazla hastanın katıldığı mekanizmayı aydınlatmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, daha önceki çalışmalar immünsüprese bireylerde HCMV/ EBV aktivasyonu üzerine durmaktadır. HBV ile enfekte immünkompetan bireylerde HCMV/EBV koenfeksiyonunun etkileri hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışma immünsüprese KHB hastalarının yanında immünkompetan KHB hastalarında da HCMV/EBV koenfeksiyonunun önemli olabileceğini göstermiştir. HCMV koenfeksiyonu olan hastalarda

koenfeksiyonu olmayanlara kıyasla ortalama ALT seviyelerinin yüksek olması HBV ile enfekte hastalarda kronikleştirmeyi arttırabileceğini düşündürmektedir. KHB hastalarında HCMV/EBV koenfeksiyonun düşük HBV DNA seviyelerine rağmen histolojik aktivite skorlarının yüksek bulunması karaciğer hasarını arttırdığını ve prognozu kötü etkilediğini göstermekte ve bu hipotezi desteklemektedir. Daha önceki çalışmalarda HCMV koenfekte KHB hastalarında yüksek HAI skorlarının olduğunu gösterilmiştir. Ancak bildiğimiz kadarıyla HAI skorları bilinen HBV hastaları ile EBV koenfeksiyonun birlikte değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Bu çalışma HCMV'nin yanı sıra EBV ile koenfekte KHB hastalarında da yüksek HAI skorlarının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu yüzden özellikle ileri yaş KHB hastalarının HCMV/EBV enfeksiyonu için yüksek risk grupları olarak kabul edilmesi ve bu enfeksiyonlar yönünden takip edilerek tedavi edilmesi hastalığın kötü prognozunu değiştirmede kritik öneme sahip olacağı görüşündeyiz. Bununla birlikte, HBV hastalarında HCMV ve EBV koenfeksiyonunun etkileri ve altta yatan mekanizmalarının netleştirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazar katkısı: vFikir: Zehra Öksüz, Mehmet S. Serin Tasarım: Zehra Öksüz, Mehmet S. Serin, Materyal/Veri toplama: Orhan Sezgin, Enver Üçbilek, Serkan Yaraş Deneyle: Zehra Öksüz Analiz veya Yorumlama: Mehmet S. Serin Literatür inceleme: Zehra Öksüz, Mehmet S. Serin, Orhan Sezgin, Enver Üçbilek, Serkan Yaraş Yazan: Zehra Öksüz.

Çıkar çatışması/Mali destek: Yazarların bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Longerich T. Hepatocellular carcinoma. *Pathologie*. 2020;41(5):478-487. doi: 10.1007/s00292-020-00801

2. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, Zumla A, Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1045-1062. doi: 10.1016/j.idc.2019.08.004.
3. Noor A, Panwala A, Forouhar F, Wu GY. Hepatitis caused by herpes viruses: A review. *J Dig Dis*. 2018;19(8):446-455. doi: 10.1111/1751-2980.12640.
4. Polakos NK, Cornejo JC, Murray DA, et al. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. *Am J Pathol*. 2006;168(4):1169-78. doi: 10.2353/ajpath.2006.050875.
5. Raghav R, Samour J. Inclusion Body Herpesvirus Hepatitis in Captive Falcons in the Middle East: A Review of Clinical and Pathologic Findings. *J Avian Med Surg*. 2019;1;33(1):1-6. doi: 10.1647/2018-341.
6. Oksuz Z, Serin MS, Serin A, Sezgin O, Gonca S. Determination of reverse transcriptase inhibitor nucleoside analogue resistance profile in pretreatment phase of patients with viral hepatitis B. *Mikrobiyol Bul*. 2019;53(2):156-169. doi: 10.5578/mb.67796.
7. Sezgin O, Altıntaş E, Üçbilek E, Tombak A. Percutaneous Liver Biopsies: Safety and Efficacy. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. 2010;30(4):1287-91. doi: 10.5336/medsci.2009-13508
8. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *J Hepatol*. 2003;38(4):382-6. doi: 10.1002/hep.1840010511.
9. Tan L, Sato N, Shiraki A, et al. Everolimus delayed and suppressed cytomegalovirus DNA synthesis, spread of the infection, and alleviated cytomegalovirus infection. *Antiviral Res*. 2019;162:30-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.12.004.

10. Hwang KA, Ahn JH, Nam JH. Development and validation of multiplex real-time PCR assays for rapid detection of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and polyomavirus BK in whole blood from transplant candidates. *J Microbiol.* 2018;56(8):593-99. doi: 10.1007/s12275-018-8273-2.
11. Ryan JL, Fan H, Glaser SL, Schichman SA, Raab-Traub N, Gulley ML. Epstein-Barr virus quantitation by real-time PCR targeting multiple gene segments: a novel approach to screen for the virus in paraffin-embedded tissue and plasma. *J Mol Diagn.* 2004;6(4):378-85. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60535-1.
12. Barcelos F, Martins C, Monteiro R, et al. Association between EBV serological patterns and lymphocytic profile of SjS patients support a virally triggered autoimmune epithelitis. *Sci Rep.* 2021;18;11(1):4082. doi: 10.1038/s41598-021-83550-0.
13. Cassaniti I, Cavagna L, Calarota SA, et al. Evaluation of EBV- and HCMV-Specific T Cell Responses in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients Using a Normalized Enzyme-Linked Immunospot (ELISPOT) Assay. *J Immunol Res.* doi: 10.1155/2019/4236503.
14. Schuch A, Zecher BF, Müller PA, et al. NK-cell responses are biased towards CD16-mediated effector functions in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2019;70(3):351-360. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.006.
15. Hu J, Zhao H, Lou D, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections, risk factors, and their influence on the liver function of patients with acute-on-chronic liver failure. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):577. doi: 10.1186/s12879-018-3488-8.
16. Lian YL, Wu WF, Shi YM, Liu QC, Tang XP. Preliminary study on relationship between different viral pathogenesis and disease prognosis in patients with severe viral hepatitis. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing DuXueZaZhi.* 1999;13(4):355-7.
17. Faivre M, Cottet V, Bour JB, et al. Study Group. Impact of Cytomegalovirus Infection on the Outcome of Patients With Cirrhosis: A Preliminary Study. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(3):236-241. doi: 10.1097/MCG.0000000000001039.
18. Varani S, Lazzarotto T, Margotti M, et al. Laboratory signs of acute or recent cytomegalovirus infection are common in cirrhosis of the liver. *J Med Virol.* 2000;62(1):25-8. doi: 10.1002/1096-9071(200009)62:1
19. Giacchino R, Navone C, Ciravegna B, Viscoli C, Ferrea G, Facco F. Liver cirrhosis in childhood. Considerations on 22 cases with different etiology. *Pediatr Med Chir.* 1990;12(2):147-52.
20. An H, Zhou XJ, Miu CM. Clinical study on the relationship between EBV infection and liver diseases infected by HBV. *Zhong Xi Yijie He Gan Bing Za Zhi.* 2005;15:144-5.
21. Gallegos-Orozco JF, Rakela-Brödner J. Hepatitis Viruses: Not Always What It Seems to Be. *Rev Med Chil.* 2010;138(10):1302-11.
22. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US acute liver failure study group. *Dig Dis Sci.* 2014;59(7):1630-7. doi: 10.1007/s10620-014-3029-2.
23. Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. Inhibition of hepatitis B virus replication during adenovirus and cytomegalovirus infections in transgenic mice. *J Virol.* 1998;72(4):2630-7. doi: 10.1128/JVI.72.4.2630-2637.
24. Rao SC, Ashraf I, Mir F, Samiullah S, Ibdah JA, Tahan V. Dual Infection with Hepatitis B and Epstein Barr Virus Presenting with Severe Jaundice, Coagulopathy, and Hepatitis B Virus Chronicity Outcome. *Am J Case Rep.* 2017;18:170-172. doi: 10.12659/ajcr.901688.








25. Fan J, Jing M, Yang M, et al. Herpesvirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients sero positive for human cytomegalovirus before transplantation. *Int J Infect Dis.* 2016;46:89-93. doi: 10.1182/blood-2005-11-012864.
26. Ataman S, Çolak D, Günseren F ve ark. Investigation of Cytomegalovirus Seroepidemiology in Antalya With a Population-Based Cross-Sectional Study and Review of Related Data in Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(4):545-55.
27. Renner EL, Dällenbach A. Increased Liver Enzymes: What Should Be Done?. *Ther Umsch.* 1992;49(5):281-6.
28. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018;12(1):33-4. doi: 10.1002/hep.29800.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):274- 281

doi: 10.26559/mersinsbd.837594

Alt ekstremite iskemisi olan hastalarda iskemi modifiye albümin düzeylerinin araştırılması

 Senay Balcı¹,  Gamze Gezgin Ulas¹,  Aysegul Gorur¹,  Havva Didem Celikcan²,  Ayse Gul Büyükbaş³,  Nehir Sucu³,  Lulufer Tamer¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Akut ekstremite iskemisi, emboli ya da tromboz akabinde ortaya çıkmakta ve tedavi edilmezse ekstremite kaybı ve hatta ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, tanının gecikmesi acil girişim şansını ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle, erken tanı büyük önem taşımaktadır. Miyokard enfarktüsü, serebral infarkt ve pulmoner infarkt gibi akut iskemik durumlarda düzeylerinin yükseldiği bildirilen iskemi modifiye albüminin, iskemik durumlarda tanı belirteci olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı da alt ekstremite iskemisinde iskemi modifiye albüm düzeyini belirlemek ve erken tanıya yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır. **Yöntem:** Bu çalışmaya alt ekstremite iskemisi olan 5'i kadın, 19'u erkekten oluşan 24 hasta (hasta grubu; 23-89 yaş) ve kontrol amaçlı gelen 19'u kadın, 15'i erkekten oluşan 34 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu; 20-75 yaş) olmak üzere 58 kişi dahil edildi. Dahil edilme kriterlerine uygun hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden elde edilen serum örneklerindeki iskemi modifiye albüm düzeyleri, ELİSA kiti (Organo Teknika, Avusturya) ile analiz edildi. Gruplar arası iskemi modifiye albüm düzeylerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. **Bulgular:** Akut ekstremite iskemisi olan hastalarda, kontrol grubundakiler ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış iskemi modifiye albüm düzeyi olduğu tespit edildi ($p<0.001$). ROC eğrisi analizinde sensitivite değeri 91.7 ve spesifite değeri 82.4 olarak tespit edildi. **Sonuç:** Alt ekstremite iskemisinde serum iskemi modifiye albüm düzeylerinde görülen önemli artışın, ekstremite iskemisinin tanısında yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: İskemi, ekstremite iskemisi, iskemi modifiye albumin, erken tanı

Başvuru Tarihi: 08.12.2020

Kabul Tarihi: 08.02.2021

Sorumlu Yazar: Senay Balcı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Tlf: 0532 300 8970, E-posta: sbfidanci@hotmail.com.

Not: Bu çalışma, bildiri özeti olarak FEBS Journal'da basılmıştır.

Investigation of ischemia modified albumin levels in patients with lower limb ischemia

Abstract

Aim: Acute limb ischemia occurs after the embolism or thrombosis and if it is not treated it may result in limb loss and even death. In addition, late diagnosis eliminates the chance of immediate intervention. Therefore, early diagnosis is crucial. It has been reported that ischemic modified albumin levels are known to be increased in acute ischemic conditions such as myocardial, cerebral and pulmonary infarctions. The aims of this study were to determine the levels of ischemic modified albumin in lower limb ischemia and to investigate its usability as an auxiliary parameter for early diagnosis. **Materials and Methods:** 24 patients (5 females, 19 males) with lower limb ischemia (patient group: 23-89 years old), 34 healthy individuals composed of 19 females and 15 males (control group; 20-75 years old) who were totally 58 cases were included in the study. The ischemic modified albumin levels in the serum samples obtained from individuals in the patient and control groups who met the inclusion criteria, were analyzed with the ELISA kit (Organo Teknika, Austria) in line with the manufacturer's instructions. Mann Whitney U test was used to compare ischemic modified albumin levels between groups. **Results:** It was found that patients with limb ischemia had a significantly increased ischemic modified albumin level compared to the control group ($p<0.001$). It was detected that the sensitivity value was 91.7 and the specificity value was 82.4 in the ROC curve analysis. **Conclusion:** We think that the significant increase in serum ischemic modified albumin levels in lower limb ischemia may be useful in the diagnosis of limb ischemia.

Keywords: Ischemia, limb ischemia, ischemia modified albumin, early diagnosis

Giriş

Miyokardiyal enfarktüs, mezenterik vasküler tıkanma ve pulmoner embolizm gibi birçok tıbbi ve cerrahi durumların patogeneğinde iskemi yaygın olarak görülmektedir.¹ Akut ekstremite iskemisi, genel olarak emboli veya trombüse sekonder olarak ortaya çıkmaktadır.² İskemi sırasında ortaya çıkan hipoksi, asidoz ve serbest radikal hasarı gibi nedenler, kobalt, bakır ve nikel gibi geçiş metallere, albuminin N terminaline bağlanmalarını azaltmaktadır. Bu kimyasal değişim ile ortaya çıkan iskemi modifiye albumin (İMA), toplam albümin konsantrasyonunun yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır.^{3,4} İnsan albümininin, N terminalindeki ilk dört aminoasidi, aspartik asit, alanin, histidin ve lizin spesifik metal bağlama bölgesini oluşturmaktadır ve albüminin diğer bölgelerine kıyasla degradasyona en duyarlı olan bölgedir. Yapılan çalışmalarda, iskemi sırasında, N ucundaki Asp-Ala-His-Lys diziliminde meydana gelen bir modifikasyonun kobalt bağlama kapasitesindeki azalmadan

sorumlu olduğu gösterilmiştir.^{5,6} Hipoksik veya iskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma, serbest metallere indirgenmesi ve süperoksit distamaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur ve bu durum kanda İMA düzeyinin artışıyla sonuçlanır.⁷

Ekstremitte iskemisinin dahil olduğu iskemik durumlarda erken tanı ve zamanında müdahale önemlidir. Ancak klinik tanıya yardımcı olabilecek, iskemi göstergesi laboratuvar testi bulunmamaktadır. Kreatin kinaz, miyogloblin ve troponinlerin salınımı hücre hasarı ve zar bozulmasından sonra meydana geldiğinden, iskemiden ziyade nekroz belirteçleri olarak kabul edilirler.^{8,9} Özellikle, kardiyak nekroz sırasında salınan kardiyak enzimlerin (kreatin kinaz ve troponinler) aksine, İMA, miyokardiyal iskemisinin bir belirteci olarak kabul edilmektedir.¹⁰

Önceki çalışmalar, sadece kardiyak iskemilerin dışında, serebral enfarkt,

pulmoner enfarkt ve mezenterik enfarkt gibi çeşitli akut iskemik durumlarda İMA seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir, bu da İMA'nın tanısal bir belirteç olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir.^{9,11-14} Bu çalışmada, İMA'nın alt ekstremite iskemisi tanısı almış hastalarda düzeylerinin belirlenmesi ve hastalığın erken tanısında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliğinin tespiti amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu

Bu çalışmaya Kalp-Damar Cerrahisi tarafından alt ekstremite iskemisi tanısı konulmuş ve 24 hasta (Hasta grubu) ve dahil edilme kriterlerine göre kontrol amaçlı gelen ve fizik muayanesi normal olan 34 gönüllü (Kontrol grubu) dahil edildi. Şiddetli ayak ağrısı ile başvurmuş, ekstremite soğuk soluk olup nabız alınamayan ve paralizisi ve parestezi başlamış olan hastalar, hasta grubuna dahil edilmiştir. Hastaların hepsi acil olarak ameliyata alındığı ve zamana karşı yarışıldığından, acil hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmiş olup, emboli kaynağı EKG ve ekokardiyografi ile değerlendirildi. Hastaların alt ekstremite iskemisi kardiyak kökenli olup, EKG'lerinde atriyal fibrilasyon (AF) tespit edildi. 35 yaş altındaki hastalarda Mitral stenoza bağlı AF var iken, 35 yaş üstündeki hastalarda iskemik kardiyomiyopatiye bağlı AF mevcuttu. Kardiyomiyopati hastalarda Ejeksiyon/Fraksiyonu oranı %35 ve altında bulundu. Koroner arterlerinde anjiyografi ile %50 ve üzerinde lezyonlar tespit edildi. Hastalarda akut alt ekstremite iskemisi gelişmesine karşın, his ve motor defisiti gelişmeden ameliyata alındılar ve lokal anesteziyle embolektomi yapılarak alt ekstremitenin revaskülarizasyonu sağlandı ve ekstremite kaybı olmadı. Bu hastaların hepsinde akut emboliye bağlı alt ekstremite iskemisi olup, müdahale edilmediği takdirde, bacakları amputasyona gidecek olan hastalardı.

Diyabet, hipertansiyon, kanser gibi herhangi bir sistemik hastalığı olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Paralel (bağımsız)

kontrollü olarak tasarlanan çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı güç analizi (%5 Tip I Hata, %80 güç) yapılarak belirlendi.

İMA'nın laboratuvar analizi

Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin kanları içeriksiz biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri, alındıktan 15 dakika sonra, 4000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Elde edilen serumlar, aynı gün birlikte çalışılmak üzere -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Planlanan örnek büyüklüğüne ulaşıldığında, örnekler oda sıcaklığına gelinceye kadar beklendikten sonra, kit içeriğinde bulunan reaktifler üretici firmanın önerdiği şekilde hazırlandı. Kit çalışma protokolüne bağlı kalınarak, İMA düzeyleri ELİSA yöntemi ile DSXTM Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazı kullanılarak analiz edildi. Elde edilen standart eğri grafiği kullanılarak İMA konsantrasyonları hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Konsantrasyon değişkeninin normal dağılım kontrolü Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Konsantrasyon değerleri normal dağılıma uyumlu olmadığından, hasta kontrol arasında konsantrasyon değerleri bakımından farklılık araştırmasında non-parametrik Mann Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.005 olarak belirlendi. Tanısal gücünü belirlemek için ROC (receiver operator characteristics curve) eğrisi analizi yapıldı.

Çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 2016/142 sayılı karar ile onaylandı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 58 bireyden 24'ü hasta, 34'ü kontrol grubunu oluşturmaktadır. 23 ile 89 yaş aralığındaki hasta grubunun 19'u (%79.2) erkek, 5'i (%20.8) kadın iken, 20 ile 75 yaş aralığında olan kontrol grubunun 15'i erkek (%44.1), 19'u (%55.9) kadınlardan oluşmaktadır.

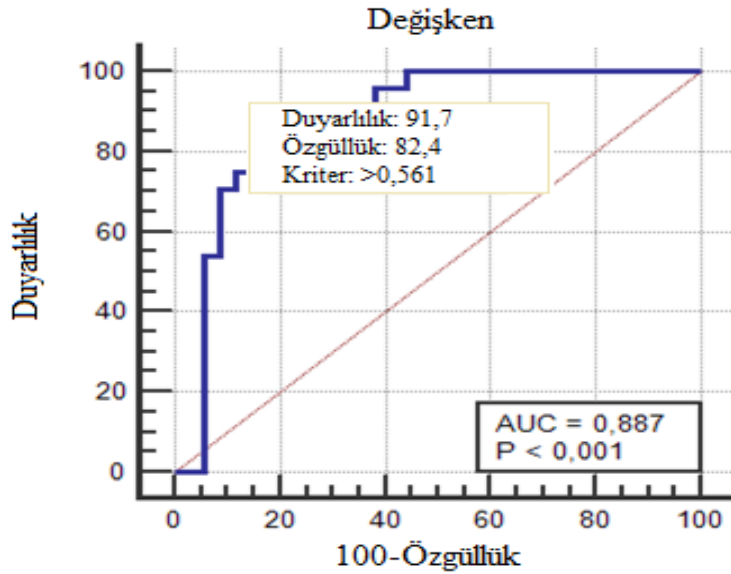
Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen sonuçlara göre çalışma grupları arasında İMA konsantrasyon değerleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık

elde edildi ($p<0.001$) (Tablo 1). Alt ekstremitte iskemisi olan hastalarda İMA düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı bulundu. İMA düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkiye bakılırken nonparametrik korelasyon katsayısı olan Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Konsantrasyon ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ($p<0.001$), orta seviyeli pozitif yönlü ($r=0.519$) bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Hasta ve kontrollerden elde edilen İMA konsantrasyon değerlerine ait eğri altında kalan alan 0,887 (0.777-0.955) ve istatistiksel anlamlı olarak bulundu ($p<0.001$). İMA için kesim değeri 0.561 olarak belirlendi. Bu kesim değerine ait sensitivite değeri 91.7 (0.73-0.99) ve spesifite değeri 82.4 (65.5-93.2) olarak tespit edildi (Şekil 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarındaki İMA düzeylerine ait bulgular

	Hasta	Kontrol	p
	Medyan	Medyan	
	[25P-75P]	[25P-75P]	
İMA	5.90	0.26	<0.001
(IU/mL)	[1.87-16.41]	[0.15-0.44]	



Şekil 1. ROC eğrisi

Tartışma

Akut iskemi durumlarında, albümin N-terminalinin metal bağlama kapasitesindeki modifikasyon sonucu oluşan İMA, proteinin metabolik bir varyantıdır. Bu modifikasyon sonucu geçiş metallerinin bağlanması azalmaktadır.^{1, 15} Özellikle akut miyokardiyal iskemi için bir belirteç olduğu

tespit edilen İMA'nın, kardiyojenik iskemik hastalıkların erken teşhisinde önemli rol oynadığı da bilinmektedir.^{16, 17} İMA, 2003 yılında, miyokardiyal infarktüs tanı testi olarak United States (US) Food and Drug Administration (FDA) onay almış tek iskemi belirteçidir.¹

İskemi modifiye albumin oksidatif hasardan kaynaklanmaktadır. İskemi sırasında, kan akışının azalması, dokuda

yeterli oksijen olmamasına neden olmaktadır. Olması gerekenden daha düşük bir pH değeri olması da süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit oluşumunu arttırmaktadır. Oluşan bu serbest radikaller, iskemik dokuda biriken albuminin değişmesine ve sonuç olarak İMA'nın iskemik durumlarda düzeyinin artmasına neden olmaktadır.¹⁹ Akut ekstremite iskemisi, kanlanmanın doku canlılığını tehdit edecek şekilde ani azalmasıdır ve genellikle emboli ya da trombozdan sonra gelişmektedir. Turedi ve ark.¹³, tarafından yapılan çalışmada, pulmoner emboli tanısında İMA'nın yeri tespit edilmeye çalışılmıştır. Pulmoner emboli (PE), genellikle başlangıçta derin ven trombozuna (DVT) eşlik eden bir durum olduğundan, D-dimer, her iki hastalıkta da yüksek olarak bulunmaktadır. Bu nedenle DVT hastalarında PE olup olmadığını belirlemek için D-dimer'e alternatif olabileceğini savunmuşlardır. Elde ettikleri verilere göre İMA'nın D-dimerden üstün olmadığını ancak maliyet ve belirlenen sonuçlar açısından değerlendirildiğinde, PE tanısı için yararlı olabileceğini göstermişlerdir. Hogg ve ark.²⁰, yaptıkları çalışmada, İMA'nın, venöz tromboembolizm (VTE) tanısındaki rolünü belirlemeyi amaçlamışlardır. PE'nin tanısında kullanılabileceğine dair ilişkili sonuçlar elde edilmiş, ancak DVT ve PE'nin tanısında tek başına kullanılamayacağı şeklinde rapor edilmiştir.

Artan sayıda çalışma, pulmoner iskemi, serebral iskemi ve iskelet iskemisi gibi çeşitli akut iskemik durumlarda İMA düzeylerinin yükseldiğini ve bu hastalıkların tanısında da bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.^{21,22} Ayrıca, İMA'nın böbrek ve karaciğer hastalıklarında, gastrik, prostat, yumuşak doku kanserlerinde ve septik hastalarda da düzeylerinin arttığı bulunmuştur.²³⁻²⁷

Bu çalışmada, özellikle iskemi tiplerinde olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili bulunan İMA'nın, klinik olarak tanı alan alt ekstremite iskemisi olan hastalardaki düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı. Alt ekstremite iskemisi hastaları ve kontrol hastaları arasında İMA konsantrasyon değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit

edildi. Ayrıca, sensitivite değeri 91.7 ve spesifite değeri 82.4 olarak bulundu. Gunduz ve ark.⁹, tarafından yapılan çalışmada, bu çalışmaya benzer şekilde alt ekstremite hastalarının serum İMA düzeylerinde önemli bir artış bulmuşlardır, %81.8 duyarlı ve klinik olarak ağır seyreden alt ekstremite iskemisine de özgül olduğunu rapor etmişlerdir. İMA düzeylerinin kronik kladikasyon, aortik kros klemp veya arteriyel rekonstrüksiyon sırasında klemp uygulaması yapılan hastalarda da artmış olduğuna dair veriler de bulunmaktadır.⁸

İskemi modifiye albüminin düzeyi, doku hasarı geliştikten sonra hemen artmakta, yaklaşık 6-12 saat içinde pik yapmakta ve 24 saat içinde de normal değerlerine geri dönmektedir.²⁸ Semptomatik alt ekstremite periferik vasküler hastalığı olan hastalarla yapılan çalışmada, hastalara egzersiz testi yapılmış ve sonrasında İMA düzeyleri ölçülmüştür. İMA düzeylerinin hem egzersizden hemen sonrası hem de bir saat sonrasında, başlangıç konsantrasyonundan düşük olduğu rapor edilmiştir.²⁹ Egzersiz sonrası yükselen laktat düzeylerinin, İMA düzeylerinin belirlendiği albümin kobalt bağlanma (ACB) testinde interferansa neden olduğu gösterilmiştir.³⁰

Albümin kobalt bağlanma testinde, İMA konsantrasyonu, albümine bağlanmayan kobaltı ölçerek belirlenmektedir. Yani kobalt miktarı doğrudan İMA düzeyini verirken, albümin düzeyi ile ters bir ilişkisi vardır.¹³ Dolayısıyla, serum albümin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, ölçülen İMA seviyelerini de etkileyebilmektedir. Yapılan uzun süreli ve ağır egzersizlerde, intravasküler hacimdeki azalmaya bağlı olarak albümin konsantrasyondaki artış ve kobalt bağlanmasına bağlı olarak İMA seviyelerinin düşmesine neden olacaktır. Sonuç olarak albümin konsantrasyonundaki değişiklikler, İMA düzeylerini de etkilemektedir. Operatif prosedürler sırasında, intravenöz sıvı infüzyonu serum albümin düzeylerini düşürerek, İMA düzeylerini arttıracaktır.¹² Albüminin, tanımlanmış metal iyonlarının bağlandığı dört bölge vardır; Site A; the multi-metal binding site, Site B, N terminal bölgesi, Cys34; serbest tiyol. İMA düzeylerini belirlerken ölçümü yapılan Co2 + iyonları,

albüminin sırasıyla B bölgesine, A bölgesine ve N terminal bölgesine bağlandığı, dolayısıyla N- terminal bölgedeki modifikasyonun, İMA düzeylerine direk etkisi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte albüminin serbest yağ asitlerinin taşıyıcı proteini olmasından dolayı, bu bağlanmanın da albüminde değişikliğe neden olduğu ve kobaltın yalnızca N terminal bölgesine bağlandığı da düşünülmektedir.¹⁵ Son yıllarda, bu çalışmada olduğu gibi, ACB testine alternatif olarak ELİSA ile de İMA konsantrasyonları belirlenebilmektedir.

İskemi modifiye albuminin, serumda dakikalar içinde tespit edilmesi, erken tanıda ve acil cerrahide kullanılabilirliği açısından oldukça önemlidir. İMA'nın, alt ekstremite iskemisinin tanısındaki yerini tespit etmek için yapılan bu çalışmada, elde edilen veriler doğrultusunda, duyarlılık ve özgüllük seviyeleri de göz önüne alındığında, bu parametrenin tanı koymada oldukça yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Yazar Katkısı: Fikir / Konsept: Şenay Balcı, Lulufer Tamer, Nehir Sucu, Tasarım: Şenay Balcı, Lulufer Tamer, Nehir Sucu, Veri Toplama / İşleme: Şenay Balcı, Gamze Gezgin Ulaş, Ayşegül Görür, Ayşe Gül Büyükbaş, Analiz / Yorum: Şenay Balcı, Didem Çelikcan, Literatür Taraması: Şenay Balcı, Gamze Gezgin Ulaş, Ayşegül Görür, Yazan: Şenay Balcı, Eleştirel İnceleme: Tüm yazarlar.

Çıkar çatışması/Mali destek: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı sürecinde mali ve maddi destek sağlayan kişi ve kurum bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Lippi G, Montagnan M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? International journal of cardiology. 2006; 108:410-411. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.03.040
2. Marcus F, Claude EV, Josephine M, et al. An Exceptional Cause of Acute Limb

- Ischemia: Nicolau Syndrome—Single-Center Experience with 4 Cases. Annals of vascular surgery. 2019; 58: 383.e7-383.e11. doi: 10.1016/j.avsg.2018.11.022
3. Bar-OrD, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. The Journal of emergency medicine. 2000; 19:311-315. doi: 10.1016/s0736-4679(00)00255-9
4. Uzel M, Oray NC, Bayram B, et al. Novel biochemical marker for differential diagnosis of seizure: ischemia-modified albumin. The American journal of emergency medicine. 2014; 32(9), 962-965. doi: 10.1016/j.ajem.2014.05.003
5. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin: An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. European Journal of Biochemistry. 2001; 268(1), 42-48. doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.01846.x
6. Cho D K, Choi J H, Kim S H, et al. Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. Coronary artery disease. 2007; 18(2), 83-87. doi: 10.1097/MCA.0b013e328010a49f
7. Mentese A, Mentese U, Turedi S, et al. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels. Emergency Medicine Journal. 2008; 25(12), 811-814. doi: 10.1136/emj.2007.056614
8. Troxler M, Thompson D, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic skeletal muscle increases serum ischaemia modified albumin. European journal of vascular and endovascular surgery. 2006; 31(2), 164-169. doi:10.1016/j.ejvs.2005.06.019
9. Gunduz A, Mentese A, Turedi S, et al. Serum ischaemia-modified albumin increases in critical lower limb ischaemia. Emergency Medicine Journal. 2008; 25(6), 351-353.
10. Sbarouni E, Georgiadou P, Theodorakis GN, et al. Ischemia-modified albumin in

- relation to exercise stress testing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(12), 2482-2484. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.007
11. Keating L, Bengler J R, Beetham R, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*. 2006; 23(10), 764-768. doi: [10.1136/emj.2006.036269](https://doi.org/10.1136/emj.2006.036269)
 12. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, et al. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 366(1-2), 264-268. doi: 10.1016/j.cca.2005.10.020
 13. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2007; 25(7), 770-773.
 14. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2007; 23(2-3), 216-220. doi: 10.1159/000097644
 15. Coverdale JP, Katundu KG, Sobczak AI, et al. Ischemia-modified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2018; 135, 147-157. doi: 10.1016/j.plefa.2018.07.014
 16. Yosunkaya Ş, Can U. İskemide Yeni Bir Marker: İskemi Modifiye Albumin. *Koşuyolu Kalp Dergisi*. 2017; 20(2), 148-152.
 17. Yang G, Zhou Y, He H, et al. Ischemia-modified albumin, a novel predictive marker of in-hospital mortality in acute aortic dissection patients. *Frontiers in physiology*. 2019; 10, 1253. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01253>.
 18. Maneewong K, Mekrungruangwong T, Luangaram S, et al. Combinatorial determination of ischemia modified albumin and protein carbonyl in the diagnosis of nonST-elevation myocardial infarction. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011; 26(4), 389-395. doi: 10.1007/s12291-011-0118-2
 19. Dursun A, Okumus N, Zenciroglu A. Ischemia-modified albumin (IMA): could it be useful to predict perinatal asphyxia?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012; 25(11), 2401-2405. doi: 10.3109/14767058.2012.697943
 20. Hogg K, Hinchliffe E, Halsam S, et al. Is ischaemia-modified albumin a test for venous thromboembolism?. *Emergency Medicine Journal*. 2012; 29(6), 455-459. doi:10.4236/ojrd.2014.41004.
 21. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *The American journal of emergency medicine*. 2008; 26(2), 202-205. doi: 10.1016/j.ajem.2007.04.030
 22. Mitsudo S, Brandt LJ. Pathology of intestinal ischemia. *The Surgical clinics of North America*. 1992; 72(1), 43-63. doi:10.1016/S0039-6109(16)45627-6
 23. Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clinical Chemistry*. 2002; 48(7), 1097-1100.
 24. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clinical chemistry*. 2005; 51(5), 810-824. doi: 10.1373/clinchem.2004.046292
 25. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H ve ark. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2012; 50(8), 1417-1421. doi: 10.1515/cclm-2011-0794
 26. Fidan E, Mentese A, Kavgaci H ve ark. Increased ischemia-modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Neoplasma*. 2012; 59(4), 393. doi: 10.4149/neo_2012_051

27. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Owczarzak A, et al. Ischemia-modified albumin as a biochemical marker in children with neuroblastoma and soft tissue sarcomas. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2011; 25(4), 255-258. doi: 10.1002/jcla.20469
28. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. *Biomarkers*. 2010; 15(8), 655-662. doi: 10.3109/1354750X.2010.513449
29. Roy D, Quiles J, Aldama G, et al. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *International journal of cardiology*. 2004; 97(2), 297-301. doi:10.1016/j.ijcard.2004.05.042
30. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, et al. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clinical Chemistry*. 2004; 50(6), 1063-1065. Doi: 10.1373/clinchem.2003.027789

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):282

doi: 10.26559/mersinsbd.840586

Femoroasetabular sıkışma sendromlu hastalarda pelvik bölgenin radyolojik anormallikleri ve klinik sonuçlar

 Tuba Erdem Sultanoğlu¹,  Sarfinaz Ataoğlu¹,  Hasan Baki Altınsoy²,
 Hasan Sultanoğlu³

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

²Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

³Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Çalışmamızda femoroasetabular sıkışma sendromlu hastalarda klinik sonuçların ve eşlik edebilen pelvik bölgedeki radyolojik değişikliklerin incelenmesi; kalça ağrılarının etyolojisinde femoroasetabular sıkışmanın ve konservatif tedavinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Ağustos 2016-Ağustos 2020 tarihleri arasında femoroasetabular sıkışma sendromu tanısı olan 104 hastanın dosya kayıtları ile sosyodemografik ve klinik özellikleri, abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografi taramaları, pelvik bölgenin magnetik rezonans görüntülemeleri retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Hastaların %41.3'ü kadın, %58.7'si erkek ve yaş ortalaması 52.78±13.18 idi. Hastaların %37.5'u ev hanımı; %29.8'i çalışmayan; %28.8'i çalışan ve %3.8'i öğrenciydi. Kalça ağrısı olan hastaların oranı %76 idi. %31.7'sinde sağ kalça; %22.1 sol kalça ve %22.1'inde her iki kalça bölgesinde ağrı şikayeti mevcuttu. Hastaların %17.3'üne aktivite modifikasyonu ve medikal tedavi; %32.7'sinde medikal tedavi ve ev egzersiz programı; %26.0'ünde fizyoterapi uygulanmış; %24.0'ünde herhangi bir tedavi uygulanmamıştı. Hastaların %54.8'ine tomografi; %45.2'sine magnetik rezonans görüntüleme ile tanı konmuştu. Radyografik bulgulara göre %80.8'inde cam tip; %5.8'inde pincer tip ve 13.5'inde mikst tip femoroasetabular sıkışma vardı. Asemptomatik hastaların %53.7'sinde; ağrı şikayeti olan hastaların %61.8'inde pelvik bölgede ek radyolojik değişiklikler vardı. Her iki grupta pelvik bölgede eşlik eden radyolojik değişiklikler en fazla subkortikal kist ve sklerozdu. **Sonuç:** Kalça osteoartriti gelişiminde önemli faktörlerden birisi olan femoroasetabular sıkışma sendromu kalça ağrısı nedenleri araştırılırken düşünülmelidir. Erken tanı ve etkin tedaviyle kalça eklemine korunması, hastanın yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmelidir. Bu amaçlarla fizyoterapi semptomatik femoroasetabular sıkışma sendromlu hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Femoroasetabular sıkışma, pelvik ağrı, tanısal görüntüleme, konservatif tedavi

Başvuru Tarihi: 14.12.2020

Kabul Tarihi: 01.04.2021

Sorumlu Yazar: Tuba Erdem Sultanoğlu, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tlf:0 380 542 13 90 , E-posta: drtubaerdem@gmail.com.

Radiologic abnormalities of pelvic area and clinical outcomes in patients with femoroacetabular impingement syndrome

Abstract

Aim: In our study, we aimed to examine the clinical outcomes and radiological changes in the pelvic region in patients with femoroacetabular impingement syndrome; to emphasize the importance of femoroacetabular impingement in the etiology of hip pain and conservative management. **Methods:** The sociodemographic and clinical characteristics, abdominal and pelvic computed tomography scans, pelvic magnetic resonance imaging of 104 patients diagnosed with femoroacetabular impingement syndrome between August 2016-August 2020 were retrospectively analyzed. **Results:** 41.3% of the patients were female, 58.7% were male and the mean age was 52.78 ± 13.18 . 37.5% of the patients are housewives; 29.8% are not working; 28.8% were working and 3.8% were students. The proportion of patients with hip pain was 76%. 31.7% had pain in the right hip; 22.1% had pain in the left hip and 22.1% in both hip regions. Activity modification and medical therapy for 17.3% of the patients; medical treatment and home exercise program in 32.7%; physiotherapy was applied in 26.0%; no treatment was applied in 24.0%. 54.8% of the patients were diagnosed by tomography and 45.2% of them were diagnosed by magnetic resonance imaging. According to radiological results, 80.8% of them had cam; 5.8% had pincer and 13.5% had mixed type of femoroacetabular impingement. In 53.7% of asymptomatic patients and in 61.8% of the patients with pain complaints had additional radiological changes in the pelvic region. Accompanying radiological changes in the pelvic region were mostly subcortical cysts and sclerosis. **Conclusion:** Femoroacetabular impingement syndrome, which is one of the important factors in the development of hip osteoarthritis, should be considered when investigating the causes of hip pain. Protection of the hip joint and increasing the patient's quality of life should be aimed with early diagnosis and effective treatment. For these purposes, physiotherapy can be considered as a treatment option in patients with symptomatic femoroacetabular impingement syndrome.

