



VAN  
**S A Ğ L I K**  
BİLİMLERİ  
VAN HEALTH SCIENCES JOURNAL **DERGİSİ**



Yıl/Year: 2023

Cilt/Volum: 16

Sayı/Issue: 3

ISSN: 2667-5072

# VAN SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

## VAN HEALTH SCIENCES JOURNAL

### Yayın Kurulu

**Dergi Sahibi**

**Prof. Dr. Semiha DEDE**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü, Van, Türkiye

**Editör**

**Prof. Dr. Nuriye Tuğba BİNGÖL**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Van, Türkiye

**Editör Kurulu**

**Prof. Dr. Nalan ÖZDAL**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Van, Türkiye, (Editör Yardımcısı)

**Doç. Dr. Hamit Hakan ALP**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van, Türkiye, (Editör Yardımcısı)

**Doç. Dr. Beyza ÜNALAN DEĞİRMENÇİ**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği, Van, Türkiye (İngilizce Editörü)

**Prof. Dr. Sıddık KESİN**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van, Türkiye, (İstatistik Editörü)

**Dr. Öğ. Üyesi Çağrı KALE**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Van, Türkiye (Yazım dili Editörü)

**Dr. Öğ. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Van, Türkiye (İstatistik Editörü)

**Alan Editörleri**

**Nalan ÖZDAL, Van YYÜ, VETERİNER FAKÜLTESİ (Alan Editörü)**

**Abdulahad DOĞAN, Van YYÜ, ECZACILIK FAKÜLTESİ (Alan Editörü)**

**Gökhan GÖRGİŞEN, Van YYÜ, TIP FAKÜLTESİ (Alan Editörü)**

**Mehmet UĞUR, Van YYÜ, DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ (Alan Editörü)**

**Selver KARAASLAN, Van YYÜ, SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ (Alan Editörü)**

**Yayın Kurulu**

**Nazmi YÜKSEK, Van YYÜ, Veteriner Fakültesi, Van, Türkiye**

**Yavuz YARDIM, Van YYÜ, Eczacılık Fakültesi, Van, Türkiye**

**Gökhan OTO, Van YYÜ, Tıp Fakültesi, Van, Türkiye**

**Fatmagül YUR, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Muğla Türkiye**

**Mehmet TAŞPINAR, Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aksaray, Türkiye**

**Ahmet Cemil TALMAÇ, Van YYÜ, Diş Hekimliği Fakültesi, Van, Türkiye**

**Canser Yılmaz DEMİR, Van YYÜ, Tıp Fakültesi, Van, Türkiye**

**Selver KARAASLAN, Van YYÜ, Van Sağlık Yüksekokulu, Van, Türkiye**

**Muneef AYYASH, Hebrew University, Kudüs**

**Arjun L. KHANDARE, National Institute of Nutrition, Hyderabad, India**

**Fadma ABI, Faculty of Medicine and Ibn Rochd University Hospital, Casablanca, Morocco (Fas)**

**Badre Eddine LMIMOUNI, School of Medicine and Pharmacy, University Mohamed The Fifth,**

**Rabat, Morocco (Fas)**

DRJI, I2OR-6263, ESJI, Root Indexing, ResearchBib, Index Copernicus, Google Scholar, BASE, OpenAIRE, Asos Index, J-Gate, SIS, Türkiye Atf Dizini, InfoBase Index, IPIndexing, CABI, CAS (Chemical Abstract), EBSCO

# İçindekiler

## ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALELERİ

<b>1. Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Uygulanamayan Diyabetik Retinopatili Hastalarda Optik Koherens Tomografi Biyobelirteçlerinin COVID-19 Pandemi Sürecinde Değerlendirilmesi</b> Evaluation of Optical Coherence Tomography Biomarkers During the COVID-19 Pandemic in Patients with Diabetic Retinopathy for whom Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Cannot Be Applied Mehmet CANLEBLEBİCİ, Hakan YILDIRIM, Mehmet BALBABA, Mustafa BÜLBÜL, Ülkü ÇELİKER.....	207-213
<b>2. Rektal Sürüntü Kültürlerinden İzole Edilen Vankomisin Dirençli Enterokok Suşlarının Değerlendirilmesi</b> Evaluation of Vancomycin Resistant Enterococci Strains Isolated from Rectal Swab Cultures Nurhan BALTAI BOZKURT, Ali ÖZTÜRK, Tuğba AVAN MUTLU.....	214-219
<b>3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında COVID-19'un Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Hastalık Semptomları Üzerine Etkisi</b> Effect of COVID-19 on Activities of Daily Living and Disease Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Patients Neşe ÖZDEMİR, Halil ALKAN.....	220-227
<b>4. Clinical and Sociodemographic Features of <i>Trichomonas vaginalis</i> and Comparison of Methods Used in The Diagnosis</b> <i>Trichomonas vaginalis</i> 'in Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri ve Tanıda Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması Sevgi AKMAN, Yunus Emre BEYHAN.....	228-236
<b>5. Investigation of the Effects of Three Different Generations of Fluoroquinolone Derivatives on Erythrocyte Fragility and Hematological Parameters in Rats</b> Üç Farklı Kuşak Florokinolon Türevinin Ratlarda Eritrosit Frajilite ve Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması Fatih DÖNMEZ, Abdulahad DOĞAN.....	237-243
<b>6. Kronik Alkol Maruziyetinin Dalak Üzerindeki Etkilerinin Stereolojik ve İmmünohistokimyasal Yöntemlerle Araştırılması</b> Investigation of The Effects of Chronic Alcohol Exposure on The Spleen By Stereological and Immunohistochemical Methods Neşe ÇÖLÇİMEN.....	244-248
<b>7. Maksiller Unilateral Gömülü Kanin Dişlerde Nazal Kavite Hacminin Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi</b> Evaluation of Nasal Cavity Volume in Maxillary Unilaterally Impacted Canine Teeth with Cone Beam Computed Tomography Sema KAYA, Saadet ÇINARSOY CİĞERİM.....	249-253
<b>8. Alzheimer Hastalığının Vitamin B6, B12, Folat ve Homosistein Düzeyleri ile Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizmi ile İlişkisi</b> Association of Vitamin B6, B12, Folate, Homocysteine levels and Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) polymorphism with Alzheimer's Disease Ulaş DEĞİRMENCİ, Mustafa Serhan SEVİM, Okan DOĞAN, Özgür ÜNAL, Lülüfer TANER.....	254-261

**DERLEME**

**9. Doğumda Uygulanan Analjezi ve Anestezinin Postpartum Depresyon ile İlişkisi**

The Relationship of Analgesia and Anesthesia in Childbirth with Postpartum Depression

Ebru SOLMAZ, Ebru ŞAHİN.....

262-267

**10. Postbiyotikler ve İnsülin Direnci**

Postbiotics and Insulin Resistance

Betül SARIDAĞ DEVRAN, Mendane SAKA.....

268-274

# Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Uygulanamayan Diyabetik Retinopatili Hastalarda Optik Koherens Tomografi Biyobelirteçlerinin COVID-19 Pandemi Sürecinde Değerlendirilmesi

*Evaluation of Optical Coherence Tomography Biomarkers During the COVID-19 Pandemic in Patients with Diabetic Retinopathy for whom Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Cannot Be Applied*

Mehmet Canleblebici<sup>\*1,2</sup>, Hakan Yıldırım<sup>2</sup>, Mehmet Balbaba<sup>2</sup>, Mustafa Bülbül<sup>2</sup>, Ülkü Çeliker<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Akdağmadeni Devlet Hastanesi, Yozgat, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Elazığ, Türkiye

**Atf:** Canleblebici M, Yıldırım H, Balbaba M, Bülbül M, Çeliker Ü. (2023). Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü uygulanamayan diyabetik retinopatili hastalarda optik koherens tomografi biyobelirteçlerinin COVID-19 pandemi sürecinde değerlendirilmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3),207-213.

## ABSTRACT

**Objective:** Aim of this study is evaluation of the predictive effect of biomarkers evaluated by optical coherence tomography (OCT) on vision for at least 6 months in patients who received anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy (DR) and who could not receive treatment due to the COVID-19 pandemic.

**Material and Method:** Age, number of previous injections, pre-injection and last visit best corrected visual acuity (BCVA), HbA1C values, OCT, CMT and OCT biomarkers were evaluated at least 6 months post-injection of patients who received minimum 3 doses of Anti-VEGF due to DR in our clinic between the 7th month of 2019 and the 1st month of 2020. The chi-square test, the paired t test, the regression analysis were used for statistical analysis.

**Results:** A total of 61 patients, 82 eyes were included in the study, 33 patients (53.2%) were women. Mean age was 64.2 ( $\pm 7.2$ ) years, and BCVA was 0.23 $\pm$ 0.19 and 0.25 $\pm$ 0.23 at pre-injection and final follow-up, respectively. Initial CMT was 418.6 $\pm$ 143.2, and at the last control it was 496.6 $\pm$ 134.7 micrometers. The effect of OCT biomarkers on final vision was evaluated; the absence of DRIL, intact ELM-EZ and HRNS below 20 and CMT less than 350  $\mu$ m after the last injection were found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In this process, patients with DR could not receive treatment even though they had an anti-VEGF indication; patients with deterioration in retinal layers and high CMT had worse vision levels. It is important to follow up patients with these findings more frequently and provide them with the necessary information in order to maintain the level of vision.

**Keywords:** Diabetic Retinopathy, COVID 19, Anti VEGF Treatment, Optical Coherens Tomography

## ÖZET

**Giriş:** Diyabetik retinopati (DR) için yüklem ve idame tedavisi alan ve COVID-19 pandemisi nedeniyle Anti-Vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) uygulanması gerektiği halde tedavisini alamayan hastalar üzerinden optik koherens Tomografi (OKT) ile değerlendirilen Biyobelirteçlerin en az 6 aylık sürede görme üzerine prediktör etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Kliniğimizde DR nedeniyle 2019'nin 7. ayı ve 2020'in 1. ayı arası en az 3 doz anti-VEBF yapılan ancak pandemi nedeniyle sonraki aylarda tekrar tedavi edilemeyen hastaların yaşı, önceki enjeksiyon sayıları, enjeksiyon öncesi ve en az 6 ay sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), HbA1C değerleri, OKT ile Merkezi maküla kalınlığı (MMK) ve OKT biyobelirteçleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 61 hastanın, 82 göz dahil edildi, 33 hasta (%53,2) kadındı. Ortalama yaş 64,2  $\pm$  7,2 yıl, enjeksiyon öncesi ve son kontrolde EİDGK logmar ile sırasıyla 0,64 $\pm$ 0,72 ve 0,60 $\pm$ 0,64 idi. İlk MMK 418,6 $\pm$ 143,2, son kontrolde 496,6 $\pm$ 134,7 mikrometreydi. MMK'nın 350  $\mu$ m'den düşük olan hastalarda istatistiksel olarak daha iyi görsel sonuçlar bulundu ( $p < 0,05$ ). OKT biyobelirteçlerinin son görme üzerine etkisi regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ise iç retina tabakalarında düzensizlik (DRIL) olmaması, dış sınırlayıcı membran-Elipsoid Zon'un (ELM-EZ) intakt ve Hiperreflektif nokta sayısı'nun (HRNS) 20 altında olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** DR'li hastalarda anti-VEBF endikasyonu olduğu halde tedavi alamadıkları bu süreçte; retina tabakalarında bozulma olan ve yüksek MMK bulunan hastaların görme seviyeleri daha kötü seviyede seyretmiştir. Bu bulguları bulunan hastaların takiplerinin daha sık aralıklarla olması ve hastalara gerekli bilgilendirmelerin yapılması, görmenin seviyesinin korunması açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik Retinopati, COVID 19, Anti-VEBF Tedavisi, Optik Koherens Tomografi

\* Sorumlu yazar: Mehmet Canleblebici. E-mail: [mehmetcl@hotmail.com](mailto:mehmetcl@hotmail.com).

ORCID: Mehmet Canleblebici: 0000-0002-6554-8021, Hakan Yıldırım: 0000-0001-6951-8260, Mehmet Balbaba: 0000-0003-1337-459X, Mustafa Bülbül: 0000-0002-8627-121X, Ülkü Çeliker: 0000-0002-9899-0959

Geliş: 23.12.2022, Kabul: 28.09.2023 ve Basım: 30.12.2023



## GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) prevalansının yıllar içerisinde artması beklenmektedir. 2035 yılında küresel olarak 500 milyonun üzerinde insanda DM beklenmektedir (Nanditha ve ark., 2016). Diyabetik retinopati (DR), tüm dünyada görme kaybına sebep olan sık nedenlerden birisidir. Diyabetik maküler ödem (DMÖ) ve proliferatif diyabetik retinopati görmeyi tehdit edici komplikasyonlardandır. Bu komplikasyonlara bağlı neredeyse 100 milyon insanın görmesi ya azalmış ya da tamamen görmelerini kaybetmiş oldukları düşünülmektedir (Leasher ve ark., 2016).

DMÖ görme keskinliğini değişik oranlarda etkilemektedir. Günümüzde çeşitli randomize klinik çalışmalarda intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörünün (anti-VEBF) hem anatomik hem de fonksiyonel olarak olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir.

Optik Koherens Tomografi (OKT) teknolojisindeki gelişmeler, DMÖ'lerin patofizyolojisi ve sınıflandırılmasında katkıda bulunmuştur. Ayrıca hızlı ve non-invaziv olması nedeniyle hastalığın takibinde de katkı sağlamaktadır. Bunların yanı sıra, morfolojik sınıflandırma için OKT kullanılmaktadır ve bu sayede hastalığın tedavi yaklaşımını etkileyebilecek yapısal biyobelirteçleri OKT tanınmasını sağlamıştır (Vujosevic ve ark., 2020).

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi, ani ve trajikti. Oftalmoloji pratiğini sekteye uğratmıştı. Pandemi sırasında ayaktan tedavi ve cerrahi işlemler ciddi olarak azaldı (bazı durumlarda >%75) ve tedavi acil durumlarla sınırlandırıldı (Wong ve Bandello, 2020). Azalan cerrahi işlemlerin ciddi bir sonucu olarak birçok hasta, geri dönüşü olmayan görme kaybı yaşamakla yüz yüze kalmışlardır. Anti-VEBF ajanlarının intravitreal enjeksiyonu, birçok retinal hastalığın tedavisinde kullanılması nedeniyle en sık yapılan oftalmolojik prosedürlerden biridir. Bu çalışmada, kliniğimizde COVID-19 pandemisi nedeniyle anti-VEBF tedavisi uygulanamayan DR'li hastaların OKT biyobelirteçlerinin ve tedavisiz bu dönemdeki yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, retina biriminde DR nedeniyle takip edilen hastalar 2019-7. ayı ve 2020-1. ayı arası geriye dönük olarak tarandı. Araştırmaya, yerel üniversite etik kurulundan Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak 2022/06-35 sayısıyla etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; ilk olarak üç ardışık yükleme anti-VEBF enjeksiyonu yapılması, COVID-19 pandemisi nedeniyle sonraki aylarda ek doz enjeksiyon yapılması gerektiği halde enjeksiyon yapılamamış olmak, tip 1 veya tip 2 DM tanısı olmak, 18 yaşından büyük olmak, OKT sinyal kalitesini 6 veya üstünde olmasıdır.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri; vitreoretinal cerrahi öyküsü olması veya çalışma süresi içinde bu ameliyatı geçirmek; anti-VEBF enjeksiyonundan önceki dört ay

içinde veya çalışma periyodu sırasında katarakt ameliyatı geçirmek; anti-VEBF enjeksiyonundan önceki üç ay içinde veya sonrasında maküler lazer fotokoagülasyon geçirmek; intravitreal anti-VEBF enjeksiyonunun yararını engelleyebilecek önemli epiretinal membran veya diğer vitreomaküler ara yüzey patolojisine sahip olmak; intravitreal anti-VEBF enjeksiyonuna başlatmadan önceki dört ay içinde veya çalışma süresinde intravitreal steroid enjeksiyonu almış olmak; diyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı öyküsü olmasıdır.

Bu kriterleri sağlayan hastaların yaşı, önceki enjeksiyon sayıları, enjeksiyon öncesi ve en az 6 ay ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EIDGK), HbA1C değerleri, CIRRUS 5000 HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) ile ilk ve son vizitteki biyobelirteçleri değerlendirildi. OKT çekimlerinde 512 × 128 maküler kalınlık harita tarama protokolünü kullanıldı. Bu protokol, her biri 512 A taramasından oluşan 128 yatay inceleme hattından oluşmaktadır. Tarama alanı 6x6 mm üzerinden ölçüldü.

Çalışmamızdaki biyobelirteçleri tasarlarken literatürdeki çoğunu kapsamayı amaçladık. Bunlardan ilki olarak merkezi maküler kalınlık (MMK), OKT ile değerlendirildi. MMK ölçümleri için Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) alanlarında 1 mm merkezi retina kalınlık alanı değerlendirildi. MMK dışında diğer bir biyobelirteç iç retina tabakalarında düzensizlik (DRIL) olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda DRIL; OKT'de ganglion hücre, iç pleksiform, iç nükleer ve dış pleksiform tabakaları arasındaki sınırlardan en az birinin bozulması ve bu durumun foveal 1 mm'lik alanın en az %50'sinde görülmesi şeklinde tanımlandı (Sun ve ark., 2014). Subretinal sıvı; retina arka yüzeyinin altında, alttaki dokuların minimum gölgelenmesi ile birlikte hiporeflektif bir alanın olması şeklinde tanımlandı (Ozdemir ve ark., 2005). Hiperreflektif nokta değerlendirilmesi için 30 mikronu geçmeyen gölge oluşturmeyen iyi sınırlı santral 1 mm'lik hiperreflektif alanlar değerlendirildi (Nishijima ve ark., 2014). Çalışmamızdaki hiperreflektif nokta sayısı (HRNS) 20 üstü ve altı olarak iki gruba ayrıldı. Kistoid dejenerasyon varlığı; kistler arasındaki septaların kaybolduğu, daha geniş ve bu kistoid boşluklar dışında kalan retinanın genellikle atrofik olduğu durum olarak tanımlandı (Otani ve ark., 1999). Dış sınırlayıcı membran-Elipsoid Zon'un (ELM-EZ) integritesi ise; OKT'de merkezi, subfoveal 1 mm'lik alanda elipsoid zon veya ELM sürekliliğinde herhangi bir yerde kesinti var ise bütünlüğün olmaması olarak tanımlandı (Helmy ve Atta Allah, 2013).

Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olacak şekilde MacOs için 25. versiyon SPSS programı (Chicago, Amerika Birleşik Devletleri) ile değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama  $\pm$  standart sapma/hata, şeklinde verilmiştir. Hastaların ilk ve son parametreleri Eşleştirilmiş t testi ile, OKT biyobelirteçleri ve son kontroldeki görme keskinliği

arasındaki ilişki ise ki kare testi ve lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 61 hastanın, 82 gözü dahil edildi, 33 hasta (%53,2) kadın, 28 hasta (%46,8) erkekti. Ortalama yaş 64,2 ±7,2 yılı. Enjeksiyon öncesi ve son kontrolde Snellen eşeli ile değerlendirilmiş logmar sistem ile ifade edilen EİDGK sırasıyla 0,64±0,72 ve 0,60±0,64 idi. Ortalama takip ayı 7,3±4,9 aydı ve ortalama önceki enjeksiyon sayısı 5,9±3,4'tü. İlk enjeksiyon anında HbA1c değeri %8,70±1,94 iken son kontrolde %9,14±2,12'ydi. İlk MMK 418,6±143,2, son kontrolde 496,6±134,7 mikrometreydi. 70 göze (%85,4) ranibizumab ve diğer olgulara aflibercept uygulanmıştı.