Keywords: Femoroacetabular impingement, pelvic pain, diagnostic imaging, conservative treatment

Giriş

Femoroasetabular sıkışma sendromu (FSS), kalça ağrısının, eklem disfonksiyonun, labrum yırtıklarının, kıkırdak hasarının ve kalça osteoartritinin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Proksimal femur ile asetabulum arasındaki anatomik ilişkinin bozulması ile gelişir.¹⁻³ FSS'nin prevalansı %10-15 arasında değişir ve özellikle 20-45 yaş arası genç aktif kişilerde görülür.⁴ FSS etiyojisi kesin olarak belirlenemese de atletik aktivite, tekrarlayıcı zorlanmalar, eliptik femur başı, gelişimsel kalça displazisi, femur başı epifiz kayması, femur başı avasküler nekrozu, Legg- Calve-Perthes hastalığı veya femur baş boyun bileşkesi ve asetabulum arasındaki ilişkinin bozulmasına neden olan posttravmatik deformiteler, total kalça artroplastisi gibi proksimal femurdan kaynaklanan anomaliler, asetabulum nedenli

bozukluklar, kalça eklemi ve çevresinde geçirilmiş operasyonlar risk faktörleridir. FSS anatomik olarak normal olan bireylerde de görülebilir. Kalça eklemine olan anormal stres anatomik yatkınlığı bulunan kişilerde FSS semptomlarına yol açabilmektedir.^{5,6} Hastalarda genellikle kalça rotasyonu; özellikle fleksiyon ve internal rotasyon sırasında kalça ön tarafında veya kasık bölgesinde, torakanterler üzerine uzanım gösteren ağrı mevcuttur.⁷ FSS cam impingement (femoral anomali) ve pincer impingement (asetabular anomali) olmak üzere ikiye ayrılır. Cam tipi 20-30 yaş erkeklerde ve pincer tipi orta yaşlı kadınlarda daha sıktır. Ancak sıklıkla cam ve pincer tipin bir arada oluşu mikst tip görülmektedir.⁸

FSS erken tanısı ve etkin tedavisi sadece semptomatik hastalarda ağrının

giderilmesi için değil, aynı zamanda eklemi korumak ve kalça osteoartritinin oluşumunu engellemek için de kritiktir. FSS tedavisinde konservatif veya cerrahi tedavinin yer aldığı çeşitli tedavi modaliteleri mevcuttur. Fizyoterapinin fonksiyonel düzelme veya semptomatik FSS olan hastalarda doğal dejeneratif süreçteki değişikliklere etkisi ile ilgili yeterli veri yoktur. FSS'de görülen kas dengesizliklerinin ve biyomekanik faktörlerin ağrıya katkıda bulunduğu varsayılarak fizyoterapi tedavinin bir parçası olmaktadır. Konservatif tedavide hasta eğitimi, aktivite ve spor modifikasyonu, fizyoterapi, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ile ağrı yönetimi, intraartiküler enjeksiyonlar yer alır.^{6,9,10}

Kalça osteoartriti gelişiminde önemli faktörlerden biri olan bu sendroma karşı farkındalığın artması ve kalça ağrılarının etiolojisi araştırılırken düşünülmesi erken tedavi imkanı ile hastaların yaşam kalitesi açısından önem taşır. Çalışmamızda son literatür bilgileri ışığında femoroasetabular sıkışma sendromlu hastalarda klinik sonuçların ve eşlik edebilen pelvik bölgedeki radyolojik değişikliklerin incelenmesi; kalça ağrılarının etyolojisinde femoroasetabular sıkışmanın ve konservatif tedavinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmamızda Ağustos 2016-Ağustos 2020 tarihleri arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine kalça ağrısıyla başvuran ve FSS tanısı alan hastalar ile radyolojik olarak insidental tespit edilmiş, asemptomatik hastalar dahil edildi. Çalışmamız kesitsel verilerin retrospektif olarak incelenmesi şeklinde tasarlandı. Çalışmanın Etik Kurul onayı oturum ve sayı 2020/206 olacak şekilde, 21.09.2020 tarihinde alındı. Tüm prosedürler kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 2004 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Hastalara ait bilgilere hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından ulaşıldı. 18 yaş altı, dosya kayıtları eksik, görüntüleme sonuçları yeterli kalitede olmayan, malignite veya fraktüre bağlı ağrısı ve pediatrik deformite öyküsü (gelişimsel kalça displazisi, femur başı epifiz

kayması, Legg- Calve-Perthes hastalığı) olan, kalça cerrahisi geçirmiş veya FSS tanısı ile cerrahi planlanan hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya 104 hasta dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, eşlik eden komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, kalça ağrısının olup olmadığı, semptomların olduğu eklem bölgesi (tek ya da bilateral kalça eklemi), semptom süresi, radyolojik görüntüleme (bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans) bulguları, femoroasetabular sıkışma sendromunun tipi (cam, pincer, mikst) ve uygulanan konservatif tedaviler (medikal tedavi, medikal tedavi ve ev egzersiz programı, fizik tedavi) kaydedildi. İnsidental tespit edilmiş asemptomatik hastalar; diğer kliniklerden alt batin ve pelvik bölge görüntülemesinde FSS bulguları saptanması üzerine öneri ve takip açısından kliniğimize yönlendirilen hastalar idi. Asemptomatik hastaların görüntüleme bulguları kaydedildi; hasta eğitimi, aktivite ve spor modifikasyonu açısından önerilerde bulunuldu. Literatürde çeşitli fizik tedavi ve rehabilitasyon protokelleri tanımlanmıştır. Bu tedavi algoritmalarında ağrı yönetimi, fonksiyonların artırılması ve eklem korunması amaçlanır. Kliniğimizde hastalara uyguladığımız fizyoterapi programı bireyin aktivite durumu, eklem hareket açıklığı kısıtlılığı ve kas zayıflığı gibi bireysel faktörler değerlendirilerek planlandı. Aktivite modifikasyonu için hasta eğitimi verildi. 3 hafta boyunca haftada 5 gün toplam 15 seans olacak şekilde eklem hareket açıklığı egzersizleri, abdominal kas güçlendirme egzersizleri, kalça abduktörleri ve periartiküler kas gruplarını güçlendirme egzersizleri, propriosepsiyon ve denge egzersizleri, egzersiz tedavisine ek olarak 20 dakika süre ile hotpack yüzeysel sıcaklık uygulaması ardından ultrason tedavisi şeklinde rehabilitasyon programı uygulandı.¹¹

Ağustos 2016 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında yapılmış tüm abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları hastanenin PACS sistemi aracılığıyla belirlendi. Üç boyutlu ve çok kesitli koronal, sagittal ve aksiyel görüntülerle asetabular retroversiyon, asetabular aşırı örtünme,

femoral versiyon ve femoral baş boyun bileşkesi değerlendirildi.¹¹

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de 3.0 T MR tarayıcılar kullanılarak gerçekleştirildi (Magnetom/Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Çekim esnasında hastalar sırt üstü pozisyonda, dizler tam ekstansiyonda, ayaklar nötral rotasyonda ve kalça sıfır derece rotasyonda olacak şekilde pozisyonlanarak her iki kalça eklemine değerlendirecek şekilde pelvik görüntüleme yapıldı (T2 Trim koronal fat sat, T1 koronal, aksiyal, T2 FL2D koronal, PD aksiyal Fat Sat).

FSS radyografik bulgulara göre cam impingement (femoral anomali), pincer impingement (asetabular anomali) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Pincer tipinde sıkışma nedeni asetabulumun femur başını bölgesel veya genel olarak fazla örtmesidir. Femur başında sferik bir anormallik yoktur; ancak femur boynu ile asetabular çatı arasındaki anormal bir temas ile femur başı ve asetabular çatı yakınlaşmıştır. Asetabular retroversiyon, protruzyo asetabuli gibi asetabular anomaliler veya proksimal femurdaki coxa magna gibi anatomik değişikliklerle olabilir. Cam tipinde femur boynunun baş ile birleşim yerinde yapısal bir çıkıntı mevcuttur ve anormal çıkıntıdan ötürü femur başının sferik özelliği kaybolur. Femur başı kalça eklemine içine doğru rotasyona geçtiğinde cam (mil dirseği, kam) etkisi oluşur. Bu çıkıntı ilişkili eklem yüzeyine kesikli ve sürekli stres uygulayarak makaslama kuvvetleri asetabular labrum, femur başı ve asetabulumun eklem kıkırdağında hasara yol açar.^{5-7,8}

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 versiyon paket programı kullanılarak yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, yüzde değer) hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 104 hastaya ait toplam 208 kalçanın BT ve MRG bulguları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların %41.3'ü kadın (n=43); %58.7'si erkek (n=61) ve yaş ortalaması 52.78±13.18 idi. Hastaların %37.5'u (n= 39) ev hanımı; %29.8'i (n=31) çalışmayan; %28.8'i (n=30) çalışan ve %3.8'i (n=4) öğrenci idi. Hastaların %58.7'sinde (n=61) komorbid hastalık mevcuttu ve komorbid hastalıklar nedeni ile ilaç kullanımı %51 (n=53) idi. Kalça ağrısı olan hastaların oranı %76 (n=79) idi; hastaların %24'ünde (n=25) ise ağrı şikayeti yoktu. Semptomların olduğu kalça bölgesi sorgulandığında hastaların %31.7'sinde (n=33) sağ kalça; %22.1 (n= 23) sol kalça ve %22.1'inde (n=23) her iki kalça bölgesinde ağrı şikayeti mevcuttu. FSS tanısı ile semptomatik olan hastalara uygulanan tedavilerin değerlendirildiği çalışmamızda hastaların %17.3'üne (n=18) aktivite modifikasyonu ve medikal tedavi; %32.7'sinde (n=34) medikal tedavi ve ev egzersiz programı; %26.0'ünde (n=27) fizyoterapi uygulanmış; %24.0'ünde (n=25) herhangi bir tedavi uygulanmamıştı (Tablo 1).

Hastaların %54.8'ine (n=57) BT ve %45.2'sine (n=47) MRG görüntüleme ile FSS tanısı konmuştu. FSS ile uyumlu görüntüleme bulguları hastaların %34.6'sında (n=36) sağ; %27.9'unda (n=29) sol; %37.5'inde (n=39) her iki kalça eklemine mevcuttu. Radyografik bulgulara göre %80.8'inde (n=84) cam tip; %5.8'inde (n=6) pincer tip ve 13.5'inde (n=14) mikst tip FSS vardı. FSS'ye eşlik eden pelvik bölgedeki radyolojik değişiklikleri incelediğimiz çalışmamızda asemptomatik hastaların %53.7 (n=22) de ek radyolojik bulgu varken, %46.3'ünde (n=19) ek bulgu yoktu. Pelvik bölgede eşlik eden radyolojik değişiklikleri olan asemptomatik hastalarda ise en fazla subkortikal kist (%61.3) ve skleroz (%19.3) saptandı. Ağrı şikayeti olan ve FSS tanısı konan hastaların %61.8'inde (n=64) pelvik bölgede radyolojik değişiklikler tespit edilirken, %38.5'unda (n=40) ek radyolojik bulgu yoktu. Pelvik bölgede eşlik eden radyolojik değişiklikler semptomatik hastalarda ise en fazla subkortikal kist (%52.1) ve ikinci sırada skleroz (%17.3) idi (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 1. FSS tanısı olan hastaların sosyodemografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	43	41.3
	Erkek	61	58.7
Meslek	Ev hanımı	39	37.5
	Çalışmıyor	31	29.8
	Çalışıyor	30	28.8
	Öğrenci	4	3.8
Kororbid hastalık	Var	61	58.7
	Yok	43	41.3
İlaç kullanımı	Var	53	51.0
	Yok	51	49.0
Ağrı	Var	79	76.0
	Yok	25	24.0
Ağrı bölgesi	Sağ kalça	33	31.7
	Sol kalça	23	22.1
	Bilateral	23	22.1
	Ağrı yok	25	24
Tedavi tipi	Medikal tedavi ve aktivite modifikasyonu	18	17.3
	Medikal tedavi ve egzersiz programı	34	32.7
	Fizyoterapi	27	26.0
	Tedavi Yok	25	24.0

Tablo 2. Semptomatik FSS'li hastaların radyolojik bulguları

		n	%
Radyoloji çekim yöntemi	BT	57	54.8
	MRG	47	45.2
Radyolojik bölge	Sağ kalça	36	34.6
	Sol kalça	29	27.9
	Bilateral	39	37.5
FSS tipi	Cam	84	80.8
	Pincer	6	5.8
	Mikst	14	13.5
Radyolojik ek bulgu	Var	64	61.5
	Yok	40	38.5
Radyolojik ek bulgular	Subkortikal kist	51	52.1
	Skleroz	17	17.3
	Erozyon	9	9.2
	Ankiloz	5	5.1
	Kemik iliği ödemi	12	12.2
	Kronik sakroileit	4	4.1

Tablo 3. Asemptomatik FSS'li hastaların radyolojik bulguları

		n	%
Radyolojik ek bulgu	Var	22	53.7
	Yok	19	46.3
Radyolojik ek bulgular	Subkortikal kist	19	61.3
	Skleroz	6	19.3
	Erozyon	2	6.5
	Ankiloz	2	6.5
	Kronik sakroileit	2	6.4

Tartışma

Çalışmamızda FSS tanısıyla konservatif tedavi uygulanan hastaların demografik özellikleri ve klinik sonuçları, FSS'ye eşlik edebilen pelvik bölgedeki radyolojik değişiklikler incelendi. FSS ile ilgili 2016 yılında konsensus oluşturulmuştur; FSS tanısının esas olarak semptom, fizik muayene ve radyolojik

görüntüleme bulguları ile konması gerektiği vurgulanmıştır.³ Görüntüleme yöntemleri FSS'yi taklit edebilen lezyonların ayırıcı tanısının da yapılmasını sağladığı için pelvik bölgede eşlik edebilecek radyolojik değişiklikleri bilmek önem taşır. Literatürde tedavi seçeneği olarak cerrahi tedavi vurgulansa da cerrahi tedavinin hedefleri konservatif tedaviye benzerdir. Tedavide amaçlanan yeterli eklem hareket açıklığının

sağlanması, ağrının azaltılması, aktiviteye dönüşün sağlanması ve kalça eklemde osteoartrit oluşumunun önlenmesidir. Cerrahi tedavinin kısa dönem sonuçları ağrı, yaşam kalitesi ve fonksiyonellik açısından faydalı görünmekle beraber uzun dönemde kalça osteoartrinin gelişimini önlemedeki faydası tartışmalıdır.^{3,11,12}

FSS'nin konservatif tedavisi literatürde daha az vurgulanmıştır. Griffin ve ark. FSS tanısı ile kalça artroskopisi ve konservatif tedavi uygulanan hastaları dahil ettikleri çok merkezli çalışmalarında her iki tedavi ile başarılı sonuçlar elde edildiğini; ancak cerrahi tedavi ile kazanımların biraz daha fazla olduğunu; bu durumun yaş ortalaması ve konservatif tedaviye eklenmesi önerilen intraartiküler enjeksiyonun yapılmamış olması ile açıklanmışlardır.¹³ Çalışmamızda hastaların %41.3'ü kadın; %58.7'si erkek ve yaş ortalaması 52.78±13.8 idi. Hastaların %37.5'u ev hanımı; %29.8'i herhangi bir işte çalışmayan; %28.8'i çalışan ve %3.8'i öğrenci idi. Hastaların %58.7'sinde komorbid hastalık mevcuttu ve komorbid hastalıklar nedeni ile ilaç kullanımı %51 idi. Konservatif tedavi uygulanan hastalarımızın yaş ortalaması literatürde bildirilenden daha fazla idi ve aktivite düzeyi düşüktü. Komorbid hastalıkların varlığı, aktivite düzeyinin düşük oluşu, yaş ortalamasının genç olmaması hastalarımızın konservatif tedaviye yönlendirilmesinde etkili olabilir. Literatürde de vurgulandığı üzere tüm dünyada FSS tanısı ile kalça artroskopisi yaygın olarak yapılmakta; konservatif tedavi ile cerrahi tedavinin uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Ayrıca yaşlanma ile birlikte kalça eklemde doğal dejeneratif süreci ilerlerken cerrahi müdahale ile süreci hızlandırmamak, hastaların konservatif tedaviye yönlendirilmesinde etkili olabilir.^{3,13}

Literatürde morfolojik FSS anomalilerinin genellikle bilateral olduğu ancak hastaların şikayetlerinin tek taraflı olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda hastaların %76'sında kalça ağrısı şikayeti vardı; %24'ünün ise herhangi bir şikayeti yoktu. Semptomların olduğu kalça bölgesi sorgulandığında hastaların %31.7'sinde sağ kalça; %22.1 sol kalça ve %22.1'inde her iki

kalça bölgesinde ağrı şikayeti mevcuttu. FSS'de BT kalçanın morfolojik değişikliklerini; MRG ise yumuşak doku değişikliklerini göstermede duyarlıdır. Ancak görüntüleme yöntemleri FSS'ye işaret eden önemli morfolojik değişiklikleri ve ilişkili yumuşak doku yaralanmalarını tespit etse de bu bulgular FSS semptomları ile korele olmayabilir. Çalışmamızda literatürde bildirilen sonuçlara uygun olarak hastaların %24'ünde FSS'nin radyolojik bulgularına rağmen herhangi bir şikayet yoktu.^{3,15,16}

Çalışmamızda hastaların %54.8'sinde BT ve %45.2'inde MRG ile FSS tanısı konmuştu. Literatürde FSS tiplerinin dağılımı %37 cam tip; %67 pincer tip ve en yaygın görülen ise mikt tip FSS şeklinde bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak radyografik bulgulara göre %80.8'inde cam tip; %5.8'inde pincer tip ve 13.5'inde mikt tip FSS vardı. Vignesh ve ark. FSS'li hastalarda eşlik edebilecek pelvik bölgedeki değişikliklerin prevelansını inceledikleri çalışmalarında pubik kemikteki ve simpizis pubisteki değişiklikleri direkt radyografi ve pelvik MR ile değerlendirmişlerdir. Bu değişiklikleri eklem yüzeyinde erezyon, subkondral kist, skleroz, ankiloz, kemik iliği ödemi olarak tespit etmişlerdir. Sympizis pubisteki değişikliklerin prevelansının düşük olduğunu; FSS'ye eşlik ettiği hastalarda postoperatif ağrının daha uzun sürebileceği ve klinik sonuçları olumsuz etkileyebileceği sonucuna varmışlardır.¹⁷ FSS'ye eşlik eden pelvik bölgedeki radyolojik değişiklikleri incelediğimiz çalışmamızda asemptomatik hastaların %53.7'de ek radyolojik bulgu varken, bu oran semptomatik FSS hastalarında %61.8 idi. Subkondral skleroz ve kist semptomatik olan ve olmayan FSS hastalarında en fazla tespit edilen radyolojik ek bulgu idi. Çalışmamızda semptomatik FSS'li hastalarda kemik iliği ödemi tespit edilirken asemptomatik hastalarda sadece kronik eklem değişiklikleri mevcuttu. Subartiküler pubik kemikte tespit edilen kemik iliği ödemi akut değişiklik olup subkondral skleroz ve kist, eklem yüzeyinde erezyon, ankiloz şeklindeki kronik eklem anormallikleri açısından önemli bir işarettir. Eşlik edebilen radyolojik değişiklikleri bilmek hem ayırıcı tanı hem de tedavi

planının oluşturulmasında yol gösterici olabilir. Bu nedenle FSS'li hastalarda eşlik edebilen pelvik bölge değişikliklerinin dikkatle incelenmesi önemlidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Konservatif tedavi uygulanan hastaların tedavi sonrası uzun dönem takiplerinin olmaması ve cerrahi tedaviye gidiş oranlarının bilinmemesi, hastaların muayene bulgularına dosya kayıtlarından ulaşılamaması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Bu konuda konservatif tedavi uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinin olduğu daha fazla klinik ve radyolojik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Kalça osteoartriti gelişiminde önemli faktörlerden birisi olan FSS'nin kalça ağrısı nedenleri araştırılırken düşünülmesi; erken tanı ve etkin tedaviyle kalça ekleminin korunması, hastanın yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmelidir. FSS'nin cerrahi sonuçları kısa dönemde yüz güldürücü olsa da uzun dönem dönem sonuçlarının konservatif tedaviye benzer olduğu hakkında bilgiler de mevcuttur. Bu nedenle FSS'li hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında konservatif tedavi önem taşır. Fizyoterapinin semptomatik FSS hastalarında tedaviye dahil edilmesi hem ağrının kronik hale gelmesini önlemede hem de kalça ekleminin doğal dejeneratif süreçteki değişikliklerine etkili olabilir.

Yazar Katkısı: Fikir/ Kavram: Tuba Erdem Sultanoğlu, Safinaz Ataoğlu, Tasarım: Tuba Erdem Sultanoğlu, Denetleme/ Danışmanlık: Safinaz Ataoğlu, Veri Toplama ve İşleme: Tuba Erdem Sultanoğlu, Hasan Baki Altınsoy, Hasan Sultanoğlu, Analiz ve Yorum: Tuba Erdem Sultanoğlu, Hasan Sultanoğlu, Kaynak Taraması: Tuba Erdem Sultanoğlu, Hasan Baki Altınsoy, Hasan Sultanoğlu, Makale Yazımı: Tuba Erdem Sultanoğlu, Eleştirel İnceleme: Safinaz Ataoğlu

Çıkar çatışması /Mali destek: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır. Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Clohisy JC, Knaus ER, Hunt DM, Leshner MJ, Harris-Hayes M, Prather H. Clinical presentation of patients with symptomatic anterior hip impingement. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(3):638-44. doi:10.1007/s11999-008-0680-y
2. Ganz R, Leunig M, Leunig-Ganz K, Harris WH. The etiology of osteoarthritis of the hip: an integrated mechanical concept. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(2):264-72. doi:10.1007/s11999-007-0060-z
3. Griffin DR, Dickenson EJ, O'Donnell J, et al. The Warwick Agreement on femoroacetabular impingement syndrome (FAI syndrome): an international consensus statement. *Br J Sports Med.* 2016;50(19):1169-76. doi:10.1136/bjsports 2016096743.
4. Wylie JD, Peters CL, Aoki SK. Natural history of structural hip abnormalities and the potential for hip preservation. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(15):515-25. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00532
5. Beck M, Kalhor M, Leunig M, Ganz R. Hip morphology influences the pattern of damage to the acetabular cartilage: femoroacetabular impingement as a cause of early osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(7):1012-18. doi: 10.1302/0301-620X.87B7.15203.
6. Bredella MA, Ulbrich EJ, Stoller DW, Anderson SE. Femoroacetabular impingement. *Magn Reson Imaging. Clin N Am.* 2013;21(1):45-64. doi:10.1016/j.mric.2012.08.012
7. Audenaert EA, Baelde N, Pattyn C, Baelde N, Pattyn C. Hip morphological characteristics and range of internal rotation in femoroacetabular impingement. *Am J Sports Med* 2012;40(6):1329-36. doi: 10.1177/0363546512441328

8. Amanatullah DF, Antkowiak T, Pillay K, et al. Femoroacetabular impingement: current concepts in diagnosis and treatment. *Orthopedics*. 2015;38(3):185-99. doi:10.3928/01477447-20150305-07
9. Aoyama M, Ohnishi Y, Utsunomiya H, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing conservative treatment with trunk stabilization exercise to standard hip muscle exercise for treating femoroacetabular impingement: a pilot study. *Clin J Sport Med*. 2019;29(4):267-75. doi:10.1097/JSM.0000000000000516
10. Casartelli NC, Bizzini M, Kemp J, Naal FD, Leunig M, Maffiuletti NA. What treatment options exist for patients with femoroacetabular impingement syndrome but without surgical indication? *Br J Sports Med*. 2018;52(9):552-53. doi:10.1136/bjsports-2017-098059
11. Ayeni OR, Wong I, Chien T, Musahl V, Kelly BT, Bhandari M. Surgical indications for arthroscopic management of femoroacetabular impingement. *Arthroscopy* 2012;28(8):1170-79. doi: 10.1016/j.arthro.2012.01.010
12. Dwyer T, Whelan D, Shah PS, Ajrawat P, Hoit G, Chahal J. Operative Versus Nonoperative Treatment of Femoroacetabular Impingement Syndrome: A Meta-analysis of Short-Term Outcomes. *The Journal of Arthroscopic&Related Surgery*. 2020;36(1):236-73. doi: 10.1016/j.arthro.2019.07.025
13. Griffin DR, Dickenson EJ, Wall PDH, et al. Hip arthroscopy versus best conservative care for the treatment of femoroacetabular impingement syndrome (UK FASHION): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(18):2225-35. doi:10.1016/S01406736(18)31202-9
14. Hoit G, Whelan DB, Dwyer T, Ajrawat P, and Chahal J. Physiotherapy as an Initial Treatment Option for Femoroacetabular Impingement: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis of 5 Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Sports Medicine*. 2020;48(8):2042-50. doi:10.1177/0363546519882668
15. Tannast M, Siebenrock KA, Anderson SE. Femoroacetabular impingement: radiographic diagnosis-what the radiologist should know. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1540-52. doi: 10.2214/AJR.06.0921.
16. Trigg SD, Schroeder JD, and Hulsopple C. Femoroacetabular Impingement Syndrome. *American College of Sports Medicine* 2020;19(9):360-66. doi: 10.1249/JSR.0000000000000748
17. Krishnamoorthy VP, Kunze KN, Beck EC, et al. Radiographic Prevalence of Symphysis Pubis Abnormalities and Clinical Outcomes in Patients With Femoroacetabular Impingement Syndrome. *The American Journal of Sports Medicine* 2019;47(6):1467-72. doi:10.1177/0363546519837203

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14 (2):291-297

doi: 10.26559/mersinsbd.900945

Ağır Covid-19'da bakteriyel pnömoni riski artıyor mu?

 Sinem Akkaya Işık¹,  Bengü Şaylan²,  Ercan Yenilmez¹

¹SBÜ Sultan 2. Abdulhamid Han Eğit. ve Araş. Hast., Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mik. Kliniği

²SBÜ Sultan 2. Abdulhamid Han Eğit. ve Araş. Hast., Göğüs Hast. Kliniği

Öz

Amaç: Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda görülen bakteriyel pnömoni etkenlerinin COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerdeki farklılıkların incelenmesi amaçlandı. **Yöntem:** COVID-19 pandemisi öncesi üç aylık dönemde (Grup 1) ve pandeminin üç aylık döneminde (Grup 2) YBÜ'de takip edilen hastaların; demografik özellikleri, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyaçları ve MV'nin ilk günü ve 48. saat sonrası ile yedinci günü arasındaki dönemde alınan derin trakeal aspirat (DTA) kültürleri geriye dönük incelendi. Bu iki gruba ait veriler SPSS Windows 23.0 paket programı ile analiz edildi. **Bulgular:** Dahil edilen hasta sayısı Grup 1'de 101, Grup 2'de 192 idi. Yaş ortalaması ve yattığı gün sayısı incelendiğinde iki grup benzerdi. MV ihtiyacı gelişen hasta sayısı Grup 1'de 69 (%68.3), Grup 2'de 130 (%69.7) idi. MV'nin birinci gününde pnömoni şüphesi ile DTA kültürü alınan hasta sayısı Grup 1 ve 2'de sırasıyla 45(%65.2) ve 49 (%37.7) idi. Bu hastaların kültürlerinde bakteri izole edilme oranları ise %33.3 ve %14.3 idi. Kültürde bakteri izole edilen hastaların, MV ihtiyacı olanlara oranı Grup 1'de %21.7 iken, Grup 2'de %5.3 idi. MV'nin 48. saati ile yedinci günü arasındaki dönemde pnömoni şüphesi ile DTA kültürü alınan hasta sayısı Grup 1'de 20 (%29.4), Grup 2'de 39 (%30.9) idi. Alınan bu kültürlerde bakteri izole edilme oranı sırasıyla %65 ve %71.8 olarak belirlendi. Bakteri izole edilen hastaların, tüm MV ihtiyacı olanlara oranı Grup 1'de %19.1 iken, Grup 2'de %22.2 idi. **Sonuç:** Ağır COVID-19 hastalarında bakteriyel koenfeksiyon riski YBÜ'deki diğer hastalara benzerdir. Yoğun bakım ünitelerinde bakteriyel pnömoni açısından hastalara yaklaşım, COVID-19 olmayan hastalara benzer olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ağır COVID-19, bakteriyel pnömoni, yoğun bakım, koronavirüs

Başvuru Tarihi: 22.03.2021

Kabul Tarihi: 13.07.2021

Sorumlu Yazar: Sinem Akkaya Işık, SBÜ Sultan 2. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tlf: 05388879202, E-posta: drsinemakkaya@gmail.com

Does the risk of bacterial pneumonia increase in severe Covid-19?

Abstract

Aim: We aimed to reveal the difference in the distribution of bacterial agents causing pneumonia in patients followed in intensive care units (ICUs) in the pre- and post-COVID-19 periods. **Methods:** Deep tracheal aspirate (DTA) cultures in the ICUs in the three-month period before the COVID-19 pandemic (Group 1) and in the three-month period of the COVID-19 pandemic (Group 2) were analyzed. The demographic characteristics of the patients, their mechanical ventilation (MV) status, and DTA cultures taken on the first day and between 48th hours to the 7th day of the MV were analyzed. The data were analyzed using the SPSS for Windows 23.0 package program. **Results:** The number of patients was 101 in Group-1 and 192 in Group-2. Mean age and the mean length of stay were similar. The number of the patients on MV were 69 (68.3%) and 130 (69.7%) in group-1 and 2, respectively. The ratio of patients who were performed DTA due to bacterial co-infection suspicion on the first day of MV was 65.2% and 37.7% in group-1 and 2, respectively. The culture positivity rate was 33.3% and 14.3% in group-1 and 2, respectively. The rate of patients with culture positivity among patients who needed MV was 21.7% in group 1, and 5.3% in group 2. The number of patients who were performed DTA due to bacterial co-infection suspicion between 48th hours and 7th day of MV was 20 (29.4%) and 39 (30.9%) in group-1 and 2, respectively. The culture positivity in group-1 and 2 was 65% and 71.8%, respectively. The rate of patients with culture positivity among patients who needed MV was 19.1% in group 1, and 22.2% in group 2. **Conclusion:** The risk of bacterial co-infection among severe COVID-19 patients was similar to the other patients in ICUs. In terms of bacterial pneumonia, the approach to patients followed in the ICU for COVID-19 should be similar to the pre-COVID-19 pandemic period.

Keywords: Severe COVID-19, bacterial pneumonia, intensive care, coronavirus

Giriş

Viral pnömonilerde bakteriyel ko-enfeksiyon birlikteliği yaygındır. Ağır influenza enfeksiyonunda solunum sisteminde bakteriyel ko-enfeksiyon oranı %20-30 olarak tespit edilmiştir.^{1,2} Görülen bu ko-enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak belirlenmiş, bu hastaların hızlı tanısı ve tedavisi önem kazanmıştır.^{3,4} Ağır korona virüs hastalığı 2019'da (COVID-19) ise bakteriyel ko-enfeksiyon prevalansı tam olarak belirlenememiştir.^{5,6} Bazı kılavuzlarda hastalığın tedavisinde anti-bakteriyel ajanların etkisi olmasa da, ağır vakalarda ko-enfeksiyonu önlemek için kullanılmasını önerilmiştir. Bu durum gereksiz antibiyotik kullanımı; yan etki ve direnç gelişimi ile ilişkili endişeleri artırmaktadır.⁷

Halen devam eden bir pandemi olan COVID-19'da ampirik antibiyotik yönetimi kılavuzlarının iyileştirilmesi için, ağır pnömoni ile takip edilen hastalarda alt solunum yolunda bakteriyel ko-enfeksiyon

oranları ve etken patojenler belirlenmelidir. Bu amaçla COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen hastaların derin trakeal aspirat (DTA) kültürlerinde izole edilen bakterileri ve DTA kültürlerindeki COVID-19 öncesi döneme göre farklılıkları incelemeyi amaçladık.

Yöntem

COVID-19 olmayan hastaların takip edildiği üç aylık dönemde (Grup 1) (Ocak, Şubat ve Mart 2020) ve COVID-19 nedeniyle takip edilen hastaların bulunduğu üç aylık dönemde (Grup 2) (Nisan, Mayıs ve Haziran 2020) YBÜ'de takip edilen hastalar incelendi. Belirlenen hastaların demografik özellikleri, antibiyotik kullanım durumları, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyaçları ve sonlanım durumları geriye dönük tarandı.

Sağlık bakımı ile ilişkili pnömonileri tespit etmek için hem MV birinci gününde hem de 48. saatten sonra alınan DTA kültür sonuçları değerlendirmeye alındı. Elde

edilen veriler Microsoft Office Excell Professional'a kaydedildi.

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama ve standart sapma tanımlayıcı değer olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında "Ki-kare Testi" kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı Grup 1'de 101 ve Grup 2'de 192 idi. Hastaların yaş ortalaması ve yattığı gün sayısı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Grup 2'de komorbidite sayısı daha fazlaydı ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p:0.113). Mekanik ventilatör ihtiyacı gelişen hasta sayısı Grup 1'de 69 (%68.3) iken Grup 2'de 130 (%69.7) idi. Mortalite oranı ise Grup 1'de %49.5, Grup 2'de %59.9'du (p:0.107). YBÜ'ne yatışında antibiyotik tedavisi kullanan hastalar incelendiğinde Grup 1'de 73 (%72.3), Grup 2'de ise 179 (%93,2) idi (p:0,012). MV ihtiyacı olan hastalarda antibiyotik kullanımı ise Grup 1'de 60 (%86.9) iken Grup 2'de 128 (%98.5) olarak belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Genel	Dönem		*p- değeri	
		Grup 1	Grup 2		
	Ortalama ± SS veya n(%)	Ortalama ± SS veya n(%)	Ortalama ± SS veya n(%)		
Yaş, yıl	67±16.0	67±18.0	68±15.5	0.585	
Yattığı gün	15.4±16.7	15.4±16.5	15.4±16.8	1.000	
Komorbidite sayısı	0	57 (19.5)	14 (13.9)	43 (22.4)	0.113
	1	108 (36.9)	46 (45.5)	62 (32.3)	
	2	88 (30.0)	28 (27.7)	60 (31.3)	
	>2	40 (13.7)	13 (12.9)	27 (14.1)	
YBÜ yatışında antibiyotik kullanımı	252 (86.0)	73 (72.3)	179 (93.2)	0.012	
MV ihtiyacı olan hastalarda antibiyotik kullanımı	188 (94.5)	60 (86.9)	128 (98.5)	0.042	
Sonlanım durumu	Taburcu	128 (43.7)	51 (50.5)	77 (40.1)	0.107
	EX	165 (56.3)	50 (49.5)	115 (59.9)	

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MV: Mekanik ventilatör

Mekanik ventilasyonun birinci gününde bakteriyel pnömoni şüphesi ile DTA alınan hasta sayısı Grup 1'de 45 (%65.2) ve Grup 2'de 49 (%37.7) idi. Alınan bu DTA kültürlerinde bakteri izole edilme oranı sırasıyla %33.3 ve %14.3 idi (p:0.049). Kültürde bakteri izole edilen hastaların, MV ihtiyacı olan tüm hastalara oranı Grup 1'de

%21.7 iken, Grup 2'de %5.3 idi (p:0.001) (Tablo 2). COVID-19 döneminde *A. baumannii* en çok izole edilen bakteri iken *E.coli*, *K. pneumoniae* ve *P.aeruginosa* izole edilen diğer bakterilerdi. Ancak bakterilerin dağılımı COVID-19 öncesi döneme benzerdi (p: 0.295) (Tablo 3).

Grup 1’de ve Grup 2’de MV ihtiyacı 48 saatten fazla devam eden hasta sayısı sırasıyla 68 ve 126 idi. Mekanik ventilasyonun 48. saat sonrası ile yedinci günü arasındaki dönemde pnömoni düşünülerek DTA kültürü alınan hasta sayısı ise sırasıyla 20 (%29.4) ve 39 (%30.9) idi. Alınan bu kültürlerde bakteri izole edilme oranı Grup 1’de 13 (%65), Grup 2’de ise 28

(%71.8) olarak belirlendi ($p: 0.766$). Bakteri izole edilen hastaların, MV ihtiyacı olan tüm hastalara oranı Grup 1’de %19.1 iken, Grup 2’de %22.2 idi ($p:0.727$) (Tablo 4). İzole edilen bakteriler incelendiğinde COVID-19 döneminde en sık *A. baumannii*’nin izole edildiği belirlendi. Ancak bakterilerin dağılımı COVID-19 öncesi dönem ile benzerdi ($p:0.179$) (Tablo 5).

Tablo 2. Mekanik ventilasyonun birinci gününde DTA kültürü üreme oranları

		Dönem		Toplam	p
		Grup 1	Grup 2		
DTA kültüründe üreme olanların, kültürü alınan hastalara oranı	Üreme var n (%)	15 (33.3)	7 (14.3)	22 (23.4)	0.049
	Toplam n (%)	45 (100.0)	49 (100.0)	94 (100.0)	
DTA kültüründe üreme olanların, MV ihtiyacı olan tüm hastalara oranı	Üreme var n (%)	15 (21.7)	7 (5.3)	22 (11.1)	0.001
	Toplam n (%)	69 (100)	130 (100)	199 (100)	

DTA: Derin trakeal aspirat, MV: mekanik ventilatör

Tablo 3. Mekanik ventilatörün birinci gününde DTA kültürü üremelerinde izole edilen bakterilerin dağılımı

Bakteri adı	Dönem*		
	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Toplam n (%)
<i>A. baumannii</i>	3 (20.0)	4 (57.1)	6 (27.3)
<i>E. coli</i>	3 (20.0)	1 (14.3)	4 (18.2)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.5)
<i>K. pneumoniae</i>	6 (40.0)	1 (14.3)	8 (31.8)
<i>P. aeruginosa</i>	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (4.5)
<i>S. aureus</i>	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.5)
<i>S. maltophilia</i>	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.5)
Toplam	15 (100.0)	7 (100.0)	22 (100.0)

* $p:0.295>0.050$

Tablo 4. Mekanik ventilatörün 7. gününe kadar alınan DTA kültürü üreme oranları

		Dönem*		Toplam	p*
		Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)		
DTA'ta üreme olanların, kültürü alınan hastalara oranı	Üreme var				0.766
	n (%)	13 (65.0)	28 (71.8)	41 (69.5)	
	Toplam				
	n (%)	20 (100.0)	39 (100.0)	59 (100.0)	
DTA'ta üreme olanların, MV ihtiyacı olan tüm hastalara oranı	Üreme var				0.727
	n (%)	13(19.1)	28(22.2)	41(20.6)	
	Toplam				
	n (%)	68 (100)	126 (100)	199(100)	

DTA: Derin trakeal aspirat, MV: mekanik ventilatör

Tablo 5. Mekanik ventilatörün 7. gününe kadar DTA kültüründe izole edilen bakterilerin dağılımı

Bakteri adı	Dönem*		Toplam n(%)
	Grup 1 n(%)	Grup 2 n(%)	
<i>A. baumannii</i>	4 (30.8)	17 (60.7)	21 (51.2)
<i>E. coli</i>	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.4)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (38.5)	8 (28.6)	13 (31.7)
<i>P. aeruginosa</i>	3 (23.1)	3 (10.7)	6 (14.6)
Toplam, n(%)	13 (100.0)	28 (100.0)	41 (100.0)

*p:0.179>0.050

Tartışma

COVID-19'un şiddetini etkileyen sebeplerle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda şiddeti arttıran sebeplerin başında ko-morbid hastalıklar ve ileri yaş tespit edilmiştir.⁸ Çalışmamızda COVID-19 dönemi ile COVID-19 öncesi dönemde YBÜ'de takip edilen hastalar karşılaştırıldığında yaş ve ko-morbid hastalık oranları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmamızda MV ihtiyacı gelişen ve bakteriyel pnömoni şüphesi ile DTA kültürü alınan hastalarda bakteri izole edilme oranı,

COVID-19 döneminde daha düşüktür. Bu durum, tedavi kılavuzlarında da belirtildiği gibi, ağır COVID-19 hastalarında, bakteriyel pnömoni tanısının klinik ve laboratuvar benzerlik nedeniyle kesin bir şekilde konamadığını düşündürmüştür.^{9,10} Ayrıca, çalışmamızda YBÜ'de ağır COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda antibiyotik kullanımı, COVID-19 dışı nedenlerle takip edilen hastalardan anlamlı olarak yüksektir. Bu durum COVID-19 hastalarında etken izolasyonunun sağlanamamasının diğer bir nedeni olarak düşünülebilir.

COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda gelişen bakteriyel ko-

enfeksiyonların ayrıca incelendiği çalışma sayısı sınırlıdır. Ancak 2020 yılında bu konu ile ilgili 24 çalışma verisinin dahil edildiği bir meta-analizde 3338 hasta incelenmiştir.⁸ Bu meta-analizde gelişen bakteriyel enfeksiyonlar; başvuru sırasında görülen enfeksiyonlar (a) ve hastalık sırasında veya hastanede yatışı sırasında ortaya çıkan ikincil enfeksiyonlar (b) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada hastaların %3.5'i başvuru sırasında enfekte iken, %14.3'ünde ikincil enfeksiyonlar gelişmiştir. Analizde ayrıca ağır COVID-19 enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda bakteriyel ko-enfeksiyon oranının %8.1 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ağır COVID-19 nedeniyle MV ihtiyacı gelişen hastaların %37.7'sinde bakteriyel pnömoni düşünülmüştür ve bu değer meta-analiz verilerinin üstündedir.⁸ Çalışmamızda DTA kültürlerinde bakteri izole edilen hastaların tüm MV ihtiyacı gelişen hastalara oranı %5.3 olup, meta-analiz verileri ile kıyaslandığında düşüktür. Bizim çalışmamızda sadece bakteriyel pnömoni verileri dahil edilmiş, idrar yolu enfeksiyonu, katater enfeksiyonu gibi veriler dışlanmıştır. Ayrıca çalışmamızın verileri MV'nin birinci gününe aittir.

Hastaların MV'nin birinci gününde alınan DTA kültürlerinde üreme oranları COVID-19 öncesi döneme göre anlamlı düşük olsa da, MV'nin 48. saatinden yedinci gününe kadar geçen sürede alınan DTA kültürlerinin üreme oranları arasında fark yoktu. Bu veriler ile MV'de takip edilen COVID-19 hastalarına bakteriyel pnömoni açısından yaklaşımın, COVID-19 öncesi dönemle benzer olması gerektiği sonucuna ulaşılabilir.

COVID-19'da gelişen bakteriyel ko-enfeksiyonlarda etken bakterinin ne olduğu net olmayan diğer bir noktadır.^{5,6} Çalışmamızda bu amaçla hem MV birinci gününde hem de 48. saatinden sonra yedinci güne kadar bakteriyel pnömoni şüphesi ile gönderilern DTA kültürlerinde izole edilen bakterilerin dağılımı COVID-19 öncesi dönem ile benzerdi. Bu nedenle çalışmamızda COVID-19'da gelişen bakteriyel pnömonilerde daha çok etken olan bir bakteri belirlenmemiştir.

Sonuç

Çalışmamızda ağır Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastalarda, ampirik antibiyotik tedavi gerekliliği için yeterli kanıt saptanamamıştır. Yoğun bakımda mekanik ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi riski ise COVID-19 öncesi dönem ile benzerdir. Ancak antibiyotik kullanım oranları ağır COVID-19 hastalarında yüksektir. Bu nedenlerle bakteriyel ko-enfeksiyon düşünülerek antibiyotik tedavisi başlanırken dikkatli değerlendirmek önemlidir. Ampirik antibiyotik seçiminde önemli bir faktör olan etken mikroorganizma dağılımında ise COVID-19 öncesi döneme göre belirgin farklılık yoktur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda MV'nin yedinci gününe kadar olan DTA'lar incelenmiştir. Daha uzun süre MV ile takip edilen hastalar çalışma verilerine dahil edilmemiştir. Bu çalışma kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Yazar Katkısı : Fikir: Bengü Şaylan, Ercan Yenilmez, Sinem Akkaya Işık; Tasarım ve dizayn: Sinem Akkaya Işık, Bengü Şaylan; Denetleme: Ercan Yenilmez, Sinem Akkaya Işık; Kaynaklar: Sinem Akkaya Işık, Ercan Yenilmez; Malzemeler: Bengü Şaylan, Sinem Akkaya Işık; Veri toplama ve işleme: Bengü Şaylan, Sinem Akkaya Işık; Analiz ve yorum: Sinem Akkaya Işık, Ercan Yenilmez; Literatür taraması: Sinem Akkaya Işık, Bengü Şaylan; Yazı yazar: Sinem Akkaya Işık; Eleştirel inceleme: Ercan Yenilmez.

Çıkar çatışması /Mali destek: Çalışma ile ilgili olarak, herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Çalışma yapılması ve makalenin yazılması süresince mali ve maddi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC, et al. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza:

- Incidence and impact among 507 U.S. patients, 2013-14. *J Clin Virol.* 2016;80:12-19. doi:10.1016/j.jcv.2016.04.008.
2. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1487-1498. doi:10.1097/CCM.0b013e3182416f23.
 3. Esper FP, Spahlinger T, Zhou L. Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease. *J Infect.* 2011;63(4):260-266. doi:10.1016/j.jinf.2011.04.004.
 4. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394-403. doi:10.1111/irv.12398.
 5. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):808-810. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.024.
 6. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020;1(1):e11. doi:10.1016/S2666-5247(20)30009-4.
 7. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622-1629. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016.
 8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 9. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2097-2111. doi:10.1002/iub.2356.
 10. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):61-66. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.041.

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2021; 14(2):298-306

doi: 10.26559/mersinsbd.915053

Romatizmal mitral darlık hastalarında mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu ile prognostik nütrisyonel indeks ilişkisi

 Salih Topal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Romatizmal mitral darlığı ve malnütrisyon, gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunudur. Mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu, mitral darlığı hastalarının prognozlarını kötü yönde etkileyen klinik bir durumdur. Bu çalışmada, malnütrisyonun genel bir göstergesi olan prognostik nütrisyonel indeks (PNİ) ile mitral darlığı bulunan hastalarda mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu ilişkisi incelenmiştir. **Yöntem:** Mitral darlığı tanısı bulunan 675 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Mitral darlığı bulunan hastalar mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu bulunup bulunmamasına göre ve mitral kapak darlığının ciddiyetine göre sınıflandırılmıştır. Laboratuvar bulguları ve PNİ değerleri gruplar arası karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu varlığına bağlı olarak yapılan sınıflamada gruplar arasında diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı benzerdi. Serum albümin düzeyleri ve PNİ, mitral yaprakçık kalsifikasyonu bulunan grupta istatistiksel anlamlılığa erişecek şekilde düşük saptandı (sırasıyla 4.1 ± 0.5 'e karşı 3.9 ± 0.5 $p < 0.001$ ve 51.3 ± 7.85 'e karşı 48.5 ± 7.4 $p < 0.001$). Yapılan regresyon analizinde mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonunun en önemli ön gördürücü belirteçleri olarak PNİ ve mitral kapak alanı saptandı. **Sonuç:** Mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu bulunan hastalarda, PNİ anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca düşük PNİ düzeyleri, mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonunun ön gördürücülerinden biridir.

Anahtar kelimeler: Romatizmal mitral darlık, inflamasyon, prognostik nütrisyonel indeks

Yazının geliş tarihi: 14.04.2021

Yazının kabul tarihi: 02.07.2021

Sorumlu yazar: Salih Topal, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, C blok 6. Kat, Mevlana Bulvarı, No:29, Yenimahalle/Ankara

Tel (iş): 0312 2025601 , E-posta: drsalihtopal@gmail.com

Relationship between mitral valve leaflet calcification and prognostic nutritional index in patients with rheumatic mitral stenosis

Abstract

Aim: Rheumatic mitral stenosis and malnutrition are still important health problems in developing countries. Mitral valve leaflet calcification is a clinical condition that adversely affects the prognosis of patients with mitral stenosis. Thus we sought to investigate the relationship between the prognostic nutritional index (PNI), which is a general indicator of malnutrition, and mitral valve leaflet calcification in patients with mitral stenosis. **Method:** Retrospectively, 675 patients with a diagnosis of mitral stenosis were included. Patients with mitral stenosis were classified according to the coexistence of mitral valve leaflet calcification and the severity of mitral valve stenosis. Laboratory findings and PNI calculations were compared. **Results:** The frequency of diabetes mellitus and hypertension was similar between the groups based on mitral valve leaflet calcification. Mean serum albumin levels and PNI were lower in the mitral valve leaflet calcification group (4.1 ± 0.5 vs. 3.9 ± 0.5 $p<0.001$ and 51.3 ± 7.85 vs. 48.5 ± 7.4 $p<0.001$, respectively). Regression analysis revealed that PNI and mitral valve area are the strongest independent predictors of mitral valve leaflet calcification. **Conclusion:** PNI was found significantly lower for mitral valve leaflet calcification group and PNI was one of the strongest independent predictors of mitral valve leaflet calcification.

Keywords: Rheumatic mitral stenosis, inflammation, prognostic nutritional index

Giriş

Mitral darlığın en sık sebebi akut romatizmal ateşe (ARA) bağlı romatizmal kapak hastalığıdır (RKH). Romatizmal kapak hastalığının en sık görülen formu olan romatizmal mitral darlığa (RMD) sahip hastaların çoğunda, hastalardan ARA öyküsü alınmaz. Genel olarak belirtmek gerekirse RMD, aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu süregelen klinik bir durumdur. İlk ARA atağı sonrası, mitral kapak darlığı gelişinceye kadar geçen süre, hastalığın ilerleme hızı ve ciddiyeti oldukça değişkendir. Tipik olarak ekokardiyografide açılımı kısıtlanmış fibrotik mitral kapak izlenir. Ödem ve inflamasyon sonucunda zamanla, yaprakçıklarda fibrozis ve daralma gelişir. Yaprakçıklarda kalınlaşma, korda tendinealarda kısalma ve komissural füzyon oluşur.^{1,2} Bazı hastalarda mitral kapak ve aparatları üzerinde kalsiyum depolanması izlenebilir. Mitral darlığın tekrarlayan ARA sonucu oluştuğunu iddia eden çalışmaların yanı sıra, ilk ARA atağı sonrası, kalsifikasyon ve fibrozis ile ilerleyen bir süreç olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur. RMD'nin kliniği ve ilerleme süreci coğrafi farklılıklar göstermektedir. Bunun sebebi, prevalansın sık olduğu bölgelerde tekrarlayan ARA

atakları olabilir. RMD hastalarında valvüloplasti sonrası kapak darlığı gelişiminde füzyondan çok mevcut kalsifikasyon etkilidir. RMD varlığında kapak üzerinde aşırı kalsifikasyon gelişmesi, hem perkütan tedavi seçeneklerini ortadan kaldırdığından, hem de anüler kalsifikasyona ilerleyip cerrahi riskini artırdığından kötü prognostik bir bulgudur.^{3,4}

Malnütrisyon, "besin eksikliğinden kaynaklanan, vücut kompozisyonu ve kitle indeksinin değişmesi ile kendini belli eden, fiziksel ve zihinsel işlevlerin azalması neticesinde olumsuz klinik sonuçlara neden olabilen durum" olarak tanımlanabilir. Malnütrisyon, immün sistem ve yara iyileşmesinde bozukluklara ve birçok hastalıkta da sağkalıma etkilidir.^{5,6} Prognostik nütrisyonel indeksi (PNI), 1980 yılında ilk kez Buzby ve ark⁷ tarafından tanımlanmış, sonrasında Onodera ve ark⁸ tarafından güncellenmiştir. PNI, serum albümin konsantrasyonu ve lenfosit sayısı temel alınarak hesaplanan bir indekstir.

Günümüzde PNI'nin birçok hastalıkta prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.⁹⁻¹¹ Ek olarak mitral kapak anüler kalsifikasyonu olan hastalarda da düşük olabileceği bildirilmiştir.¹²

Bu çalışmada, malnütriyon belirteçlerinden biri olan PNI ile RMD hastalarında kapak kalsifikasyonu ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu retrospektif çalışma, kardiyoloji kliniğimizde 2010-2020 yılları arasında mitral darlık saptanan ardışık, 849 hasta (>18 yaş) verisi incelenerek oluşturulmuştur. Neoplastik hastalığı, sistemik inflamatuvar hastalığı, kronik enfeksiyonu, protez kalp kapağı olan hastalar ile diğer kapaklarında orta ve üzeri yetmezlik veya darlık olan hastalar, kronik karaciğer veya böbrek yetmezliği, kalp yetersizliği, tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH), kalsiyum metabolizmasını etkileyen endokrin bozuklukları, enfektif endokardit tanısı bulunan hastalar ile ekokardiyografinin yapıldığı dönemde albümin ve lenfosit değerlerine ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterleri sonrası çalışmaya 675 hasta dahil edildi. Çalışma öncesi yerel etik komite onayı alındı.

Tüm hastalar için yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara içme durumu ve ailede KAH öyküsü tarandı. Hastaların kardiyovasküler risk faktörleri ve almış oldukları tanılar, hastane kayıtları kullanılarak veya öykülerinden elde edildi. Diabetes mellitus varlığı, 12 saatlik açlık sonrası bakılan kan şekerinin, 126 mg/dl'nin üzerinde olması, antidiyabetik ilaç tedavisi alıyor olmak veya DM tanısı olmak şeklinde tanımlandı. Hipertansiyon varlığı, en az iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg ölçülmesi veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak şeklinde tanımlandı. Ailede erken KAH öyküsü için kriterler kadın ve erkeklerde sırasıyla, 55 ve 65 yaşından önce birinci derece akrabada ölümcül veya ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya

koroner arter bypass ameliyatı veya koroner anjiyoplasti öyküsüne sahip olmak şeklinde belirlendi. Laboratuvar ve ekokardiyografik veriler hastane kayıtlarından elde edildi. Ekokardiyografi raporları taranarak kalp boşluk boyutları, ejeksiyon fraksiyonu (EF), mitral kapak yapısı, alanı ve gradientleri ile sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) kaydedildi. $PNI = 10 \times \text{serum albümin (g/dl)} + 0.005 \times \text{total lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}$ formülü ile hesaplandı.^{7,8} Çalışmada laboratuvar verileri ile ekokardiyografik inceleme arasında en uzun olarak üç aylık zaman aralığı bulunan ve hastanemizde yapılan laboratuvar tetkikleri kullanıldı.

Kliniğimizde RMD tanısı rutin olarak ekokardiyografik inceleme sırasında kapakta komissural füzyon bulunması, kalınlaşma ve kubbeleşme izlenmesi, kordalarda kılma ve kalınlaşma bulunması ile konulmaktadır. Mitral darlık ciddiyeti değerlendirilmesinde hafif mitral darlığı mitral kapak alanının > 2 cm², orta ciddiyette mitral darlığı mitral kapak alanının 1.5-2 cm², ciddi mitral darlığı mitral kapak alanının < 1.5 cm² olması olarak tanımlandı.³ Mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu, ekokardiyografi raporundan elde edilerek kaydedildi. Kliniğimizde mitral yaprakçık kalsifikasyonu, literatürde belirtildiği üzere yaprakçıklar üzerinde tipik hiperekoik görünüm olması ve yaprakçık kalınlaşması olarak değerlendirilmektedir.¹³

Sürekli değişkenler, homojen dağılım durumuna bağlı olarak ortalama \pm standart sapma veya medyan ve çeyreklik aralıklar olarak belirtildi. Kategorik değişkenler, frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizi için, ki-kare veya Fisher testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için ise dağılım özelliklerine göre, bağımsız örneklem T-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonunun öngördürücülerini belirlemek amacıyla, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Toleransı 0.10'dan küçük ve varyans enflasyon faktörü 10 ve üzeri olan değişkenler, çok değişkenli regresyon modelinden çıkarıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

İstatistiksel analizler, IBM SPSS for Windows Version 23.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplamda 675 mitral darlığı hastası dahil edildi. Bu hastaların 149'unda mitral kapak yaprakçıklarında kalsifikasyon izlendi. Çalışma popülasyonunun çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı. Hastaların bazal karakteristik ve demografik bilgileri Tablo 1'de verilmiştir. Ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde, mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu bulunan hastalar ile bulunmayanlar kıyaslandığında, ortalama ve zirve mitral diyastolik gradientlerin ve sPAB'ın mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu izlenen grupta daha yüksek olduğu saptandı. Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, sol atriyum boyutları

açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 2). Mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu bulunan mitral darlığı hastalarının kan üre azotu ve kreatinin değerleri yüksek iken, albümin değerleri kıyasla düşük izlendi (Tablo 3). PNI, fibrokalsifik kapağa sahip mitral darlığı hastalarında istatistiksel anlamlılığa sahip olacak şekilde düşük saptandı (Tablo 3). Yaş, cinsiyet, HT, DM, mitral kapak darlığı ciddiyeti ve PNI'nin yer aldığı çok değişkenli analizde PNI ve mitral darlık ciddiyeti mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonunun en güçlü bağımsız öngördürücüleri olarak belirlendi (Tablo 4). Hafif, orta ve ciddi mitral darlık grupları arasında PNI değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı (50.4±8.3'e karşı 50.4±7.7'e karşı 50.7±7.1 sırasıyla hafif, orta ve ciddi mitral darlık grupları için, p=0.910, ANOVA).

Tablo 1. Mitral darlığı bulunan hastaların genel karakteristikleri

Parametreler	Fibrotik (n=526)	Fibrokalsifik (n=149)	p
Kadın, n(%)	342(%65)	99(%66.4)	0.758
Yaş(yıl)	60.1±15.5	62.8±14.2	0.040
Hipertansiyon, n(%)	166(%31.5)	50(%32.8)	0.741
Diabetes Mellitus, n(%)	101(%19.2)	30(%20.1)	0.392
Hiperlipidemi, n(%)	87(%16.5)	26(%17.4)	0.795

Tablo 2. Mitral darlığı bulunan hastaların ekokardiyografik özellikleri

Parametreler	Fibrotik (n=526)	Fibrokalsifik (n=149)	p
Sol ventrikül DSÇ(mm)	48±4.9	48.3±4.4	0.431
Sol ventrikül SSÇ(mm)	30.9±3.7	31.5±4.1	0.090
Sol ventrikül EF(%)	62.1±6.7	61.1±6.7	0.102
Ortalama mitral diyastolik gradiyent(mmHg)	5.7±2.8	7.6±4.1	<0.001
Zirve mitral diyastolik gradiyent(mmHg)	12.5±5.2	15.4±6.3	<0.001
Sol atriyum çapı(mm)	45±17.9	48±8.6	0.051
sPAB(mmHg)	32.4±18.3	40.3±17.9	<0.001

DSÇ:diyastol sonu çap, SSÇ:sistol sonu çap, EF:ejeksiyon fraksiyonu, sPAB:sistolik pulmoner arter basıncı

Tablo 3. Mitral darlığı bulunan hastaların laboratuvar değerleri

Parametreler	Fibrotik (n=526)	Fibrokalsifik (n=149)	p
Glukoz(mg/dl)	104.6±36.7	110.1±34.5	0.101
BUN(mg/dl)	17.7±11.6	21.4±12.9	<0.001
Kreatinin(mg/dl)	0.9±0.7	1.2±0.8	<0.001
Total protein(g/dl)	7.1±0.7	6.9±0.9	<0.001
Albümin(g/dl)	4.1±0.5	3.9±0.5	<0.001
Total kolesterol(mg/dl)	192.3±47.4	190.3±48.9	0.659
LDL-kolesterol(mg/dl)	117.3±37.7	115.5±39	0.620
HDL-kolesterol(mg/dl)	48.9±13.8	46.9±13.6	0.135
Trigliserit(mg/dl)	133±80.8	137.4±84.2	0.565
Kalsiyum(mg/dl)	9.4±0.6	9.2±0.6	0.007
Sodyum(mmol/L)	139.6±3.3	139±3.5	0.050
Potasyum(mmol/L)	4.3±0.4	4.3±0.5	0.779
Hemoglobin(g/dl)	13±1.8	12.7±2	0.158
Platelet(×10 ³ /μL)	247.2±76.4	234±69.5	0.054
Lökosit sayısı(×10 ³ /μL)	7.8±2.4	8.2±3.5	0.148
Nötrofil sayısı(×10 ³ /μL)	4.9±2.2	5.4±3.2	0.024
Lenfosit sayısı(×10 ³ /μL)	2.1±0.8	1.9±0.8	0.005
PNİ	51.3±7.8	48.5±7.4	<0.001
TSH, (IU/mL)	2.3±1.9	2.3±2.3	0.892

LDL:düşük-dansiteli lipoprotein, HDL:yüksek-dansiteli lipoprotein, PNİ:prognostik nütrisyonel indeks, TSH:tiroid-stimulan hormon.

Tablo 4. Tek ve çok değişkenli regresyon analizi

	Tek değişkenli			p	Çok değişkenli			p
	Olasılık oranı	95% Güven Aralığı			Olasılık oranı	95% Güven Aralığı		
		Alt	Üst			Alt	Üst	
Yaş	0.979	0.976	0.981	0.302	1.030	1.018	1.041	0.010
Cinsiyet	0.927	0.445	2.370	0.950				
Hipertansiyon	0.753	0.981	5.926	0.155				
Diabetes mellitus	1.287	0.000	31.24	0.348				
Mitral kapak alanı	0.526	0.484	0.573	<0.001	0.486	0.396	0.597	0.001
PNİ	0.972	0.969	0.976	<0.001	0.967	0.953	0.982	0.001

PNİ:prognostik nütrisyonel indeks

Tartışma

Bu çalışmada, PNİ'nin ekokardiyografik olarak mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu saptanan RMD hastalarında olmayanlara kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizde mitral darlık ciddiyeti ve PNİ'nin mitral kapak yaprakçık kalsifikasyonu varlığının en güçlü bağımsız öngördürücüleri olduğu saptanmıştır.

Özellikle gelişmekte olan ülkeler için ARA ve sonrasında gelişen RKH, halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. RMD, RKH'nin bir sonucu olarak ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.¹⁴ RMD'de alta yatan en önemli mekanizma inflamasyondur. Bunu destekler şekilde kronik dönemde lezyonlarda, inflamatuvar sitokinler salınan mononükleer hücreler gösterilmiştir.¹⁵ Buradan hareketle, akut dönemde başlayan inflamasyonun, kronik dönemde de devam ederek kapakta kalınlaşma, fibrozis ve kalsifikasyon oluşumuna neden olduğu söylenebilir.¹⁶ RMD ve inflamasyon ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Ayan ve ark¹⁷ yaptıkları bir çalışmada, hsCRP (yüksek duyarlılık C-reaktif protein) değerlerinin RMD hastalarında yükseldiğini ve Willkins skoru ile korele olduğunu saptamışlardır. Başka bir çalışmada, inflamasyon göstergelerinden biri olan nötrofil-lenfosit oranının, ciddi RMD hastalarında hafif-orta RMD hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁸

Albümin, plazma onkotik basıncını dolayısıyla farklı vücut boşlukları arasındaki sıvı geçişini düzenleyen temel proteindir.¹⁹ Düşük albümin düzeyleri kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı ve inme gibi hastalıklar ile ilişkili saptanmıştır.^{20,21} Albüminin bu hastalıklar üzerine etkisinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeni ile olduğu düşünülmektedir.²² Albümin, bünyesinde plazma tıol içeriğinin %80'ini barındırır. Bu özellik albüminin, serbest oksijen radikallerinin plazmadan temizlenmesinde temel rol oynamasına olanak sağlar. Düşük albümin düzeyinin artmış oksidatif stress ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²³ Başka bir çalışmada ise, ARA sırasında bakılan albümin düzeyinin, uzun

dönemde kronik kapak tutulumu için öngördürücü olduğu saptanmıştır.²⁴ Bu durum albümin düzeyinin, RMD'de uzun süreli inflamasyonla ilişkili olduğunu akla getirmektedir.

Malnütrisyonun birçok hastalıkta tetikleyici rol üstlendiği bilinmektedir.²⁵⁻²⁷ Malnütrisyon lenfoid dokuda atrofi gelişmesine neden olmaktadır. Ayrıca IL-1 aktivitesi de malnütrisyonun etkilenir. IL-1 aktivitesinde azalmanın neticesinde lenfosit üretim hızı düşer.²⁸ Her ne kadar lenfosit sayısının, kronik inflamasyonda artması beklense de, bu hastalardaki azalmada, malnütrisyonun lenfosit metabolizması üzerine olan olumsuz etkisinin daha baskın rol oynadığını düşündürmektedir. Dolayısıyla, lenfosit sayısı ve albümin düzeyinden oluşan bir belirteç olan PNİ'nin, kronik inflamasyon ile ilişkisi net olarak bilinen RMD'de, kalsifikasyon gelişiminin bir göstergesi olabileceği hipotezi makul gözükmektedir.

RMD saptanan hastaların tedavisinde, perkütan mitral balon valvüloplasti (PMBV) önemli bir tedavi seçeneğidir. Hastanın PMBV için uygun olup olmadığını belirleyen parametrelerden biri de, mitral kapak yaprakçıklarındaki kalsifikasyon derecesidir. PNİ, RMD nedeniyle takipli hastalarda ileride gelişebilecek kalsifikasyon varlığını öngördürmede yararlı bir parametre olabilir. Bu durumun önceden tahmin edilmesi riskli hastaların daha yakın takip edilmesine ve kalsifikasyonu hızlandıracak risk faktörlerinin modifiye edilmesine olanak sağlayabilir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, düşük PNİ düzeyleri, RMD hastalarında kalsifikasyon varlığı ile ilişkilidir. Bu ilişki, RMD hastalarında kalsifikasyon gelişmesinde alta yatan temel mekanizmalardan olan inflamasyonun rolünü desteklemektedir. Hesaplaması pratik, kolay ve ucuz bir parametre olarak PNİ, RMD hastalarında kalsifikasyon varlığını öngördürmede kullanılabilir. Öte yandan, bu hastalarda kapak kalsifikasyonu derecesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülecek olursa, kronik inflamasyonu gösteren parametrelerin hasta prognozunu

taayin etmedeki önemi daha iyi anlaşılacaktır. Bu durumu belirlemek amacıyla yapılacak daha kapsamlı prospektif çalışmaların klinik pratiğimize yapacağı katkı yadsınamaz.

Düşük PNİ düzeyi, RMD hastalarında kalsifikasyon varlığını öngördürmede etkilidir. PNİ, RMD hastalarının takibinde ve tedavinin yönlendirilmesinde yol gösterici olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel ve retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Retrospektif çalışmaların metodolojik kısıtlılıkları nedeniyle, PNİ ile kalsifikasyon ciddiyeti arasında kesin nedensellik ilişkisi kurmak mümkün değildir. Mitral kapak morfolojisi hakkında daha ayrıntılı değerlendirme sağlayan Willkins skoruna ulaşamayışımız, PNİ'nin kapak morfolojisi ile olan ilişkisini daha net ortaya koymamızı engellemiş olabilir. Bunun yanı sıra, hastaların beden kitle endeksi, bel ve kol çevresi gibi cilt-altı yağ dokusunu gösteren parametreleri veremeyişimiz hastaların beslenme düzeylerini değerlendirmemizi eksik kılabilir. Öte yandan, çalışmaya aldığımız RMD hasta sayısının fazla olması bu kısıtlılıkların sonuçlar üzerine olan etkisini azaltabilir. Her ne kadar çalışmadan kronik böbrek yetersizliği hastaları dışlanmış olsa da, kronik böbrek hastalığı bulunan hasta grubu geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır ve kronik böbrek hastalığı bulunan tüm hastalar çalışmadan çıkartılamamıştır.

Yazar katkısı: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturmak, araştırmanın yürütülmesini organize etmek, sorumluluğunu almak, verilerin düzenlenmesi ve raporlanması, bulguların değerlendirilerek sonuçlandırılması ve makalenin yazımı aşamalarının tümü yazar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Çıkar çatışması: Yazarın çalışmayla ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Bu çalışmanın yapılmasında herhangi bir mali destekten faydalanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation*. Dec 1951;4(6):836-43. doi:10.1161/01.cir.4.6.836
2. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet*. Oct 10 2009;374(9697):1271-83. doi:10.1016/s0140-6736(09)60994-6
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. Feb 2 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/cir.0000000000000932
4. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. May 7 2015;36(18):1115-22a. doi:10.1093/eurheartj/ehu449
5. Kulprachakarn K, Ounjaijean S, Wungrath J, Mani R, Rerkasem K. Micronutrients and Natural Compounds Status and Their Effects on Wound Healing in the Diabetic Foot Ulcer. *Int J Low Extrem Wounds*. Dec 2017;16(4):244-250. doi:10.1177/1534734617737659
6. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. Feb 2011;8(2):514-27. doi:10.3390/ijerph8020514
7. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J*

- Surg.* Jan 1980;139(1):160-7.
doi:10.1016/0002-9610(80)90246-9
8. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* Sep 1984;85(9):1001-5.
 9. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, et al. Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol.* Nov 2013;62(5):307-13.
doi:10.1016/j.jcc.2013.05.007
 10. Cheng YL, Sung SH, Cheng HM, et al. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* Jun 25 2017;6(6)doi:10.1161/jaha.116.004876
 11. Hayashi J, Uchida T, Ri S, et al. Clinical significance of the prognostic nutritional index in patients undergoing cardiovascular surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* Aug 2020;68(8):774-779. doi:10.1007/s11748-020-01300-x
 12. Tamk V EPH. Mitral anüler kalsifikasyon ile prognostik nutrisyonel indeks arasındaki korelasyon. *TJCL.* 2019;10(4):452-458.
 13. Mahnken AH, Mühlenbruch G, Das M, et al. MDCT detection of mitral valve calcification: prevalence and clinical relevance compared with echocardiography. *AJR Am J Roentgenol.* May 2007;188(5):1264-9.
doi:10.2214/ajr.06.1002
 14. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* Oct 2012;42(4):S1-44.
doi:10.1093/ejcts/ezs455
 15. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol.* Nov 2004;165(5):1583-91.
doi:10.1016/s0002-9440(10)63415-3
 16. Davutoglu V, Celik A, Aksoy M. Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *J Heart Valve Dis.* Mar 2005;14(2):251-6.
 17. Alyan O, Metin F, Kacmaz F, et al. High levels of high sensitivity C-reactive protein predict the progression of chronic rheumatic mitral stenosis. *J Thromb Thrombolysis.* Jul 2009;28(1):63-9.
doi:10.1007/s11239-008-0245-7
 18. Polat N, Yildiz A, Yuksel M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* Nov 2014;20(8):793-8.
doi:10.1177/1076029613514131
 19. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med.* Jun 2012;33(3):209-90.
doi:10.1016/j.mam.2011.12.002
 20. Münzel T, Gori T, Keaney JF, Jr., Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J.* Oct 7 2015;36(38):2555-64.
doi:10.1093/eurheartj/ehv305
 21. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* Feb 7 2007;115(2):135-43.
doi:10.1016/j.ijcard.2006.04.026
 22. Paar M, Rossmann C, Nussold C, et al. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182997.
doi:10.1371/journal.pone.0182997
 23. Halliwell B. Albumin--an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol.* Feb 15 1988;37(4):569-71.
doi:10.1016/0006-2952(88)90126-8
 24. Oner T, Ozdemir R, Genc DB, et al. Parameters indicative of persistence of






- valvular pathology at initial diagnosis in acute rheumatic carditis: the role of albumin and CD19 expression. *J Pediatr (Rio J)*. Nov-Dec 2016;92(6):581-587. doi:10.1016/j.jpmed.2016.01.013
25. Moldawer LL, Copeland EM, 3rd. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer*. May 1 1997;79(9):1828-39.
26. Terrier N, Senécal L, Dupuy AM, et al. Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. Apr 2005;9(2):159-68. doi:10.1111/j.1492-7535.2005.01127.x
27. Chien SC, Lo CI, Lin CF, et al. Malnutrition in acute heart failure with preserved ejection fraction: clinical correlates and prognostic implications. *ESC Heart Fail*. Oct 2019;6(5):953-964. doi:10.1002/ehf2.12501
28. Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, et al. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr*. Feb 1988;47(2 Suppl):357-65. doi:10.1093/ajcn/47.2.357

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):307-319

doi: 10.26559/mersinsbd.952298

Covid-19 hastalarında Eozinofil / Lenfosit ve D-Dimer/ Fibrinojen oranlarının hastalık seyri ile ilişkisi

 Yasemin Saygıdeğer¹,  Aslıhan Candevir²,  Hakan Özkan³,  Süheyla Kömür²,
 Merve Sancioğlu Demir²

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD

³ Özel Metro Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Öz

Amaç: Tüm dünyada önemli sağlık sorununa neden olan Covid-19 pandemisinde, hastalığın seyrini ve takibini ölçecek parametrelerin bilinmesi, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına ve yönetimine önemli katkı sağlayacaktır. Parazit ve allerjenlere karşı gelişen yanıtta sorumlu periferik kan hücrelerinden olan eozinofillerin, lenfosit ile olan oranı (ELO) inflamatuvar durumlar için bir biyolojik belirteç olarak görülmektedir. Benzer şekilde tromboembolik olaylarla seyreden hastalıklarda D-dimer/ Fibrinojen oranının (DFO) hastalığın ağırlığını belirlemede önemli olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada amaç inflamasyon ve tromboembolik olayların ön planda olduğu Covid-19 hastalarında ELO ve DFO'nun hastalığın seyri ile ilişkisini değerlendirmektir. **Yöntem:** Araştırma retrospektif veri taraması olarak yapıldı. Araştırma popülasyonu, Covid-19 pnömonisi nedeniyle Nisan – Aralık 2020 tarihleri arasında hastaneye yatırılan hastaları içermektedir. Hastalar 14 gün içinde iyileşerek taburcu olanlar ve 14 günden uzun süre yatışı gereken veya ölenler olarak gruplara ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları yanısıra hastaneye yatış anındaki laboratuvar değerleri analiz edildi. **Bulgular:** Toplam 486 hasta incelemeye alındı. İncelenen laboratuvar parametrelerinden ileri yaş, ek hastalık varlığı, CRP, Ferritin, LDH ve lökosit sayısı yüksekliği ve lenfosit sayısı düşüklüğü hastalığın 14 günlük seyrinde kötü prognoz ile ilişkili bulunurken ELO değerinde böyle bir anlamlılık bulunmadı. D-dimer ve fibrinojen değerleri, 14 günlük süreçte, iyileşen ve iyileşmeyen hastalar arasında farklı bulunmazken DFO hem iyileşmeyen grupta hem de ölen grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. DFO'nun uzamış hastane yatışını belirlemede duyarlılığı %66 özgüllüğü %68, mortaliteyi belirlemede ise duyarlılığı %73, özgüllüğü %67 olarak hesaplandı. **Sonuç:** Covid-19 pnömonisi ile hastaneye yatan hastaların 14 günlük seyrinde ELO anlamlı bulunmazken DFO yüksekliği hem uzamış hastane yatışı hem de 14 günlük mortaliteyi göstermede anlamlı bulundu.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Eozinofil, Lenfosit, Eozinofil/Lenfosit oranı, D-dimer/Fibrinojen oranı

Yazının geliş tarihi: 16.06.2021

Yazının kabul tarihi: 12.07.2021

Sorumlu Yazar: Yasemin Saygıdeğer, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, 01330, Sarıçam, ADANA, Tel: 0544 5691515, e-posta: ysaygideger@cu.edu.tr

The relationship of Eosinophil / Lymphocyte and D-Dimer / Fibrinogen ratios with the course of the disease in Covid-19 Patients

Abstract

Objective: Knowing the parameters that will measure the course and follow-up of the disease in the Covid-19 pandemic, which causes an important health problem all over the world, will make an important contribution to the understanding and management of the pathophysiology of the disease. The ratio of eosinophils, which are one of the peripheral blood cells responsible for the response to parasites and allergens, to lymphocyte (ELO), appears to be a biomarker for inflammatory conditions. Similarly, it is known that D-dimer/Fibrinogen ratio (DFO) is important to determine the severity of the disease in diseases with thromboembolic events. The aim of this study was to evaluate the relationship of ELO and DFO with the course of the disease in Covid-19 patients, where inflammation and thromboembolic events are at the forefront. **Method:** The study was conducted as a retrospective data search. The research population included patients hospitalized for Covid-19 pneumonia between April and December 2020. The patients were divided into groups as those who recovered and were discharged within 14 days, and those who required hospitalization for more than 14 days or died. Age, gender and comorbidities of the patients, as well as laboratory values at the time of hospitalization were analyzed. **Results:** A total of 486 patients were included in the study. Advanced age, presence of additional disease, high CRP, Ferritin, LDH and leukocyte count, and low lymphocyte count were found to be associated with poor prognosis in the 14-day course of the disease, while ELO value was not significant. While D-dimer and fibrinogen values were not different between the patients who recovered and did not heal in the 14-day period, DFO was found to be significantly higher in both the non-healed and ex-groups. The sensitivity of DFO in determining prolonged hospitalization was 66%, its specificity was 68%, and its sensitivity was 73%, and its specificity was 67% in determining mortality. **Conclusion:** While ELO was not significant in the 14-day course of patients hospitalized with Covid-19 pneumonia, DFO elevation was found to be significant in showing both prolonged hospitalization and 14-day mortality.

Keywords: COVID-19, Eosinophil, Lymphocyte, Eosinophil/Lymphocyte ratio, D-dimer/Fibrinogen ratio

Giriş

Koronavirüs, üyeleri soğuk algınlığı ve MERS, SARS gibi ciddi hastalıklara sebep olan geniş bir virüs ailesindedir. COVID-19 2019 aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde açıklanamayan viral pnömonilere yol açan ve 2020, 11 Mart'ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemik kabul edilen bir hastalıktır.¹ Covid-19 pandemisinde, SARS-CoV-2 virüsünün enfeksiyonu sonrası gelişen sitokin fırtınası, sistemik inflamatuvar yanıt ve koagülopatilerle seyreden ölümcül hastalık tüm dünyayı derinden etkilemiştir. Hastalıkta tahmini ölüm oranı %3.5 ile İspanyol gribine benzemekle beraber mevsimsel gripten daha fazladır. Hastaların %80'i hafif hastalık belirtisi verirken %10-20'si ciddi hastalık bulguları verir. Ciddi hastalarda hızlı solunum yetmezliği, akut

respiratuvar sendrom, metabolik asidoz, kanama problemleri ve sepsis gelişebildiği bildirilmiştir.²

Hastalığın pek çok bilinmeyen yönü, kontrolünde zorluklara neden olmuş, halen de pato-fizyolojisini aydınlatma yolunda bilim dünyasının yoğun çabası artarak devam etmektedir. Bu süreçte yeni belirteçlerin bulunması kadar rutin laboratuvarlarda bakılan biyokimyasal parametrelerin de farklı perspektiflerle ve oransal analizlerle incelenerek biyobelirteç olarak kullanılması hem ekonomik hem de zaman kazandırıcı olacaktır.

Eozinofiller çok hücreli parazitlere karşı çalışan bağışıklık sistemine dahil periferik kan hücreleridir. Mast hücreleri ve bazofillerle beraber alerji ve astımla ilişkili mekanizmaları kontrol ederler. Bu

granülositler kemik iliğinde oluşup periferik kana geçerler ve çoğalmazlar³. Birçok çalışmada eozinofillerin solunum virüslerine karşı rolleri araştırılmıştır.⁴⁻⁶ Eozinofiller tarafından aktive edilen, önceden oluşmuş interlökin-2 (IL-2), interlökin-12(IL-12), interferon-c (IFN-c) gibi tipik T-helper 1 (Th 1) sitokinleri antiviral cevaptan sorumludur. Bunlar RNAzlar ve reaktif azot türleri gibi antiviral aktiviteye sahip moleküller üretir ve virüs tanıyan reseptörler içerir.⁴⁻⁶ Bununla beraber eozinofiller, T hücrelerine antijen oluşturabilecekleri lenf nodlarına göç edebilirler.⁴ Eozinofillerin, respiratuar sinsityal virüs ve influenza³⁻⁴ gibi solunum virüslerine karşı antiviral bağışıklık cevapları tanımlanmıştır. Eozinofiller, TLR-3, TLR-7, TLR-9 gibi virüs tanımlanmasında rol alan çeşitli toll like reseptörler (TLR) tanımlarlar.⁵ Aynı zamanda indüklenabilir nitrik oksit (NO) sentaz yardımıyla, çeşitli mekanizmalarla viral replikasyonu engelleyen NO üretirler.⁶

Yakın dönemde periferik kan eozinofil sayısının COVID-19 hastalarının tanı, değerlendirme ve prognozunda etkili ve yeterli bir gösterge olduğu gösterilmiştir.⁷⁻⁸ İnatçı eozinopeni yüksek hastalık ciddiyeti ve düşük iyileşme ile birliktelik gösterdiği öne sürülmüştür.⁹ Aynı zamanda eozinofilleri de içeren rutin kan parametrelerindeki dinamik değişikliklerin COVID-19 hastalarında hem prognoz hem de tedavi etkinliğinin göstergesi olabileceği belirlenmiştir.¹⁰ Eozinofil/Lenfosit oranı (ELO), birçok inflamatuvar durum ve kanserlerde yeni bir belirteçtir.¹¹ ELO'nun non-steroid anti-inflamatuvar ilaç aşırı duyarlılığı olan ve olmayan bronşiyal astım hastalarının ayırımında faydalı olabileceği gösterilmiştir.¹²

Covid-19 seyrinde kötü prognozla ilişkili bulunan diğer bir patofizyolojik mekanizma, hastalığın koagülopatiler ile seyretmesidir. Hiperkoagülasyonun en önemli belirteçleri olan D-Dimer ve Fibrinojen değerleri, halen yatan hastaların takibinde kullanılan parametrelerin başında gelmektedir. Yapılan araştırmalar, acilde bakılan bu parametrelerin mortaliteyi belirlemede güçlü olduğunu göstermektedir.¹³ D-dimer düzeyleri birçok hastalıkta artmış toplam mortaliteyle

ilişkilidir.¹⁴ Ancak D-dimer düzeyleri yaşlılık, kanserler, enfeksiyonlar gibi birçok durumdan etkilenir.¹⁵⁻¹⁶ Bir fibrin öncülü olarak bilinen fibrinojen ise, ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynar.¹⁷ Fibrinojen sadece koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve inmede değil koroner anjioplasti sonrası uzun dönem prognozda da bir belirteçtir.¹⁸ Son zamanlarda D-dimer/fibrinojen oranının pulmoner tromboembolide de anlamlı bir biyobelirteç olabileceği gündeme gelmiştir.¹⁹ Koagülopatilerle seyrettiği bilinen Covid-19 hastalarında henüz yeterli araştırma olmasa da DFO'nun prognostik bir belirteç olma potansiyeli yüksektir.