İlk ve son veriler eşleştirilmiş t testi ile değerlendirildiğinde MMK değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark izlenirken (p<0,01), ilk ve son görme keskinlikleri arasında anlamlı fark izlenmedi. İlk ve son HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. OKT biyobelirteçlerinin ilk ve son vizitteki değişiklikleri değerlendirildiğinde ise tedavisiz süre sonunda DRIL mevcut hasta sayısının 49'dan (%59,8) 52'ye (%63,4) çıktığı, SRS olan hastaların sayısının, 18 (%22) değişmediği, HRNS 20'nin altında olan hasta sayısının 18'den (%22), 22'ye (%26,8) çıktığı, KMÖ olan hasta sayısının 64'den (%78) 63'e (%76,8) düştüğü, ELM-EZ bozulması olan hastaların sayısının 54'den (%65,9) 55'e (%67,1) çıktığı izlenmiş olup tüm bu belirteçler istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların demografik, klinik özellikleri ve istatistik sonuçları

Parametre	İlk ziyaret ortalama ± Ss	Son ziyaret ortalama ± Ss	p değeri
EİDGK (logmar)	0,64±0,72	0,60±0,64	p=0,238
HbA1 (%)	8,70±1,94	9,14±2,12	p=0,068
MMK (µm)	418,6±143,2	496,6±134,7	p<0,01
DRIL mevcut hasta sayısı n(%)	49 (%59,8)	52 (%63,4)	p=0,090
SRS mevcut hasta sayısı n(%)	18 (%22)	18 (%22)	p=0,443
HRNS 20 altında olan hasta sayısı n(%)	18 (%22)	22 (%26,8)	p=0,145
KMÖ mevcut hasta sayısı n(%)	64 (%78)	63 (%76,8)	p=0,741
ELM-EZ bozulması olan hasta sayısı n(%)	54 (%65,9)	55 (%67,1)	p=0,320

İlk değerlendirmede MMK seviyesinin 350 mikrometre altında (p=0,029), HbA1c değerinin 8 altında (p=0,038) ve EİDGK'nin logmar ile 0,52 (ondalık sistemle 0,30) üstünde olması (p=0,043), son vizitte değerlendirilen EİDGK'nin daha yüksek seviyede olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

OKT biyobelirteçleri ile son görme arasındaki ilişki regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ise DRIL bulunmaması, ELM-EZ'nin intakt ve HRNS'nin 20'nin altında olması daha iyi son görme keskinliği açısından, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). (Tablo 2).

**Tablo 2.** Biyobelirteçlerin EİDGK üzerine regresyon analizi sonuçları

Parametre	p değeri	Odds ratio	%95 güven aralığı (CI)
DRIL olmaması	<b>0,027</b>	0,122	0,019-1,093
SRS bulunması	0,236	0,177	0,010-3,098
HRNS 20 altında olması	<b>0,018</b>	0,090	0,012-0,661
KMÖ bulunması	0,208	0,193	0,015-2,496
ELM-EZ intakt olması	<b>0,005</b>	0,021	0,001-0,316

\*p değeri 0,05'den küçük olan sonuçlar kalın font ile belirtilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda intravitreal anti-VEBF enjeksiyon olup da COVID-19 pandemisi nedeniyle tedavisi geciken olgularda özellikle de görme keskinliği 0,3'in altında, MMK 350 mikrometre, HbA1c 8'in üzerinde

olanlarda son EİDGK'nin düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca OKT'de DRIL, ELM-EZ bütünlüğü bozulmuş ve HRNS 20'nin üstü olanlarda da son EİDGK düşük olduğu görülmüştür.

Birçok retina hastalığının tedavisinde kullanılan intravitreal anti-VEBF enjeksiyonları birçok vitreus-retina hastalıkları ile ilgilenen klinikte yoğun olarak uygulanmaktadır (Gillies ve ark., 2020). Bu tedavinin aksamı fonksiyonel ve görsel prognozu olumsuz etkilemektedir.

COVID-19 her yaşta insanı etkilemektedir, özellikle ek hastalığı olan ve ileri yaşta kişilerde ciddi semptomlar geliştirme riski yüksektir (Ay ve Gürbüz, 2021; Gold ve ark., 2020). Bu durumun özellikle DM'li hastalarda ciddi oranda korkuya neden olmasından ötürü tedaviye ve randevuya uyumu azaltmaktadır. Bunun sonucu olarak hastalarda ciddi düzeyde görme kaybıyla karşılaşmaktadır.

COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanları ve hastaların bulaş riskini minimize etmek ve tedaviye ihtiyacı olan bireylerin tedaviye ulaşmasını sağlamak en önemli konu olarak görünmektedir (Korobelnik ve Loewenstein, 2021). Göz ile ilgili yapılan bir çalışmada triyajın bu dönemlerde nasıl yapılması konusunda fikir beyan etmişlerdir. Bu çalışmaya göre diğer gözün durumu, görme keskinliği, hastalığın şiddeti gibi kriterlere göre triyaj yapılması önerilmiştir (Huemer ve ark., 2020).

DMÖ'de tedavi yanıtı için prediktör olarak görüntüleme biyobelirteçlerinin rolü tartışmalıdır. Spesifik OKT paternlerinin, çeşitli retina hastalıklarında ve üveite sekonder maküler ödemi olanlarda tedaviyi öngördüğü bilinmektedir. HRN'nun kesin nedeni henüz net olarak bulunmamıştır, bazı çalışmalarda lipoproteinlerin ekstrasvazasyonunda kaynaklandığı öne sürülürken, başka çalışmalarda bunların dejenere fotoreseptörü hatta aktive mikroglyal hücrelerin neden olduğu proinflatuar bir durum olduğu öne sürülmüştür (Vujosevic ve ark., 2013). Bazı çalışmalarda hiperreflektif noktaların anti-VEBF'e yanıtı değerlendirilmiştir (Vujosevic ve ark., 2016). Bu çalışmalardan birinde anti-VEBF sonrası HRN sayısında azalma olduğu bildirilmiştir. Başka bir retrospektif çalışmada ise HRN ile son görme keskinliği ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Kang ve ark., 2016). Yine bazı çalışmalarda yüksek sayıda HRN'si olanların DMÖ nükslerinin sık olduğu bildirilmiştir (Hwang ve ark., 2015; Kim ve ark., 2019). Kang ve ark. yaptığı çalışmada yüksek HRN ile nihai görme keskinliği arasında ilişki bildirilmiştir. Hwang ve ark. ise bevacizumab tedavi sonrası düşük sayıda HRN'li olgularda MMK daha düşük olduğu bildirilmiştir (Hwang ve ark., 2015; Kang ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda ise HRN sayısının az olmasının iyi bir prediktör olduğunu tespit ettik.

EZ klinik olarak fotoreseptör bütünlüğünü tanımlamaktadır. EZ esas olarak mitokondriden oluşur ve fotoreseptörler için yüksek düzeyde enerji tüketimi sağlar. Foveal fotoreseptörlerdeki mitokondri fonksiyon bozukluğu, DMÖ'de azalmış GK ile sonuçlanır. ELM, müller hücreleri ve fotoreseptör hücreleri arasındaki bağlantı kompleksi

olarak tanımlanır. Makromoleküllere karşı bir bariyer görevi görür. ELM'deki bozukluk, sıvı dinamiklerini düzensizleştirebilir ve aynı zamanda intraretinal veya subretinal sıvıların birikmesine neden olabilir (Mori ve ark., 2016). DMÖ'li hastaların EZ bütünlüğünün bozulması ile GK arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (Maheshwary ve ark., 2010). ELM ve EZ'nin bütünlüğü olanlarda görsel sonuçların daha iyi olduğu ve bu bütünlüğün GK üzerine pozitif bir belirleyici olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (Uji ve ark., 2012; Saxena ve ark., 2017). Kang ve ark. yaptığı bir çalışmada son EİDGK üzerine en güçlü prediktörün EZ bütünlüğünün durumu ve ardından ELM durumu olduğunu öne sürmüşlerdi (Kang ve ark., 2013). Farklı bir çalışmada ise DMÖ'li hastalara uygulanan anti-VEBF'lerin ELM-EZ bütünlüğünün restorasyonuna katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (De ve ark., 2021). Bizde çalışmamızda ELM-EZ bütünlüğü sağlanan olgularda nihai GK daha iyi olduğunu gözlemledik. Ancak bu etkisinin ELM-EZ bütünlüğü bozulan olgularda anti-VEBF'in uygulamasının herhangi bir düzenleyici etkisini gözlemlemedik.

DRIL'in GK'ni etkilediği mekanizmalar henüz netleşmemiştir. Ancak retina tabakası sınırlarının segmentlere ayrılmaması, muhtemelen görsel iletim yolundaki anatomik bir kesintiyi oluşturduğu ayrıca bipolar aksonların ödem nedeniyle elastikiyet limitleri aşıldıktan sonra koştığında ortaya çıkan bozulma olduğu varsayılmıştır. Bunun sonucu olarak bipolar, amakrin veya horizontal hücreler dahil olmak üzere iç retina katmanlarındaki hücrelerin düzensizliği veya yıkımı gerçekleşmektedir ve muhtemelen fotoreseptörlerden gangliyon hücrelerine görsel bilgi ileten yollarda bozukluk meydana gelmektedir (Pelosini ve ark., 2011). DRIL, DMÖ'li hastalarda EİDGK'ni tahmin edebilen bir OKT biyobelirteci olduğu öne sürülmüştür (Radwan ve ark., 2015). Radwan ve ark. yaptığı çalışmada DRIL'in uzunluğu ile görsel değişiklikler arasındaki korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada ise erken düzelen DRIL'in iyi GK ile sonuçlanabileceği ve DRIL'in GK tahmini için biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Sun ve ark., 2014). Biz de çalışmamızda DRIL'in benzer bir şekilde GK tahmin etmede biyobelirteç olarak iyi bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz.

Glisemik kontrolün diabetik retinopati progresyonu üzerine Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrollü HbA1c düzeyi iyi olanlarda intravitreal anti-VEBF sonrası MMK'daki azalmanın korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 2011). Başka bir çalışmada ise yüksek HbA1c düzeyi düşük olanlara göre daha yüksek MMK'ya sahip olduğu bildirilmiştir (Sharma ve ark., 2020). Al-Laftah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c düzeyi %7 üzerinde olanlarda görme keskinliğinin daha kötü olduğu bildirilmiştir (Al-Laftah ve ark., 2010). Biz de çalışmamızda benzer bir şekilde özellikle yüksek



HbA1c düzeyine sahip olgularda son görme keskinliğinin daha kötü olduğunu gözlemledik.