Bu araştırmada amaç, Covid-19 hastalarında ELO ve DFO değerlerinin hastalığın klinik seyrinde kullanılabilecek bir prognostik belirteç olup olamayacağını değerlendirmektir.

Yöntem

Araştırma örnekleme ve veri toplama araçları

Araştırma retrospektif kohort olarak yapılmıştır. Araştırma örnekleme, tek merkezli üçüncü basamak üniversite hastanesinde Nisan - Aralık 2020 tarihlerinde Covid-19 pnömonisi nedeni ile erişkin Covid-19 servislerinde yatırılarak takip edilen 486 hastanın verilerini içermektedir. Etik kurul onayı, üniversite girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan 113/15 sayılı karar ile alınmıştır. Hastaların Covid-19 tanısı, nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinde Covid-PCR pozitifliği ile belirlenmiştir.

Hastaların hastaneye kabul gününde yapılan tetkiklere ait laboratuvar verileri yanı sıra yatış- çıkış tarihleri, ek-hastalıkları ve tedavileri kaydedilmiş, primer sonlanım noktası olarak belirlenen 14. gün sonundaki klinik durumlarına göre "iyileşen= Hafif seyirli hasta" ve "iyileşmeyen=ağır seyirli hasta" olarak iki gruba ayrılmıştır. İyileşemeyen gruptaki hastalar ayrıca 14. günde "halen yatan= Yüksek Morbiditeli Hasta" ve "excitus olan = Ölen Hasta" olarak tekrar iki gruba ayrılarak analiz edilmiştir.

Hastaların dağılımlarını gösteren şema şekil olarak verilmiştir (Şekil-1).

Hasta dosyalarından elde edilen demografik veriler yaş, cinsiyet, ek hastalık ve 14. günde hastanın taburculuk durumudur. Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri sırasıyla PCR yöntemi ile doğrulanmış Covid-19 pnömonisi nedeni ile hastaneye yatmış olmak ve 18 yaş üzerinde olmak olup, kanser tanılı hastalar, immün sistemi baskılayıcı ilaç kullananlar ve HIV pozitif hastalar araştırmadan dışlanmıştır. Bunun dışındaki ek hastalıklar Diyabet, Koroner arter hastalığı, Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), Kronik böbrek yetmezliği ve Hipertansiyon varlığı dışlama kriteri olarak kabul edilmemiş, bu hastalıklardan herhangi birinin varlığında ek hastalık var olarak not edilmiştir. İncelenen laboratuvar parametreleri ve birimleri: CRP (mg/L), lökosit sayısı (n/µL), Lenfosit sayısı (n/µL), Eozinofil sayısı (n/µL), Prokalsitonin (ng/mL), D-Dimer (µg/L), Fibrinojen (mg/dL), Ferritin (mg/mL) ve LDH (U/L) olarak belirlenmiştir. ELO değeri Eozinofil sayısı/Lenfosit sayısı oranını, DFO ise D-dimer/Fibrinojen oranını ifade etmek için kullanılmıştır. Tüm parametreler, üniversite hastanesinin uluslararası akredite olmuş merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

İstatistiksel Analizler

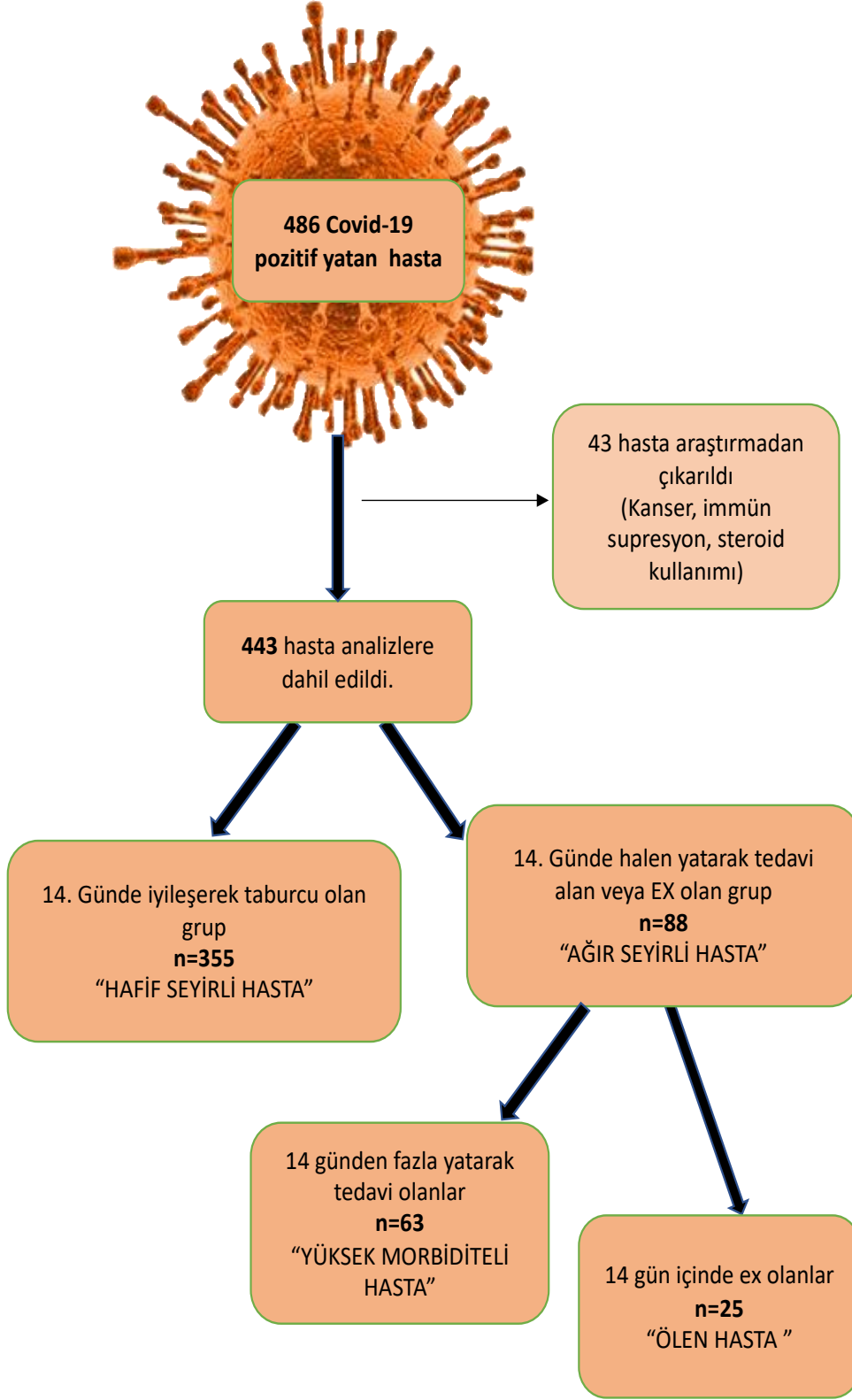
Verilerin istatistiksel analizleri SPSS programı kullanılarak yapılmıştır. İki grup arasında farkın anlamlılığı, sürekli değişkenler için t-testi ile yapılmıştır. İncelenen gruplar arasında farklılığı anlamlı

bulunan DFO değerleri için ROC analizleri ile oran için en uygun kesim noktaları belirlenmiş ve buna göre testin duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır. Güven aralıkları hibrid Wilson/Brown yöntemi ile hesaplanmıştır.

Bulgular

Nisan-Aralık 2020 tarihlerinde Covid-19 servislerine yatan 486 hasta verisi taranarak araştırma kriterlerine uygun bulunmayan 43 hasta araştırmadan dışlandı. Araştırmaya dahil edilen 443 hasta, primer sonlanım durumu olan 14. günkü yatış durumuna göre iki gruba ayrıldı (Şekil-1). İki grubun demografik verilerinde yaş, cinsiyet ve ek hastalık durumu incelendiğinde yaş ve ek hastalık varlığı, beklenen şekilde ağır hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo-1).

Hafif ve ağır grupta Covid-19 hastalarının yatarak takibi sürecinde sıklıkla bakılan CRP, Prokalsitonin, D-Dimer, Fibrinojen, Ferritin, Lökosit, Lenfosit ve Eozinofil sayıları ile LDH düzeyleri karşılaştırıldı. Bu değerlerden CRP, Ferritin, LDH ve lökosit sayısının yüksekliği ve lenfosit sayısı düşüklüğü hastalığın 14 günlük seyrinde kötü prognoz ile ilişkili bulundu. Eozinofil sayısı, d-dimer, fibrinojen ve prokalsitonin düzeyleri, hafif ve ağır hasta grubunda benzer bulundu (Tablo-2).



Şekil 1: Araştırmaya dahil edilen, Nisan-Aralık 2020 tarihlerinde hastanenin Covid-19 servislerinde yatarak tedavi gören Covid-19 PCR pozitifliği bulunan 486 hastanın gruplara dahil edilme ve çıkarılmalarını gösteren akış Şeması.

Tablo 1: Araştırmaya dahil edilen 443 hastanın demografik bilgileri

Parametreler	Hafif Klinik Seyir (14. gün şifa ile taburcu olmuş hastalar) n=355	Ağır Klinik Seyir (14. gün halen yatarak tedavi alan veya ex olmuş olan hastalar) n=88	Farkın anlamlılığı
Erkek Cinsiyet, n(%)	197 (%77.87)	56 (%83.16)	p=0.1865
Yaş	49.53 (12.53)	66.13 (16.12)	p<0.0001
Ek hastalık varlığı n(%)	209 (%58.87)	80 (%9.09)	p<0.0001

Tablo 2: Hafif ve ağır seyirli hastalarda laboratuvar parametreleri

Parametreler	Hafif Klinik Seyir (14. gün şifa ile taburcu olmuş hastalar)	Ağır Klinik Seyir (14. gün halen yatarak tedavi alan veya ex olmuş olan hastalar)	Farkın anlamlılığı
CRP (mg/L)	37.61(49.73) n: 352	119.2 (113.9) n: 88	p<0.0001
Prokalsitonin (ng/mL)	0.6642(5.825) n: 344	2.344 (11.17) n: 87	p= 0.0532
D-Dimer (µg/L)	1109 (5596) n:298	2353 (3778) n:71	p=0.0762
Fibrinojen (mg/dL)	1575(7044) n: 322	531.6 (200.7) n: 78	p=0.1929
Ferritin (ng/mL)	230.7 (326) n: 371	619.5 (965.7) n: 88	p<0.0001
LDH (U/L)	284.8 (127) n: 352	461.7 (495.2) n: 88	p<0.0001
Lökosit sayısı /µL	6753 (3206) n: 354	10260 (6817) n: 88	p<0.0001
Lenfosit sayısı /µL	1503 (1431) n: 354	1145 (795) n: 88	p=0.0243
Eozinofil sayısı /µL	3800 (9300) n: 354	4700 (12000) n: 88	p= 0.3188

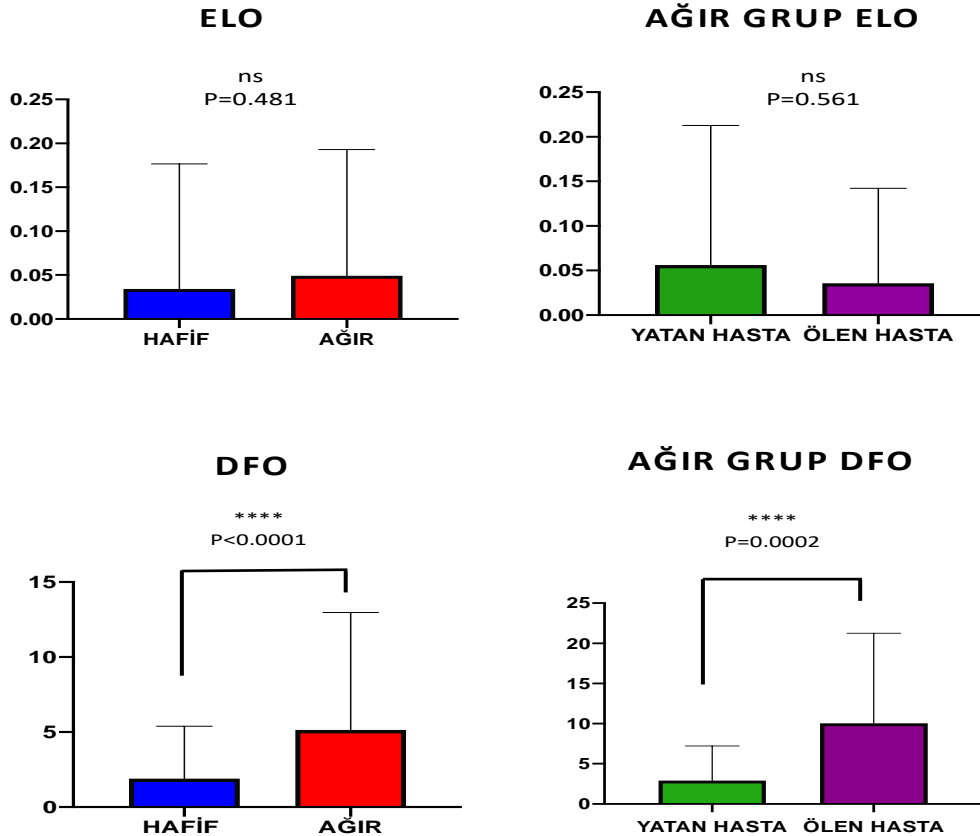
Parametrelere ait değerler ortalama ve parantez içinde standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

Sık bakılan ve Tablo-2’de listelenen parametrelerin değerlendirilmesinin ardından tek başına anlamlılık göstermeyen eozinofil, lenfosit, D-dimer ve fibrinojen değerleri oransal olarak karşılaştırıldı.

Eozinofil/lenfosit oranı ELO ve D-dimer/fibrinojen oranı DFO hesaplanarak yapılan analizlerde ELO her iki grupta benzer bulunurken DFO ağır hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu (Tablo-3) (Şekil-2).

Tablo 3: Eozinofil/ Lenfosit (ELO) ve D-Dimer/ Fibrinojen (DFO) oranlarının karşılaştırılması Parametrelere ait değerler ortalama ve parantez içinde standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

Parametreler	Hafif Klinik Seyir (14. gün şifa ile taburcu olmuş hastalar)	Ağır Klinik Seyir (14. gün halen yatarak tedavi alan veya ex olmuş olan hastalar)	Farkın anlamlılığı
ELO	0.03434 (0.14) n:344	0.04927 (0.14) n:88	p=0.3809
DFO	1.89 (3.5) n: 268	5.08 (7.78) n:72	p<0.0001



Şekil 2: Sol panelde, Hafif Klinik Seyirli Grup (mavi barlar) ve Ağır Klinik Seyirli Grup (kırmızı barlar) arasında ELO ve DFO değerlerinin karşılaştırılmasının grafik olarak sunumu. Sağ panelde ise Ağır Hasta grubunda Yatan hasta ve Ölen hasta gruplarında ELO ve DFO ortalamalarının karşılaştırılması verilmiştir.

Bundan sonra analizler, araştırmanın ilk bölümünde bakılan parametreler ile, ağır hasta grubunda 14. günün sonunda halen yatarak tedavi gören uzamış klinik seyirli 63 hasta ile 14 gün içinde ölen 25 hasta

arasındaki ilişkisini belirlemek üzere yapıldı. Demografik ölçütlerde bu iki grup arasında cinsiyet ve ek hastalık benzer bulunurken yaş, ölen grupta anlamlı olarak yüksekti (Tablo-4).

Tablo 4: Ağır hasta grubunda olan 88 hastanın demografik bilgileri

Parametreler	Hafif Klinik Seyir (14. gün halen hastanede yatan hastalar) n=63	Ağır Klinik Seyir (14. gün ex olmuş olan hastalar) n=25	Farkın anlamlılığı
Erkek Cinsiyet n(%)	42 (%66.7)	14 (%56)	p=0.462
Yaş	64.08 (13.3)	71.28 (8.7)	p<0.014
Ek hastalık varlığı n(%)	56 (%88.9)	24 (%96)	P=0.431

Ağır grupta olup, ölen ve uzamış yatışı olan hastalar arasında rutin biyokimyasal tetkikler incelendiğinde D-dimer ve ferritin değerleri ölen grupta anlamlı yüksek bulunurken, hafif-ağır grup karşılaştırmasında anlamlı bulunan CRP, Lökosit ve lenfosit sayısı bu gruplandırmada anlamlılığını yitirdiği görüldü (Tablo-5). ELO ve DFO değerleri karşılaştırıldığında ise ELO iki grup arasında anlamlı bulunmazken DFO yüksekliği 14 günlük mortalite ile ilişkili bulundu (Tablo-6).

Son olarak hastalığın 14 günlük klinik seyir ve mortalite ile ilişkisi bulunan DFO ile ROC analizleri yapılarak kesme değerleri ve bu değerlere göre duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı. Buna göre, DFO 0.67 düzeyi üstünde uzamış hastane yatışını belirlemede duyarlılığı %100 iken, 1.5 ve üzeri değerlerinde duyarlılığı %63, özgüllüğü %69, olasılık oranı (Likelihood Ratio) 2.0 olarak, Ağır hasta grubunda ise DFO 2.01 ve üzeri değerinde, mortaliteyi belirlemede duyarlılığı %72, özgüllüğü %65 olasılık oranı 2.0 olarak hesaplandı (Şekil-3).

Tablo 5: Hafif ve ağır seyirli hastalarda laboratuvar parametreleri farkı

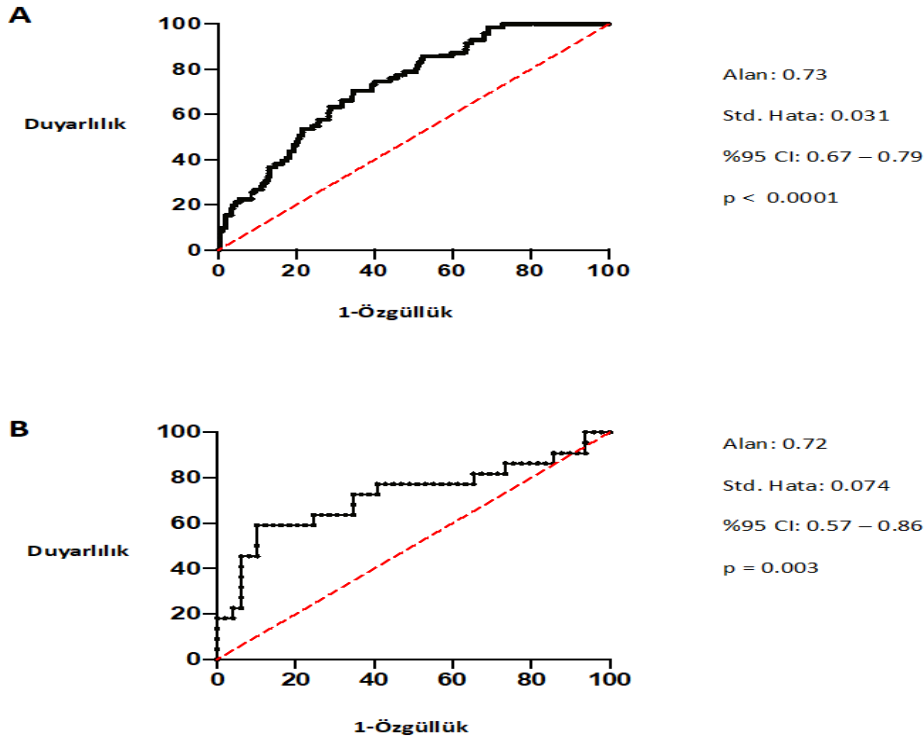
Parametreler	Yüksek Morbiditeli Hastalar (14. gün halen hastanede yatan hastalar) Ortalama (STD)	Ölen Hastalar (14. gün ex olmuş olan hastalar) Ortalama (STD)	Farkın anlamlılığı
CRP (mg/L)	811.7668 (5587.93997) n: 63	146.5044 (117.93561) n: 25	P=0.555
Prokalsitonin (ng/mL)	1.04134 (4.879085) n: 62	5.57612 (19.275433) n: 25	p= 0.256
D-Dimer (µg/mL)	1374 (1781) n:49	4532 (5755) n:22	P=0.0008
Fibrinojen (mg/dL)	550.91 (201.101) n: 33	542.27 (214.087) n: 15	p= 0.577
Ferritin (ng/mL)	443.141 (688.6023) n: 63	1063.8 (1367.0076) n: 25	P=0.039
LDH (U/L)	370.76 (185.073) n: 63	690.88 (850.908) n: 25	P=0.074
Lökosit sayısı /µL	9341.483 (6219.0945) n: 63	11748.292 (8732.5324) n: 25	P=0.217
Lenfosit sayısı /µL	1176.19 (846.952) n: 63	1068 (654.294) n: 25	p=0.568
Eozinofil sayısı /µL	55.556 (134.1374) n: 63	44 (119.3035) n: 25	p= 0.708

Parametrelere ait değerler ortalama ve parantez içinde standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

Tablo 6: Ağır hasta grubunda Eozinofil/ Lenfosit (ELO) ve D-Dimer/ Fibrinojen (DFO) oranlarının karşılaştırılması

Parametreler	Yüksek Morbiditeli Hasta (14. gün halen hastanede yatan hastalar)	Ölen Hasta (14. gün ex olmuş olan hastalar)	Farkın anlamlılığı
ELO	0.0561 (0.1565) n:63	0.0320(0.1060) n:25	p=0.481
DFO	2.934 (4.28) n: 49	10.05 (11.2) n:22	p=0.0002

Parametrelere ait değerler ortalama ve parantez içinde standart deviasyon şeklinde verilmiştir.



Şekil 3: Hem Hafif klinik seyirli ile Ağır klinik seyirli grupları hem de Ölen grup ile Yüksek Morbiditeli grupları ayırmada anlamlı çıkan DFO değerlerinin ROC eğrileri verilmiştir. A'da yani Hafif ve Ağır grup analizleri, B'de ise Ölen ve yüksek morbiditeli grup arasında yapılan analizler gösterilmektedir. (CI: Güven Aralığı, Std: standart)

Tartışma

Bu araştırma sonuçları, tek başına eozinofil veya ELO değerlerinin Covid-19 pnömonisi nedeni ile hastaneye yatan hastaların 14 günlük prognozunu belirlemede uygun bir parametre olmadığını ama DFO değerinin hem mortalite hem de hastalığın ağırlığını göstermede anlamlı olduğunu göstermiştir.

Literatürde ELO ile yapılmış bir araştırmada hastalar hafif orta ağır olarak gruplandırılmış ve ELO düşüklüğünün entübasyon ve mortalite ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.⁸ Ancak bu araştırmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 93 olup, bulguların anlamlılığı tartışılabilir. Bizim araştırmamızda 443 hasta verisi ile yapılan analizlere göre ELO değerleri prognostik bir biyobelirteç olarak anlamlı bulunmamıştır.

Araştırmamız Covid-19 hastalarında DFO oranı ile literatürde yapılmış ilk araştırmalardandır ve hastaların erken dönem prognoz kestiriminde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yakın dönemde, Covid-19 hastalarında D-Dimer/ Albumin oranı ile Fibrinojen/Albumin oranları karşılaştırılmış, D-Dimer/Albumin oranının önemli bir mortalite göstergesi olabileceği bildirilmiştir.¹³ Covid-19 hastalarını ağırlıklarına göre gruplandırılmış, kısa etkili antikoagülan nafamostat mesylate tedavisi altında 15 hastada D-Dimer, Fibrinojen ve DFO düzeylerinin 14 günlük değişim dinamiklerini incelemiştir.¹⁹ Covid-19 hastalığı sürecinin, yaygın damar-ıçi koagülasyon (DIC) patogenezi ile benzer olması, böylece aktive olmuş fibrinolyze sekonder olarak fibrinojen seviyelerinde

düşme potansiyelini her iki araştırma da vurgulamıştır. Literatürde, Covid-19 seyrinde fibrinojen yüksekliği, daha çok bildirilmiş ve patogenezele ilişkilendirilmiş olsa da fibrinolizisin tamamen durduğu ve kötü prognozla ilişkilendirilmiş ağır vakalar da bildirilmiştir.²⁰⁻²¹ Her ikisi de trombotik hastalık olan Pulmoner Emboli (PE) ve Derin Ven Trombozlu (DVT) hastalarda yapılan karşılaştırmada fibrinojen düzeyleri PE hastalarında yüksek bulunmasına karşın DVT hastalarında normal bulunmuş ve tromboembolik olayların sürecinde fibrinojen düzeylerinin değişkenliğinin klinik seyre farklı etkisine işaret edilmiştir.²² Aynı araştırma fibrinojen seviyelerinin genotiple ilişkili olma potansiyelini de incelemiş, fibrinojen genotipi ile eşlik eden beden kitle indeksi, sigara içimi ve inflamasyon gibi faktörlerden özellikle inflamasyon varlığının tromboembolik olay geçirme ile ilişkili olduğunu göstermiştir.²² Bizim araştırmamızda primer sonlanım noktası 14 günlük morbidite ve mortaliteydi ve 14 gün içinde ölen hastalarda ölüm nedenleri Covid-19 pnömonisine bağlı solunum yetmezliği olarak not edilmişti. Kaybedilen 25 hastanın eşlik eden pulmoner emboli, kardiyak infarktüs veya diğer tromboembolik süreçlerinin detaylı incelemesi yapılmamıştı ancak literatürde Covid-19 pnömonisine bağlı gelişen ARDS ve solunum yetmezliği nedeni ile ölen hastaların akciğer kesitleri patolojisinde diğer viral pnömoni nedeni ölen hastaların kesitleri ile karşılaştırıldığında damar yapılarının bozulduğu, mikrotrombüslerin varlığı ve yeni damar yapımının uyarıldığı gösterilmiş, solunum yetmezliğine yol açan faktörlerin başında bu gelişen mikrotrombüsler suçlanmıştır.²³

Bu araştırmada biyokimyasal parametreler hastaların yattığı gün baz alınarak incelenmiştir. Hastaneye yatış kriterleri arasındaki fark göz ardı edilmiş, uzamış yatışı olan hastalar ağır hasta olarak değerlendirilmiştir. Bakılan parametrelerin yatış süresi boyunca belirli aralıklarla seyri nasıl etkilediğine bakılmaması, araştırmanın kısıtlılıklarından sayılabilir. Benzer şekilde bu parametrelerin 14 günden sonraki mortaliteye etkisi de araştırma dışında bırakılmıştır.

Sonuç olarak araştırmamızın verileri, Covid-19 hastalığı seyrinde DFO'nun erken dönem morbidite ve mortalite belirlemede biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olduğunu göstermiştir. Hastalığın seyri sırasında DFO takibinin yapılacağı araştırmalarla bu parametrenin genel mortalite veya morbidite ile ilişkisi daha değerli bir belirteç olabilmesi adına olanaklı görünmektedir.

Yazar katkısı: YS: araştırma tasarımı, makale yazımı, AC: verilerin analizi ve yorumlanması, HÖ, SK e MSD verilerin toplanması

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. LiuJ, LiuY, XiangP, PuL, XiongH, LiC, ZhangM, TanJ, Xu Y, Song R, Song M, Wang L, Zhang W, Han B, Yang L, Wang X, Zhou G, Zhang T, Li B, Wang Y, Chen Z and Wang X: Neutrophil- to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 18(1):206, 2020. PMID: 32434518. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0
2. Chang MC, Park YK, Kim BO and Park D: Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):445,. PMID: 32576139. DOI: 10.1186/s12879-020- 05144-x
3. Uhm TG, Kim BS and Chung IY: Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(2):68-79,. PMID: 22379601. DOI: 10.4168/aair. 2012.4.2.68
4. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E and Rosas-Taraco AG: Eosinophils and respiratory viruses. *Viral Immunol* 2019;32(5):198-207,.

- PMID: 31140942. DOI: 10.1089/vim.2018.0150
5. Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, Newhouse M, Ramirez R, Rosenberg HF, Foster PS and Matthaei KI: Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood* 2007;110(5):1578-1586. PMID: 17495130. DOI: 10.1182/blood-2007-01-071340
 6. Samarasinghe AE, Melo RC, Duan S, LeMessurier KS, Liedmann S, Surman SL, Lee JJ, Hurwitz JL, Thomas PG and McCullers JA: Eosinophils promote antiviral immunity in mice infected with influenza A virus. *J Immunol* 2017;198(8):3214-3226. PMID: 28283567. DOI:0.4049/jimmunol.1600787
 7. XieG, DingF, HanL, YinD, Lu Hand Zhang M: The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy*, 2020. PMID: 32562554. DOI: 10.1111/all.14465
 8. Vasiliki E., Kopoulou G., Garmpis N., Damaskos C., Valsami S., Dimitroulis D. et al. The Impact of Peripheral Eosinophil Counts and Eosinophil to Lymphocyte Ratio (ELR) in the Clinical Course of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *In Vivo* 2021;35:641-648 doi:10.21873/invivo.12303.
 9. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B and Hupart KH: Eosinopenia and COVID-19. *J Am Osteopath Assoc*, 2020. PMID: 32672799. DOI: 10.7556/jaoa.2020.091
 10. Lu G and Wang J: Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chim Acta* 2020;508: 98-102. PMID: 32405079. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.034
 11. Çekici Y, Yılmaz M and Seçen Ö: New inflammatory indicators: Association of high eosinophil-to-lymphocyte ratio and low lymphocyte-to-monocyte ratio with smoking. *J Int Med Res* 2019;47(9): 4292-4303. PMID: 31319727. DOI: 10.1177/0300060519862077
 12. Branicka O, Rogala B and Glück J: Eosinophil/neutrophil/ platelet-to-lymphocyte ratios in various types of immediate hypersensitivity to NSAIDs: A preliminary study. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181(10): 774-782. PMID: 32814336. DOI: 10.1159/000509116
 13. Küçükceran K, Ayrancı M. K., Girişgin A. S., Koçak S. Predictive value of D-dimer/albumin ratio and fibrinogen/albumin ratio for in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021;00:e14263. doi: 10.1111/ijcp.14263 .
 14. Bai, Y., Zheng, Y.-Y., Tang, J.-N., Yang, X.-M., Guo, Q.-Q., Zhang, J.-C., et al. D-Dimer to Fibrinogen Ratio as a Novel Prognostic Marker in Patients After Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study. *Clin App Thromb Hemost.*, 2020;26, 107602962094858. doi:10.1177/1076029620948586
 15. Lippi, G, Cervellin, G, Franchini, M, et al. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30(4):459-471.
 16. Heim, SW, Schectman, JM, Siadaty, MS, et al. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem.* 2004;50(7):1136-1147.
 17. Arbustini, E, Narula, N, D'Armini, AM. Fibrinogen: a circulating factor in search of its genetic architecture. *Circulation.* 2013;128(12):1276-1280.
 18. Ang, L, Behnamfar, O, Palakodeti, S, et al. Elevated baseline serum fibrinogen: effect on 2-year major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006580.
 19. Osawa I, Okamoto K, Ikeda M, Otani A, Wakimoto Y, Yamashita M et al. Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *J Thrombosis and Thrombolysis.* 2021;51:649-656. Doi: 10.1007/s11239-020-02275-5.

20. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 2020;136(4):489-500.
21. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg*. 2020;231(2): 193-203.
22. Klovaite J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A and Benn M. Elevated Fibrinogen Levels are associated with risk of Pulmonary Embolism, but not with Deep Venous Thrombosis. *AM J Resp Crit Care Med*. 2012;187(3): 286-293.
23. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120-128.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;15(2):320-333

doi: 10.26559/mersinsbd.911255

Ebelik ve hemşirelik öğrencilerinin çevrim içi anatomi eğitimi hakkındaki öngörü ve deneyimleri

 Özlem Elvan¹,  Dicle Çayan²,  Didem Derici Yıldırım³,  Oya Ögenler⁴

¹Dr.Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi, İçel Sağlık Yüksekokulu

²Öğr.Gör.Dr, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Niğde Zübeyde Hanım Sağlık Yüksekokulu

³Dr.Öğr.Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

⁴Doç.Dr, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Bu çalışmada, anatomi dersini, yüz yüze eğitim ve çevrim içi eğitim olmak üzere iki farklı şekilde alan hemşirelik ve ebelik bölümü öğrencilerinin anatomi eğitimine ilişkin öngörü ve deneyimlerini ortaya koymak hedeflendi. **Yöntem:** Tanımlayıcı nitelikteki bu araştırma Temmuz - Aralık 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi ve İçel Sağlık Yüksekokulu Ebelik bölümü ile Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Niğde Zübeyde Hanım Sağlık Yüksekokulu'nda ebelik ve hemşirelik bölümü 699 öğrenci üzerinde gerçekleştirildi. Öğrenciler anatomi eğitimini, yüz yüze teorik ve pratik ders şeklinde alan birinci grup ve çevrim içi eğitim şeklinde alan ikinci grup olarak sınıflandırıldı. Çalışmada, öğrencilere WhatsApp yoluyla ulaştırılan ve gönüllü olanlar tarafından doldurularak geri iletilen formlar kullanıldı. Öğrencilere, araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan 19 sorudan oluşan bir anket formu uygulandı. Anket sorularının cevaplanması için "Tamamen katılıyorum (5), katılıyorum (4), kararsızım (3), katılmıyorum (2) ve kesinlikle katılmıyorum (1)" seçeneklerinden oluşan beşli Likert tipi soru kalıbı kullanıldı. **Bulgular:** Öğrenci gruplarından elde edilen sonuçlara göre öğrenciler uygulama derslerine ihtiyaç duymakta, görsel ve işitsel kaynakların derslere daha fazla entegre edilmesini istemektedirler. Çevrim içi anatomi eğitimi alan öğrenciler, öğretim elemanı tarafından hazırlanan videolara, çevrim içi ders materyaline ulaşılabilir olmasına, hibrit eğitime daha fazla ihtiyaç duymaktadırlar. Bu öğrenciler çevrim içi anatomi eğitiminin daha etkin olduğunu bildirmektedirler. **Sonuç:** Öğrenci öngörülerini ve deneyimlerini içeren bu çalışma sonucunda anatomi eğitimini iyileştirme konusunda gayret edilmesi gerektiği görüldü. Özellikle, uygulamalı derslerin katkısını telafi etmeye yönelik görsel ve işitsel ders kaynaklarının artırılması, yenilikçi öğretim tekniklerinin uygulanması ve teknik yetersizliklerin hızla aşılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Anatomi, çevrim içi eğitim, hibrit eğitim, öğrenci görüşü, geribildirim

Yazının geliş tarihi: 07.04.2021

Yazının kabul tarihi: 28.07.2021

Sorumlu yazar: Özlem Elvan, Mersin Üniversitesi, İçel Sağlık Yüksekokulu, Çiftlikköy Kampüsü, 33110 Yenişehir Mersin. Tel: 0324 3610001, E-posta: ozlemelvan33@gmail.com

Predictions and experiences of midwifery and nursing students about online anatomy education

Abstract

Aim: The aim of this study was to reveal the predictions and experiences of the nursing and midwifery students who take the anatomy lesson in two different ways, face to face traditional education and online education. **Method:** This descriptive study was carried out on 699 nursing and midwifery students between July and December 2020, at Mersin University Faculty of Nursing and İçel School of Health Midwifery Department and Niğde Ömer Halisdemir University Niğde Zübeyde Hanım School of Health. The students were classified as the first group, who received the face to face anatomy education and the second group, who received online education. In the study, the forms sent to the students via WhatsApp and filled in then sent back by the volunteers. A questionnaire form consisting of 19 questions composed by the researchers by scanning the literature was applied to the students. The data was collected by a five-point Likerts' scale consisting of "I completely agree (5), I agree (4), I am undecided (3), I do not agree (2), and I strongly disagree (1)". **Results:** According to the results obtained from the student groups, the students need practice lessons and wanted the visual and audio sources to be integrated more into the lessons. Students who receive online anatomy education had more need for the videos prepared by the educator, the availability of online course materials, hybrid education. They reported that online anatomy education was more effective. **Conclusion:** As a result of this study, which included student predictions and experiences, it was seen that efforts should be made to improve anatomy education. In particular, it is necessary to increase the visual and auditory lesson resources to compensate for the contribution of practical lessons, to apply innovative teaching techniques and to overcome technical deficiencies quickly.

Key words: Anatomy, online education, face to face education, hybrid education, feedback

Giriş

Uzaktan eğitim, öğrenci ve eğitimcilerin farklı mekânlarda bulunduğu, özel ders tasarımları ile öğretim yöntemlerinin uygulanması ve çeşitli teknolojilerin kullanılmasını gerektiren planlı kurumsal yönetsel bir düzenlemedir¹. İnternet tabanlı uzaktan eğitim, eğitimdeki fırsat eşitsizliğini gidermek ve öğrenim faaliyetlerini arttırabilmek amacıyla ortaya çıkmıştır^{2,3}. Bununla paralel olarak eğitimin, yönteminin, materyallerinin güncellenmesini ve yeni gelişmelere uygun hale getirilmesini gerektirmektedir. Çevrim içi eğitim öğrenciler için sürekli ve kesintisiz eğitim imkânı sağlamaktadır. Çevrim içi eğitim gerek eş zamanlı (senkron), gerekse de eş zamanlı olmayan (asenkron) bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Çevrim içi eğitim aracılığıyla eğitimci, öğrenci ve ders materyalleri kolay bir şekilde bir araya getirilebilmektedir. Uzaktan eğitim her zaman ve her yerde erişilebilir olması, eğitim sırasında farklı coğrafyalarda bulunan kişilere aynı zamanda ulaşılabilmesi,

öğrencileri içeriğe ve akranlarına bağlayabilme özellikleri ile çeşitli süreçlerde eğitim hayatına dâhil olmaktadır⁴.

Ülkemizde anatomi eğitimi, sağlıkla ilgili fakülte ve yüksekokullarda, fakültelerin imkânları dâhilinde teorik ve pratik ders saatleri şeklinde yürütülmektedir. Bu dersin amacı, insan sağlığını ilgilendiren alanlarda eğitim gören öğrencilerin vücudun bölümlerinin yapısını ve birbirleri ile olan ilişkilerini öğrenebilmesidir. Derslerin içerikleri teorik şekilde öğrencilere aktarılıp, pratik derslerde uygulama ile desteklenmektedir. Pratik ders materyalleri olarak; kadavra, maket, plastine materyaller, anatomik modellemeler, radyolojik görüntüler, mobil arttırılmış gerçeklik uygulamaları kullanılmaktadır⁵⁻¹¹.

Türkiye’de yükseköğretimde çevrim içi eğitim özellikle pandemi kısıtlamalarından dolayı başvuru alan önemli eğitim ve öğretim araçlarından biridir¹². Bu bağlamda anatomi eğitiminde öğrencilerin istenilen bilgi düzeyine ulaşması için geleneksel eğitimden farklı

yaklaşımlar geliştirilmelidir. Bu çalışmada çevrim içi eğitim ile anatomi derslerinin yönetimi sırasında yöntemin başarısına katkı sunabilecek öğeleri tespit etmek, eğitimin öğrenci düzeyine uygunluğuna dair veri elde etmek, öğrencilerin öğrenme ortamına yönelik beklenti ve önerilerini öngörebilmek hedeflendi. Bu amaçla; anatomi derslerini yüz yüze eğitimle teorik ve pratik dersler şeklinde alan öğrencilerin çevrim içi anatomi eğitimi hakkındaki öngörülerini ile anatomi dersini çevrim içi eğitim ile alan öğrencilerin geribildirimlerini değerlendirerek; ileriki dönemlerde derslerin öğretim elemanı tarafından sunulması sırasında yol gösterici bilgilere ulaşılması hedeflendi.

Yöntem

Bu çalışmanın evreni, Mersin Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi (444 öğrenci) ile Sağlık Yüksekokulu Ebelik bölümü (146 öğrenci) ve Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Niğde Zübeyde Hanım Hemşirelik (282 öğrenci) ve Ebelik bölümü (165 öğrenci) birinci sınıf olmak üzere toplam 1037 öğrenciden oluşmaktadır. Her iki üniversitede anatomi eğitimi birinci sınıf güz döneminde haftalık üç saat teorik ve iki saat pratik olmak üzere toplam beş ders saatinde verilmektedir. Anatomi teorik dersleri resimlerle desteklenmiş slayt sunumları şeklinde, pratik dersleri ise laboratuvar da maketler ve slaytlar ile interaktif şekilde, sistematik anatomi şeklinde işlenmektedir. Pandemi döneminde ise yine ders sayısı ve işleyiş yöntemi aynı olmakla birlikte, ders saatlerinde etkileşimli olarak ve ders kayıtları üniversitelerin belirlediği alt yapı sistemlerine yüklenerek uzaktan eğitim şeklinde çevrim içi yapılmıştır.

Bu çalışmada iki grup yer aldı. Birinci grubu, 2019-2020 eğitim öğretim güz döneminde, anatomi eğitimini yüz yüze üç saat teorik ve iki saat pratik ders saati şeklinde alan 235 hemşirelik (%66.4) ve 119 ebelik (%33.6) bölümlerinden olmak üzere toplam 354 öğrenci oluşturdu. İkinci grubu, 2020-2021 eğitim öğretim güz döneminde, anatomi eğitimini çevrim içi olmak üzere üç saat teorik ve iki saat pratik ders saati

şeklinde alan 227 hemşirelik (%65.8) ve 118 ebelik (%34.2) bölümlerinden olmak üzere toplam 345 öğrenci oluşturdu (Tablo 1). Yüz yüze eğitim grubu öğrencilerine; 2020 yılı Temmuz ayında, anatomi dersine ilişkin genel sorular ve çevrim içi anatomi eğitimi hakkındaki öngörülerini soruldu. Çevrim içi eğitim grubu öğrencilerine; 2021 yılı Şubat ayında, anatomi dersine ilişkin genel sorular ve çevrim içi anatomi eğitimi hakkındaki geribildirimleri soruldu.

Tanımlayıcı tipte bu araştırma için, Mersin Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (2020/474). Etik kurul onayından sonra her iki kurumdan gerekli izinler alındı. Çalışma, öğrencilere Whatsapp yoluyla ulaştırılan anket formlarının, gönüllü olan öğrenciler tarafından yanıtlanması ile değerlendirildi. Öğrencilere, araştırmacılar tarafından anatomi eğitimi ile ilgili literatür taranarak oluşturulan 19 soru içeren bir anket uygulandı. Anket, çalışmanın amacını belirten, gönüllülük onayının bildirildiği ve demografik verilerin sorgulandığı birinci kısım ve anatomi ile ilgili sorulardan oluşan ikinci kısımdan oluştu. Anket, Tablo 2’de gösterilen çevrim içi anatomi eğitimini sorgulayan 9 soru ve Tablo 3’te gösterilen genel anatomi eğitimini sorgulayan 10 sorudan oluşmaktadır. Anket sorularının cevaplanması için “Tamamen katılıyorum (5), katılıyorum (4), kararsızım (3), katılmıyorum (2) ve kesinlikle katılmıyorum (1)” seçeneklerinden oluşan beşli Likert tipi soru kalıbı kullanıldı.

Tüm değişkenler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. İkili oran karşılaştırılmasında Z testinden yararlanıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Yapılan çalışmaya, öğrencilerin %67’si katıldı. Öğrencilerin yaş ortalaması 20.1 ± 1.5 ’di. Çalışmaya katılan 699 öğrencinin %80.0’i kadın, %20.0’si erkekti. Katılımcı öğrencilerin yaş, cinsiyet, öğrenim gördükleri bölümlere göre dağılımları Tablo 1’de verilmektedir.

Tablo 1. Katılımcı öğrencilerin, eğitim şekillerine, cinsiyet, yaşa göre dağılımı

	Yüz yüze eğitim n (%)	Çevrim içi eğitim n (%)	Toplam n (%)	
Cinsiyet	Kadın	291 (82.2)	268 (77.7)	559 (80.0)
	Erkek	63 (17.8)	77 (22.3)	140 (20.0)
Yaş	17-19	119 (33.6)	187 (54.2)	306 (43.8)
	20-22	220 (62.1)	147 (42.6)	367 (52.5)
	23 ve üstü	15 (4.2)	11 (3.2)	26 (3.7)
Üniversite	Mersin Üniversitesi	194 (54.8)	209 (60.6)	403 (57.7)
	Niğde Ömer Halisdemir Üni.	160 (45.2)	136 (39.4)	296 (42.3)
Bölüm	Hemşirelik	235 (66.4)	227 (65.8)	462 (66.1)
	Ebelik	119 (33.6)	118 (34.2)	237 (33.9)
Toplam	354 (50.6)	345 (49.4)	699 (100.0)	

Çevrim içi anatomi eğitimine ilişkin öngörü ve deneyimlerin sorgulandığı soru ve yanıtlar Tablo 2’de gösterilmektedir. Buna göre:

- Yüz yüze ders alan öğrencilerin en az “Anatomi eğitiminde çevrim içi eğitim etkili bir yöntem olacaktır.” ifadesine, en fazla “Çevrim içi anatomi eğitimi ile organın vücutta yerleşimini ve yapısını anlayabilirim.” ifadesine katıldığı görüldü.
- Çevrim içi ders alan öğrencilerin en fazla “Çevrim içi eğitimde anlatılan ders materyaline istenilen saatte ulaşabilmek derse katılımı kolaylaştırdı” ifadesine, en az “Anatomi eğitiminde çevrim içi eğitim etkili bir yöntem oldu” ifadesine katıldığı tespit edildi.
- Yüz yüze ders alan öğrencilerin en az “Çevrim içi anatomi eğitimi ile organın vücutta yerleşimini ve

yapısını anlayabilirim.” ifadesine, en fazla “Anatomi eğitiminde çevrim içi eğitim etkili bir yöntem olacaktır.” ifadesine katılmadığı görüldü.

- Çevrim içi ders alan öğrencilerin en fazla “Anatomi eğitiminde çevrim içi eğitim etkili bir yöntem oldu.” ifadesine, en az “Çevrim içi eğitimde anlatılan ders materyaline istenilen saatte ulaşabilmek derse katılımı kolaylaştırdı.” ifadesine katılmadığı tespit edildi.
- Yüz yüze eğitim alan öğrencilerin en fazla “Çevrim içi eğitimle teorik derslerin, yüz yüze eğitimle pratik derslerin yapılması anatomi dersini anlamam için yeterli olacaktır.”, en az “Çevrim içi eğitimde eğiticilere mail veya çevrim içi sistem ile ulaşabilmek derse anlamayı kolaylaştıracaktır.” ifadelerinde kararsız kaldıkları görüldü.
 - Çevrim içi eğitim alan öğrencilerin ise en fazla “Kurumda

derse katılmak çevrim içi derse katılmaktan maliyet olarak daha hesaplıdır.”, en az “Çevrim içi eğitimde anlatılan ders materyaline istenilen saatte ulaşabilmek derse katılımı kolaylaştırdı.” ifadelerinde kararsız kaldıkları görüldü.

Tablo 3’de yüz yüze ve çevrim içi gruplarının genel anatomi dersi ile ilgili yanıtları ve iki oran karşılaştırması sonuçları değerlendirildi. Buna göre:

- Yüz yüze ders alan öğrencilerin en az “Anatomi ders içeriği sadece teorik bilgiyle pratiğe dönüşebilir.” ifadesine, en fazla “Anatomi ders slaytlarına kadavraya ilişkin görüntülerin eklenmesinin etkili olduğunu düşünüyorum.” ifadesine katıldığı görüldü.
- Çevrim içi ders alan öğrencilerin en fazla “Anatomi dersini mesleğim için gerekli görüyorum.” ifadesine, en az “Anatomi ders içeriği sadece teorik bilgiyle pratiğe dönüşebilir.” ifadesine katıldığı tespit edildi.
- Yüz yüze ders alan öğrencilerin en az “Anatomi ders slaytlarına kadavraya ilişkin görüntülerin eklenmesinin etkili olduğunu düşünüyorum.” ifadesine, en fazla “Anatomi ders içeriği sadece teorik bilgiyle pratiğe dönüşebilir.” ifadesine katılmadığı görüldü.
- Çevrim içi ders alan öğrencilerin en fazla “Anatomi ders içeriği sadece teorik bilgiyle pratiğe dönüşebilir.” ifadesine, en az “Anatomi dersini mesleğim için gerekli görüyorum.” ifadesine katılmadığı tespit edildi.
- Çalışmaya katılan tüm öğrencilerin “Anatomi dersinin basite indirgenmesi daha etkin olacaktır.” ifadesinde en fazla, “Anatomi dersini

mesleğim için gerekli görüyorum.” ifadesinde en az kararsız kaldıkları görüldü.

- “Anatomi dersinin basite indirgenmesi daha etkin olacaktır” ifadesine verilen “Kesinlikle katılıyorum+Katılıyorum” yanıtlarının çevrim içi eğitim alan öğrencilere yönelik istatistiksel anlamlı fark belirlendi (p=0.021).
- Öğrencilerin “Anatomi dersi seçmeli olsa dersi seçerim” ifadesine verdikleri “Kararsızım+Katılmıyorum+Kesinlikle katılmıyorum” yanıtlarında, çevrim içi eğitim alan öğrencilere yönelik istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0.034).
- Öğrencilerin “Tıbbi Terminoloji dersinin eğitime katkısı olacağını düşünüyorum” ifadesine, çevrim içi eğitim alan öğrencilerin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda katıldığı belirlendi (p=0.008).

Tartışma

Çevrim içi eğitim sisteminde eğitimin etkili ve verimli olmasında öğrenci geri-bildirimlerine ve görüşlerine başvurulmasının sürecin temel unsurlarından birisi olarak ele alınması gerektiği bildirilmektedir¹³. Bu amaçla, bu çalışmada öncelikle yüz yüze eğitimle anatomi dersi alan öğrencilerin çevrim içi anatomi eğitimi hakkında beklentileri ve temel anatomi eğitimi hakkındaki öngörülerini sorgulandı. Sonrasında, çevrim içi anatomi eğitimi alan öğrencilerin çevrim içi anatomi eğitimi hakkında deneyimleri ve yine temel anatomi eğitimi hakkındaki deneyimleri sorgulandı. Dersin yönetiminin beklentileri karşılayıp karşılamadığı tartışıldı.

Tablo 2: Anatomi dersini yüz yüze alan ve çevrim içi alan öğrencilerin anatomi eğitimi ile ilgili öngörü ve deneyimlerinin dağılımı

Çevrim içi anatomi dersine ilişkin ifadeler	Tamamen katılıyorum n (%)	Katılıyorum n (%)	Kararsızım n (%)	Katılmıyorum n (%)	Kesinlikle katılmıyorum n (%)
Anatomi eğitiminde çevrim içi eğitim etkili bir yöntem olacaktır/oldu.					
Yüz yüze	12 (3.4)	27 (7.6)	82 (23.2)	109 (30.8)	124 (35.5)
Çevrim içi	13 (3.8)	47 (13.6)	82 (23.8)	123 (35.7)	80 (23.2)
Çevrim içi uygulama derslerinde öğretim elemanı tarafından hazırlanan videolar etkili olacaktır/oldu.					
Yüz yüze	56 (15.8)	155 (43.8)	68 (19.2)	45 (12.7)	30 (8.5)
Çevrim içi	110 (31.9)	156 (45.2)	56 (16.2)	14 (4.1)	9 (2.6)
Çevrim içi eğitimde anlatılan ders materyaline istenilen saatte ulaşabilmek derse katılımı kolaylaştıracaktır /kolaylaştırdı.					
Yüz yüze	82 (23.2)	180 (50.8)	49 (13.8)	29 (8.2)	14 (4)
Çevrim içi	175 (50.7)	141 (40.9)	20 (5.8)	8 (2.3)	1 (0.3)
Çevrim içi eğitimde eğiticiye mail veya çevrim içi sistem ile ulaşabilmek dersi anlamayı kolaylaştıracaktır/ kolaylaştırdı.					
Yüz yüze	87 (24.6)	168 (47.5)	47 (13.3)	34 (9.6)	18 (5.1)
Çevrim içi	122 (35.4)	148 (42.9)	51 (14.8)	18 (5.2)	6 (1.7)
Çevrim içi anatomi eğitimi ile organın vücutta yerleşimini ve yapısını anlayabilirim /anladım.					
Yüz yüze	78 (22)	191 (54)	60 (16.9)	22 (6.2)	3 (0.8)
Çevrim içi	61 (17.7)	161 (46.7)	75 (21.7)	31 (9)	17 (4.9)

Tablo 2'nin devamı.

Çevrim içi eğitimle teorik derslerin, yüz yüze eğitimle pratik derslerin yapılması anatomi dersini anlamam için yeterli olacaktır.					
Yüz yüze	49 (13.8)	129 (36.4)	111 (31.4)	40 (11.3)	25 (7.1)
Çevrim içi	97 (28.1)	140 (40.6)	70 (20.3)	29 (8.4)	9 (2.6)
Kurumda derse katılmak çevrim içi derse katılmaktan maliyet olarak daha hesaplıdır.					
Yüz yüze	63 (17.8)	93 (26.3)	93 (26.3)	81 (22.9)	24 (6.8)
Çevrim içi	71 (20.6)	70 (20.3)	100 (29)	75 (21.7)	29 (8.4)
Kurumda derse katılmak çevrim içi derse katılmaktan konfor olarak daha rahattır.					
Yüz yüze	89 (25.1)	96 (27.1)	67 (18.9)	70 (19.8)	32 (9)
Çevrim içi	91 (26.4)	71 (20.6)	64 (18.6)	87 (25.2)	32 (9.3)
Çevrim içi anatomi eğitimi üst sınıflarda alacağınız mesleki dersler için etkili olacaktır.					
Yüz yüze	76 (21.5)	99 (28)	72 (20.3)	59 (16.7)	48 (13.6)
Çevrim içi	136 (39.4)	140 (40.6)	34 (9.9)	27 (7.8)	8 (2.3)

Çevrim içi anatomi dersine ilişkin ifadelerde, cümle sonunda koyu renkle yazılan kelimeler yüz yüze ve çevrim içi gruplarını (yüz yüze/çevrim içi) belirtmek için kullanıldı.

Tablo 3: Yüz yüze ve çevrim içi öğrenci gruplarının anatomi dersine ilişkin genel ifadeleri ve öğrenci yanıtlarının karşılaştırılması

Anatomi dersine ilişkin ifadeler	Tamamen katılıyorum n (%)	Katılıyorum n (%)	Kararsızım n (%)	Katılmıyorum n (%)	Kesinlikle katılmıyorum n (%)	Karşılaştırılan yüzdeler*/**	p
Dönem boyunca anlatılan anatomi ders içeriğinin yeterli olduğunu düşünüyorum.							
Yüz yüze	76 (21.5)	165 (46.6)	52 (14.7)	46 (13)	15 (4.2)	68.1*	0.583*
Çevrim içi	72 (20.9)	171 (49.6)	62 (18)	32 (9.3)	8 (2.3)	70.5*	
Anatomi ders slaytlarına kadavraya ilişkin görüntülerin eklenmesinin etkili olduğunu düşünüyorum							
Yüz yüze	149 (42.1)	163 (46)	32 (9)	9 (2.5)	1 (0.3)	88.1*	0.907*
Çevrim içi	160 (46.4)	144 (41.7)	28 (8.1)	10 (2.9)	3 (0.9)	88.1*	
Tıbbi Terminoloji dersinin eğitime katkısı olacağını düşünüyorum							
Yüz yüze	120 (33.9)	167 (47.2)	52 (14.7)	12 (3.4)	3 (0.8)	81.1*	0.008*
Çevrim içi	96 (27.8)	154 (44.6)	84 (24.3)	9 (2.6)	2 (0.6)	72.4*	
Anatomi eğitiminin tek dönemde yer alması yeterlidir							
Yüz yüze	50 (14.1)	86 (24.3)	71 (20.1)	83 (23.4)	64 (18.1)	61.6**	0.090**
Çevrim içi	56 (16.2)	99 (28.7)	86 (24.9)	78 (22.6)	26 (7.5)	55.0**	
Anatomi dersini mesleğim için gerekli görüyorum							
Yüz yüze	254 (71.8)	87 (24.6)	6 (1.7)	3 (0.8)	4 (1.1)	96.4*	0.127*
Çevrim içi	198 (57.4)	125 (36.2)	13 (3.8)	7 (2)	2 (0.6)	93.6*	

Tablo 3'ün devamı

Anatomi dersi seçmeli olsa dersi seçerim							
Yüz yüze	156 (44.1)	106 (29.9)	65 (18.4)	10 (2.8)	17 (4.8)	26.0**	0.034**
Çevrim içi	117 (33.9)	112 (32.5)	75 (21.7)	22 (6.4)	19 (5.5)	33.6**	
Anatomi ders saati dersin öğrenimi için yeterlidir.							
Yüz yüze	56 (15.8)	132 (37.3)	52 (14.7)	92 (26)	22 (6.2)	53.1*	0.871*
Çevrim içi	57 (16.5)	123 (35.7)	77 (22.3)	71 (20.6)	17 (4.9)	52.2*	
Anatomi ders içeriği sadece teorik bilgiyle pratiğe dönüşebilir							
Yüz yüze	20 (5.6)	68 (19.2)	70 (19.8)	114(32.2)	82 (23.2)	24.8*	0.169*
Çevrim içi	20 (5.8)	48 (13.9)	89 (25.8)	122 (35.4)	66 (19.1)	19.7*	
Anatomi dersinin kavranabilmesi için mutlaka uygulama dersinin yapılması gereklidir.							
Yüz yüze	156 (44.1)	146 (41.2)	23 (6.5)	20 (5.6)	9 (2.5)	85.3*	0.199*
Çevrim içi	191(55.4)	107 (31)	24 (7)	17 (4.9)	6 (1.7)	86.4*	
Anatomi dersinin basite indirgenmesi daha etkin olacaktır							
Yüz yüze	46 (13)	106 (29.9)	81 (22.9)	77 (21.8)	44 (12.4)	42.9*	0.021*
Çevrim içi	60 (17.4)	119 (34.5)	99 (28.7)	57 (16.5)	10 (2.9)	51.9*	

Sorulara verilen yanıtlar yüzde cinsinden ifade edilmiştir.

*: "Kesinlikle katılıyorum+Katılıyorum" yanıtlarının toplam yüzdesini gösterir.

**:"Kararsızım+Katılmıyorum+Kesinlikle katılmıyorum" yanıtlarının toplam yüzdesini gösterir. p: Koyu renk ile ifade edilenler istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.05)

Anatomi ders saatlerinin yeterliliğinin sorgulandığı soruya gelen yanıtların iki grubun öğrencilerinde benzer oranlarda (yüz yüze eğitim grubu %52 ve çevrim içi eğitim grubu %53) olduğu tespit edildi. Bununla birlikte, anatomi dersi hemşirelik ve ebelik bölümleri müfredatında genel olarak tek dönemde bulunmaktadır. Anatomi, öğrencilere sağlık alanında eğitim aldıklarına ilişkin aidiyet duygusunu kazandıran derslerden biridir. Ancak sıkıştırılmış ders programları ile tek dönemde verilmesi henüz uyum aşamasında olan öğrenciler tarafından zorlanılmasına ve hatta bazen dersten kopmalara sebep olmaktadır⁵. Anket formunda, “Anatomi eğitiminin tek dönemde yer alması yeterlidir” sorusuna verilen yanıtlarda her iki grup içinde kararsız ve katılmayanların oranı en yüksek bu soruda karşımıza çıktı ve gruplar arasında istatistiksel farklılık görülmedi. Bu bulgu, dersin her iki döneme yayılarak yapılmasının öğrenciler tarafından daha fazla kazanımlara yol açacağını düşündürdü. Ayrıca “Dönem boyunca anlatılan anatomi ders içeriğinin yeterli olduğunu düşünüyorum” sorusuna verilen yanıtlardan sistematik olarak verilen anatomi ders içeriğinin her iki grupta da yeterli görüldüğü ifade edildi. Çevrim içi öğrenme ortamlarında eğitimi etkileyen faktörler arasında öğretim elemanı, öğrenci, öğretim yöntemi, iletişim, kullanılan sisteme yönelik oryantasyon ve grup çalışmaları yer alır. Öğretim elemanının tutum ve davranışları, derse ilişkin özveri ve ilgisi, geri bildirim vermesi ve uygun öğretim stratejilerini geliştirmesi bu eğitimin bir parçasıdır. Öğrencilerin öğrenme stilleri, beklenti ve inançları, öğrencilerle etkileşime dayalı yöntemler kullanma ve öğrencilere görev ve sorumluluklar verme diğer önemli faktörlerdendir¹⁴.

Anatomi dersinde çevrim içi eğitimin etkili bir yöntem olup olmadığı sorgulanan soruya yüz yüze eğitim grubunun öngörülleri ve çevrim içi eğitim grubunun deneyimleri oldukça düşüktü. Katılımcı öğrenciler arasında çevrim içi eğitim ile anatomi dersinin etkili bir yöntem olmadığı hakim bir görüştür. Diğer bir soru olan “Anatomi ders içeriği sadece teorik bilgiyle pratiğe dönüşebilir” sorusuna verilen yanıtlar yine

benzer şekilde düşüktü. Burada ana etkenin, öğrencilerin anatomi dersini uygulaması olan bir ders olarak, üç boyutlu algıyı geliştiren maketlerle ve laboratuvar ortamında çalışmak istediği düşünülebilir. Çalışmaya katılan öğrencilerin “Anatomi dersinin kavranabilmesi için mutlaka uygulama dersinin yapılması gereklidir” sorusuna katılımı yüksek orandadır. Bu durum, uygulama dersine duyulan ihtiyacı belirtmektedir. Çünkü laboratuvar ortamı, ekip çalışması ve grup dinamiği motivasyonu olumlu yönden etkileyen faktörlerdendir. Farklı bir çalışmada, bulgularımıza paralel olarak ebelik ve hemşirelik öğrencileri sırasıyla %93.8 ve %87.3 oranında uygulama dersinin mutlaka olması gerektiğini bildirmektedir¹⁵. Bu bulgulardan yola çıkarak, çevrim içi eğitimlerde öğrencilerin dersi anlamasını kolaylaştırması bakımından derslerde görsel materyal olarak kullanılan resim ve video çeşitliliğinin artırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca öğrencilerin dersin içeriğini ve ilerleyişini görebilmeleri için dersin içeriği ve kapsamı hakkında öğrenciye rehber olacak yönergelerin tasarlanması önerilmektedir³. Diğer bir yönden çevrim içi dersin verimliliğini ve motivasyonunu arttırmak için öğrencilere düzenli olarak düşük performanslı ödevlerin verilmesi gerektiği bildirilmektedir¹⁶.

Anatomi eğitimi ile insan vücudunda yer alan organların yerleşiminin ve komşuluk ilişkilerinin kavranmasına yönelik soruda yüz yüze eğitim grubu konuya daha hâkim görünmektedir. Diğer yönden, her iki grupta akademik olarak dersten başarılı olsalar bile dersi anlamayan bir grup bulunmaktadır. Bu durumun, esas olarak uygulamalı derslere olan ihtiyaçtan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, ders içeriği, ders işleyiş yöntemi, ders materyalleri ve öğretim elemanı-öğrenci ilişkileri yeniden gözden geçirilmelidir. Burada can alıcı nokta anatomiye anlamayan öğrencinin mesleki becerisinde sıkıntı olabileceğidir. Bu konuda klasik anatomi eğitimi alan tıp fakültesi öğrencilerinin deneyimleri, %83.5 oranında ders sonunda anatomiye hakimiyet olarak bildirilmiştir¹⁰.

Çevrim içi anatomi dersleri için öğretim elemanı tarafından hazırlanan

videoların etkisini sorguladığımız soruya, çevrim içi eğitim grubunun yüz yüze eğitim grubuna göre daha yüksek oranda katıldığı görüldü. Bu durum, çevrim içi eğitim grubunun, öğretim elemanının öğrencilere daha fazla ulaşması ve ders içeriğinin videolarla zenginleştirilmesini istediğini düşündürmektedir. Bu bakımdan, çevrim içi eğitimde anatomi dersi için geliştirilen bazı tıbbi veri tabanlarının üniversite kütüphanelerine kazandırılması gerekliliği de alternatif yöntemler arasında düşünülmelidir¹⁷.

Çevrim içi eğitimi olumlu yönde etkileyen faktörlerden bir diğeri ise öğrenci ve öğretim elemanı arasında sosyal medya kullanımı ve sistem üzerinden e-posta veya mesaj gönderme olduğu bildirilmektedir¹⁴. Çevrim içi eğitimde anlatılan ders materyaline (canlı dersin kaydı veya videolar) istenilen saatte ulaşabilmenin derse katılıma etkisini sorguladığımız soruya öğrenciler yüksek oranda katılım bildirdi. Aynı şekilde öğretim elemanının e-posta veya çevrim içi sistem ile daha ulaşılabilir olduğu bir eğitim şekli öğrencilerin dersi anlamaya yönelik hem beklentilerini hem de geri bildirimlerini yüksek oranda arttırdığı belirlendi. Ayrıca çevrim içi eğitimde başarıyı arttırmak ve motivasyonu canlı tutmak için dijital teknolojileri kullanım becerilerine sahip olunması gerekliliği, çevrim içi eğitimi etkileyen bir diğer önemli faktördür¹⁸. Diğer bir yönden, genç nüfusa sahip olan Türkiye’de, öğrenci gruplarımızın teknolojiye uyum ve adaptasyonlarının önemli avantaj sağlayacağı ve çevrim içi eğitime kolaylıkla adapte sağlayacakları bildirilmiştir¹⁹.

Çalışmamızda öğrencilerin yarısı anatomi eğitiminde çevrim içi eğitimin etkili bir yöntem olduğunu düşünmediklerini belirtmeleri teknolojinin özelliklerinden daha fazla yararlanmamız konusunda uyarıcıdır. Çevrim içi eğitimin olası eksikliklerini telafi etmek amacı ile alternatif eğitim yöntemleri geliştirilmektedir. Hibrit (harmanlanmış) öğrenme, geleneksel yüz yüze eğitimin çevrim içi eğitim yöntemleriyle zenginleştirilerek birlikte kullanılması anlamına gelmektedir. Çevrim içi eğitimi destekleyerek öğrencinin sisteme katılımını daha aktif hale getirmesi planlanmaktadır¹².

Ayrıca, hibrit öğrenme uygulamalarında donanımsal altyapının büyük önem taşıdığı belirtilmektedir²². Hibrit eğitime ilişkin (Çevrim içi eğitimle teorik derslerin, yüz yüze eğitimle pratik derslerin yapılması anatomi dersini anlamam için yeterli olacaktır) soruya verilen yanıtlardan çevrim içi eğitim grubundaki öğrencilerin yarısından fazlasının hibrit eğitimi istedikleri tespit edildi. Bu yanıtlar, çevrim içi eğitimin zorunlu olduğu durumlarda uygulamalı derslere ilişkin mutlaka yüz yüze eğitimin de devreye girmesini destekler niteliktedir. Kararsızlığını belirten öğrencilerin bu eğitimi deneyimlemediği için görüş bildirmiyor olabileceği düşünüldü. Hemşirelik lisans öğrencileri ile yapılan bir çalışmada, hibrit eğitim örneği esas alınarak, teorik derslerin çevrim içi/senkron ve asenkron olarak ve laboratuvar uygulamaları yüz yüze yapılarak, müfredatın aksatılmadan yürütüldüğü ve gerekli görülen durumlarda eğitimin bu şekilde başarıyla yürütülebileceği bildirilmiştir²⁰.

Çevrim içi grubunda “Kurumda derse katılmak çevrim içi derse katılmaktan maliyet olarak daha hesaplıdır” ifadesine kararsız ve katılmayanların oranlarının yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç ev ortamının öğrenci için daha maliyetli olduğunu gösterdi. Çevrim içi eğitim oda, yemek ve ulaşım gibi birçok masraftan tasarruf etmeyi sağlasa da ders araç ve gereçleri, internet sağlama, teknolojik cihazlar gibi ihtiyaçlara ayrılan bütçeyi arttırdığını düşündürdü. Özellikle yapılan bir çalışmada, uzaktan eğitime geçişi etkileyen en büyük zorluğun bilgisayarlara ve internete erişimin kolay olmadığı ve eğitim kurumlarında teknoloji altyapısına ilişkin yatırımların arttırılması ve uygun maliyetli teknolojilerin sağlanması gerekliliği belirtilmektedir²¹.

“Kurumda derse katılmak çevrim içi derse katılmaktan konfor olarak daha rahattır” sorusuna verilen yanıtlarda öğrencilerin daha yüksek oranda kurumda derse katılmak istediklerini ortaya çıkardı. Buradan yola çıkarak, çevrim içi eğitim, öğretim elemanı baskısı, zaman ve mekân kısıtlaması olmadan bir eğitim fırsatı sunsa da kurumda derse katılmanın öğrenci için daha etkin olduğu sonucuna varıldı.

Öğrencilerin “Anatomi dersinin basite indirgenmesi daha etkin olacaktır” sorusuna verdikleri yanıtlardan çevrim içi eğitim grubunun dersin basite indirilmesini istedikleri görüldü. Bu bulgu yine çevrim içi eğitimle zaten zor bir ders olan anatominin yeterince anlaşılmasını ile paralel şekildedir.

“Çevrim içi anatomi eğitimi üst sınıflarda alacağınız mesleki dersler için etkili olacaktır” sorusuna verilen yanıtlara göre çevrim içi eğitim grubu yüzde seksen oranında bu dersin mesleki derslerine katkısının olacağını ifade etti. Yüz yüze eğitim alınan öğrencilerle yapılan bir çalışmada ebelik öğrencilerinin %45’i ve hemşirelik öğrencilerinin %48.6’sı anatomi dersinin diğer derslerin daha kolay anlaşılmasını sağladığını ifade etmiştir¹⁵. Bu çalışmadaki, çevrim içi eğitim grubunun derse olan ilgisi memnun edicidir.

Kadavra kullanımı anatomi eğitiminin genel kabul görmüş bir yöntemidir. Kadavra diseksiyonu veya kadavra üzerinden ders anlatımı sağlık bilimleri öğrencileri açısından eğitimlerine çeşitli şekillerde katkı sağlamaktadır²³⁻²⁵. Bu bakımdan öğrencilerin kadavra görüntülerinin ders kaynaklarına eklenmesine dair düşüncelerini sorguladığımızda öğrencilerin kadavrayı yüksek oranda merak ettiği ve görsellerin ders slaytlarına konulmasını istediği belirtildi. Tıp fakültesi öğrencileri ile yapılan çalışmalarda öğrencilerin %86-100’nün kadavrasız anatomi eğitimi olamayacağını ve anatomi ders slaytlarına kadavra ile ilgili görüntülerin eklenmesini istedikleri bildirilmiştir^{5-7,10,26}. Diğer bir çalışmada ise öğrencilerin %50’si kadavra kullanılmayışını, anatomi eğitiminin bir eksikliği olarak gördüğünü ifade etmiştir¹¹. Ebelik ve hemşirelik bölümü öğrencilerine yönelik çalışmada ise (sırasıyla %91.3 ve %80.7) anatomi eğitiminde kadavra çalışmasının önemli bir yeri olduğu ve ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir¹⁵.

Tıbbi Terminoloji dersine olan farkındalığın sorgulandığı soruya, çevrim içi eğitim alan öğrencilerin dörtte üçü eğitimlerine katkısı olacağını bildirdiler. Bu bakımdan öğrencilerimizin bu derse ilgi

duydıkları ve ders müfredatında yer almasını istedikleri görüldü. Öte yandan farklı bir çalışmada, ebelik ve hemşirelik öğrencilerinin %63’ü bu dersin seçmeli ders olması durumunda derse seçmeyeceği yönünde görüş bildirmişlerdir²⁷.

Öğrencilerin anatomi dersinin sağlık bilimlerinde olmazsa olmaz bir branş olduğuna dair “Anatomi dersi mesleğim için gereklidir” sorusuna yüksek oranda katılım göstermesi memnuniyet vericidir. Tıp fakültesi öğrencileri ile yapılan bir çalışmada %83.5 oranında öğrencinin anatomi eğitimini zaman kaybı olarak görmediği ve %74.2 oranında anatomi eğitiminin mesleki hayatlarına önemli katkı sağlayacağı bildirilmiştir¹⁰. Öğrencilerin anatomi dersine duydukları sempati “Anatomi dersi seçmeli olsa derse seçerim” sorusuna verdikleri yanıtlardan görülmektedir. Ancak çevrim içi eğitim grubunda aksi yönde görüş bildirilenlerin varlığı dikkat çekicidir (p=0.034). İlginç bir şekilde, tıp fakültesi öğrencilerine yönelik bir çalışmada²⁶ %28.3 ve ebelik ile hemşirelik öğrencilerine yönelik başka bir çalışmada¹⁵ %23.8 oranında anatomi dersini seçmeli ders olsa seçmeyecekleri yönünde görüş bildirilmiştir.

Çalışmamızda yer alan öğrencilerin buldukları üniversitelerde müfredat ve ders saati uygulamaları benzerdir ancak standart bir yöntem değildir. İçinde yaşadığımız süreç göz önünde bulundurulduğunda, standart bir yöntemin yapılandırılıp ve uygulanabilirliğinin test edilmesinin kısıtlı bir döneme denk gelmesi, çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak düşünülebilir. Ayrıca her iki üniversitede ders içerikleri benzer olsa da öğretim elemanlarının farklı olması da öğrencilerin öngörü ve deneyimlerini etkileyebilecek bir faktör olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Öğrencilerden geribildirim alınmasının, eğitim hakkındaki düşüncelerinin değerlendirilmesinin ve bunun sonucunda kendilerine sunulan eğitim kalitesinin artırılmasında, eksikliklerin giderilmesinde ve yeni stratejilerin geliştirilmesinde katkı sağladığı

bildirilmektedir¹¹. Bu bakımdan anatomi dersine ilişkin öğrenci görüşlerinin sorgulandığı çalışmalar^{5-7,11,15,23} önem taşımaktadır. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre, son zamanlarda özellikle çevrim içi eğitimle yeniden şekillenen ders öğretim yöntemlerinin köklü bir şekilde gözden geçirilmesi ve öğrenci geribildirimlerine yer verilmesi gerekmektedir.

Çalışmamız, anket aracılığı ile çevrim içi ve yüz yüze eğitim gören öğrenci grupları arasında öğretme ve öğrenme etkinliklerini sorgulayarak, çevrim içi anatomi eğitimini şekillendirme ve dersin verimliliğini arttırmaya yönelik veri elde etmemizi sağlamıştır. Bunun sonucunda, ebelik ve hemşirelik öğrencilerinin anatomi dersini daha nitelikli almak istediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak uygulanmakta olan eğitim modellerinde önümüzdeki yıllarda, anatomi eğitimi için iyileştirme çabalarına ihtiyaç duyulduğu görülmüştür. Anatomi eğitiminde öğretim elemanı-öğrenci iletişiminin önemi, görsel materyalin ders içeriğine daha fazla entegre edilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Ayrıca, öğretim elemanı tarafından hazırlanan videolar, üç boyutlu atlaslar, dijital platformlar ve mobil uygulamalar sayesinde alt yapının zenginleştiği ortamlarda, ders içeriklerinin daha anlaşılır hale getirilmesiyle derslere devamlılığın sağlanabileceği öngörülmektedir. Önümüzdeki dönemlerde, anatomi eğitiminde daha fazla sayıda öğrenciye ulaşarak ve aynı dönem boyunca farklı eğitim yöntemlerinin uygulandığı, öğrenci deneyimlerini değerlendiren çalışmalar yapılabilir.

Yazar katkısı: Yazarlar, yazıya tüm kısımlarda (çalışmanın planlanması ve yapılması, makalenin yazımı ve revize edilmesi, makalenin son haline ulaşmasına) katkı vermiştir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Mali destek: Mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Moore MG, Kearsley G. Distance education: A systems view of online learning. Cengage Learning. 3.Baskı. Belmont: Wadsworth; 2012.
2. Odabaş H. İnternet Tabanlı Çevrim içi Öğrenim Modelinin Bilgi Hizmetlerine Yönelik Yüksek Öğretim Programlarında Kullanımı. Ankara: Saga of Librarianship International Symposium Proceedings Book; 2004.
3. Cabı E. Çevrim içi Eğitimde E-Değerlendirme Üzerine Öğrenci Alguları. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*. 2016; 6 (1): 94-101. doi: 10.5961/jhes.2016.146.
4. Kırık A. Çevrim içi eğitimin tarihsel gelişimi ve Türkiye'deki durumu. *Marmara İletişim Dergisi*. 2014; 21: 73-94. doi: 10.17829/midr.20142110299.
5. Srivastava A, Singh A. Perception and feedback of medical students about teaching methods in anatomy. *Indian J Clin Anat Physiol*. 2020;7(1):104-109. doi: 10.18231/j.ijcap.2020.022.
6. Arı İ, İrgil E, Kafa İM, Şendemir E. Bir anket Çalışması: Anatomi Eğitimi ve Öğrencilerin Düşünceleri. *Uludağ Tıp Derg*. 2003; 29(2):15-8.
7. Büyükmumcu M, Aydın AD, Akın D, Yılmaz MT, Bodur AS. Medical Students' Views About Practical Lessons' Slides Which Used Education Of Practical Anatomy. *Selcuk Med J*. 2013; 29(2): 71-74.
8. Küçük S, Kapakin S, Göktaş Y. (2015). Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Mobil Artırılmış Gerçeklikle Anatomi Öğrenimine Yönelik Görüşleri. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*. 2015; 5(3): 316-323. doi: 10.5961/jhes.2015.133.
9. McLachlan JC, Bligh J, Bradley P, Searle J. 2004. Teaching anatomy without cadavers. *Med Educ*. 2004; 38: 418-424. doi: 10.1046/j.1365-2923.2004.01795.x
10. Uygur R, Çağlar V, Topçu B, Aktaş S, Özen O. Anatomi Eğitimi Hakkında Öğrenci Görüşlerinin Değerlendirilmesi. *Int J Basic Clin Med*. 2015; 1 (2): 94-106.
11. Çetkin M, Turhan B, Bahşi İ, Kervancıoğlu P. The opinions of medicine faculty students about anatomy

- education. *Gaziantep Med J.* 2016; 22(2): 82-88. doi: 10.5578/GMJ.32156.
12. Şeker M, Özer A, Korkut C. Küresel salgının anatomisi: insan ve toplumun geleceği. Türkiye Bilimler Akademisi. Ankara: TDV Yayın Matbaacılık; 2020.
 13. Altan T, Seferoğlu SS. (2009). Çevrim içi eğitimde değerlendirme süreci: Öğrenci görüşlerinin sistemin gelişimine katkıları. 3. Uluslararası Bilgisayar ve Öğretim Teknolojileri Eğitimi Sempozyumu Bildiriler Kitabı (BOTS-2009), 7-9.10.2009; Trabzon, Türkiye.
 14. Yıldız, E. Çevrim içi öğrenme ortamlarında çevrim içi eğitim öğrencilerinin topluluk hissine etki eden faktörlerin incelenmesi. *Eğitimde Nitel Araştırmalar Dergisi.* 2020; 8(1): 180-205. doi:10.14689/issn.2148-2624.1.8c.1s.9m.
 15. Mutluay ŞD, Açıkgoz AK. Öğrenci Ebe ve Hemşirelerin Anatomi Eğitimi Hakkındaki Görüşlerinin Değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi.* 2020; 10(2): 201-208. doi: 10.31020/mutftd.679401.
 16. Naomi, H. Student perceptions of their learning and engagement in response to the use of a continuous e-assessment in an undergraduate module. *Assessment & Evaluation in Higher Education.* 2015; 40(1): 1-14. doi: 10.1080/02602938.2014.881978.
 17. Mathiowatz V, Yu CH, Quake-Rapp C. Comparison of a gross anatomy laboratory to online anatomy software for teaching anatomy. *Anat Sci Educ.* 2016; 9: 52-59. doi: 10.1002/ase.1528.
 18. Merino DC, Lopez ES. An analysis of the determinants of students' performance in e-learning. *Computers in Human Behavior.* 2014; 30(1): 476-484. doi: 10.1016/j.chb.2013.06.020.
 19. Telli SG, Altun D. Coronavirüs ve çevrim içi (online) eğitimin önlenemeyen yükselişi. *Üniversite Araştırmaları Dergisi.* 2020; 3(1): 25-34.
 20. Mucuk S, Ceyhan Ö, Kartın PT. COVID-19 pandemi sürecinde uzaktan hemşirelik eğitimi: Ulusal deneyim. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2021;6(1): 33-36.
 21. Altınpulluk H. Türkiye'deki öğretim üyelerinin covid-19 küresel salgın sürecindeki uzaktan eğitim uygulamalarına ilişkin görüşlerinin incelenmesi. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi.* 2021; 41(1): 53-89.
 22. Korucu AT, Kabak K. (2020). Türkiye'de Hibrit Öğrenme Uygulamaları ve Etkileri: Bir Meta Analiz Çalışması. *Bilgi ve İletişim Teknolojileri Dergisi.* 2020; 2(2): 88-112.
 23. Ögenler O, Kara A, Kadioğlu S, Öztürk AH, Sungur MA. (2014). Bir grup anatomi öğretim elemanının kadavra ve eğitimde kadavra kullanma hakkındaki görüşleri Opinions of a group of anatomy instructor on cadaver and utilization of cadaver in anatomy teaching. *Türkiye Biyoetik Dergisi.* 2014; 1(1): 57-68.
 24. Ögenler O, Kadioğlu NS. (2017). Ölü İnsan Bedeni ile İlişkiler: Mersin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Görüşleri. *Türkiye Biyoetik Dergisi.* 2017; 4(1): 3-13.
 25. Erbay H, Bilir A, Gönül Y, Turamanlar O, Songur A. (2015). Tıp fakültesi öğrencilerinin kadavra algısı ve eğitimde kadavra kullanımına yönelik yaklaşımları. *Türkiye Biyoetik Dergisi.* 2015; 2(1): 63-72.
 26. Arı İ, Şendemir E. Anatomi eğitimi üzerine öğrenci görüşleri. *Uludağ Ü Tıp Fak Dergisi.* 2003; 29(2):11-14.
 27. Çayan D, Atay E. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu ile Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin anatomi eğitimi hakkındaki görüşleri. *Anatomi Kış Günleri.* 25-27.01.2018; Ankara, Türkiye.

Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):334-341

doi: 10.26559/mersinsbd.825871

Adölesanlarda umut, sağlık ve hemşirelik

 **Fatma Zehra GENÇ¹**,  **Naile BİLGİLİ²**

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD

²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği AD

Öz

Ergenlik dönemi çocukluktan erişkinliğe geçiş, bireyin değişen bedenine, duygularına ve sorumluluklarına uyum sağlayabilme sürecidir. Bu hızlı gelişim ve değişim sürecinde yaşanan stres ve zorluklar genellikle sağlıklı bir grup olarak algılanan adölesanların fiziksel ve ruh sağlığını, yaşam kalitesini, mücadele gücünü, yaşam doyumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Bu bağlamda umut, adölesanların değişim süreci ve stresli yaşam olaylarının neden olduğu sorunlarla başa çıkmaları gerektiğinde yaşam için vazgeçilmez psikolojik kaynak olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu düşünceden yola çıkarak derlemede; adölesanlarda umudun sağlık üzerine etkilerine ve hemşirelik yaklaşımının önemine vurgu yapmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adölesan, umut, sağlık, hemşirelik

Hope, health and nursing in adolescents

Abstract

Adolescence is the transition from childhood to adulthood, the process of adapting to a person's changing body, emotions and responsibilities. Stress and difficulties experienced in this rapid development and change process may adversely affect the physical and mental health, quality of life, struggle power, life saturation of adolescents who are perceived as healthy groups. In this context, hope comes across as an indispensable psychological resource for life when adolescents need to deal with the process of change and problems caused by stressful life events. Based on this idea, in the review; it is aimed to emphasize the effects of hope on health in adolescents and the importance of nursing approach.

Key words: Adolescent, hope, health, nursing

Başvuru Tarihi: 14.11.2020

Kabul Tarihi: 15.02.2021

Sorumlu Yazar: Fatma Zehra Genç, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Tlf: +90 0332 320 40 49, E-posta: fgenc@erbakan.edu.tr

Not: Bu çalışmanın özet hali 3. Uluslararası 21. Ulusal Halk Sağlığı Kongresinde Antalya'da 26-30 Kasım 2019'da poster bildiri olarak sunulmuştur (<https://uhsk.org/2019/images/KONGRE2019.pdf>: 1078-1079).

Giriş

Adölesan dönemi çocukluk çağıının bitimi, yetişkin döneme geçişin başladığı hızlı büyüme ve gelişme ile karakterize bir dönemdir.¹ Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre adölesan grubu 10-19 yaş aralığını kapsamakta ve 10-14 yaş aralığı genç adölesan olarak tanımlanmaktadır. Dünyada nüfusunun %42'si 25 yaşın altında olup, bu gençlerin yaklaşık 1,2 milyarı 10-19 yaşları arasındaki adölesanlardan oluşmaktadır.^{2,3} Türkiye de genç nüfus oranı fazla olan ülkelerden biri olup, genç nüfus toplam nüfusun %15.8'ini oluşturmaktadır. Genç nüfusun, %51.2'sini erkek nüfus, %48.8'ini ise kadın nüfus oluşturmaktadır.⁴

Ergenlik dönemi çocukluktan erişkinliğe geçiş, bireyin değişen bedenine, duygularına ve sorumluluklarına uyum sağlayabilme sürecidir. Bu hızlı gelişim ve değişim sürecinde yaşanan stres ve zorluklar sağlıklı grup olarak algılanan adölesanların fiziksel ve ruh sağlığını, yaşam kalitesini, mücadele gücünü, yaşam doyumunu olumsuz etkileyebilmektedir.^{3,5} Bu bağlamda umut, adölesanların değişim sürecinde güç kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Umut kavramı, psikososyal uyum ve yaşam kalitesi için de anahtar olup günümüzde psikoloji, felsefe, hemşirelik ve tıp gibi pek çok disiplinin ilgilendiği bir konudur.^{6,7} Sağlık ve hastalık sürecinde bireyi etkileyen her kavram, hemşireliği ilgilendirir ve hemşirelik bakımını planlamak ve yön vermek için kullanılır. Sağlığı ve hastalığı etkileyen umut kavramı hakkında bilgi sahibi olmak, bireylere verilen sağlık hizmetini belirleme ve sunmada ön plana çıkmaktadır. Bu derlemede adölesan sağlığında umudun yeri, önemi, ölçümü, sağlığa olan etkileri, umudun hemşirelik açısından önemi açıklanmakta ve literatürde yer alan çalışmaların sonuçları yorumlanmaktadır.

Adölesanlarda umut kavramı

Umut, arzulamak, arzuları eyleme geçirmek için yollar bulmak ve vazgeçmemektir. Snyder⁸ umudu "arzulanan hedeflere giden yollar üretme kapasitesi, bu yolları kullanarak harekete geçme güdüsü ve alternatif yollar üretmek için kendini motive etme yeteneği" olarak tanımlamaktadır. İnsan yaşamında önemli yeri olan umut,

anlık zorluklarla mücadele edebilme ve üzüntü durumunu üstünden atabilmede insana güç veren iyileştirici bir faktördür.⁹ Umut etme bireyler için zorluklar karşısında pes etmeden geleceklerini planlamaları ve inşa etmelerinde bir gereksinim olup, dinamik, yaşamın temeli, gelecek odaklı, bireysel olarak anlamlı ve öznel, amaç odaklı bir terim olarak ifade edilmektedir.¹⁰ Umut, bireyin enerji derecesini belirtir ve bu enerji bireyleri motive eder. Umutsuzluk ise, insanların problemlerinin çözümü ya da arzu ettikleri durumlara ulaşılması için, bireysel olarak hiçbir seçeneğinin olmadığı ve hedeflerine ulaşabilmek için bireysel enerjilerini harekete geçiremedikleri duygusal bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.¹¹

Umut literatürde farklı disiplinler tarafından, birçok değişkenlerle birlikte ele alınmıştır. Literatürde sınav kaygısı, problem çözme, öz yeterlik, algılanan sosyal destek, sosyodemografik değişkenler, kişilik özellikleri, psikolojik sağlamlık, iyi oluş, öğrenilmiş güçlülük gibi değişkenlerle birlikte değerlendirilmiştir.¹²⁻¹⁴ Umut düzeyi yüksek bireylerin kendilerini "sorumluluk sahibi, gelişmeye açık, sakin, kararlı, planlı, mantıklı, neşeli ve sosyal, uyumlu, sabırlı, kafasına koyduğunu yapan, yardımsever, rahat, her problemin bir çözümü olduğunu düşünen, girişimci" olarak tanımladıkları; umut düzeyi düşük bireylerin ise kendilerini "kararsız, hırslı olmayan, kendine güvensiz, duygusal yönden dengesiz, gerçekçi düşünmesine ve doğru karar vermesine engel olacak kadar duygusal, ailelerinin görüş ve kararlarını kendilerinininkinden önemli gören, planı bozulduğunda ne yapacağını bilemeyen" kişiler olarak tanımladıkları görülmektedir.¹⁵

Çankaya ve Meydan¹⁶ (2018) çalışmasında umut değişkeninin ergenlerin mutluluk düzeylerinin anlamlı bir yordayıcısı olduğunu tespit etmiştir. Umut, fiziksel ve ruhsal sağlığın farklı yönleri ile bağı olan ve olası olumsuz olaylara karşı tampon görevi gören psikolojik sağlığın önemli bir boyutudur. Weis ve Speridakos¹⁷ umut artırma stratejilerinin umutluluğu arttırma, yaşam doyumunu arttırma ve katılımcılar arasında psikolojik sıkıntıyı azaltma ile ilişkili olup olmadığını belirlemek

için meta-analiz çalışması yapmıştır. Bu çalışmada, umudu artırıcı müdahalelerin umudu arttırdığı ve beraberinde yaşam doyumunun artmasında da etkili olduğu fakat psikolojik stresin azalmasına katkıda bulunmadığı tespit edilmiştir. Yarcheski ve Mahon⁷ umut çalışmalarının belirleyicilerine yönelik bir meta-analiz çalışması yürütmüştür. Bu çalışmada, pozitif duygulanımın, yaşam doyumunun, iyimserliğin, benlik saygısının ve sosyal desteğin umudun en güçlü belirleyicileri olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak çalışmada depresyon orta etki düzeyine; olumsuz duygulanım, stres, akademik başarı ve şiddet düşük etki düzeyine; cinsiyet ise çok düşük etki düzeyine sahip umudun belirleyicileri olarak bulunmuştur.

Hammer ve ark.⁶ "hemşirelik araştırmalarında umudun anlamı: bir meta-sentez" başlıklı çalışmalarında, hasta ve sağlıklı insanlar tarafından algılanan umut ile ilgili hemşirelik araştırmalarını değerlendirmiştir. Bu meta-sentez çalışmasında umudun boyutlarını gösteren altı metafor saptanmıştır. Bunlar; umut içinde yaşamak-bir varlık boyutu; bir şey olma/yapma umuduyla-yapma boyutu; ufukta bir ışık olarak umut-bir boyut olma; insan-insan ilişkisi olarak umut-ilişkisel boyutu; umut; umutsuzluk ve çaresizlik-diyalektik boyutu; bir öfke etkisi olarak umut-durumsal ve dinamik bir boyuttur.

Adölesanlarda umudun ölçülmesi

Birçok ülkede umudu ölçmeye yönelik ölçekler geliştirilmiş olmasına rağmen Türkiye'de bu amaçla geliştirilen ve uyarlanan ölçekler sınırlıdır. Umut konusu yaygın olarak umutsuzluk temel alınarak ve Beck Umutsuzluk Ölçeği kullanılarak ölçülmeye ve değerlendirilmeye çalışılmaktadır.¹¹ Umudu doğrudan belirlemek amacı ile Snyder ve ark.¹⁸ (1991) tarafından geliştirilen "Sürekli Umut Ölçeği", Tarhan ve Balcanlı¹⁹ tarafından Türkçe 'ye uyarlanmıştır ve ölçeğin üniversite öğrencileri için kullanılabileceği belirtilmektedir.

Umudu ölçmek için adölesan grubu da içeren (8-16 yaş) "Çocuklarda Umut Ölçeği" Snyder ve ark.²⁰ (1997) tarafından geliştirilmiş olup, ölçeğin Türkçeye

uyarlaması Atik ve Kemer²¹ (2009) tarafından yapılmıştır. Hinds²² (1984) tarafından ergenlerin geleceğe yönelik olumlu beklentilerini belirlemek amacıyla "Ergenler için Umutluluk Ölçeği" geliştirilmiştir ve ölçeğin Türkçeye uyarlaması Esenay ve Conk²³ (2012) tarafından yapılmıştır. Ölçek hem sağlıklı hem kanserli ergenlerde kullanılmaktadır. Geç ergenlik dönemini kapsayan 18-26 yaş aralığı için Schrank ve ark.²⁴ (2011) tarafından geliştirilen "Bütünleyici Umut Ölçeği" mevcut olup, Türkçeye uyarlaması Sarıçam ve Akın²⁵ (2013) tarafından yapılmıştır. Ayrıca Aslan ve ark.²⁶ tarafından Türkçe 'ye çevrilen "Herth Umut Ölçeği" de kullanılmaktadır. Herth²⁷ (1992) tarafından geliştirilen ve geçerlik güvenirlik çalışmaları akut, kronik ve terminal dönemdeki hastalar üzerinde yapılan ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenirlik çalışmaları da kanserli hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Adölesanlarda umudun sağlık üzerine etkileri ve hemşirelik yaklaşımı

Umut, umutsuzluğa karşı çıkma, acı verici kederi önleme, iyileşmek için ihtiyaç duyulan ruhsal gücü enerjiyi hareketlendirme, pozitif bir gelecek beklentisi içinde olma, fiziksel kötüleşmeye ve ölüme bireysel daveti önlemek için ihtiyaç duyulan bir kavramdır. Gerçekliğin reddi olmayıp, diğer olasılıklar ışığında gerçekliğin sürekli olarak yeniden değerlendirilmesinin bir parçasıdır. Bu bağlamda sağlık alanında umut çoğunlukla kanser, talasemi, madde bağımlılığı gibi süregelen sağlık sorunları olmak üzere diğer bazı sağlık problemlerine ilişkin bir değişken olarak kullanılmıştır.²⁸⁻³⁴

Dixon ve ark.³⁵ yaptığı bir çalışmada umut ve ergenlikte uyumsal işlevsellik ile ilişkili çeşitli psikolojik ve eğitimsel değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Düşük umut, algılanan yüksek stres ve benlik saygısı ile ilişkili; yüksek umut, yüksek akademik algı ve düşük stres ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada umudun akademik (akademik benlik kavramı, akademik yatırım ve akademik başarı) ve psikolojik (gelecekteki sonuçların değerlendirilmesi, algılanan yaşam şansları, algılanan stres ve benlik saygısı) risklerin

belirlenmesinde yararlı bir değişken olabileceği gibi ergenlikte yaşanabilecek sorunlara müdahale için potansiyel bir yol olabileceği saptanmıştır.

Zlotnick ve ark.³⁶, “ergenlerin ırksal ve etnik öz kimliğinin umut üzerindeki etkisi” konulu çalışmasında genel umut düzeyi ve umudun iki bileşeni “umut-aracısı” (kişinin hedeflere ulaşma yeteneği öngörme ve inanma yeteneğine sahip olma) ve “umut-yolu” (hedefe ulaşmaya yol açan stratejiler geliştirme yeteneği) ile benlik saygısı ve aile sosyoekonomik statüsü tüm gruplarda benzer ilişkiler sergilemekle birlikte, etnik kökenle olan ilişkilerinde belirgin farklılıklar göstermiştir. Düşük umut düzeyinin depresyon, düşük refah ve düşük benlik saygısı ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir.

García-Alandete ve ark.³⁷ duygusal düzensizliğin ve yaşamın anlamının, ergenlerin umutsuzluğunda önemli derecede rol oynadığını belirlemişlerdir. Çalışmada yaşamın anlamı arttıkça umutsuzluk düzeyinde azalma olduğu bulunmuştur. Gerard ve ark.³⁸ yaptığı boylamsal çalışmada ergenlerin umutları, ebeveynlerin akademik istekleri ve okula bağlılıkları depresyonla negatif ilişkili olarak belirlemiştir. McCoy ve Bowen³⁹ çalışmasında destekleyici ebeveyn ilişkileri, mahalle güvenliği de dâhil olmak üzere sosyal desteğin gençlerin geleceğe yönelik umutlarını arttırmalarına yardımcı olabileceğini belirlemiştir. Çalışmada, sosyal desteklerin artırılmasının umudu artıracığı gibi ergenlerin okuldaki öz-yeterlik duygusunu da artıracığı bildirilmiştir.

Literatürde umut, gençlerin madde kullanımı ve bağımlılığının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Brooks ve ark.³¹ yapmış oldukları çalışmada yüksek riskli geçmişi olan ergenlerde umutluluk ve madde kullanımı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Umudun yüksek olan gençlerin ağır epizodik içme, günlük tütün kullanımı, yakın zamanda veya ömür boyu esrar kullanımı ve güvensiz cinsel istek olasılığında %50-58 oranında azalma olduğu saptanmıştır. Böylece umudun psikolojik sağlığı yükselttiği gibi fizyolojik sağlığı da yükseltebileceği görülmektedir. Sağlıklı adölesanın umudu yapılan çalışmalarda stres, benlik saygısı, yaşam doyumu, kültürel

farklılıklar, sosyal destek ve sağlıklı yaşam tarzı ile ilişkilendirilmiştir.

Arslantaş ve ark.²⁹ çalışmasında yaş, hastalık ve yatış süresi arttıkça umutsuzluğun arttığını; hastalık süresi arttıkça algılanan sosyal desteğin azaldığını; sosyal destek azaldıkça umutsuzluğun arttığını tespit etmiştir. Felder²⁸ çalışmasında gastrointestinal/genitoüriner, meme, baş ve boyun veya hematolojik maligniteleri olan dört farklı hasta grubunu ele almıştır. Niteliksel yöntemle yapılan bu çalışma, kanser türüne göre umut veya başa çıkma tarzı kullanımı ve başa çıkma etkinliği düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Umudun, hastalıklarının ileri bir aşamada olduğunu bilen hastalarda bile nispeten yüksek bulunmuş olup, her dört grupta da umut ve başa çıkma tarzı kullanımı ile başa çıkma etkinliği arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Hastalığın terminal evresinde kanser tanısı alan ve hastanede yatan hastaların umut düzeylerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada hastaların umutlarının orta düzeyde olduğu; en yüksek umut düzeyinin manevi alanda, en düşük umut düzeyinin ise hastalığın iyileşmesine yönelik inanç alanında olduğu bulunmuştur.³⁴

Martins ve ark.³² kanser tanılı çocuk/adölesanlarla yaptıkları çalışmada umudun, anksiyeteyi azalttığını ve yaşam kalitesini artırdığını saptamıştır. Griggs ve Walker¹⁵ “Kronik hastalığı olan ergenlerde umudun rolü: bütünleyici derleme” adlı çalışmalarında, 1995-2015 yılları arasında yayınlanan 54 çalışmayı incelemişlerdir. İnceleme sonucunda literatürden yedi tema ortaya çıkmıştır. Bu temalar; kronik hastalıkta umut: (1) sağlığı teşvik eder (2) başa çıkmayı ve duygusal uyumu kolaylaştırır, (3) yaşam kalitesini artırır, (4) yaşam ve hastalıkta maneviyat / amaç için esastır (5) benlik saygısını artırır, (6) esneklikte önemli bir faktördür ve (7) olgunlaşmayı etkiler. Ayrıca bu çalışmada; umut ile ilgili literatürde genellikle yüksek umut seviyesine sahip insanların hedeflerine ulaşmak için birden fazla yol elde edebildiklerini, engellere karşı daha dirençli olduklarını, zorluklar ve başarısızlıklarla daha iyi mücadele edebildikleri öne çıkmaktadır. Ayrıca yüksek umut seviyesine

sahip olanların depresyonda dâhil olmak üzere kaygı ve psikolojik belirtileri daha etkili bir şekilde yönetebildikleri ifade edilmektedir.

Esteves ve ark.⁴⁰ tarafından umut araştırmalarına yönelik yaptıkları literatür incelemesinde, çalışmaların değişkenlerini öncül, kesişen ve sonuç değişkenleri olarak üç kategoriye ayırmıştır. Umutla ilişkili olarak çalışılan en yaygın öncül değişkenleri yaş ve cinsiyet olarak belirlemiştir. İncelenen çalışmalarda umudu pozitif olarak etkileyen en yaygın kesişen değişkenler; sosyal destek, benlik saygısı, iyimserlik, gelecek zaman algısı, öz yeterlik, maneviyattır. Umudu negatif olarak etkileyen değişkenler; stres, umutsuzluk, depresyon ve kaygı olarak belirlenmiştir. Çalışmada en yaygın pozitif sonuç değişkenleri; yaşam doyumu, sağlık uygulamaları, iyi oluş, hedef, akademik başarı, pozitif duygulanım iken, en yaygın negatif sonuç değişkeni olarak içselleştirilmiş/dışsallaştırılmış davranışlar ve negatif duygulanım olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar öz yeterliğin sağlıklı ergenlerde umutla zayıf bir ilişkiye sahip olduğu ve kanser tanısı almış ergenlerde umutla orta derecede güçlü veya güçlü bir ilişkiye sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Hasta adölesanın umudu ise yapılan çalışmalarda yaş, hastalığın türü/evresi, hastane yatış süresi, sosyal destek, maneviyat, anksiyete, öz yeterlik ve hastalığın iyileşmesine olan inancı ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak, pek çok disiplin tarafından çalışılmakta olan umut kavramı; bu konunun önemine ilişkin farkındalığın artırılması, bireyler için destekleyici bir iç faktör olan umudun harekete geçirilmesi, bireylerin güçlendirilmesi ve zorlu durumlarda baş etme yeteneklerinin geliştirilmesi yönünden önem taşımaktadır. Adölesan dönemde pek çok olumsuz etken insan hayatını ciddi anlamda zorlamaktadır. Topluma hizmet veren özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev alan hemşirelerin adölesanların zorluklar karşısında harekete geçirebilecekleri koruyucu faktörleri belirleyerek, adölesanları geleceğe hazırlamakla yükümlüdür. Umut anlık zorluklarla mücadele edebilme ve üzüntü durumunu

üstünden atabilmede iyileştirici bir faktördür. Bu bağlamda hemşireler koruyucu rolünün yanında güç veren iyileştirici/tedavi edici bir konumda olduğunu unutmamalıdır. Hemşireler, kişilerarası bağlılık, cesaret ve sakinlik, ulaşılabilir hedefler belirleme, manevi bir temel kullanma, anları harekete geçirme ve bireysel değerlerini vurgulama açısından adölesanlarda umut uyandırmada anahtar bir konumdadır. Umudu zenginleştiren ve nazik iletişim becerileri olan hemşireler, bireylerin başa çıkma durumlarını geliştirmelerine yardımcı olabilir.^{9,36,40}

Umudun önemine ilişkin farkındalığın artırılması, bireyler için destekleyici faktör olan umudun aktive edilmesi, bireylerin güçlendirilmesi ve zor durumlarda baş etme yeteneklerinin geliştirilmesi yönünden önem taşımaktadır. Hizmetin yönünü belirlemede ve hizmetin sunumunda etkin bir şekilde yer alan sağlık çalışanları adölesan döneminde umudun gelişimsel durumuna uyumda ve bu süreçte karşılaşılabileceği sorunların çözümünde anahtar rol oynamaktadır. Sağlığın korunması ve geliştirilmesi, profesyonel hemşireliğin özünde yer aldığından umudun anlamı, umut kaynakları, umut düzeyleri ve bunları etkileyen faktörleri bilmesi gerekir. Bu bilgiler ışığında etkili girişimler geliştirmek ve bireylerin umutlarını artırmaya yönelik stratejiler kullanarak bu kavramı sürdürmekle ilgili sorumlulukları olduğunu göz ardı etmemelidir. Sağlıklı veya hasta adölesanların gelişim aşamalarına göre umudu artırmak için hemşireler tarafından özel yapılandırılmış müdahalelerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bireylerin hayat yolculuğunda karşı karşıya kaldıkları çeşitli zorluklar olabilmektedir. Bireylerde sağlığın gelişimi ve yeterliğini teşvik etmek, en az problemleri önlemek kadar değerlidir. Bu açıdan çocukluktan itibaren umudun beslenmesi ve desteklenmesi psikolojik olarak sağlam toplumların ortaya çıkması için son derece önemlidir.

Mevcut çalışmalar umudun hem sağlıklı hem de herhangi bir sağlık sorununa sahip adölesanlarda önemli bir yere sahip olduğu vurgulanmaktadır. Umut ile ilgili çalışmalar sıklıkla gözlemsel çalışmalar olup; sağlık algısı, sağlığı koruma ve geliştirmede

öz sorumluluk, hastalıkla mücadelede umudun rolü gibi konulara ağırlık veren çalışmalardır. Gelecekteki çalışmaların analitik yaklaşımla umut ve sağlık/hastalık ilişkisinin nedenselliği üzerine yoğunlaşması ve ayrıca randomize kontrollü çalışmalarla umudu artıran girişimlerin etkilerinin değerlendirilmesi önerilebilir.

Yazar katkısı: Araştırmacılar planlama, uygulama, çözümlenme ve yazım aşamalarına eşit derecede katkı vermiştir.

Çıkar çatışması/Mali destek: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışmaya destek olan herhangi bir resmi veya özel kurum yoktur.

Kaynaklar

1. Sağlık Bakanlığı. Birinci basamak sağlık çalışanları için ergen sağlığına ve sorunlarına yaklaşım cep kitabı. Erişim yeri: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/yayinlar/Kitaplar/Birinci_basamak_saglik_calisnları_icin_ergen_sagligina_ve_sorunlarina_yaklasim_cep_kitap.pdf. 12 Haziran 2020'de erişildi.
2. World Health Organization. Global Health Estimates (GHE). Erişim yeri: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/data/causes-death-adolescents/en/ 5 Haziran 2020'de erişildi.
3. World Health Organization. Maternal, newborn, child and adolescent health. Erişim yeri: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/adolescence/universal-health-coverage/en/ 5 Haziran 2020'de erişildi.
4. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Gençlik. Erişim yeri: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30723> 2 Haziran 2020'de erişildi.
5. Griggs S, Crawford SL. Differences in hope, core self-evaluations, emotional well-being, and health risk behaviors in freshman university students. *Nursing Forum*. 2019;54(4):505-512. doi:10.1111/nuf.12364
6. Hammer K, Mogensen O, Hall EOC. The meaning of hope in nursing research: a meta-synthesis. *Scand J Caring Sci*. 2009;23(3):549-557. doi:10.1111/j.1471-6712.2008.00635.x
7. Yarcheski A, Mahon NE. Meta-analyses of predictors of hope in adolescents. *Western Journal of Nursing Research*. 2016;38(3):345-368. doi:10.1177/0193945914559545
8. Snyder CR. Hope theory: rainbows in the mind. *Psychological Inquiry*. 2002;13(4):249-275.
9. Öz F. Sağlık alanında temel kavramlar. Ümit ümitsizlik. 2.baskı, Ankara, Mattek Matbaacılık Bas. Yay. Tic. Ltd. şti. 2010:189-224.
10. Larsen D, Edey W, Lemay L. Understanding the role of hope in counselling: Exploring the intentional uses of hope. *Counselling Psychology Quarterly*. 2007;20(4):401-416. doi:10.1080/09515070701690036
11. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: The Hopelessness Scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1974;42(6):861-865.
12. Quan P, Huang D, Yu Y, Liu R. Mediation role of hope between self-efficacy and subjective well-being. *Iran Journal Public Health*. 2016;45(3):390-391.
13. Bilgiç ř, Temel M, Çelikkalp Ü. Hemşirelik öğrencilerinin öğrenilmiş güçlülük, öz yeterlilik ve umut düzeylerinin değerlendirilmesi: Tekirdağ örneği. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. 2017;4(3):117-126. doi:10.5222/SHYD.2017.117
14. Griggs S, Walker RK. The role of hope for adolescents with a chronic illness: an integrative review. *Journal of Pediatric Nursing*. 2016;31(4):404-421. doi:10.1016/j.pedn.2016.02.011
15. Tarhan S, Bacanlı H. İlkokuldan üniversiteye umut kavramının

- tanımlanması üzerine nitel bir çalışma. Eğitimde Nitel Araştırmalar Dergisi. Journal of Qualitative Research in Education. 2016;4(2):86-112.
16. Çankaya ZC, Meydan B. Ergenlik döneminde mutluluk ve umut. Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi. 2018;17(65):207-222. doi:10.17755/esosder.316977
 17. Weis R, Speridakos EC. A Meta-Analysis of hope enhancement strategies in clinical and community setting. Psychology of Well-Being: Theory, Research and Practice. 2011;1:5. doi:10.1186/2211-1522-1-5
 18. Snyder C, Harris C, Anderson J, Holleran S, Irving L, Sigmon S, vd. The Will and the Ways - Development and Validation of an Individual-Differences Measure of Hope. Journal of Personality and Social Psychology. 1991;60(4):570-585.
 19. Tarhan S, Bacanlı, H. Sürekli umut ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. The Journal of Happiness & Well-Being. 2015;3(1):1-14.
 20. Snyder CR, Hoza B, Pelham WE, Rapoff M, Ware L, Danovsky M, vd. The Development and Validation of the Children's Hope Scale. Journal Pediatric Psychology. 1997;22(3):399-421. doi:10.1093/jpepsy/22.3.399
 21. Atik G, Kemer G. Çocuklarda Umut Ölçeği'nin psikometrik özellikleri: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Elementary Education Online. 2009;8(2):379-390.
 22. Hinds PS. Inducing a definition of 'hope' through the use of grounded theory methodology. Journal of Advanced Nursing. 1984;9(4):357-362. doi:10.1111/j.1365-2648.1984.tb00384.x
 23. Esenay FI, Conk Z. Ergenler için Umutluluk Ölçeği: Geçerlik-güvenirlik çalışması. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi. 2012;2:230-248.
 24. Schrank B, Woppmann A, Sibitz I, Lauber C. Development and validation of an integrative scale to assess hope. Health Expectations. 2011;14(4):417-428. doi:10.1111/j.1369-7625.2010.00645.x
 25. Sarıçam H, Akın A. Bütünleyici umut ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2013;6:291-302.
 26. Aslan Ö, Sekmen K, Kömürcü Ş, Özet A. Kanseri hastalarda umut. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2007;11:18-24.
 27. Herth K. Development and refinement of an instrument to measure hope. Scholarary Inquiry Nursing Practice. 1991;5(1):39-51.
 28. Felder EF. Hope and coping in patients with cancer diagnoses. Cancer Nursing. 2004;27(4):320-324. doi:10.1097/00002820-200407000-00009
 29. Arslantaş H, Adana F, Kaya F, Turan D. Yatan hastalarda umutsuzluk ve sosyal destek düzeyi ve bunları etkileyen faktörler. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi. 2010;18:87-97.
 30. Ardahan F, Genç S, Uludağ AH. Tedavisi tamamlanmış meme kanserli kadınlarda düzenli fiziksel aktivitenin hastanın yaşam doyumunu ve umut düzeyine etkisi. Türkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences 2015;7(2):41-47.
 31. Brooks MJ, Marshal MP, McCauley HL, Douaihy A, Miller E. The Relationship Between Hope and Adolescent Likelihood to Endorse Substance Use Behaviors in a Sample of Marginalized Youth. Substance Use & Misuse. 2016;51(13):1815-1819. doi:10.1080/10826084.2016.1197268
 32. Martins AR, Crespo C, Salvador A, Santos S, Carona C, Canavarró MC. Does hope matter? Associations among self-reported hope, anxiety, and health-related quality of life in children and adolescents with cancer. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings. 2018;25(1):93-103. doi:10.1007/s10880-018-9547-x



33. Lina Mahayati S, Allenidekania, Happy H. Spirituality in adolescents with cancer. *Enfermeria Clinica*. 2018;28 Suppl 1:31-35. doi:10.1016/S1130-8621(18)30032-9
34. Baczevska B, Block B, Kropornicka B, Niedzielski A, Malm M, Zwolak A, vd. Hope in Hospitalized Patients with Terminal Cancer. *International Journal Environmental Research and Public Health*. 2019;16(20):1-10. doi:10.3390/ijerph16203867
35. Dixson DD, Worrell FC, Mello Z. Profiles of hope: How clusters of hope relate to school variables. *Learning and Individual Differences*. 2017;59:55-64. doi:10.1016/j.lindif.2017.08.011
36. Zlotnick C, Goldblatt H, Birenbaum-Carmeli D, Dishon Y, Taychaw O, Shadmi E. The impact of adolescents' racial and ethnic self-identity on hope. *Health and Social Care in the Community*. 2019;27(5):e705-715. doi:10.1111/hsc.12795
37. García-Alandete J, Gallego Hernández de Tejada B, Pérez Rodríguez S, Marco-Salvador JH. Meaning in life among adolescents: Factorial invariance of the purpose in life test and buffering effect on the relationship between emotional dysregulation and hopelessness. *Clinical Psychology Psychotherapy*. 2019;26(1):24-34. doi:10.1002/cpp.2327
38. Gerard JM, Booth MZ. Family and school influences on adolescents' adjustment: The moderating role of youth hopefulness and aspirations for the future. *Journal of Adolescence*. 2015;44:1-16. doi:10.1016/j.adolescence.2015.06.003
39. McCoy H, Bowen EA. Hope in the Social Environment: Factors Affecting Future Aspirations and School Self-Efficacy for Youth in Urban Environments. *Child and Adolescent Social Work Journal*. 2015;32(2):131-141. doi:10.1007/s10560-014-0343-7
40. Esteves M, Scoloveno R, Mahat G, Yarcheski A, Scoloveno MA. An integrative review of adolescent hope. *Journal of Pediatric Nursing*. 2013;28(2):105-113. doi:10.1016/j.pedn.2012.03.033

Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):342

doi: 10.26559/mersinsbd.842650

Besinlerle alınan endokrin bozucuların pubertal gelişim üzerine etkisi

 Gül Eda Kılınç¹,  Alev Keser¹

¹Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Öz

Puberte, üreme işlevine ulaşmak için adolesanın bedeninde meydana gelen bir dizi gelişimsel değişikliklerdir. Pubertal gelişim nöroendokrin sistem tarafından kontrol edilmektedir ve pubertal zaman üzerinde birçok faktör etkili olmaktadır. Bu faktörler arasında nöroendokrin sistemi önemli düzeyde etkileyen endokrin bozucular yer almaktadır. Endokrin bozucular; endokrin sistem fonksiyonlarını etkileyerek organizmanın sağlığı üzerinde olumsuz etkiler meydana getirmektedirler. Bu etkilerini ise hormonların sentez, taşınma, metabolizma, bağlanma reaksiyonları, aktiviteleri, vücuttan atılımları ve hatta hedef hücredeki etkilerini değiştirebilme özellikleri yoluyla gerçekleştirmektedirler. Endokrin çevre bozucuların insan sağlığı üzerine olası etkileri giderek tartışmaların odağı haline gelmektedir. Endokrin çevre bozan kimyasallar; plastiklerde, deterjanlarda, böcek ilaçlarında ve endüstriyel kimyasallarda bulunmaktadır. Endokrin bozucuların bir kısmı lipofilik yapıda olup yağ dokusunda birikir, bir kısmı ise özellikle gelişimin kritik bir periyodu sırasında önemli rollere sahiptir. Pubertal gelişim üzerinde özellikle sentetik ve çevresel endokrin bozucular etkili olmakta ve bunların vücuda alınmasında beslenmenin oldukça önemli bir etkisi bulunmaktadır. Besinler özellikle üretim, depolama ve işleme yöntemleri sırasında endokrin bozucular ile kontamine olmaktadır. Endokrin bozucuların vücut üzerine etkileri, bireylerin lipid profili, oksidatif stres düzeyi, antioksidan kapasiteleri ve beslenme durumu gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bunun yanında çok sayıda hayvan ve insan çalışması, besinler yoluyla alınan endokrin bozucuların pubertal gelişim üzerine olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır. Ancak çalışma sonuçları, endokrin bozuculara maruziyet zamanına (prenatal, perinatal ve pubertal) ve endokrin bozucu kimyasal bileşenlerin antagonist etkilerine yönelik konularda yetersiz kalmaktadır. Bu derlemede özellikle besinler yoluyla maruz kalınan endokrin bozucuların pubertal gelişim üzerine etkisinin literatüre dayalı olarak tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Besin, endokrin bozucular, puberte

Yazının geliş tarihi: 17.12.2020

Yazının kabul tarihi: 04.03.2021

Sorumlu Yazar: Gül Eda Kılınç, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Keçiören/Ankara, Tel: 3122126040, E-posta: dyt.edaa@gmail.com

The effect of endocrine disruptors in foods on pubertal development

Abstract

Puberty is a series of developmental changes that occur in body of adolescent to achieve reproductive function. Pubertal development is controlled by the neuroendocrine system and many factors affect pubertal time. Among these factors are endocrine disruptors that significantly affect the neuroendocrine system. Endocrine disruptors affect functions of endocrine system by creating negative effects on health of the organism. These effects are realized through the synthesis, transport, metabolism, binding reactions, activities, excretion of the hormones and even the ability to change their effects in the target cell. Possible effects of endocrine disruptors on human health are becoming focus of discussion. Endocrine disrupting chemicals are found in plastics, detergents, pesticides and industrial chemicals. Some endocrine disruptors are lipophilic and accumulate in adipose tissue, and some have important roles, especially during a critical period of development. Synthetic and environmental endocrine disruptors are especially effective on pubertal development and nutrition has a significant effect on their absorption into body. Foods are contaminated with endocrine disruptors, especially during production, storage and processing methods. Effects of endocrine disruptors on the body can vary depending on many factors such as individuals' lipid profile, oxidative stress level, antioxidant capacities and nutritional status. Numerous animal and human studies reveal negative effects of endocrine disruptors on pubertal development. However, results of the study are insufficient regarding time of exposure to endocrine disruptors (prenatal, perinatal and pubertal) and antagonist effects of endocrine disrupting chemical components. Therefore, main objective of this review is to discuss effects of endocrine disruptors exposed on foods through pubertal development based on the literature.

Keywords: Endocrine disruptors, food, puberty

Giriş

Puberte, bir çocuğun bedeninde yetişkin üreme işlevine ulaşmak için meydana gelen bir dizi gelişimsel değişimler olarak tanımlanmaktadır. Pubertal olgunluk, hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) ekseninin aktivasyonu sonucunda cinsiyet steroidlerinin üretimi ve ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumunu sağlayan hipotalamustan salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) artışı ile başlamaktadır.¹ Pubertenin başlaması ile birlikte kızlarda meme tomurcuklanması, erkeklerde ise testis büyüklüklerinde artış meydana gelmektedir. Bu değişimler kızlarda ortalama 10-12, erkeklerde ise ortalama 12-14 yaşında başlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 10-19 yaş aralığını puberte dönemi olarak tanımlamaktadır.²

Kızlarda sekiz, erkeklerde ise dokuz yaşından önce HHG ekseninin aktivasyonuna bağlı olarak ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesi santral erken puberte (SEP) olarak tanımlanmaktadır. Santral erken puberte sıklığının 1/5,000-10,000 arasında değiştiği ifade edilmektedir. Erken pubertal gelişim yaşayan çocuklara; ikincil cinsiyet karakterlerinde gelişim geriliği, nihai boyda kısalık, kemik yaşında ilerleme, vücut görünümünde orantısızlık, zayıf beden imajı algısı, madde bağımlılığı, depresyon ve yeme bozuklukları gibi birçok sorun eşlik etmektedir.³ Puberte zamanında gecikme olduğunda ise yeme bozuklukları, depresyon ve düşük kemik mineralizasyonu gibi psikososyal patoloji riski artmaktadır. Ayrıca erken menarş ile birlikte üreme sistemi kanserleri riski artabilmektedir. Diğer yandan, prematüre adrenarş ile ilerleyen yıllarda obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski arasında bir ilişki

olduğu öne sürülmektedir. Bu nedenle pubertenin zamanında ve sağlıklı bir şekilde gelişmesi, topluma fiziksel, bedensel ve cinsel gelişimlerin yanı sıra, duygusal, ahlâkî, sosyal ve psikolojik açıdan sağlıklı bireylerin kazandırılması açısından önemlidir. Puberteye başlama yaşı, yaşamın ileriki yılları için oldukça önemli olup erken puberteyi tetikleyen faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak, puberteye başlama zamanının genetik ve etnik özelliklerin yanında beslenme durumu, nörotransmitterler, hormonlar ve çevresel faktörler arasındaki ilişkiden etkilendiği düşünülmektedir.⁴

Çevresel faktörlerden endüstriyel kirlenme günümüzde önemli oranda artmaktadır. Doğal ve sentetik olan bu çevresel kirlenmelerden bazıları endokrin sistem üzerinde oldukça etkili olmaktadır. Endokrin sistem üzerinde negatif etki gösteren kimyasallar, endokrin bozucular olarak tanımlanmaktadır. Endokrin bozucular, hormon reseptörlerini bağlayarak, doğrudan hücre içi sinyal yollarını etkileyerek, merkezi sinir sistemi ile nöroendokrin sistem üzerine etkileri yoluyla hormon sentezini baskılayarak veya ilişkili organlar üzerinde toksik etki yaratarak puberte zamanını değiştirebilmektedir.⁵ Derleme olarak hazırlanan bu makalede, özellikle besinler yoluyla maruz kalınan endokrin bozucuların puberte üzerine etkisinin literatüre dayalı olarak tartışılması amaçlanmıştır.