MMK ile EİDGK arasında pozitif korelasyon olduğuna dair çok sayıda yayın mevcuttur (Otani ve ark., 1999; Catier ve ark., 2005; Ozdek ve ark., 2005). Alkuraya ve ark. yaptığı çalışmada MMK arttıkça EİDGK'nında azalma eğiliminde olduğunu ve MMK azaldıkça bu durumun tersi bir durum olduğunu bildirmişlerdir (Alkuraya ve ark., 2005). Hussain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama MMK yüksekliğinin görme keskinliği ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Hussain ve ark., 2005). Yalamanchili ve ark. yaptığı çalışmada pandemi sebebiyle enjeksiyonu gecikenlerin %50'sinde MMK'da anlamlı artış olduğunu ve gecikmeyen grubun %24'ünde anlamlı artış olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu durumun görme keskinliği üzerine anlamlı kötüleşme yapmadığını belirtmiştir (Yalamanchili ve ark., 2020). Başka bir çalışmada ise benzer bir durumun görme keskinliği üzerine istatistiksel olarak olumsuz yönde etki ettiği gösterilmiştir (Naravane ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda özellikle MMK'sı yüksek olgularda tedavisiz kaldıkları dönemin sonunda nihai görme keskinliğinin kötü olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlar DMÖ'nin tiplendirilmesinin yapılmaması ve HRN'nin retinal katmanlara göre gruplara ayrılmasının OKT ile değerlendirilmemesidir. Ayrıca sadece kısıtlama dönemi yansıtması nedeniyle kısa dönem verilerin olması, örneklem sayısının az olması nedeniyle genel popülasyonu yansıtmaması da diğer kısıtlılıklardır.

#### Sonuç

Özellikle, retina tabakalarında bozulma gösteren OKT görüntülerine sahip olan hastaların pandemi döneminde bile geri dönüşümsüz görme kaybını engellemek adına tedavi görmesi konusunda hastalar cesaretlendirilmeli ve alınan önlemler konusunda bilgilendirilmelidir. Gelecekte hastaların kendilerine uygulayabileceği görüntüleme sistemleri ve teletıp aracılığıyla bu hastaların erken müdahaleleri yapılabilir. Ayrıca uzun dönem etki eden tedavi yöntemlerinin de bulunması tedavinin gecikmesi konusunda oluşabilecek olumsuzlukları minimize edebilir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Etik Onay

Araştırmaya, yerel üniversite etik kurulundan Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak 2022/06-35 sayısıyla etik kurul onayı alındı.

#### KAYNAKLAR

Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. (2005). The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic

macular edema. *International Ophthalmology*, 26(3), 93-99.

Ay İE, Gürbüz M. (2021). The frequency of ocular surface inflammation findings and relationship with mortality in patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection: A retrospective study. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 2021;30(4):259-65.

Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, et al. (2005). Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 140(2), 200-206.

De S, Saxena S, Kaur A, Mahdi AA, Misra A, Singh M, et al. (2021). Sequential restoration of external limiting membrane and ellipsoid zone after intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema. *Eye (London)*, 35(5), 1490-1495.

Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, et al. (2020). Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*, 127(2), 198-210.

Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. (2020). COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medicine*, 132(8), 749-755.

Helmy YM, Atta Allah HR. (2013). Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema. *Clinical Ophthalmology*, 7, 1731-1737.

Huemer J, Hienert J, Hirn C, Hackl C, Radda SM, Findl O. (2020). Remodelling intravitreal therapy pathways for macular disease during the COVID-19 pandemic and an Austrian national lockdown. *BMJ Open Ophthalmology*, 5(1), e000560.

Hussain A, Hussain N, Nutheti R. (2005). Comparison of mean macular thickness using optical coherence tomography and visual acuity in diabetic retinopathy. *Clinical Experimental Ophthalmology*, 33(3), 240-245.

Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. (2015). Optical coherence tomography angiography features of

- diabetic retinopathy. *Retina*, 35(11), 2371-2376.
- Kang HM, Chung EJ, Kim YM, Koh HJ. (2013). Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Archive Clinical Experimental Ophthalmology*, 251(2), 501-508.
- Kang JW, Chung H, Chan Kim H. (2016). Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema. *Retina*, 36(9), 1630-1639.
- Kim KT, Kim DY, Chae JB. (2019). Association between hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomography and early recurrence of diabetic macular edema after intravitreal dexamethasone implantation. *Journal of Ophthalmology*, 2019, 3459164.
- Korobelnik JF, Loewenstein A. (2021). Communicating with patients requiring anti-VEGF intravitreal injections and their families during the COVID-19 pandemic: an update. *Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology*, 259(3), 795-797.
- Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. (2016). Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care*, 39(9), 1643-1649.
- Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. (2010). The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, 150(1), 63-67.e61.
- Mori Y, Suzuma K, Uji A, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, et al. (2016). Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema. *Scientific Reports*, 6, 39161.
- Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, Snehalatha C, Chan JC, Chia KS, et al. (2016). Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the global epidemic. *Diabetes Care*, 39(3), 472-485.
- Naravane AV, Mundae R, Zhou Y, Santilli C, van Kuijk F, Nazari H, et al. (2021). Short term visual and structural outcomes of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment delay during the first COVID-19 wave: A pilot study. *PLoS ONE*, 16(2), e0247161.
- Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, Uji A, Akagi T, Horii T, et al. (2014). Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina*, 34(4), 732-740.
- Otani T, Kishi S, Maruyama Y. (1999). Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 127(6), 688-693.
- Ozdek SC, Erdinç MA, Gürelik G, Aydın B, Bahçeci U, Hasanreisoglu B. (2005). Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*, 219(2), 86-92.
- Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. (2005). Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 83(1), 63-66.
- Ozturk BT, Kerimoglu H, Adam M, Gunduz K, Okudan S. (2011). Glucose regulation influences treatment outcome in ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Journal of Diabetes Complications*, 25(5), 298-302.
- Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. (2011). Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 52(5), 2741-2748.
- Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kuijk FJ, Koozekanani DD. (2015). Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmology*, 133(7), 820-825.
- Saxena S, Ruia S, Prasad S, Jain A, Mishra N, Natu SM, et al. (2017). Increased serum levels of urea and creatinine are surrogate markers for disruption of retinal photoreceptor external limiting membrane and inner segment ellipsoid

- zone in type 2 diabetes mellitus. *Retina*, 37(2), 344-349.
- Sharma S, Joshi SN, Karki P. (2020). HbA1c as a predictor for response of bevacizumab in diabetic macular oedema. *BMJ Open Ophthalmology*, 5(1), e000449.
- Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. (2014). Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmology*, 132(11), 1309-1316.
- Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, et al. (2012). Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, 153(4), 710-717. e711.
- Vujosevic S, Berton M, Bini S, Casciano M, Cavarzeran F, Midena E. (2016). Hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial growth factor treatment in center-involving diabetic macular edema. *Retina*, 36(7), 1298-1308.
- Vujosevic S, Bini S, Midena G, Berton M, Pilotto E, Midena E. (2013). Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT. *Journal of Diabetes Research*, 2013, 491835.
- Vujosevic S, Toma C, Villani E, Muraca A, Torti E, Florimbi G, et al. (2020). Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids. *Acta Diabetologica*, 57(3), 287-296.
- Warid Al-Laftah FA, Elshafie M, Alhashimi M, Pai A, Farouq M. (2010). Pretreatment clinical variables associated with the response to intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in patients with persistent diabetic macular edema. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 24(4), 133-138.
- Wong TY, Bandello F. (2020). Academic ophthalmology during and after the COVID-19 pandemic. *Ophthalmology*, 127(8), e51-e52.
- Yalamanchili SP, Maatouk CM, Enwere DU, Conti TF, Hom GL, Briskin IN, et al. (2020). The short-term effect of a single lapse in anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema within routine clinical practice. *American Journal of Ophthalmology*, 219, 215-221.

# Rektal Sürüntü Kültürlerinden İzole Edilen Vankomisin Dirençli Enterokok Suşlarının Değerlendirilmesi

## *Evaluation of Vancomycin Resistant Enterococci Strains Isolated from Rectal Swab Cultures*

Nurnehir Baltacı Bozkurt<sup>1</sup>, Ali Öztürk<sup>2</sup>, Tuğba Avan Mutlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji A.D., Afyonkarahisar, Türkiye

<sup>2</sup> Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji A.D., Niğde, Türkiye

<sup>3</sup> Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Kırşehir, Türkiye

**Atf:** Bozkurt Baltacı N, Öztürk A, Mutlu Avan T (2023). Rektal sürüntü kültürlerinden izole edilen vankomisin dirençli enterokok suşlarının değerlendirilmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3),214-219.

### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study was to quantify the frequency of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) strains isolated from retrospective rectal swab cultures and to assess their antibiotic susceptibility profiles.

**Material and Method:** Retrospective analysis of 2543 rectal swab samples collected during a five-year period at Niğde Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital revealed VRE rates. The VITEK 2 compact (BioMérieux, France) device was used to measure the isolated strains and detect antibiotic chemicals.

**Results:** *Enterococcus* spp. was isolated in 38 (1.5%) of the 2543 samples analyzed retrospectively. VRE rate was 0.9% (n:22) in all samples analyzed. VRE was mostly detected in *Enterococcus faecium* species (95%, n:21). All VRE positive strains were isolated from pediatric age group and inpatients. According to antibiotic susceptibility tests, all isolated enterococci strains were mostly resistant to teicoplanin (n:33, 19%) and ampicillin (n:32, 18%).

**Conclusion:** The VRE rates attained in the study were discovered to be lower than those attained in comparable studies carried out in our nation. It was thought that taking the relevant precautions for VRE infections in hospitals, maintaining regular surveillance cultures in the relevant centers, implementing limited antibiotic use policies, and ensuring continuity were of great importance.

**Keywords:** *Vancomycin-Resistant Enterococcus, Multidrug Resistance, Enterococcus faecium, Hospital Infection*

### ÖZET

**Giriş:** Bu çalışmada retrospektif olarak rektal sürüntü kültürlerinden izole edilen Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) suşlarının prevalansının belirlenmesi ve diğer antibiyotik ajanlara duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde beş yıllık zaman dilimi içinde 2543 rektal sürüntü örneğinde VRE oranları retrospektif olarak araştırılmıştır. İzole edilen suşların türlerinin belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanması amacıyla VITEK 2 compact (BioMérieux, Fransa) cihazından yararlanılmıştır.