Endokrin Bozucular

Endokrin bozucular temel olarak doğal, yapay ve çevresel olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir.

Doğal endokrin bozucular'dan en bilineni fitoöstrojenlerdir. Fitoöstrojenler, östrojenle aynı kimyasal yapıya sahip olup östrojen reseptörü üzerinde uyarıcı ve engelleyici işlevlere sahiptir. İzoflovanlar, daidzein ve genistein soya kaynaklı fitoöstrojenler olup infant formülalarında oldukça yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Soya bazlı formülaların yüksek miktarda alımının çocukluk çağı gelişiminde potansiyel olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir.⁶ İngiltere'de 2922

kız çocuğunun dahil edildiği bir çalışmada, 4 aydan önce soya bazlı formüle ile beslenen infant kızlarda, dört aydan sonra soya bazlı formüle ile beslenen kızlara kıyasla menarş yaşının daha erken olduğu belirlenmiştir.⁷ Başka bir çalışmada, plazma düzeylerinde yüksek izoflovan konsantrasyonlarının kızlarda erken meme gelişimi ve erken pubertal zaman ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁸ Benzer şekilde, adölesan dönemdeki 248 erkek çocuğu ile yapılan bir çalışmada orta ve yüksek fitoöstrojen alımı ile erken pubertal gelişim arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu saptamıştır.⁹

Sentetik endokrin bozucular endüstride, tarımda ve evde kullanılan değişik ürünlerin içerisinde bulunurlar. Bu grupta doğum kontrol ilaçları, sentetik hormonlar ve bazı hayvansal gıda katkı maddeleri yer almaktadır. Çevremizde birçok kimyasal toksin bulunmakla birlikte bunlardan bazıları endokrin bozukluklara neden olmaktadır. Bunların arasında organik bileşene sahip olanlar, besin zinciri yoluyla insan vücuduna alınmaktadır. Özellikle, hayvancılıkta hastalıkların önlenmesi ve verimin artırılması amacıyla bazı antibiyotikler ve anabolik hormonlar kullanılmaktadır.¹⁰

Çevresel endokrin bozucular ise genel olarak endüstri alanında kullanılmak üzere geliştirilmiş kimyasallar ve farklı çevresel kirleticilerdir. Bu grupta; biyosidler, insektisitler, herbisitler, nematositler, fungusitler, endüstriyel kimyasallar (bisfenol A, polivinil karbon) ve ağır metaller yer almaktadır. Pestisidler; dikloro difenil trikloroethan (DDT), endosülfan, dieldrin, metoksiklor, kepon, dikofol, toksofen gibi böcek ilaçlarını; alaklor, atrazin, nitrofen gibi bitki ilaçlarını; benomil, mankozeb ve tribütiltin gibi mantar ilaçlarını; aldikarb, bibromokloropropan gibi parazit ilaçlarını içermektedir. Pestisitler, bitkisel ve hayvansal besinlerle vücuda alınarak insan dokularında zararlı etkiler yaratmaktadır. Bu zararlı etkilerden biri de erken puberte gelişimidir.¹¹

Endokrin bozucuların erken puberte üzerine potansiyel etkileri ilk defa 1990'lı yılların başında saptanmış, daha sonra bu konuya ilgi giderek artmıştır.¹² Erken

puberteyi tetikleyen mekanizmalar hala net olarak anlaşılamamıştır. Ancak temel olarak genetik, çevresel ve hormonal etkileşimlerin sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Endokrin bozucular, su, hava, besinler ve çeşitli çevresel faktörler yolu ile insan vücuduna alınabilmekte ve etkilerini, uzun süre maruz kalınması sonucunda gösterebilmektedir. Ayrıca endokrin bozucular, anneden plasenta aracılığı ile fetüse, anne sütüyle bebeğe geçebilmektedir. Hormon benzeri özelliklerinden dolayı, endokrin sistem üzerine etki edebilmekte, agonist veya anti-agonist etki gösterebilmektedir.¹³

Endokrin bozucular, östrojenik, androjenik, anti-androjenik aktiviteleriyle veya doğrudan GnRH üzerinden puberte zamanını değiştirmektedir. Bu kimyasallar, östrojenik etkilerini östrojen reseptörlerini bağlayarak, aromataz aktivitelerini, östrojen duyarlılığını artırarak ya da endojen östrojen üretimini artırarak gerçekleştirmektedir. Tüm bu etkiler, erken puberteye neden olabilmektedir. Endokrin bozucular aromataz enzim aktivitesini ve steroidojenik enzim üretimini engelleyerek antiöstrojenik ve androjenik etkileri tetiklemektedir. Antiandrojenik etkilerini, testikular steroidojenezis ve androjen reseptör baskılanması yoluyla göstermektedirler. Bu nedenle endokrin bozucuların etki mekanizmalarına bağlı olarak erken veya gecikmiş puberte veya cinsiyet farklılık bozuklukları meydana gelebilmektedir.¹² Ayrıca, dişi puberte zamanının histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve kodlamayan RNA gibi epigenetik mekanizmalar tarafından da kontrol edildiği öne sürülmektedir.¹⁴ Endokrin bozucular gibi çevresel faktörler birçok doku işlevinin düzenlenmesinde etkili olmaktadır. Endokrin bozucuların, epigenetik yollarla hipotalamik nöronlar üzerinde etkili olduğu düşünülmekte ancak mekanizması net bir şekilde açıklanamamaktadır.

Besinler ile Alınan Endokrin Bozucular

Endokrin bozucuların vücuda alınmasında beslenmenin oldukça önemli bir etkisi vardır. Besinler özellikle üretim, depolama ve işleme yöntemleri sırasında endokrin bozucular ile kontamine

olmaktadır. Endokrin bozucuların vücut üzerine etkileri, bireylerin lipid profili, oksidatif stres düzeyi, antioksidan kapasiteleri ve beslenme durumu gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.¹²

Ağır metaller

Besinler yoluyla en fazla maruz kalınan endokrin bozucular; çeşitli yollarla çevreye, çevreden tahıllara, otlara, bunlarla beslenen hayvanlardan süt ve etlerine, kirlenmiş sulardan avlanılan canlılara veya yiyeceklerin üretimi sırasında kullanılan araç ve gereçlerden bulaşan ağır metallerdir. Günümüzde ağır metallere maruz kalma riski endüstrileşmenin de etkisiyle gün geçtikçe artmaktadır. Örneğin Türkiye’de bir sanayi kentinde, endüstriyel ve endüstriyel olmayan bölgelerde havadaki partikül kütlesini (PM 10) ve gebeliği boyunca takip edilen annelerin kolostrumu ve yeni doğanın mekonyumunda ağır metal varlığını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, her iki bölgede ortalama PM10 düzeyinin Dünya Sağlık Örgütü limit değerlerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, kolostrum ve mekonyumdaki Al, As, Cd, Cu, Fe, Hg, Pb ve Zn gibi ağır metallerin ortalama konsantrasyonlarının, sanayi bölgesindeki örneklerde, endüstriyel olmayan bölgeye kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir.¹⁵

a. Kurşun

Besinlere kontamine olabilen başlıca ağır metallere biri kurşundur (Pb). Kurşun, kimyasal gübreler ve herbisidler içinde yer almaktadır. Ayrıca, besinlerde doğal veya katkı maddesi olarak bulunabilmektedir. Kurşun, plasentadan kolaylıkla geçmekte ve bu nedenle çocukların Pb ile teması prenatal dönemde başlamaktadır. Enzim inhibitörü olarak kurşun, yaşamın erken dönemlerinden itibaren sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Özellikle meyveler, sebzeler, et, tahıllar, deniz ürünleri, su ve meşrubatlar Pb içermekle birlikte besinlerin konserve yoluyla saklanması kurşun içeriğini önemli düzeyde arttırmaktadır.¹⁶ Bununla birlikte besinlerdeki Pb içeriğine yönelik yapılan bir çalışmada, en yüksek Pb düzeylerine sahip

yiyecekler arasında çikolatalı şekerlemeler (48.7 µg/kg), yeşil yapraklı sebzeler (39.0 µg/kg) ile diğer sebzeler (42.2 µg/kg) ve kabuklular ile yumuşakçalar (39.0 µg/kg) bulunduğu belirtilmiştir.¹⁷ Çocuk ve adolesanların günlük beslenmesinde tüketim sıklığı ve miktarı giderek artan şeker ve şekerli ürünlere, çeşitliliği artırmak amacıyla farklı bileşenlerin eklenmesi de ağır metal kontaminasyonu riskini artırmaktadır. Farklı çikolata ve şekerlemelerden oluşan 69 ürünün incelendiği bir çalışmada, kakao bazlı ürünlerin ağır metal içeriklerinin süt ve şeker bazlı ürünlere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca çocukların şekerli yiyeceklerden aldıkları ağır metaller değerlendirildiğinde sırasıyla en yüksek Pb, Zn, Ni, Cd ve Cu aldıkları belirlenmiştir. Araştırma sonunda, çocukların şeker ve çikolata tüketimi yoluyla ağır metal kontaminasyonuna karşı savunmasız oldukları, maruziyeti azaltmak için bu ürünlerin içeriklerinin özellikle Pb açısından düzenli olarak izlenmesi gerektiği ifade edilmiştir.¹⁶ Rusya'da yapılan bir çalışmada, 489 erkek çocuk incelenmiş ve serum değerlerinde yüksek Pb düzeyleri belirlenmiştir. Ayrıca serum Pb düzeyleri gecikmiş puberte ile ilişkilendirilmiştir.¹⁸ Koreli kız çocukları ile yürütülen bir diğer çalışmada ise serum Pb düzeyleri ile erken pubertal gelişim arasında anlamlı düzeyde pozitif bir ilişki saptanmıştır.¹⁹

b. Kadmiyum

Kadmiyum (Cd), maden ocağı ve endüstriyel artıklarda yüksek miktarda bulunabilmektedir. Ayrıca, Cd içeren fosforlu gübrelerin kullanılması yeraltı su kaynaklarının, toprağın ve göllerin Cd ile kontamine olmasına ve toprak mahsullerinin, farklı hayvan türlerinin ve deniz canlılarının olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır. Özellikle Cd ile kontamine toprakta yetişen yeşil yapraklı sebzeler, patates, havuç, kereviz gibi yumru sebzeler, mısır, pirinç, buğday gibi tahıllar ve yağlı tohumlarda Cd yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Ayrıca kabuklu deniz hayvanlarında (istiridye, yengeç), yumuşakçalarda, hayvan sakatatlarında (özellikle yaşlı hayvanların

karaciğer ve böbreklerinde), yabani mantarlarda Cd düzeyi yüksektir.²⁰ Çin'de endüstriyel fabrikalardan açığa çıkan Cd'un pirinç tarlalarındaki ağır metal kirliliğinin en önemli nedeni olduğu öne sürülmektedir.²¹ Yapılan bir çalışmada, geç menarş yaşı saptanan kız çocuklarında Cd seviyelerinin yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir.²² Bir diğer çalışmada, 12-14 yaşlarında 111 erkek çocuğu değerlendirilmiş ve yüksek Cd düzeyi ile gecikmiş puberte, daha küçük testis hacmi ve daha düşük testosteron düzeyi arasında ilişki saptanmıştır.²³

c. Civa

Civa (Hg), tarımda tohumların korunması için fungusit nitelikli ilaçların içerisinde yer almaktadır. Ayrıca Hg temasında, Hg ile kirlenmiş sularda yaşayan büyük balıklar en önemli kaynaktır. Buna ek olarak; obezite, insülin direnci, yağlı karaciğer hastalığı gibi birçok hastalığın gelişme riskini artıran yüksek fruktozlu mısır şurubunun da Hg açısından iyi bir kaynak olduğu belirtilmektedir.²⁴ Yapılan bir çalışmada, erken puberte görülen Kore'li kız çocuklarının serum Pb ve Hg düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır.²⁵

Amerika'da yürütülen 1512 anne ve çocuğunun incelendiği bir kohort çalışmasında ise prenatal dönemde yüksek düzeyde Hg'ye maruz kalan annelerin çocukları sonraki yıllarda incelendiğinde bu çocuklarda erken pubertal gelişimin olduğu gözlemlenmiştir.²⁶

d. Arsenik

Arsenik (As), hayvansal tarım ve ilaç sanayisi gibi birçok endüstri bölgesinde su kaynaklarına ve çevreye kolayca geçiş yapmaktadır. Bu nedenle deniz ürünleri As açısından zengin kaynaklar haline gelebilmektedir. Buna ek olarak, pirinçte, pirinç ürünleri ile oluşturulan bebek formülalarında ve besinlerinde oldukça yüksek oranda As olduğu belirlenmiştir.²⁷ Bazı gübreler ve tarımsal faaliyetlerde kullanılan kimyasal maddeler, yüksek düzeyde ağır metaller içermekte ve bu durum da besinlerde endokrin bozucuların konsantrasyonunu artırabilmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada, durum buğdayı üretiminde kullanılan pestisitlerin;

Pb, Cd ve As kirliliğine neden olduğu saptanmıştır.²⁸ Özellikle As maruziyeti ile mRNA ekspresyonlarının ve hipotalamusta GnRH düzeylerinin arttığı ve bu durumun erken puberte ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.²⁹

e. Bakır

Bakır (Cu), sanayinin tüm alanlarında kullanılmakla birlikte tarım ilaçlarında da bulunmaktadır. Besinlerin hazırlanmasında ve pişirilmesinde kullanılan mutfak araç gereçlerinden, besinlere önemli miktarda Cu geçişi olabilmektedir. Bu nedenle, daha çok paslanmaz çelikten üretilen pişirme ve saklama araçlarının kullanılması önerilmektedir.³⁰ Türkiye’de yapılan bir çalışmada, 64 çeşit durum buğdayı analiz edilmiş ve tüm örneklerde Al, Cu, Fe, Mn ve Zn miktarının yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır.³¹ Yapılan başka bir çalışmada, 47 adolesan dahil edilmiş ve serum Cu düzeyi ile pubertal gelişim arasında bir ilişki belirlenmemiştir.³²

f. Flor

İçme suları da ağır metal açısından diğer bir risk kaynağıdır. Özellikle endüstriyel atıklar, içme sularına karışabilmektedirler. İçme sularındaki ağır metallere ek olarak, flor içeriklerinin de puberte zamanını etkilediği öne sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada, 10-17 yaşlarında 157 erkek ve 176 kız çocuğunun idrar örnekleri değerlendirildiğinde, erkek çocuklarında üriner flor ile geç pubik kıllanması ve geç genital gelişim arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmıştır.³³

Bisfenol A

Bisfenol A (BPA), plastik kaplama malzemesi olarak kullanılmakta ve özellikle bebek formülleri ve içeceklerinin şişelerinde yer almaktadır. Düşük konsantrasyonda iken zayıf düzeyde östrojenik etki gösterirken, yüksek konsantrasyonda olduğunda endojen östrojenle yarışmakta ve anti-androjenik etki göstermektedir. Bisfenol A’nın puberte üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada, erken pubertal gelişim gösteren kız çocuklarının idrarlarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek BPA düzeyine

rastlanmıştır.³⁴ Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise 42 idiyopatik erken puberteli, 42 periferik erken puberteli ve 50 aynı yaştaki sağlıklı obez olmayan kız çocuğu kıyaslandığında gruplar arasında üriner BPA, LH, FSH veya östradiol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.³⁵ Wang ve ark.’nın 671 Çinli erkek çocuğunu dahil ettikleri bir çalışmada, orta düzeyde yüksek üriner BPA konsantrasyonuna sahip olan çocuklarda pubik kıllanma ve testikular büyüme gözlenmiştir.³⁶ BPA maruziyetinin erken yaşlarda genital olgunlaşmaya neden olduğu ve beden kütle indeksi düzeylerinin bu durumu değiştirmediğini ifade etmişlerdir.

Fitalatlar

Fitalatlar, plastiklere esneklik verilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Oyuncaklar, yapı malzemeleri, yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler ve çözücüler, kozmetikler gibi birçok bileşende yer almaktadır. Oral ve solunum yol başta olmak üzere birçok yolla maruziyet görülebilmektedir.³⁷ Kore’de yapılan bir çalışmada, yüksek serum fitalat düzeylerine sahip olan kız çocuklarının, düşük fitalat maruziyeti olanlara kıyasla erken pubertal gelişim gösterdikleri belirlenmiştir.³⁸

Dioksinler

Dioksinler endüstriyel faaliyetler sonucunda, klor varlığında organik bileşenlerin yüksek sıcaklıklara maruz kalmasıyla oluşan bileşiklerdir. Dioksinler toksik olup önemli derecede karsinojenik etkilere sahiptirler. Özellikle 2,3,7,8-TCDD olarak bilinen dioksin bileşiğinin toksik etkisinin aflatoksinlerden 600 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Su, hava ve toprak gibi ortamlara kontamine olup, bu ortamlar aracılığıyla özellikle canlıların yağ dokularında birikmektedir. Besinler içerisinde dioksinler açısından en riskli taşıyıcılar, su ürünleri, süt ve ürünleri, et ve ürünleri sayılabilmektedir. Ancak tüm bunlardan önce özellikle yem ve yem katkı maddeleri, dioksin kontaminasyonu açısından oldukça önemlidir.³⁹ Dioksinler ve pubertal zaman arasındaki mekanizma henüz net olarak belirlenemese de, dioksinlerin östrojenik veya antiöstrojenik

etkileri ile pubertal zaman üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir.⁴⁰ Rusya'da yapılan bir kohort çalışmasında 8-9 yaşlarında 473 erkek çocuğu incelenmiş olup büyüme düzeyleri ve vücut kompozisyonları değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda çocukluk döneminde dioksin maruziyetinin vücut kompozisyonunda değişimler oluşturarak ve somatik büyümeyi tetikleyerek erken puberteye neden olduğu belirtilmiştir.⁴¹ Belçika'da erkek çocukları ile yapılan bir diğer çalışmada da benzer şekilde dioksinlere maruz kalanlarda kontrol grubuna kıyasla daha geç dönemde genital gelişim ve pubik kıllanma gözlenmiştir. Aynı çalışmada, çocukların annelerinin gebelik süresince maternal endokrin bozuculara maruz kalma düzeyi ile çocukların testis hacmi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Sertoli hücre sayısına göre belirlenen testis hacmi göz önüne alındığında maruziyet sonucunda bu hücrelerde proliferasyonun engellendiği belirlenmiştir.⁴²

Pestisitler

Besinler yoluyla maruz kalınan bir diğer endokrin bozucu ise pestisitlerdir. Pestisitler, hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseninde normal fonksiyonların engellenmesi yoluyla puberte zamanının değişimine neden olmaktadır. Michigan beslenme kohortu çalışmasına göre 1973 yılında meydana gelen bir endüstriyel kazada, bir yangın önleyici kimyasal, bir besin takviyesi kimyasal (yem sınıfı magnezyum oksit) yerine çiftlik hayvanı yemine yanlışlıkla eklenmiştir. Sonraki aylarda, Michigan'da yaşayan pek çok kişi farkında olmadan polikromlu bifenillerle (PBB) kontamine olmuş hayvan ve süt ürünlerini tüketmiştir. Bununla birlikte PBB kontaminasyonuna maruz kalan 4000 kadın prenatal ve laktasyon döneminde incelenmiştir. Kontaminasyondan 24 yıl sonra 1997'de PBB düzeyi yüksek olan annelerin emzirilen kızlarında (11.6 yaş) emzirmeyen kızlara (12.5 yaş) kıyasla erken menarş yaşı ve erken dönemde pubik kıllanma belirlenmiştir. Michigan kazasında erken menarş yaşı görülme durumu, PBB153 bileşenin östrojenik etki göstermesi ile ilişki olabileceği öne sürülmüştür.⁴³ Amerika'da yirminci yüzyılın başlarında

Büyük Göl endüstriyel atıklar nedeniyle temel olarak PCB ve diklorodifeniltrikloroetan (DDT) bileşenleri ile kirlenmeye başlamıştır. Bu bileşenler deniz ürünleri ile besin zinciri aracılığıyla insanlara ulaşmış olup sağlık açısından olumsuz etkilere neden olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Buna bağlı olarak, 2004 yılında 151 kız çocuğunun incelendiği bir kohortta gebelik döneminde maternal PCB ve dikloro difenil dikloroetilen (DDE) konsantrasyonları değerlendirilmiş ve çalışmaya dahil edilen annelerin kız çocukları puberte döneminde incelenmiştir. Kız çocuklarının menarş yaşının 9-17 yaş aralığında değiştiği, PCB ile menarş yaşı arasında bir ilişki olmadığı ancak gebelik döneminde DDE maruziyetindeki 15 ug/L artışın menarş yaşını 1 yıl azalttığı saptanmıştır. dikloro difenil dikloroetilenin muhtemel mekanizmasının ise androjen blokerları içermesi, östrojen taklit edici etkileri veya C19 steroidlerinin östrojenlere dönüşümünü katalize eden bir enzim olan aromataz enziminin indüksiyonu yoluyla olduğu düşünülmüştür.⁴⁴ Yaklaşık 2000 Tayvanlı birey 1978-1979 yılları arasında pirinç yağına kontamine olan PCB ve onların ısı ile bozulması sonucunda oluşan PCDF'lere maruz kalmıştır. Kontaminasyona maruz kalan 11-14 yaşlarında 55 erkek ve 55 maruziyete uğramamış erkek çocuk değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla PCDF'lere maruz kalan çocuklarda penis boyunun daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu etki PCB/PCDF'lerin aril hidrokarbon reseptörüne bağlanarak, sentez sırasında hücre içi biyoaktivasyonda veya hormonların bozulmasında rol oynayan enzimleri indükleyerek endokrin veya hücre fonksiyonu bozarak gerçekleşmektedir.⁴⁵

Kuzey Hindistan'da yapılan bir çalışmada, 20 yıldan fazla zamandır kaju fıstığı tarlalarında yılda iki veya üç kez havadan püskürtme yoluyla pestisid olarak kullanılan endosulfana maruz kalan yerli halk değerlendirilmiştir. Buna göre 10-19 yaşlarında olan yerli erkek çocukta ortalama endosulfan düzeyinin, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca testosteron düzeyleri, cinsel olgunluk

belirteci olan pubik kıllanma, penis ve testis boyutları belirgin düzeyde ve negatif yönde endosulfan maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlara göre özellikle prenatal veya prepubertal dönemde endosulfan maruziyetinin steroidogenezis ve spermatogenezis üzerinde engelleyici etki gösterdiği saptanmıştır.⁴⁶

Bir başka tartışılan konu organik besin ve konvansiyonel besin kavramıdır. Yapılan bir çalışmada, evlerde ve tarımda kullanılan böcek ilacı 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) incelenmiş ve bu bileşenin kız çocuklarında meme gelişimi, pubik kıllanma ve erken menarşa, erkek çocuklarda ise erken yaşta testis hacminde artışa neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca organik besinlerin tüketim sıklığı ile idrarda 3-PBA düzeyi arasında ters ilişki saptanmıştır.¹¹

Anabolik Hormonlar

Anabolik hormonlar östradiol, testesteron, progesteron olup bu hormonları içeren hayvansal ürünlerin tüketilmesi ile çocukların üreme sistemlerinde belirgin olarak bozukluklar meydana gelebilmektedir. Östrojen içeren hayvansal kaynaklı besinlerin tüketilmesi ile özellikle erken puberte gözlenirken, androjenler ile seksüel farklılaşma ve beyin gelişiminde hasar görülebilmektedir. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından süt ve ürünlerinde %1'den az olması şartıyla ekzojen hormonların etkisinin olmadığını belirtirse de bu konu ile ilgili henüz fikir birliği sağlanamamıştır.⁴⁷

Süt ve süt ürünlerinde anabolik hormon düzeyinin, et ve ürünlerine kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Diğer taraftan, işlenmiş hayvan ürünlerinin tüketilmesi ile alınan östradiol miktarı (500 g et başına 0.0045-0.180 µg), insanın günlük hormon üretim miktarından yaklaşık kırk ila binlerce kat daha düşüktür.⁴⁸

Hormon tedavisi uygulanmış hayvanların et, süt ve ürünlerinin tüketimi yoluyla prepubertal erkeklerin <14 µg/gün, prepubertal kızların 10-24 µg/gün östrojen, prepubertal çocukların 150-250 µg/gün progesteron ve 30-100 µg/gün testosteron aldıkları ifade edilmektedir.⁴⁸ Türkiye'de 30 taze et ve 30 et ürünüde zeranol, trenbolon,

dietilstilbestrol ve clenbuterol anabolik hormonları düzeyleri analiz edildiğinde, tüm örneklerde zeranol, 48 örnekte trenbolon, 21 örnekte ise dietilstilbestrol saptanırken hiçbir örnekte clenbuterol saptanmamıştır. Araştırmacılar, Türkiye'de et üretiminin sıkı bir şekilde denetlenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.⁴⁹

Gıda Katkıları FAO/WHO Ortak Uzmanlar Komitesi, 11β-östradiolün NOAEL (hiçbir yan etki göstermeyen doz) düzeyinin 5 µg/kg/gün, ADI (günlük alınmasına izin verilen miktar) değerinin ise 0-0.5 µg/kg/gün olduğunu belirtmiştir. Testeron için NOAEL ve ADI değerleri sırasıyla 1.700 µg/kg/gün ve 0-2 µg/kg/gün; progesteron için 3.300 µg/kg/gün (en düşük yan etki gösteren doz/LOAEL) ve 0-30 µg/kg/gün'dür. Östrojenik etkisi olan zeranol için NOAEL ve ADI değeri sırasıyla 50 µg/kg/gün ve 0-0.5 µg/kg/gün; menstrüel döngüyü değiştirebilen melengesterol asetatın 5 µg/kg/gün ve 0-0.03 µg/kg/gün; androjenik etkisi olan trenbolon asetatın ise 2 µg/kg/gün ve 0-0.2 µg/kg/gün'dür.⁴⁸

Sonuç

Epidemiyolojik kanıtlar çelişkili ve yetersiz olmakla birlikte pubertal olgunlaşma ile endokrin bozucular arasında olası bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Günümüzde endokrin bozucu bileşenlerden tamamen korunmak neredeyse olanaksızdır. Bu nedenle endokrin bozucuların sağlık üzerindeki etkilerini en aza indirmek için yaşam tarzı değişiklikleri, yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıklarının geliştirilmesi, antioksidan özellik gösteren besin bileşenlerinin diyetle yeterli miktarda alınması özellikle endokrin bozucuların oluşturduğu oksidatif strese karşı koruyucu olabilmektedir. Diğer yandan, düzenli fiziksel aktivite yapılması da oksidatif, çevresel ve metabolik stresi azaltabilmektedir. Besinlerin hazırlanmasında hijyen ve sanitasyon kurallarına dikkat edilmesi besinler yolu ile endokrin bozuculara maruz kalınmasına karşı koruyucu olabilmektedir. Bunun için meyve ve sebzeler kullanılan tarım ilaçlarından arındırmak için iyi bir şekilde

yıkılarak tüketilmelidir. Özellikle sanayi bölgeleri olmak üzere kontaminasyonun yüksek olduğu bölgelerden elde edilen balıklar ve bu balıklarla beslenen yaban hayvanlarının etlerinin tüketiminden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Besin hazırlama ve saklamada kullanılan kapların besin ile etkileşime girmeyen bir malzemeden yapılmış olmasına (cam gibi) dikkat edilmelidir. Paketlenmiş ve çok işlem görmüş hazır besinlerin tüketim sıklığı ve miktarı mümkün olduğunca azaltılmalıdır.

Türkiyede üretilen besinlerde hangi pestisit ne miktarda kullanılacağı, uluslararası düzeyde kabul görmüş ilkeler çerçevesinde Türk Gıda Kodeksi (TGK) "Gıda Maddelerinde Bulunmasına İzin Verilen Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Tebliği"ne göre belirlenmektedir. Yürürlükteki yasaya göre piyasaya arz edilecek besinlerdeki pestisit kalıntılarının bu tebliğde belirtilen sınır değerlerine uygun olması gerektiği bildirilmektedir.⁵⁰ Gıda maddelerinin Maksimum Kalıntı Limiti (MRL) değerlerinin üzerinde pestisit kalıntısı içermesi durumunda, tespit edilen pestisit kalıntı miktarına, kimyasal ve toksik özelliğine ve gıda maddesinin tüketim miktarına bağlı olarak insan sağlığında akut ve kronik olmak üzere bazı olumsuz etkiler görülebilmektedir. Ayrıca Türkiye'de BFA ile ilgili yapılan düzenlemeler temel alındığında Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Hakkındaki Tebliğ'de BFA'nın spesifik migrasyon limiti 0.6 mg/kg olarak belirtilmiştir.⁵¹ Bu bağlamda, besinlerdeki endokrin bozucu düzeyleri, kronik toksisite düzeyleri, alternatif ambalaj materyalleri ve sağlığa etkileri ile ilgili çalışmaların artırılması yanında yasal düzenlemeler doğrultusunda bu endokrin bozucuların kontaminasyonunun kontrol altında tutulma gerekliliği de oldukça önem taşımaktadır. Sonuç olarak, besinler kullanılan tarım ilaçları, hazırlama, depolama ve taşıma, koşulları nedeniyle endokrin bozucular için taşıyıcı olabilmektedirler. Bu nedenle hem sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek hem de sürdürülebilir bir yaşamı gelecek nesiller için imkânlı hale getirebilmek amacıyla

sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerin hayata geçirilmesine önem verilmelidir.

Yazar katkıları: Bu makalede, her iki yazar da literatür taranması, analiz edilmesi ve derlemenin yazılması aşamalarında birlikte çalışmışlardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Bu çalışma sırasında kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki fon ajanslarından herhangi bir destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *Bmj* 2020;368. doi: 10.1136/bmj.l6597.
2. Şahin Ş, Özçelik ÇÇ. Ergenlik dönemi ve sosyalleşme. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi* 2016;5(1):42-9.
3. Çatlı G, Erdem P, Anık A, Abacı A, Böber E. Santral erken puberte ve prematür telarş ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar bulgular. *Turk Pediatri Ars* 2015;50(1):20-6.
4. Köseoğlu SZA, Çelebi Tayfur A. Adölesan Dönemi Beslenme ve Sorunları. 2017.
5. Gonsioroski A, Mourikes VE, Flaws JA. Endocrine disruptors in water and their effects on the reproductive system. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):1929.
6. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reprod* 2012;143(3):247.
7. Adgent MA, Daniels JL, Rogan WJ, Adair L, Edwards LJ, Westreich D, et al. Early-life soy exposure and age at menarche. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(2):163-75.

8. Yum T, Lee S, Kim Y. Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. *J Environ Sci Health C* 2013;48(8):912-7.
9. Segovia-Siapco G, Pribis P, Oda K, Sabaté J. Soy isoflavone consumption and age at pubarche in adolescent males. *Eur J Nutr* 2018;57(6):2287-94.
10. Aksan A, Özdemir A. Endokrin Bozucular. Hacettepe University Faculty of Health Sciences *J* 2016;3(2).
11. Ye X, Pan W, Zhao Y, Zhao S, Zhu Y, Liu W, et al. Association of pyrethroids exposure with onset of puberty in Chinese girls. *Environ Pollut* 2017;227:606-12.
12. Wielogorska E, Elliott C, Danaher M, Connolly L. Endocrine disruptor activity of multiple environmental food chain contaminants. *Toxicol In Vitro* 2015;29(1):211-20.
13. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo C, Rivas A. Endocrine disruptors in food: impact on gut microbiota and metabolic diseases. *Nutrients* 2020;12(4):1158.
14. Lomniczi A, Wright H, Ojeda SR. Epigenetic regulation of female puberty. *Front Endocrinol* 2015;36:90-107.
15. Hamzaoglu O, Yavuz M, Turker G, Savli H. Air pollution and heavy metal concentration in colostrum and meconium in two different districts of an industrial city: a preliminary report. *Int Med J* 2014;21(1):77-82.
16. Devi P, Bajala V, Garg V, Mor S, Ravindra K. Heavy metal content in various types of candies and their daily dietary intake by children. *Environ Monit Asses* 2016;188(2):86.
17. Malavolti M, Fairweather-Tait SJ, Malagoli C, Vescovi L, Vinceti M, Filippini T. Lead exposure in an Italian population: Food content, dietary intake and risk assessment. *Food Res Int* 2020;137:109370.
18. Williams PL, Sergeev O, Lee MM, Korrick SA, Burns JS, Humblet O, et al. Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys. *Pediatrics* 2010;125(5):e1088-e96.
19. Choi HS. Relationships of Lead, Mercury and Cadmium Levels with the Timing of Menarche among Korean Girls. *Child Health Nurs Res* 2020;26(1):98-106.
20. Bakar C, Baba A. Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 2009.
21. Zhang BQ, Liu XS, Feng SJ, Zhao YN, Wang LL, Rono JK, Li H, Yang ZM. Developing a cadmium resistant rice genotype with OsHIP29 locus for limiting cadmium accumulation in the paddy crop. *Chemosphere* 2020;247:125958.
22. Rull RP, Canchola AJ, Reynolds P, Horn-Ross PL. Urinary cadmium and the timing of menarche and pubertal development in girls. *J Adolesc Health* 2014;54(2):1-10.
23. Interdonato M, Pizzino G, Bitto A, Galfo F, Irrera N, Mecchio A, et al. Cadmium delays puberty onset and testis growth in adolescents. *Clin Endocrinol* 2015;83(3):357-62.
24. Ravichandran S. Possible natural ways to eliminate toxic heavy metals. *International Journal of Chemtech Research CODEN (USA), IJCRCC*. 2011;3(4):1886-90.
25. Choi HS, Choi HS. Relationships of Lead, Mercury and Cadmium Levels with the Timing of Menarche among Korean Girls. *Child Health Nurs Res* 2020;26(1):98-106.
26. Wang G, Tang WY, Ji H, Wang X. Prenatal exposure to mercury and precocious puberty: a prospective birth cohort study. *Hum Reprod* 2021;36(3):712-20.
27. Munera-Picazo S, Cano-Lamadrid M, Castaño-Iglesias MC, Burló F, Carbonell-Barrachina ÁA. Arsenic in your food: potential health hazards from arsenic found in rice. *Nutr Diet Suppl* 2015;7:1-10.
28. Atafar Z, Mesdaghinia A, Nouri J, Homae M, Yunesian M, Ahmadimoghaddam M, et al. Effect of fertilizer application on soil heavy metal concentration. *Environ Monit Assess* 2010;160(1-4):83.

29. Li X, Sun Z, Manthari RK, Li M, Guo Q, Wang J. Effect of gestational exposure to arsenic on puberty in offspring female mice. *Chemosphere* 2018;202:119-26.
30. Özbolat G, Tuli A. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Derg* 2016;25(4):502-21.
31. Harmankaya M, Özcan MM, Gezgin S. Variation of heavy metal and micro and macro element concentrations of bread and durum wheats and their relationship in grain of Turkish wheat cultivars. *Environ Monit Assess* 2012;184(9):5511-21.
32. Urbano MR, Vitale MS, Juliano Y, Amancio OM. Iron, copper and zinc in adolescents during pubertal growth spurt. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(4):327-34.
33. Liu Y, Tellez-Rojo M, Hu H, Sanchez BN, Martinez-Mier EA, Basu N, et al. Fluoride exposure and pubertal development in children living in Mexico City. *Environ Health* 2019;18(1):26.
34. Supornsilchai V, Jantararat C, Nosoognoen W, Pornkunwilai S, Wacharasindhu S, Soder O. Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(11):1233-9.
35. Bulus AD, Asci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Kocer-Gumusel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol Mech Methods* 2016;26(7):493-500.
36. Wang Z, Li D, Miao M, Liang H, Chen J, Zhou Z, et al. Urine bisphenol A and pubertal development in boys. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220(1):43-50.
37. Yang C, Harris SA, Jantunen LM, Kvasnicka J, Nguyen LV, Diamond ML. Phthalates: relationships between air, dust, electronic devices, and hands with implications for exposure. *Environ Sci Technol* 2020;54(13):8186-97.
38. Park O, Park JT, Chi Y, Kwak K. Association of phthalates and early menarche in Korean adolescent girls from Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015–2017. *Ann Occup Environ Med* 2021;33.
39. World Health Organization. Preventing disease through healthy environments: exposure to highly hazardous pesticides: a major public health concern. 2019.
40. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertoncetti N, Predieri B, Lugli L, Berardi A, Iughetti L. Endocrine-disrupting chemicals and their effects during female puberty: a review of current evidence. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):2078.
41. Burns JS, Williams PL, Sergeev O, Korrick SA, Rudnev S, Plaku-Alakbarova B, Revich B, Hauser R, Lee MM. Associations of peri-pubertal serum dioxins and polychlorinated biphenyls with growth and body composition among Russian boys in a longitudinal cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2020;223(1):228-37.
42. Schoeters G, Den Hond E, Dhooge W, van Larebeke N, Leijts M. Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(2):168-75.
43. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS, et al. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology* 2000;11(6):641-7.
44. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod* 2004;19(7):1506-12.
45. Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Hsu MM. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77(3):153-8.
46. Saiyed H, Dewan A, Bhatnagar V, Shenoy U, Shenoy R, Rajmohan H, et al. Effect of endosulfan on male reproductive development. *Environ Health Perspect* 2003;111(16):1958-62.
47. Snój T. Hormones in Food as a Potential Risk for Human Reproductive and Health

- Disorders. *Acta Veterinaria* 2019;69(2):137-52.
48. Jeong SH, Kang D, Lim MW, Kang CS, Sung HJ. Risk assessment of growth hormones and antimicrobial residues in meat. *Toxicol Res* 2010;26(4):301-13.
49. BN H, Aydın A, Hampikyan H. The presence of some anabolic residues in meat and meat products sold in Istanbul. *Turk J Vet Anim Sci* 2005;29(29):691-9.
50. TKG. Türk Gıda Kodeksi. Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalinti Limitleri Yönetmeliği. 2016. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/11/20161125M1-1.htm>. 1 Mart 2021 tarihinde erişilmiştir.
51. TKG. Türk Gıda Kodeksi. Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalinti Limitleri Yönetmeliği. 2013. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/07/20130717-5.htm>. 1 Mart 2021 tarihinde erişilmiştir.

Olgu Sunumu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):354-359

doi: 10.26559/mersinsbd.808861

Mavi sklera varlığıyla birlikte farklı fenotipik özelliklere sahip osteogenez imperfekta tip 5 olgusu

 Didem Güneş Korkut¹,  Deniz Kör²,  Fatma Derya Bulut³,  Sebile Kılavuz⁴,
 Serdar Ceylaner⁵,  Hüseyin Tuğsan Ballı⁶,  Halise Neslihan Önenli Mungan²

¹Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

²Çukurova Üniversitesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD

³Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bölümü

⁴SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü

⁵İntergen Genetik Laboratuvarı

⁶Çukurova Üniversitesi Radyoloji AD

Öz

Osteogenez İmperfekta, birçok fenotipe sahip, nadir görülen kalıtsal bir kemik metabolizması hastalığıdır. Tip I kollajen yapımından sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucunda oluşur. Hem otozomal dominant hem de otozomal resesif geçişli bu hastalıkta, vakaların %80'inden fazlası en yaygın *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. *IFITM5* genindeki mutasyonlar ise vakaların %5-10'undan sorumludur. *IFITM5* geninde görülen en yaygın mutasyon "*c. -14C>T*", otozomal dominant Osteogenez İmperfekta Tip V'den sorumludur. Osteogenez İmperfekta Tip V'in klinik varyasyonu çoktur. Bazı durumlarda fenotipik özelliklerin zayıf olması tanıyı daha da zorlaştırır. Bu olgu sunumu hem hastanemizde ilk tanı konulan Osteogenez İmperfekta Tip V olgusu olması hem de klinik özelliklerinin farklı olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Osteogenez imperfekta, osteoporoz, bisfosfonat, deformite

Başvuru Tarihi: 25.10.2020

Kabul Tarihi: 10.02.2021

Sorumlu Yazar: Didem Güneş Korkut, Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Tlf: 05053406576, E-posta: d.gunes89@hotmail.com.