**Bulgular:** Retrospektif olarak incelenen 2543 örnekte, 38 (%1,5) örnekte *Enterococcus* spp. izole edilmiştir. İncelemeye alınan tüm örneklerde VRE oranı %0.9 (n:22) olarak belirlenmiştir. VRE en çok *Enterococcus faecium* türünde (%95, n:21) saptanmıştır. VRE pozitif suşların hepsi pediatri yaş grubunda ve yatarak tedavi gören hastalardan izole edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testlerine göre, tüm izole edilen enterokok suşlarının en çok teikoplanine (n:33, %19) ve ampisiline (n:32, %18) dirençli olduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmada elde edilen VRE oranları ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre daha düşük oranda olduğu tespit edilmiştir. Hastanelerde VRE enfeksiyonlarına yönelik ilgili önlemlerin alınması, ilgili merkezlerde sürveyans kültürlerinin düzenli yapılması, kısıtlı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması ve sürekliliğin sağlanmasının büyük önem taşıdığı düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** *Vankomisine Dirençli Enterokok, Çoklu İlaç Direnci, Enterococcus faecium, Hastane Enfeksiyonu*

\* Sorumlu yazar: Nurnehir Baltacı Bozkurt. E-mail: [nurnehir.baltaci@afsu.edu.tr](mailto:nurnehir.baltaci@afsu.edu.tr).

ORCID: Nurnehir Baltacı Bozkurt: 0000-0001-7054-8889, Ali Öztürk: 0000-0003-2428-1831, Tuğba Avan Mutlu: 0000-0001-7242-9971

Geliş: 02.02.2023, Kabul: 01.09.2023 ve Basım: 30.12.2023



## GİRİŞ

Enterokoklar, hayvanların ve insanların gastrointestinal sisteminde (GİS) yaygın olarak bulunan Gram-pozitif diplokoklardır. Enterokok türleri en sık üriner sistem, intraabdominal veya pelvik enfeksiyonlar, bakteriyemi, cilt ve doku enfeksiyonları, neonatal sepsis gibi enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Yiş ve ark., 2011; Hasanpour ve ark., 2021). Enterokok türlerinin insanlarda neden olduğu enfeksiyonların %80-90'ından *Enterococcus faecalis* ve %5-10'undan ise *E. faecium* türlerinin sorumlu olduğu bilinmektedir (Gümüş ve ark., 2011). Enterokoklar, çeşitli antimikrobiallere (örn; penisilin, ampisilin ve çoğu sefalosporinler) karşı intrinsek olarak dirençli olarak bilinmektedir. Hızla gelişen çoklu ilaç direnci kazanma kapasiteleri nedeniyle günümüzde önemli nozokomiyal patojenler arasında ön sıralarda yer almaktadır (Ahmed Baptiste, 2018). Enterokokların kazandıkları dirençler arasında en önemlisi vankomisin direncidir. Vankomisine dirençli enterokokların (VRE) direnç genlerini, bazı Gram pozitif bakterilere aktarabilme yeteneği çok büyük bir risk oluşturmaktadır. Avrupa'da ilk VRE vakası 1986 yılında bildirilmiş ve ardından VRE bütün dünyada izole edilmeye başlanmıştır (Avcioğlu ve ark., 2016). Ülkemizde ise ilk 1998'de VRE Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden bildirilmiş ve ardından ülkemizde çeşitli merkezlerde izolasyonu gerçekleştirilmiştir (Yişve ark., 2011; Kilbaş ve ark., 2022).

Günümüzde VRE epidemiyolojisi tam olarak açığa kavuşturulamamış olmasına rağmen, hastanede yatan hastaların GİS kolonizasyonu en önemli VRE kaynağı olduğu bilinmektedir. Özellikle dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlar hastane içinde kolaylıkla yayılım göstermektedir. Kolonize/enfekte hastaların başka hastalarla teması, hastaların kontamine ettiği alet ve eşyalara temas, sağlık personelinin kontamine ellerinin yeterli dezenfekte edilmemesi vb. durumlarıyla direkt yolla veya çeşitli indirekt yolla da bulaş gerçekleşmektedir (Taşbakan, 2010). Bu nedenle VRE taşıyıcılarının tespit edilmesi, enfeksiyon etkeninin yayılımını engellemek için önem arz etmektedir. Rektal sürüntü kültürü VRE kolonizasyonunun tespitinde altın standart olarak kullanılmaktadır (Hendrix ve ark., 2001). Ülkemiz için VRE rektal kolonizasyonu % 4-11,6 olarak bildirilmektedir (Gamze ve ark., 2021).

Çalışmamızda Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde beş yıllık zaman diliminde tedavi gören hastalardan alınan rektal sürüntü örneklerindeki VRE oranlarının belirlenmesi

ve diğer antibiyotik ajanlara duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

Çalışmada, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2016- 1 Eylül 2021 yılları arasında tedavi gören hastalardan alınan 2543 rektal sürüntü örneği vankomisin direnci yönünden retrospektif olarak taranmıştır.

Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na transport besiyerinde (BTR, Türkiye) gönderilen rektal sürüntü örneklerinin kromojenik VRE agar (AEM medikal, Türkiye) besiyerine ekimi yapılarak, örnekler 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında üretici firma talimatları doğrultusunda VRE agarda menekşe rengi kolonilere vankomisin dirençli *E. faecium*, yeşil renkte olan koloniler ise vankomisin dirençli *E. faecalis* olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan izolatların doğrulanması vankomisin ve antimikrobiyal duyarlılık profillerinin belirlenmesinde VITEK 2 compact cihazı (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin değerlendirmesi EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kılavuzuna göre yapılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., USA) programı kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırma için ki-kare testi yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişken olmadığı için, tanımlayıcı istatistikler kategorik veriler için yüzde dağılım olarak ifade edilmiştir.

## BULGULAR

Retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmada Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 2543 rektal sürüntü tarama örneği incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %46 (n:1174)'sı kadın, %54 (n:1369)'ü erkektir. Erkek hastalardan alınan örnek sayısı daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel açıdan cinsiyet ve VRE arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Belirlenen süre zarfında incelenen 2543 rektal sürüntü örnekten, 38 (%1,5) örnekte *Enterococcus* spp. ürediği tespit edilmiştir. İzole edilen enterokok suşlarının %84 (n:32)'i *E. faecium* olarak tespit edilmiştir. İncelemeye alınan tüm örneklerde VRE oranı %0.9 (n:22) olarak belirlenmiştir. VRE olarak tespit edilen suşların hepsi pediatri grubu ve yatarak tedavi gören hastalardan izole edilmiştir (Tablo 1). İzole edilen VRE pozitif suşların içindeki *E. faecium* oranı %95 (n:21)'i olarak tespit edilmiştir. *E. faecalis* ve *E. gallinarum* türünde ise vankomisin direncine rastlanılmamıştır.

**Tablo 1.** Erişkin ve çocuk hastalarda Enterokok suşlarının tür dağılımı

Bakteri Adı	Çocuk n (%)	Erişkin n(%)	Toplam
<i>Enterococcus faecium</i>	28 (%87,5)	4 (% 66,6)	32 (%84,4)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (%3,1)	1 (% 16,7)	2 (%5,2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (%6,3)	-	2 (%5,2)
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (%3,1)	1 (%16,7)	2 (%5,2)
<b>Toplam</b>	<b>32 (%100)</b>	<b>6 (%100)</b>	<b>38 (%100)</b>

**Tablo 2.** Enterokok türlerinin yıllara göre dağılımı ve yıllara göre incelenen örnek sayısı

Yıl	<i>Enterococcus faecium</i>		<i>Enterococcus gallinarum</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Enterococcus spp.</i>		Yıl Toplam Örnek Sayısı (%)	Bazında İncelenen (%)
	VRE	VSE	VRE	VSE	VRE	VSE	VRE	VSE		
2016	-	-	-	-	-	-	-	-	294 (%11,6)	
2017	-	-	-	-	-	-	-	1	326 (%12,8)	
2018	-	-	-	-	-	-	-	-	339 (%13,3)	
2019	11	5	-	1	-	-	1	-	665 (%26,2)	
2020	10	-	-	1	-	2	-	-	543 (%21,4)	
2021	-	6	-	-	-	-	-	-	376 (%14,7)	
<b>Toplam</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>-</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2543</b>	

**Tablo 3.** Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının türlere göre dağılımları

	Antibiyotikler										Toplam	
	Vankomisin	Trimetoprim-sülfametoksazol	Siprofloksasin	Levofloksasin	Linezolid	Ampisilin	Yüksek Düzey Gentamisin	Teikoplanin	Tigesiklin	Diğer*		
Dirençli	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	4
	<i>Enterococcus faecium</i>	21	8	27	18	1	32	23	31	1	0	162
	<i>Enterococcus spp.</i>	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	6
	<b>Toplam</b>	<b>22(%13)</b>	<b>9(%5)</b>	<b>29(%17)</b>	<b>19(%11)</b>	<b>2(%1)</b>	<b>32(%18)</b>	<b>24(%14)</b>	<b>33(%19)</b>	<b>1(%1)</b>	<b>1(%1)</b>	<b>172(%100)</b>
Duyarlı	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	1	0	2	2	1	1	2	0	12
	<i>Enterococcus faecium</i>	11	37	18	2	44	0	2	12	44	0	170
	<i>Enterococcus spp.</i>	1	1	0	1	1	1	0	1	1	3	10
	<i>Enterococcus gallinarum</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	<b>Toplam</b>	<b>16(%8)</b>	<b>39(%20)</b>	<b>19(%9)</b>	<b>3(%2)</b>	<b>47(%24)</b>	<b>3(%2)</b>	<b>3(%2)</b>	<b>14(%7)</b>	<b>47(%24)</b>	<b>3(%2)</b>	<b>194(%100)</b>
Toplam	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2	2	0	2	2	2	2	2	0	16
	<i>Enterococcus faecium</i>	32	45	45	20	45	32	25	43	45	0	332
	<i>Enterococcus spp.</i>	2	1	1	2	2	1	0	2	1	4	16
	<i>Enterococcus gallinarum</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<b>Toplam</b>	<b>38(%10)</b>	<b>48(%13)</b>	<b>48(%13)</b>	<b>22(%6)</b>	<b>49(%14)</b>	<b>35(%10)</b>	<b>27(%7)</b>	<b>47(%13)</b>	<b>48(%13)</b>	<b>4(%1)</b>	<b>366(%100)</b>	

\* Diğer: Kloramfenikol, Eritromisin, Meropenem, Sefoksitin

Yıllara göre alınan rektal sürüntü örneği dağılımında, en fazla örnek 2019 yılında (n:665, %26,2), en az örnek ise 2016 yılında (n:294, %11,6) olduğu gözlenmiştir (Tablo 2). Enterokok türleri en çok 2019 yılında (n:18, %26,2) izole edilirken, 2016 ve 2018 yıllarında herhangi bir Enterokok türüne ait örnek izole edilmemiştir. VRE izolatlarının 2019 yılında en yüksek sayıya ulaştığı görülmüştür.