A case of osteogenesis imperfecta type 5 with different phenotypic features with the presence of blue sclera

Abstract

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare hereditary disease of bone metabolism which has many phenotypes. It occurs as a result of mutations in genes responsible for making Type I collagen. In this disease with both autosomal dominant and recessive inheritance, more than 80% of cases are associated with mutations in *COL1A1-A2* genes. In the rest, mutations in the *IFITM5* gene are responsible for 5-10% of the cases. The most common mutation seen in *IFITM5* gene "c. - 14C> T" is responsible for autosomal dominant OI Type V. There are many clinical variations of OI type V. The fact that the poor phenotypic features in some cases make the diagnosis more difficult. This case report was presented because of both being the first OI Type V case diagnosed in our hospital and differences of its clinical features.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, osteoporosis, bisphosphonate, deformity

Giriş

Osteogenez İmperfekta (Oİ), kemikler, dişler, sklera ve ligamentlerin ana proteini olan Tip I kollajenin yapımından sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan ve birçok fenotipi olan kemik metabolizmasının nadir bir kalıtsal hastalığıdır. Oİ kliniğinde genellikle büyüme geriliği, mavi sklera, osteoskleroz nedenli işitme kaybı, göğüs deformitesi kaynaklı solunum problemleri, kol ve bacaklarda deformiteler, kemik ağrıları, eklem dislokasyonları ve dentinogenezis imperfekta (Dİ) bulunur.¹ İntrauterin dönemde başlayan kırıklardan, minimal travma ile veya hiç travma olmaksızın birden fazla kırık gelişmesine veya yaşam boyunca sadece ciddi travma sonrası kırık gelişen hastalara kadar değişen geniş bir spektrumda klinik varyantları vardır. Herhangi bir etnik ve ırksal ayırım yapılmaksızın Oİ'nin görülme sıklığı 1:5000 ile 1:20000 arasında değişmektedir.¹ Oİ'nin farklı tiplerinin tanısı fenotipik ve radyolojik bulgulara ek olarak genetik analizlerle konulur. Tedavisinde kemik mineral yoğunluğunu arttırmaya yönelik bisfosfonatların kullanımının yanı sıra düzeltici operasyonlar ile fizik tedavi ve rehabilitasyon gibi destekleyici yaklaşımlar vardır. Takip multidisipliner olarak yürütülmelidir.

En sık olarak tip I kollajenin alfa 1 ve alfa 2 zincirlerinde veya tip I kollajenin

posttranslasyonel modifikasyonunda yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar hastalığa neden olmaktadır. Hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtımın olduğu bu hastalıkta, olguların % 80'inden fazlası en sık görülen *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Oİ'li olguların % 10 kadarında ise *COL1A1* ve *COL1A2* dışındaki genlerde mutasyonlar vardır.² Bunlar arasından *IFITM5* genindeki mutasyonlar olguların % 5-10'undaki klinik bulgulardan sorumludur. *IFITM5* geninde en sık görülen mutasyon (c. - 14C> T) olup, otozomal dominant Oİ Tip V'den sorumludur.³ Klinik olarak diğer tiplerinde bulunan mavi sklera ve dentinogenezis imperfektanın olmaması ve radyolojik olarak hiperplastik kallus oluşumuna eğilim, ön kol interosseöz membranında kalsifikasyon, radyal-kafa çıkığı ve subepifizeal metafizeal radyodens çizgilenmelerin olması özellikleri arasındadır.⁴ Oİ Tip V nadir Oİ tiplerinden biridir ancak klinik varyasyonu çoktur. Fenotipik özelliklerin bazı olgularda silik olması tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. Biz de bu raporumuzda merkezimizde genetik olarak tanı alan ilk Oİ Tip V olgusunu, hem nadir görüldüğü hem de literatürden farklı klinik özellikleri olduğu için sunmak istedik.

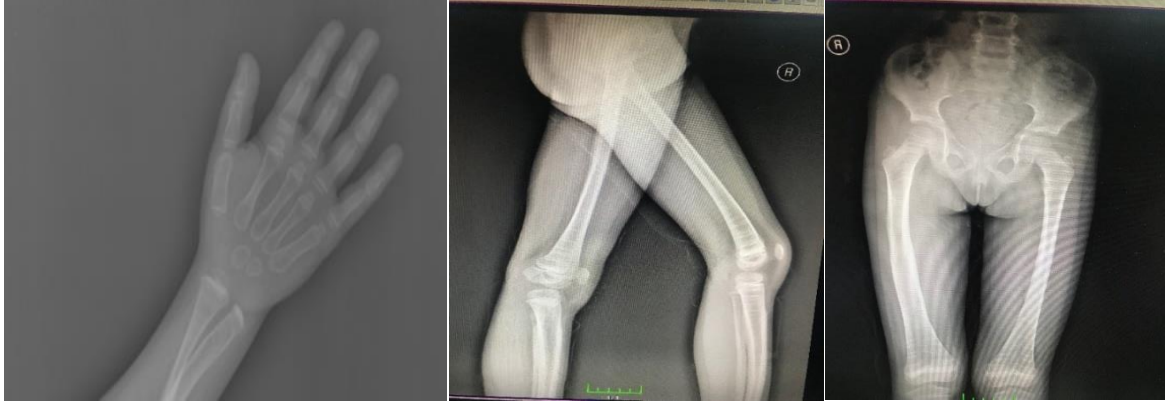
Olgu Sunumu

Altı yaşında kız hasta, bir yaşına kadar olan çoklu alt ve üst ekstremitte kırıkları ve bir kez de kafatası kırığı olması üzerine Oİ ön tanısıyla getirildi. Hastanın öyküsünden, minör travma ile veya hiç travma öyküsü olmadan yılda 20 kadar kırığı olduğu, ancak bu kırıkların çoğunun deformite bırakmadan iyileştiği öğrenildi. Kırıkları için önce atel tedavisi uygulanan hastanın, son 1-2 yılda kırıklarının atele ihtiyaç duyulmadan birkaç gün istirahat sonrası spontan olarak iyileştiği, iyileşme süresinin kısa seyrettiği ve fiziksel güç ve aktivitesinin akranlarından farklı olmadığı belirtildi. Aynı yerde tekrarlayan kırıklarının sayısı azdı. Skolyoz gelişmemişti. Özgeçmişinde; İntrauterin kırık, büyüme geriliği ve fontonellerde geç kapanma öyküsü yoktu. Tekrarlayan sezeryan ile doğmuştu. Soygeçmişinde, benzer öykü, ailede bilinen bir kemik hastalığı ve anne baba akrabalığı yoktu. Fizik bakışında; Ağırlık: 17kg (10p), Boy: 110 cm (10-25p) idi. İncelemede gözlerde genişlik, düz burun, geniş veya kısa çene yapısı, ince dudaklar ve alın genişliği görülmedi. Mavi sklerası mevcuttu. İşitmesi sorunsuzdu. Diş yapısı düzgün ve dişleri eksiksizdi. Göğüs deformitesi saptanmadı (Resim 1). Alt ve üst ekstremitelerde eklem gevşekliği veya kısıtlılığı veya belirgin bir deformite yoktu (Resim 2). Nörolojik defisit saptanmadı ve mental

motor gelişimi yaşlılarıyla uyumluydu. Laboratuvar incelemede; Serum kalsiyum:10,2mg/dL (8.9-10.3), fosfor: 4mg/dL (3.2-5.8), ALP: 507 U/L (60-360), Mg: 1.9mg/dL (1.8-2.5), PTH: 17pg/mL (12-88), D-vitamini: 29.3ng/mL (10-60) ve telopeptid C: 0.61ng/mL (0.01-0.58) olarak ölçüldü. Radyolojik incelemede; Hiperplastik kallus oluşumu, ön kol interosseöz membranında kalsifikasyon ve radyal-kafa çıkığı görülmedi. Vertebral kemik mineral dansitometresi (DEXA) Z skoru: -3.2 idi. Oİ ön tanısı ile ilk aşamada istenen *COL1A1* ve 2 genlerinde mutasyon saptanmayınca gönderilen *IFITM5* geninde *c.-14C>T* heterozigot mutasyonu bulunan hastaya Oİ Tip V tanısı konuldu. Mutasyon saptanması üzerine anne, baba ve kardeşten dizi analizi yöntemi kullanılarak *IFITM5* geni araştırıldı, patolojik bir değişiklik tespit edilmedi. İntravenöz bisfosfanat tedavisi başlanan hastanın, boyunun kısa olmaması, mavi sklere saptanması, çok sayıda kırığa rağmen kemik deformitelerinin bulunmaması, skolyoz gelişmemesi, grafilerinde tipik hiperplastik kallusun, interosseöz membranında kalsifikasyon ve radyal-kafa çıkığı görülmemesi nedenleriyle farklı fenotipik özellikler gösteren bir Oİ Tip V olgusu olduğu için ilginç bulunarak sunuldu. Aileden olgu sunumu incelemesi yapılmadan önce yazılı "Bilgilendirilmiş olur" onamı alınmıştır.



Resim 1. Hastanın beş yaş akciğer grafisi, bu grafiye göre hastada skolyoz bulgusu bulunmamaktadır.



Resim 2. Hastanın el ve kalça grafileri; yaşına uygun ve multiple kırıklara rağmen deformite gözlenmemiştir.

Tartışma

Osteogenez İmperfekta kırılğan kemik hastalığı olarak da bilinir. Tip I dışında görülen daha nadir formları kollajenin posttranslasyonel modifikasyonunda yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Ana bulgu kırıklar olsa da kısa boy, mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, göğüs deformitesi kaynaklı kısıtlı solunum kapasitesi ve eklemlerdeki hipermobilité diğer bulguları arasındadır.

Osteogenez İmperfekta hastalarının çoğunda *COL1A1* veya 2 genlerinde mutasyon bulunmaktadır. Bu genler dışında 12 genin daha klinik bulgulardan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. *SERPINF1* ve *CRTAP*'daki mutasyonlar sırasıyla Oİ Tip VI ve VII'den sorumlu bulunmuştur.^{5,6} Otozomal resesif geçişli Oİ'ye neden olan diğer genlerden bazıları ise *LEPRE1*, *5PP1B*, *SERPINH1* ve *FKBP10*'dur. Filistin'de yapılan bir değerlendirmede bilinen dokuz Oİ geninin 28 farklı klinik tabloya neden olduğu bildirilmiştir. Yirmi sekiz varyanttan on tanesi *COL1A1*, beşi *COL1A2*, üçü *BMP1*, üçü *FKBP10*, ikisi *TMEM38B*, ikisi *P3H1* ve birer tanesi *CRTAP*, *SERPINF1* ve *SERPINH1* genlerinde saptanmış, kalan sekiz tanesinde ise hastalığa neden olan bir mutasyon bulunamamış ve Oİ'e yol açan tanımlanmamış başka genlerin de olduğu sonucuna varılmıştır.⁷ *FKBP10* gen mutasyonu akraba beş Türk ailesinden oluşan bir kohortta ve orta şiddetli Oİ kliniği

olan Meksikalı ve Amerikalı birer ailede tanımlanmıştır.⁸

Osteogenez İmperfekta da genetik çeşitlilik orta ve hafif şiddetteki hastaların tanısını güçleştirmektedir. Orta ve hafif şiddetli Oİ bulguları olan hastaların yaklaşık % 10'unda *COL1A1* ve *COL1A2* dışındaki genlerde mutasyon bulunmaktadır.⁹ Ara formdaki Oİ tiplerinin birbirlerini taklit etmeleri bazen Oİ tipini klinik olarak tanımlamayı da olanaksız hale getirmektedir. Zhytnik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *COL1A1* veya *COL1A2* genlerinde mutasyonları olmayan 90 hastada Sanger sekanslaması ile *IFITM5* geninin 5'UTR'sini incelediklerinde sadece % 1.48 oranında Oİ Tip V mutasyonu saptamışlardır. Bu hastaların fenotipleri şiddetli etkilenim ile hafif klinik bulgular arasında değişen önemli farklılıklar göstermektedir.¹⁰ *IFITM5* geninde tekrarlayan heterozigot (*c.-14C>T*) varyantının klinik bulguları iyi tanımlanmış olmasına rağmen, Limm'in yaptığı bir çalışmada *IFITM5* geninde saptanan *c.119C>T* (p.Ser40Leu) missense varyasyonunun Oİ Tip VI'a benzer bir fenotipe neden olduğu gözlemlenmiştir. *IFITM5* de *Ser40Trp* varyantı olan ve prenatal dönemde çoklu kırıkları gelişen bu hastanın bilinen ilk somatogonodal mozaik olgu olduğu ileri sürülmüştür.^{2,11} Olgumuzda intrauterin kırık öyküsü yoktu. Celin, *IFITM5* geninde p.Ser40Leu mutasyonu bulunan 15 yaşında bir kız olguda, ilginç olarak dental etkilenme olmadığını, ancak radyolojik

olarak kraniyofasiyal incelemede osteopeni görüldüğünü bildirmiştir.¹²

Daha nadir görülen OI Tip V'nin tipik radyolojik özellikleri kallus oluşumu, interosseöz membran kalsifikasyonu ve radyal-kafa çıkığıdır.¹³ Ayrıca mavi skleraya yol açmadığı ve kısa boya neden olduğu bilinmektedir. Moleküler olarak kanıtlanmış *IFITM5* mutasyonu olan yedi aileden 13 olguyu inceleyen Cho ve arkadaşları; Hem klinik spektrumdaki farklılıklara hem de dentinogenezis imperfekta, eklem kontraktürleri ve kalça iltihabı gibi daha önce rapor edilmemiş yeni fenotipik özelliklere dikkat çekmişlerdir.³ Olgumuz aynı mutasyona sahip bir OI olmasına rağmen ilginç olarak bu serideki fenotipik özelliklerin hiç birini taşıyordu. OI tip V'in yüksek fenotipik değişkenliği ve hastaların aynı *IFITM5* mutasyonuna sahip olmasına rağmen farklı klinik bulgularla geleceğini Grover ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda da belirtmiştir.¹⁴ Buna göre interosseöz hiperplastik kallus oluşumu olmayan ancak multiple kırıklar sonrası deformiteyle iyileşen radyolojik görüntülemeleri olan hastanın öncesinde tip III/IV olarak değerlendirilirken ayrıntılı inceleme ile *IFITM5*'in 5'UTR'sinde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bu nedenle genotip-fenotip korelasyonunun sorgulanması bu mutasyonun ekspresyonunu değiştirebilecek başka faktörlerin de olduğunu düşündürülebilir.

Yedi Çinli aileden moleküler olarak doğrulanmış OI tip V tanılı 13 kişinin genotip-fenotip ilişkisini araştırılan başka bir çalışma da ise; *IFITM5* genindeki tek bir patojenik varyantın (c.-14C> T) OI tip V'in genetik nedeni olduğu ancak OI tip V'in klinik ve radyolojik özelliklerinin olgular arasında farklılık gösterdiği belirtilmiştir.¹⁵ Bu durumda olgumuz da OI tip V'in bazı genel özelliklerini göstermediği alta yatan genetik sebep açısından de nova bir olgu olduğu düşünülmüştür.

Osteogenez İmperfekta Tip V hastalarından oluşan büyük bir kohortta (12 aileden 17 hasta), aynı ailedeki olgular arasında bile büyük fenotipik ve radyolojik farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu seride, hastaların 13'ünde interosseöz

membranlarda kalsifikasyon, 14'ünde radyal kafa çıkıntısı, 10'unda hiperplastik kallus oluşumu, dokuzunda uzun kemiklerde eğilme ve birinde hafif tek taraflı işitme kaybı rapor edilmiştir.¹⁶ Olgumuzda işitme kaybı yoktu ve tipik radyolojik bulguların hiç biri saptanmadı.

Hastamızda, kafatası ve ekstremiteleri kapsayan çoklu kırıklar olması OI tanısını düşündürdü. *COL1A1* ve *COL1A2* genlerinde mutasyon saptanmayan hastada, kırıkların hiperplastik kallus oluşmadan ve deformite bırakmadan iyileşmesi, mavi sklera olması, normal boy ve skolyozun yokluğu *IFITM5* gen mutasyonu olasılığını azaltsa da, ikinci sıklıkta görülen gen olduğu için öncelikle çalışıldı ve heterozigot c.-14C>T mutasyonu saptandı. Hastamızı, bu gende mutasyon saptadığımız ilk OI'li olgu olması, hem de fenotipik farklılıkların olduğunu vurgulamak amacıyla sunmak istedik.

Yazar katkısı:

Çalışma Konsepti/Tasarımı: Didem Güneş Korkut, Deniz Kör, Fatma Derya Bulut, Halise Neslihan Önenli Mungan. Veri Toplama: Didem Güneş Korkut, Deniz Kör, Sebile Kılavuz. Veri Analizi/Yorumlama: Halise Neslihan Önenli Mungan, Serdar Ceylaner, Hüseyin Tuğsan Ballı. Yazı Taslağı: Didem Güneş Korkut, Deniz Kör, Fatma Derya Bulut, Sebile Kılavuz, Serdar Ceylaner, Hüseyin Tuğsan Ballı. İçeriğin Eleştirel İncelenmesi: Deniz Kör, Fatma Derya Bulut, Sebile Kılavuz, Halise Neslihan Önenli Mungan Son Onay: Didem Güneş Korkut, Deniz Kör, Fatma Derya Bulut, Sebile Kılavuz, Serdar Ceylaner, Hüseyin Tuğsan Ballı, Halise Neslihan Önenli Mungan

Çıkar çatışması/Mali destek: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır. Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Huber MA. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*

- Endod.* 2007;103(3):314-320. doi:10.1016/j.tripleo.2006.10.003.
2. Byers PH, Starman BJ, Cohn DH, Horwitz AL. A novel mutation causes a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. An insertion in one $\alpha 1(I)$ collagen allele (COL1A1). *J Biol Chem.* 1988;263(16):7855-7861.
 3. Cho TJ, Lee KE, Lee SK, et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type v. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):343-348. doi:10.1016/j.ajhg.2012.06.005.
 4. Akşit M, Kuşku M, Kuşku E. Osteogenezis İmperfekta'nın kesin tanısını koymak kolay/zordur. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi.* 2019;1(1):83-90.
 5. Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. Homozygosity for a Missense Mutation in SERPINH1, which Encodes the Collagen Chaperone Protein HSP47, results in severe recessive Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2010;86(3):389-398. doi:10.1016/j.ajhg.2010.01.034.
 6. Morello R, Bertin TK, Chen Y, et al. CRTAP Is Required for Prolyl 3- Hydroxylation and Mutations Cause Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Cell.* 2006;127(2):291-304. doi:10.1016/j.cell.2006.08.039.
 7. Essawi O, Symoens S, Fannana M, et al. Genetic analysis of osteogenesis imperfecta in the Palestinian population: molecular screening of 49 affected families. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6:15-26. doi:10.1002/mgg3.331.
 8. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2010 Oct 8;87(4):572-3]. *Am J Hum Genet.* 2010;86(4):551-559. doi:10.1016/j.ajhg.2010.02.022.
 9. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int.* 2016;27(12):3607-13. doi:10.1007/s00198-016-3709-1.
 10. Zhytnik L, Maasalu K, Duy BH, et al. IFITM5 pathogenic variant causes osteogenesis imperfecta V with various phenotype severity in Ukrainian and Vietnamese patients. *Hum Genomics.* 2019;13(1):25. doi:10.1186/s40246-019-0209-3.
 11. Guillén-Navarro E, Ballesta-Martínez MJ, Valencia M, et al. Two mutations in IFITM5 causing distinct forms of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(5):1136-1142. doi:10.1002/ajmg.a.36409.
 12. Dagdeviren D, Tamimi F, Lee B, Sutton R, Rauch F, Retrouvey JM. Dental and craniofacial characteristics caused by the p.Ser40Leu mutation in IFITM5. *Am J Med Genet A.* 2019;179(1):65-70. doi:10.1002/ajmg.a.40383.
 13. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000;15(9):1650-1658. doi:10.1359/jbmr.2000.15.9.1650.
 14. Grover M, Campeau PM, Lietman CD, et al. Osteogenesis imperfecta without features of type v caused by a mutation in the IFITM5 gene. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2333-2337. doi:10.1002/jbmr.1983.
 15. Cao YJ, Wei Z, Zhang H, Zhang ZL. Expanding the Clinical Spectrum of Osteogenesis Imperfecta Type V: 13 Additional Patients and Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:375. Published 2019 Jun 12. doi:10.3389/fendo.2019.00375.
 16. Shapiro JR, Lietman C, Grover M, et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type v caused by an IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res.* 2013;28(7):1523-1530. doi:10.1002/jbmr.1891.

Olgu Sunumu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):360-365

doi: 10.26559/mersinsbd.864232

CD45 pozitif ve CD45 negatif neoplastik plazma hücreleri saptanan multiple miyelom olgusu

 Oya Gezer¹,  Cemil Gülüm¹,  Onur Bobuşođlu²,  Anıl Tombak³,
 Mehmet Burak Yavuz Çimen¹,  Lülüfer Tamer¹

¹ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziyavaşgil Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya AD

³ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji AD

Öz

Multiple Miyelom (MM) kemik iliğindeki plazma hücrelerinin üretimini etkileyen bir kanser türüdür. B hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşan, immunglobulin (antikor) üreten plazma hücreleri miyelom hücresine dönüşünce, antikor yerine monoklonal protein (M-protein) üretirler. Miyeloma hücreleri genellikle CD45 ekspresyonu göstermezler. Bu makalede akım sitometrik immüfenotipleme çalışmasında CD45⁽⁺⁾ ve CD45⁽⁻⁾ hücreleri birlikte taşıyan bir multiple miyelom vakası sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CD45⁽⁺⁾, CD45⁽⁻⁾, multiple miyelom, akım sitometri

A case of multiple myeloma with CD45 positive and CD45 negative neoplastic plasma cells

Abstract

Multiple Myeloma (MM) is a type of cancer that affects the plasma cells proliferation in the bone marrow. When plasma cells that produce immunoglobulin (antibody), which are formed as a result of differentiation of B cells, turn into myeloma cells, they produce monoclonal protein (M-protein) instead of antibody. Myeloma cells are usually detected as CD45⁽⁻⁾. In this article, we present a case of multiple myeloma carrying CD45⁽⁺⁾ and CD45⁽⁻⁾ cells together in a flow cytometric immunophenotyping study.

Keywords: CD45⁽⁺⁾, CD45⁽⁻⁾, multiple myeloma, flow cytometry

Yazının geliş tarihi: 19.01.2021

Yazının kabul tarihi: 05.04.2021

Sorumlu yazar: Oya Gezer Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Mersin, Türkiye

Tel (iş): 0324 2410000/21184, E-posta: gezeroya77@gmail.com

Giriş

Tüm malign neoplazilerin %1'ini ve hematolojik neoplazilerin %10'unu oluşturan Multiple Miyelom (MM), kemik iliğindeki plazma hücrelerinden köken alır. Monoklonal proteinleri (M-protein) üreten miyeloma hücreleri plazma hücrelerindeki bir genetik mutasyon sonucu oluşur. Olgularda sayısal anomali veya translokasyonlar şeklinde kromozomal değişiklikler saptanabilmektedir¹. Miyeloma hücreleri ve ürettiği anormal proteinlerin birikimi, kemik yıkımıyla sonuçlanır². Ortalama tanı yaşı 69'dur. Hastalık erkeklerde ve siyah ırkta daha sıktır. Aile hikâyesi olanlarda görülme riski daha yüksektir².

Multiple miyelom, yorgunluk, halsizlik, kolay morarma veya kanama ve kemik ağrıları gibi nonspesifik semptomlar ile başlayabilir. Hastalıkta sık görülen diğer klinik bulgular ise, anemi (hemoglobin <10 gr/dl), kronik enfeksiyon, kemik hastalıkları ve/veya böbrek yetmezliğidir. Hastalarda aynı zamanda iştah kaybı, bulantı, kusma, artmış susuzluk ve sık idrara çıkma gibi semptomlar görülebilmektedir².

Erken tanı konulamayan olgularda, kemik kırıkları ve osteoporoz, azalmış böbrek fonksiyonları, periferik nöropati, kronik anemi ve hatta ölüm görülebilir. Kemik kırıklarının varlığı mortalite riskini %20 kadar artırabilmektedir².

Multiple miyelom'da kemik iliğindeki plazma hücreleri >%10'dur veya biyopside plazmasitoma görülebilir².

Multiple miyelom'da immünofenotipleme tanı ve prognoz açısından önemli katkılar sağlayabilmektedir. Genel olarak yoğun bir şekilde sitoplazmik immunoglobulinler(+), CD38(+) ve CD138(+) bulunmaktadır. Normal B hücrelerinden farklı olarak CD19(-) ve CD20(-) olarak görülmektedir. Olguların %33-90'ında CD45 negatif, %60-80'inde ise CD56 pozitifdir³. Plazma hücreleri çok parlak CD38 ekspresyon ederler. Genel olarak CD38 popülasyonu >%1 ise monoklonal gamopatilerde immünofenotipleme açısından panele diğer monoklonal antikorların da

eklenmesiyle, vakanın daha ileri araştırması önerilmektedir⁴. Hiperkalsemi (serum kalsiyum >11 mg/dl) sık rastlanan laboratuvar bulgularındandır².

Olgu Sunumu

Altmış yaşında kadın hasta. Başvurudan 5 ay önce dış merkezde nefroloji bölümünde kronik böbrek yetmezliği tanısı almış ve hemodiyaliz uygulanmış. Takiben ileri tetkik ve tedavi amacıyla merkezimize başvuran hasta, yüksek doz eritropoetine yanıtızsız anemi ve sedimantasyon yüksekliği nedeniyle hematoloji kliniğine danışılmış. Yapılan abdominal USG incelemesi hafif derecede hepatosplenomegali, renal parankimal hastalık şeklinde raporlanmıştır.

Kemik iliği ince iğne aspirasyonu patolojik incelemesi sonucunda belirgin plazma hücre artışı izlenmemiş. Ancak yapılan immünohistokimyasal çalışmada CD38 ve daha çok lambda ile boyanma izlenmesinden dolayı olguda plazma hücreli miyelom olabileceği düşünülmüştür. Hastaya ait gerçekleştirilen rutin biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Hematoloji kliniği tarafından, hastanın kemik iliğinden, MM tanısı açısından akım sitometrik immünofenotipleme yapılması istenmiştir. Akım sitometrik analizde, çekirdekli ve çekirdeksiz hücreler ile lökosit alt gruplarının belirlenebilmesi için CD45 ile boyama yapıldı. CD45/SSC grafiği oluşturuldu. Bu grafikte 400 kanal sayısının altında kalan hücreler CD45 ile boyanmayan hücrelerdi. Miyelom hücreleri genellikle CD45(-) hücrelerde görüldüğünden, CD45 ile boyanmayan hücreler seçilerek bu hücrelerin CD38 ve CD138 ekspresyonuna bakıldı. Yapılan değerlendirmede bu hücrelerin toplam hücrelerin %0.81'i kadar CD38 ve CD138 ekspresyon ettiği tespit edildi (Şekil-1). Bu ekspresyon düzeyi miyelom ile uyumlu değildi⁴. Ancak CD138/SSC grafiğinde CD138 ekspresyon eden hücreler seçildiğinde, CD138 ekspresyonunun toplam hücrelerin %1.54'ü kadar olduğu tespit edildi. CD138 ekspresyon

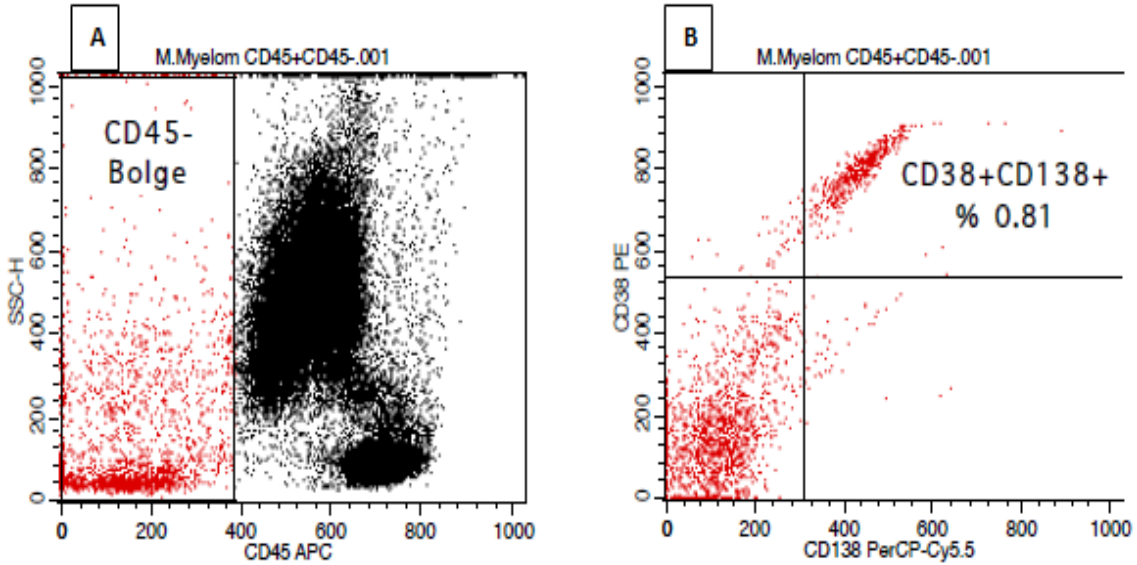
eden hücrelerdeki CD45 ekspresyonuna bakıldığında, CD138 eksprese eden hücrelerin bir kısmında CD45 varken (%0.70), bir kısmında ise CD45 olmadığı (%0.85) görüldü (Şekil-2).

Hem CD45⁽⁺⁾ hem de CD45⁽⁻⁾ hücreler birlikte incelendiğinde hastanın kemik

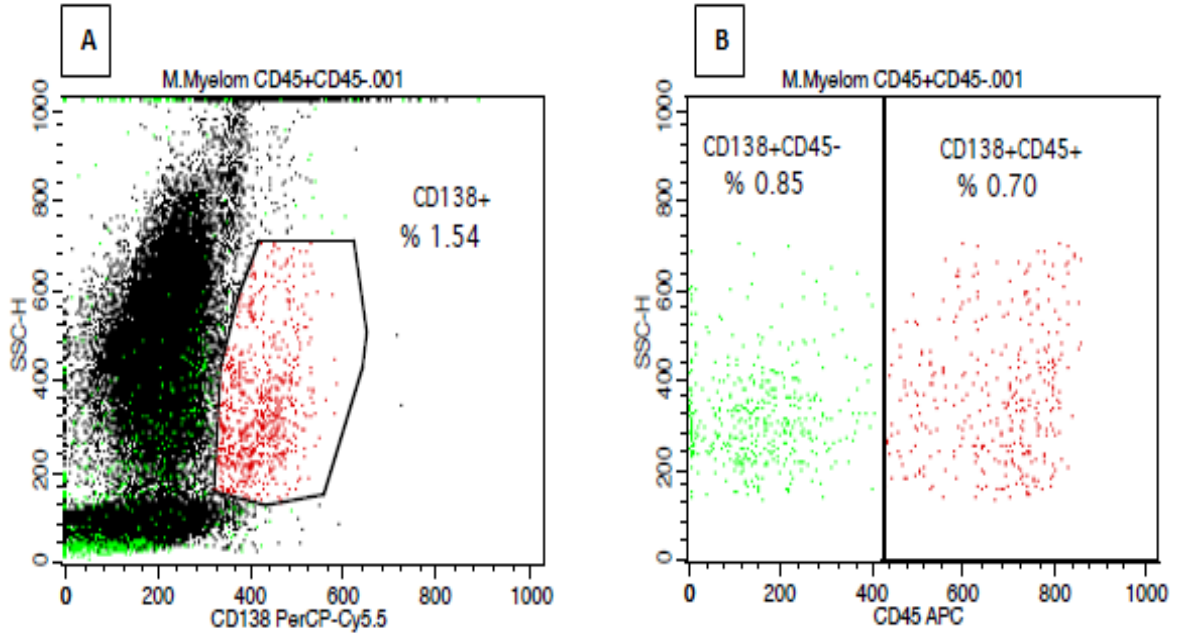
iliğinde toplam hücrelerin %1'den daha fazlasının CD38⁽⁺⁾, CD138⁽⁺⁾ ve CD56⁽⁺⁾ ekspresyonu taşıdığı tespit edildi (Şekil-3). Bu hücrelerin MM ile uyumlu olduğu raporlandı. Klinik ve diğer laboratuvar bulgularına dayanılarak hematoloji kliniği tarafından hastaya MM tanısı koyuldu.

Tablo 1. Rutin biyokimyasal analiz sonuçları

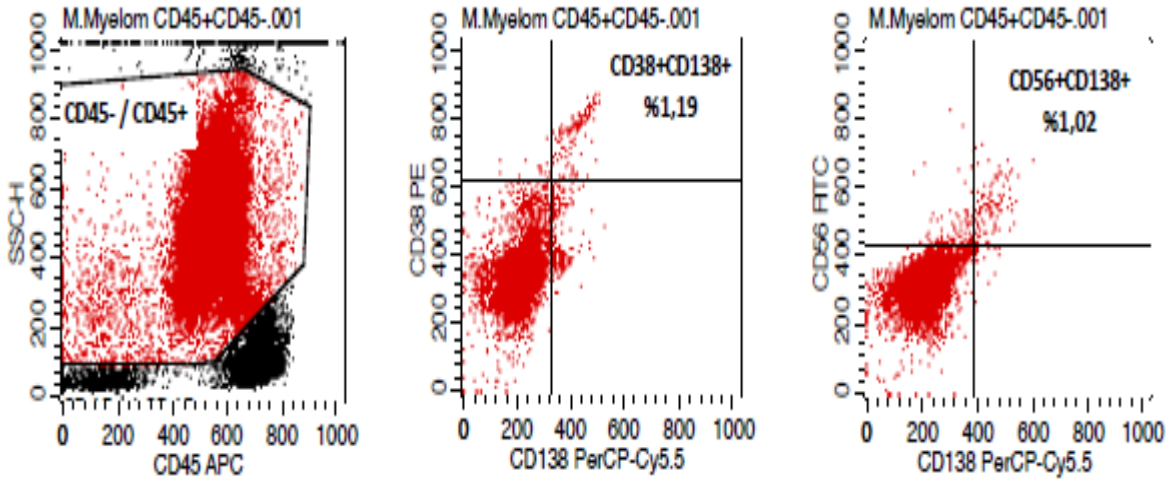
	Sonuç	Referans Değer
Kreatinin	2.45 mg/dl	0.5-0.9
Hemoglobin	7.1 gr/dl	11.7-16
Sedimantasyon	>140 mm/saat	0-20
İdrar proteini	++	-
IgG	413 mg/dl	751-1560 mg/dl
IgM	12.7 mg/dl	46-304 mg/dl
IgA	2930 mg/dl	82-453 mg/dl
β_2 Mikroglobulin	14600 ng/ml	<3000 ng/ml



Şekil 1. CD45/SSC grafiğinde CD45 eksprese etmeyen hücrelerin seçilmesi (A) ve bu hücrelerdeki CD138, CD38 ekspresyonu (B)



Şekil 2. CD138/SSC grafiğinde CD138 ekspresyonunun gösterimi (A) ve bu hücrelerdeki CD45 ekspresyonu (B)



Şekil 3. CD45/SSC grafiğinde CD45⁺ ve CD45⁻ hücrelerdeki CD138, CD38 ve CD56 ekspresyonunun gösterimi

Tartışma

Multiple Miyelom; neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikimiyle sonuçlanan klonal B hücre neoplazisidir. Monoklonal protein olarak bilinen anormal paraproteinler üretilmektedir. Tanı, neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliğinde saptanması ve monoklonal proteinlerin kan veya idrarda tespitiyle mümkündür⁵.

Son yıllarda klinik laboratuvarlarda, akım sitometrik olarak gerçekleştirilen immunfenotipleme analizleri, neoplastik plazma hücrelerini tespit etmek için kullanılan önemli bir tanısal araç olmuştur. Daha önce yapılan çalışmalar göstermiştir ki plazma hücrelerinin üzerinde CD19, CD20, CD27, CD33, CD38, CD45, CD56, CD117 ve CD138 gibi değişik antijenler eksprese olmaktadır⁵.

Kemik iliğinin normal immatür plazma hücrelerinde CD45⁽⁺⁾ dir. Bu

hücrelerin gelişimi ve değişimi sırasında matürasyonla birlikte CD45 zayıf eksprese olur⁶. Kumar ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, MM progresyonuyla birlikte CD45 eksprese eden plazma hücrelerinde belirgin azalma saptamış ve hastalığın erken evresinde CD45 pozitifliğini daha yüksek oranda tespit etmişlerdir⁷.

Multiple Miyelom vakalarında, neoplastik plazma hücrelerini ayırt etmek için çoklu antijen kullanılması önerilmektedir. CD56 esas olarak neoplastik plazma hücrelerinde eksprese olmasına rağmen bazı vakalarda negatif olarak da saptanabilir. Buna benzer şekilde CD45⁽⁻⁾ ve CD45⁽⁺⁾ neoplastik plazma hücre popülasyonları da tarif edilmiştir⁵.

Akım sitometrik fenotiplendirmede CD38, CD138 ve CD45'in MM tanısında birlikte kullanımı optimum değerlendirme için daha uygundur. CD45⁽⁺⁾ plazma hücrelerini gözden kaçırmamak için kapılamanın CD38/CD45 yerine CD38/CD138 kullanılarak yapılmasının daha geçerli olduğu değerlendirilmektedir⁸.

Şimdiye kadar MM hastalarında CD45 ekspresyonu ile ilgili net bir karar yoktur. Fakat rutin raporlarının çoğunda neoplastik hücre popülasyonu CD45⁽⁻⁾ fenotip göstermektedir⁵. Bizim vakamızda akım sitometrik olarak gerçekleştirilen analizde tanısal açıdan önemli parametreler olan CD38⁽⁺⁾ ve CD138⁽⁺⁾ hücrelerin dağılımında, CD45⁽⁺⁾ ve CD45⁽⁻⁾ neoplastik plazma hücrelerinin birlikte oldukları görülmüştür.

Sonuç olarak MM tanısına yönelik olarak yapılan akım sitometrik immünofenotipleme çalışmasında FSC/SSC grafiğindeki dağılıma ek olarak, CD138⁽⁺⁾/SSC ve/veya CD38⁽⁺⁾/SSC grafiklerinde de kapılama yapılarak CD45⁽⁻⁾ ile birlikte CD45⁽⁺⁾ hücre varlığının da araştırılmasını önermekteyiz.

Yazar katkıları: Fikir: Oya Gezer, Mehmet Yavuz Burak Çimen, Lülüfer Tamer. Kontrol/Süpervizyon: Onur Bobuşoğlu, Anıl Tombak, Mehmet Yavuz Burak Çimen, Lülüfer Tamer. Literatür inceleme: Oya

Gezer, Cemil Gülüm, Onur Bobuşoğlu. Vaka Yazımı: Oya Gezer, Cemil Gülüm

Mali Destek: Mali destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Kaynaklar

1. Ündar L. Plazma hücresi hastalıkları (Monoklonal Gammopatiler). İçinde: Çetin E, Yalçın A, eds. Hematoloji. 1. Baskı. Yenişehir, Ankara: MN Medikal & Nobel; 2008: 225-226
2. Schentrup D. Diagnosing multiple myeloma in primary care. *Clinician Reviews*. 2018;16-21
3. Ortolani C. Neoplastic diseases of mature B Cells. Flow cytometry of hematological malignancies. 1. Baskı. West Sussex: Wiley- Blackwell; 2011
4. Rawstron AC. Immunophenotyping of plasma cells. current protocols in cytometry. <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/0471142956.cy0623s36>. 2006'da basıldı. 2021'de erişildi
5. Jeong TD, Park CJ, Shim H, et al. Simplified flow cytometric immunophenotyping panel for multiple myeloma, CD56/CD19/CD138(CD38)/CD45, to differentiate neoplastic myeloma cells from reactive plasma cells. *The Korean Journal of Hematology*. 2012;47(4):260-6. doi:10.5045/kjh.2012.47.4.260
6. Gonsalves WI, Timm MM, Rajkumar SV, et al. The prognostic significance of CD45 expression by clonal bone marrow plasma cells in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia Research*. 2016;44:32-39. doi.org/10.1016/j.leukres.2016.03.003
7. Kumar S, Rajkumar SV, Kimlinger T, Greipp PR, Witzig TE. CD45 expression by bone marrow plasma cells in multiple myeloma: clinical and biological correlations. *Leukemia*. 2005;19:1466-1470. doi:10.1038/sj.leu.2403823

8. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al. On behalf of the European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2008;93(3):431-438.
doi: 10.3324/haematol.11080