Rektal sürüntü örneklerinden izole edilen Enterokok izolatlarında yapılan antibiyotik duyarlılık test sonuçları incelenmiştir. İzole edilen enterokok türlerinde vankomisininden bağımsız olarak teikoplanin direnci yüksek (n:33, %19) bulunmuştur. Bunu ampisilin direnci (n:32, %18) ve siprofloksasin direnci (n:29, %17) takip etmiştir (Tablo 3). İzolatlarda en düşük direnç ise tigesiklin (n:1, %1) ve linezolid'e (n:2, %1) karşı geliştiği gözlenmiştir. *E. gallinarum* türüne ait izolatlarda herhangi bir direnç tespit edilmemiştir.

#### TARTIŞMA

Uzun süre aktivitesini koruyabilen bir bakteri olmalarından dolayı, VRE'ler tespit edilmeleri halinde, Hastane Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları Danışma Kurulu'nun direktifleri yönünde hasta izolasyonu uygulaması, yüzey dezenfektanları kullanılarak ortamın dezenfekte edilmesi, rektal sürüntü örneklerinin alınarak ilgili takip ve kontrollerin yapılması gerekmektedir (Binici ve ark., 2022).

Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi'ne (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net)) göre Avrupa Birliği'ndeki birçok ülkede VRE oranlarında endişe verici bir artış olduğu bildirmiştir. Bu verilere göre 2015'te VRE yüzdesi %10,5'ten 2019'da %18,3'e yükselmiştir (Hertz ve ark., 2022). Türkiye'de ise 2000-2015 yıllarında VRE oranının %1 olduğu bildirilmiştir (Kilbas ve Ciftci, 2018). Ülkemizde 2018'de yapılan bir çalışmada 713 perirektal sürüntü örneğinde %4,3 VRE bildirilirken, kesitsel başka bir çalışmada 2013-2019 yılları arasında VRE ortalama %6 bulunmuştur (Bulut ve ark., 2018; Çalışkan Kirişçi, 2020). Çalışmamıza retrospektif olarak taradığımız tüm rektal sürüntü örneklerinin %1'i VRE olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen VRE oranlarının, Türkiye verilerinden daha düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuç, hastanemizde VRE ile ilgili önlem kurallarına

uygun davranıldığına göstergesi olarak düşünülmüştür.

Enterokoklar insanlarda mikrobiyota elemanı olmasına rağmen, sıklıkla nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmaktadır. Enterokok enfeksiyonlarında *E. faecalis* (%80) en sık izole edilen tür olmasına rağmen, nozokomiyal enfeksiyonlarda durum *E. faecium* lehine değişmektedir (Van Tyne Gilmore, 2014). Ülkemizdeki vankomisine dirençli *E. faecalis* oranı %1,5'dan düşük olarak EARS-net tarafından raporlanmıştır (Çomoğlu ve ark., 2019). Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) verileri 2011 ile 2016 yılları arasında VRE pozitif *E. faecalis* oranının, %0,6 ile %3 arasında değiştiğini göstermiştir. Vankomisin dirençli *E. faecalis* oranları Avrupa'da %1, Latin Amerika'da %3,1 ve Kanada'da %0,1'den daha düşük olduğu bildirilmiştir (R. Cetinkaya ve ark., 2020). Çalışmamızda ise vankomisin direncine sahip *E. faecalis* suşu tespit edilmemiştir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda, yatarak tedavi gören hastalardan izole edilen VRE suşlarının %95 (n:21)'i *E. faecium* olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamıza paralel olarak Avcioğlu ve ark., (2016) yaptıkları çalışmada 464 rektal sürüntü örneğinin %6 (n:27)'si VRE belirlenmiştir. Bu izolatların %93 (n:25)'ü *E. faecium* ve %7(2)'si *E. faecalis* olarak tiplendirilmiştir (Avcioğlu ve ark., 2016). Bilgin ve ark. (2021) çalışmalarında yatarak tedavi gören hastalardan *E. faecium* suşu %97,5 oranında izole ettiklerini bildirmişlerdir (Bilgin ve ark., 2021). Kaçar ve ark., (2022) VRE oranını %0,24 bildirirken, tüm VRE izolatlarının *E. faecium* olduğunu tespit etmişlerdir (Kaçar ve ark., 2022). Vankomisine dirençli *E. faecium* suşlarının UAMDSS verilerinde, 2012-2013 yılları arasında %22'lere kadar ulaştığını göstermiştir. Ancak Doğu Avrupa ülkeleri ve Balkan ülkelerinde ise 2016 yılında bu oranların %25-%50'ye yükseldiği bildirilmiştir (O'Driscoll Crank, 2015). Çalışmamızda *E. faecium* izolatlarındaki vankomisin direncinin daha yüksek olması eğilimi, yatan hastalardan alınan örnek sayısının daha çok olmasına ve yatan hastalarda daha uzun süreli antibiyotik kullanılmasının sonucu olduğu düşünülmüştür.

Enterokok tedavilerinde direnç profilleri bakılarak bir glikopeptit veya beta-laktam grubu antibiyotik ve aminoglikozit kombinasyonu bakterisidal etki için kullanılabilir (Binici

ve ark., 2022). Türkiye’de yapılan bazı çalışmalarda üçüncü kuşak sefalosporin ve metronidazol kullanımı VRE riski açısından anlamlı bulunmuştur (Çetinkaya ve ark., 2002). Brezilya’da yapılan bir çalışmada karbapenem kullanımı riskli bulunurken, Hong Kong’da yapılan başka bir araştırma a beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör grubu antibiyotikler ile karbapenem ve florokinolon gruplarında gelişen direncin vankomisin riskini arttırdığını gösterilmiştir (Batistão ve ark., 2012). Çalışmamızda ise Enterokok türlerinin diğer bir glikopeptit grubu olan teikoplanin (%19) ve beta-laktam grubu olan ampisiline (%18) karşı daha yüksek direnç geliştirdiği gözlemlenmiştir. Bu durumun farklı hastanelerde uygulanan antibiyotik kullanım politikasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Günümüzde *E. faecium*’a karşı hızla ve birden fazla antibiyotik sınıfında direnç gelişimi başlamıştır (Şanlı ve ark., 2022). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak, Asgin ve Otlu (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada izole edilen 47 *E. faecium* suşlarının tümünün vankomisine, ampisiline, teikoplanine ve yüksek düzey gentamisine dirençli olduğu gösterilmiştir (Asgin ve Otlu, 2020). Türkiye’nin çeşitli bölgelerinden izole edilen vankomisin dirençli *E. faecium* suşlarında antibiyotik direnç profilini gösteren sistematik bir derlemede, Ege ve Akdeniz bölgeleri hariç diğer bölgelerin hepsinde vankomisin, ampisilin, teikoplanin ve penisilin için %90’ın üzerinde direnç bildirilmiştir (Kilbaş ve ark., 2022). Bu durum diğer antibiyotiklerin uygun olmayan kullanılmaları nedeniyle antibiyotik direnci geliştiği ve vankomisin direncinden bağımsız olarak başlı başına bir risk faktörü oluşturduklarını göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda hastanemizde 2016-2021 yılları arasında tedavi gören hastaların VRE oranlarının, ülkemiz verilerine göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni hastanemiz enfeksiyon kontrol komitesinin almış olduğu tedbirlerin uygulanması ve sağlık personelimizin el yıkama ve temas kurallarına mümkün olduğunca uyması ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda VRE olarak belirlenen suşların %95’i *E. faecium* olarak tespit edilmiştir. Vankomisin dirençli *E. faecium*’un yatan hastalarda görülme sıklığının artması ve beraberinde getirdiği çoklu ilaç direnci, tedavide

kullanılabilecek antibiyotikleri önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Bu nedenle antibiyotik direnç profillerinin takip altında tutulması, kılavuzlar hazırlanarak ilgili servisler ile paylaşılması ve sürveyans takiplerinin yapılması, önümüzdeki yıllarda enterokok tedavilerinin daha zor hale gelmesinin engellenmesinde faydalı olacaktır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Etik Onay

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul’undan ilgili izin ve etik onay (Tarih:06.12.2021 Karar Numarası: 2021/97) alınmıştır.

#### KAYNAKLAR

- Ahmed MO, Baptiste KE. (2018). Vancomycin-resistant enterococci: a review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health. *Microbial Drug Resistance*, 24(5), 590-606.
- Asgin N, Otlu B. (2020). Antibiotic resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in a Tertiary Care Hospital in Turkey. *Infection and Drug Resistance*, 13, 191.
- Avcioğlu F, Altınöz Aytar A, Öztürk E, Şahin İ, Çalışkan E. (2016). Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun değerlendirilmesi. *Duzce Medical Journal*, 18(1), 8-11.
- Batistão DWDF, Gontijo-Filho PP, Conceição N, Oliveira AGD, Ribas RM. (2012). Risk factors for vancomycin-resistant enterococci colonisation in critically ill patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 107, 57-63.
- Bilgin M, Görgün S, İşler H, Başbulut E. (2021). Evaluation of the distribution and antibiotic resistance profiles of enterococcus species isolated from urine cultures. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 78(3), 265-272.
- Binici İ, Karahocagil MK, Sünnetçioğlu M, Parlak M. (2022). Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu sürveyansı, diğer antimikrobiallere duyarlılıkları ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 29(2), 177-183.



- Bulut A, Şengül H, Kaşıkçı ÖH. (2018). Vankomisine dirençli enterokok sürveyans çalışması: bir devlet hastanesi örneği. *Journal of Academic Research in Nursing*, 2018; 4(1), 21-27.
- Cetinkaya R, Yenilmez E, Mulazimoglu L. (2020). Antibiotic resistance rates in *Enterococcus* spp. in Turkey; a meta-analysis research. *Annals of Clinical And Analytical Medicine*, 1, 7-14.
- Cetinkaya Y, Falk PS, Mayhall CG. (2002). Effect of gastrointestinal bleeding and oral medications on acquisition of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*, 35(8), 935-942.
- Çalışkan A, Kirişçi Ö. (2020). Rektal tarama örnekleri ile klinik örneklerde üreyen vankomisine dirençli enterokokların irdelenmesi: Yedi yıllık sürveyans, retrospektif kesitsel bir çalışma. *ANKEM Dergisi*, 34(3), 105-111.
- Çomoğlu Ş, Kaya Ş, Ceran N, Aksöz S, Öztürk S, Karagöz G. (2019). Determination of in vitro activity of linezolid in resistance gram-positive bacteria by e-test method. *The Medical Journal of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital*, 59(1), 25-30.
- Gamze A, Güneşer D, Güner A, Karahasan A. (2021). Hastanede yatan hastalardan alınan rektal sürüntü örneklerinde vankomisine dirençli enterokok taranması: stratejik değerlendirme. *Ankem Dergisi*, 35(3), 70-76.
- Gümüş D, Şelale DS, Nakipoğlu Y, Küçüker M. (2011). Vankomisine dirençli enterokokların izolasyonunda değişik besiyerlerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 41(4), 162-167.
- Hasanpour F, Neyestani Z, Arzanlou M, Moradi-Asl E, Sahebkar A, Khademi F. (2021). Vancomycin-resistant enterococci in Iran: A systematic review and meta-analysis of non-clinical studies. *Gene Reports*, 24, 101265.
- Hendrix CW, Hammond JM, Swoboda SM, Merz WG, Harrington SM, Perl TM et al. Lipsett PA. (2001). Surveillance strategies and impact of vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in critically ill patients. *Annals of Surgery*, 233(2), 259-265.
- Hertz FB, Nielsen KL, Olsen MH, Ebdrup SR, Nielsen C, Kirkby NS e al. (2022). Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: should we screen on admission? *APMIS*, 130(11), 657-660.
- Kacar F, Eroğlu E, Tarakçı A, Çölkesen FD, Armağan ŞÖ, Can S. (2022). Evaluation of Vancomycin Resistant Enterococcal Infections. *Türk Yoğun Bakım Dergisi*, 20(1), 44-50.
- Kılbaş KEP, Kılbaş İ, Çiftçi İH. (2022). 2000-2021 yılları arasında izole edilen *enterococcus faecium* suşlarında direnç ve virülans genlerinin moleküler karakterizasyonu; sistematik derleme. *Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology*, 27(4), 637-647.
- Kılbaş I, Çiftçi İH. (2018). Antimicrobial resistance of *Enterococcus* isolates in Turkey: A meta-analysis of current studies. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 12, 26-30.
- O'Driscoll T, Crank CW. (2015). Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infection and Drug Resistance*, 8, 217.
- Şanlı K, Kömürcü SZM, Şahin AS. (2022). Yoğun bakım ünitesindeki erişkin hastaların kan kültüründe üretilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un prevalansı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Medical Journal of Istanbul Kanuni Sultan Suleyman* 14(3), 268-273.
- Taşbakan MI. (2010). Vankomisine dirençli enterokok olguları. *ANKEM Dergisi*, 24, 82-84.
- Van Tyne D, Gilmore MS. (2014). Friend turned foe: evolution of enterococcal virulence and antibiotic resistance. *Annual Review of Microbiology*, 68, 337.
- Yiş R, Aslan S, Çıtak Ç, Değirmenci S. (2011). Gaziantep çocuk hastanesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 45(4), 646-654.

## Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında COVID-19'un Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Hastalık Semptomları Üzerine Etkisi

*Effect of COVID-19 on Activities of Daily Living and Disease Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Patients*

Neşe Özdemir\*<sup>1</sup>, Halil Alkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Muş Alparslan Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Fakültesi/ İş Sağlığı ve Güvenliği A.D., Muş, Türkiye

<sup>2</sup> Muş Alparslan Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Fakültesi/ Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Muş, Türkiye

**Atf:** Özdemir N, Alkan H. (2023). Kronik obstrüktif akciğer hastalarında COVID-19'un günlük yaşam aktiviteleri ve hastalık semptomları üzerine etkisi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3),220-227.

### ABSTRACT

**Objective:** There are a limited number of studies evaluating the effects of COVID-19 on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Therefore, this study was conducted to investigate the impact of COVID-19 on the activities of daily living and disease symptoms in chronic obstructive pulmonary patient (COPD).

**Material and Method:** The descriptive, cross-sectional type research was conducted between June 2022 and September 2022. The data of the study were collected with the answers to the survey questions of 199 COPD patients who applied to the Chest Diseases Service of Muş State Hospital. In evaluating the data; t-test in independent groups and Pearson chi-square test was applied. Data of the research; The Patient Diagnostic Form was collected using the KATZ Activities of Daily Living Scale (ADL), COPD Assessment Test (CAT), and the Modified Medical Research Council (MMRC) scale.

**Results:** The ADL average of COPD patients who had COVID-19 was 3.6±1.6, the CAT scale average was 28.3±3.9, and the MMRC scale average was 4.2±0.7, while the ADL average of COPD patients who did not have COVID-19 was 4.2±0.7 and the CAT scale average was 26.9±4.3. and the mean of the MMRC scale was found to be 4.2±0.7. Statistical differences were found in the daily living activities (DLAS) and disease symptom (CAT) total scores of patients with COPD who had COVID-19 compared to those COPD who did not have COVID-19 (p<0.05). There was no significant difference between the groups in terms of MMRC scale mean scores (p>0.05).

**Conclusion:** It was determined that COPD patients who had COVID-19 had lower ADL and more severe disease symptom levels (such as shortness of breath, cough, sputum, sleepiness, fatigue) were than COPD patients who did not have COVID-19. Patients with COPD who have had COVID-19 followed for a longer period of time and should be further supported in terms of reducing disease symptoms and improving ADL.

**Keywords:** COPD, COVID-19, Activities of Daily Living, Symptoms Assesment

### ÖZET

**Giriş:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda COVID-19'un etkilerinin değerlendirilmesi oldukça önemli bir konudur. Bu nedenle bu araştırma, kronik obstrüktif akciğer hastalarında COVID-19'un günlük yaşam aktiviteleri ve hastalık semptomları üzerine etkisini incelemek amacıyla yapıldı.

**Materyal ve Metot:** Tanımlayıcı, kesitsel türde olan araştırma Haziran 2022- Eylül 2022 tarihleri arasında yapıldı. Araştırmanın verileri, Muş Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları servisinde yatan 199 KOAH hastasının anket sorularına verdikleri yanıtlarla toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde; bağımsız gruplarda t-testi ve Pearson ki-kare testi uygulandı. Araştırmanın verileri; Hasta Tanılama Formu, KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYAÖ), KOAH Değerlendirme Testi (CAT), Değiştirilmiş Tıbbi Araştırma Konseyi (MMRC) ölçeği ile toplandı.

**Bulgular:** COVID-19 geçiren KOAH'lı hastalarının GYAÖ ortalamasının 3.6±1.6, CAT ölçeği ortalamasının 28.3±3.9 ve MMRC ölçeği ortalamasının 4.2±0.7 olduğu, COVID-19 geçirmeyen KOAH'lı hastaların ise GYAÖ ortalamasının 4.2±0.7, CAT ölçeği ortalamasının 26.9±4.3 ve MMRC ölçeği ortalamasının 4.2±0.7 olduğu bulundu. COVID-19 geçirme durumuna göre KOAH hastalarının günlük yaşam aktiviteleri ve hastalık semptom düzeyleri karşılaştırıldığında, COVID-19 geçiren KOAH hastalarında GYA ve CAT toplam puan ortalamasında istatistiksel olarak fark bulundu (p<0,05). Grupların MMRC ölçeği puan ortalaması açısından aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Sonuç:** COVID-19 geçiren KOAH'lı hastaların COVID-19 geçirmeyen KOAH hastalarına göre daha düşük GYA'ya sahip olduğu ve hastalık semptom (nefes darlığı, öksürük, balgam, uyuma, yorgunluk gibi) düzeylerinin daha şiddetli olduğu belirlendi. COVID-19 geçiren KOAH'lı hastalar daha uzun süreli takip edilmeli, hastalık semptomlarını azaltma ve GYA geliştirme açısından daha fazla desteklenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** KOAH, COVID-19, Günlük Yaşam Aktiviteleri, Semptom Değerlendirmesi

\* Sorumlu yazar: Neşe Özdemir. E-mail: [nese\\_ozdemir23@hotmail.com](mailto:nese_ozdemir23@hotmail.com).

ORCID: Neşe Özdemir: 0000-0001-9161-3168, Halil Alkan: 0000-0001-6895-2495,

Geliş: 05.04.2023, Kabul: 06.12.2023 ve Basım: 30.12.2023



## GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalıcı hava yolu iltihabı ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. KOAH, dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedeni olup ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır (Singh, 2019). KOAH olan bireylerde COVID-19 tablosuna bakıldığında bu hastalarda COVID-19 prevalansı düşük oranda görülmesine rağmen hastalığın daha ağır seyrettiği ve ciddi ölüm oranlarının olduğu belirtilmektedir (Balkissoon, 2020; Hu ve ark., 2020). Dünya genelinde KOAH hastalarının da dahil edildiği her 5 kişiden birinin ciddi COVID-19 enfeksiyonu riski taşıdığı ve bu kişilerin savunmasız olarak sınıflandırılarak fiziksel ve sosyal izolasyon kurallarına uymaları tavsiye edilmektedir (Fettes, 2021).

KOAH hastalığının patofizyolojik süreci ile ilgili olarak hastalık ilerledikçe hastaların akciğer kapasitesinde bozulma sonucu nefes darlığı, yorgunluk ve diğer semptomlar yaygın olarak görülmektedir. Hastalar bu semptomlar nedeniyle banyo yapma, merdiven çıkıp-inme, yemek yapma ya da yeme, boşaltım ihtiyacı gibi günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede ciddi kısıtlılıklar yaşayarak bağımlı hale gelmektedir (Kaya, 2010; Bakan, 2021; Fettes, 2021). COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için dünya genelinde uygulanan sosyal ve fiziksel izolasyon tedbirleri ile birlikte KOAH hastalarının günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık düzeylerinin daha da arttığı bildirilmektedir (Fettes, 2021; Scarlata, 2021). Ayrıca bu dönemde COVID-19'a yakalanmayan KOAH hastalarının COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma korkusunun diğer hastalardan daha fazla olması nedeniyle de yaşanan korku ile ilişkili olarak da günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık yaşadıkları belirtilmektedir (Agrawal ve ark., 2021). COVID-19 geçiren KOAH hastalarının günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda ise hastalığın seyri boyunca KOAH hastalarının ciddi oranda olumsuz etkilenerek özellikle hastalığın akut döneminde hastaların fonksiyonel bağımlılık düzeylerinin artmasıyla ilişkili olarak mortalite oranının artması gibi daha ağır tabloların görüldüğü bildirilmektedir (Antúnez, 2020; Castilla ve ark., 2021).

Viral solunum yolu enfeksiyonları KOAH alevlendirmelerinde tetikleyici ajan olarak bilinmektedir. COVID-19 virüsünün akciğerlerde inflamasyona neden olan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını kolaylaştırması KOAH semptomlarının artmasına (alevlenmelere) neden olmaktadır (Hasan ve ark., 2020). Yapılan çalışma sonuçlarına göre COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmayan KOAH hastalarının sosyal izolasyon önlemleri nedeniyle daha az alevlenme yaşadıkları ve daha az hastaneye başvurduğu bildirilmektedir (Davies ve ark., 2021; Cookson ve ark., 2022). COVID-19 olan KOAH hastalarında ise hastalık sürecinde nefes darlığı, dakikadaki solunum sayısı, balgam, öksürük gibi semptomların diğer hastalarına göre daha fazla

olduğu bildirilmektedir (Antúnez, 2020; Kant ve ark., 2020). Fakat literatürde COVID-19'un uzun dönem etkileri ile ilgili veriler eksik ve tam olarak anlaşılammıştır (Hanlon ve ark., 2020; Lenz ve ark., 2023). Bu çalışmada bir yıldan uzun süre önce COVID-19 geçirmiş hastaların alınması KOAH hastalarında COVID-19'un uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesinde literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca KOAH hastalarında COVID-19 geçirme durumunun günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık durumunu ve hastalık semptomlarını nasıl etkilediği ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmanın olmadığı da görülmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda oluşturulan araştırma soruları şu şekildedir;

- COVID-19 geçiren KOAH hastalarının günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık düzeyi COVID-19 geçirmeyen KOAH hastalarından daha yüksektir.
- COVID-19 geçiren KOAH hastalarının hastalık semptomları COVID-19 geçirmeyen KOAH hastalarından daha ağırdır).

## MATERYAL ve METOT

### Araştırmanın türü

Bu araştırma tanımlayıcı, kesitsel türde bir çalışmadır.

### Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma; Muş Devlet Hastanesi göğüs hastalıkları polikliniğe başvurup yatışı yapılan hastalarla göğüs hastalıkları servisinde Haziran-Eylül 2022 tarihleri arasında yürütüldü.

### Araştırmanın evren ve örnekleme

Araştırmanın evreni, Haziran-Eylül 2022'de Muş Devlet Hastanesi göğüs hastalıkları servisinde yatan 520 hastadan oluşmaktadır. Bu tarihler arasında 100 KOAH hastası dahil edilme kriterlerini taşımadığından araştırmaya dahil edilmedi. Evreni bilinen örneklem hesabına göre (Naing ve ark., 2006) 169 KOAH hastası alınması hesaplandı. Fakat olası kayıplar olabileceği düşüncesiyle araştırma 199 kişi ile tamamlandı.

### Araştırmaya dahil etme kriterleri

COVID-19 geçiren KOAH hastaları için; 18 yaş üzerinde olma, en az 6 ay önce KOAH tanısı olma, en az 1 yıl önce COVID-19 geçirmiş olma, herhangi bir iletişim problemi olmama, evre 2 veya evre 3'te olma ve araştırmaya katılmaya gönüllü olma.

COVID-19 geçirmeyen KOAH hastaları için; 18 yaş üzerinde olma, en az 6 ay önce KOAH tanısı olma, herhangi bir iletişim problemi olmama, evre 2 veya evre 3'te olma ve araştırmaya katılmaya gönüllü olma.

### Dışlanma kriterleri

Ağır alevlenme döneminde olan hastaların iletişime kapalı olması, evre 1'deki hastalarda az semptom ya da hiç semptom olmaması, evre 4'deki hastaların iletişime kapalı olması ya da günlük yaşam

aktivitelerinde aşırı bağımlı olma durumları nedeniyle bu özellikteki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **Araştırmanın etik yönü**

Araştırmanın uygulanması için Muş Alparslan Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan izin (14.06.2022 tarih ve sayılı 52589) alındıktan sonra Sağlık İl Müdürlüğü'nden kurum izni alınarak veriler toplanmıştır. Hastalara Helsinki Deklarasyonu Prensipleri doğrultusunda araştırma ile ilgili kapsamlı bilgiler verildikten sonra yazılı ve sözlü onamlar alınmıştır. Kullanılan ölçekler için ölçek sahiplerinden gerekli izinler alınmıştır.

#### **Veri Toplama Araçları**

**Hasta tanılama formu:** Araştırmacı tarafından literatür doğrultusunda oluşturuldu (Agrawal ve ark., 2021; Bakan, 2021). Form hastaların sosyo-demografik özelliklerini (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, gelir düzeyi, sigara içme durumu, birlikte yaşanan kişiler) ve hastalığa ilişkin (KOAHS tanı süresi, başka hastalığın olması) bilgilerini içeren toplam 9 sorudan oluşmaktadır.

**Katz günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (GYAÖ):** Katz ve ark. (1963) tarafından geliştirilen Türkçe geçerlik-güvenirlilik çalışması Pehlivanoğlu ve ark. (2018) tarafından yapılan ölçek kronik hastalığı olan ve yaşlı bireylerin günlük aktivitelerini ne kadar bağımsız yapabildiğini ve özbakım fonksiyonlarını değerlendirmek için oluşturulmuştur. Ölçekten alınan puan azaldıkça bireyin günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmekte zorlandığı ve bağımlılık durumlarının arttığı olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Ölçekten alınan puana göre 0-2 puan bağımlı, 3-4 puan yarı bağımlı, 5-6 puan ise bağımsız olarak değerlendirilmektedir (Pehlivanoğlu ve ark., 2018). Bu çalışmada, ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,76 olarak bulunmuştur.

**KOAHS değerlendirme testi (CAT):** KOAHS'a bağlı nefes darlığı, öksürük, balgam, uyuma, yorgunluk, anksiyete durumları ile ilgili semptomların sorgulanarak hastalık şiddetini değerlendirilmesinde kullanılır. Jones ve ark. (2009) tarafından geliştirilen Yorgancı ve ark. (2012) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirliliği yapılan ölçeğin puanlaması 0-40 arasındadır. (Yorgancı ve ark., 2012). GOLD raporunda hastalığın kapsamlı değerlendirilmesinde semptomların şiddetinin belirlenmesinde kategorik sınıflandırılması da yapılmaktadır. 0-10 arası puan semptomların az şiddetli, 11-20 puan orta düzeyde

şiddetli semptom, 21-30 puan yüksek düzeyde şiddetli semptom, 31-40 puan çok yüksek düzeyde şiddetli semptomların olduğunu göstermektedir (GOLD, 2011; Zhou ve ark., 2018). Bu çalışmada, ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,85 olarak bulunmuştur.

**Değiştirilmiş Tıbbi Araştırmalar Konseyi (MMRC):** Akciğer hastalığı olan bireylerin bazı aktiviteler sırasında yaşadıkları dispne hissini tanımlamasını sağlayan 5 maddeden oluşan bir ölçektir. Fletcher (1952) tarafından geliştirilen, Türkçe geçerlik ve güvenirlilik çalışması Bestall ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır. 0-1 puan dispne şiddetinin hafif, 2 ve üzerinde puan orta ve şiddetli dispne durumu ifade etmektedir.

#### **Verilerin Toplanması**

Veriler, araştırmacı tarafından haftanın belirli günlerinde polikliniğe gidilerek muayene sonrası servise yatışı yapılan hastalarla yüz yüze görüşülerek toplandı. Hastaların ileri yaş ve eğitim düzeyleri dikkate alınarak anket soruları araştırmacı tarafından okunarak hastaların geri bildirimleri doğrultusunda araştırmacı tarafından her hasta için yaklaşık 10-15 dk zaman ayrılarak kayıt edildi.

#### **Verilerin Analizi**

Araştırmada verilerin analizi, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 paket programında analiz edildi. Analiz tekniklerini belirlerken değişkenlerin çarpıklık ve basıklık değerlerine bakılarak normallik dağılıma uygunlukları belirlenmiş ve değerler  $\pm 2$  ise normal dağılım gösterdiği varsayılmıştır (George ve Mallery, 2010). Verilerin analizinde bağımlı ve bağımsız değişkenlerde yüzde, ortalama ve standart sapma analizleri kullanıldı. Verilerin normal dağılımı durumunda bağımsız gruplarda t-testi, kategorik verilerin gruplar açısından incelenmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Değerlerin anlamlılık düzeyi 0,05 alındı.

#### **BULGULAR**

Çalışmaya alınan COVID-19 geçiren KOAHS'lı bireylerin sosyo-demografik ve hastalık özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Bu tabloya göre çalışmaya alınan COVID-19 geçiren KOAHS tanılı bireylerle geçirmeyen bireylerin sosyo-demografik ve hastalık özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark görülmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** COVID-19 geçirme durumunun KOAH'lı bireylerin sosyo-demografik ve hastalık özelliklerine göre karşılaştırılması

		COVID-19 Geçirme Durumu						p
		Evet (n=98)		Hayır (n=101)		Toplam (n=199)		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Yaş (yıl)	30-40	3	3.1	4	4.0	7	3.5	0.968
	41-50	8	8.2	8	7.9	16	8.0	
	51-60	18	18.4	22	21.8	40	20.1	
	61-70	32	32.7	32	31.7	64	32.2	
	71 ve üzeri	37	37.8	35	34.7	72	36.2	
<b>Ortalama</b>		67,05 ± 6,7						
Cinsiyet	Kadın	39	39.8	53	52.5	92	46.2	0.073
	Erkek	59	60.2	48	47.5	107	53.8	
Medeni durum	Evli	74	75.5	80	79.2	154	77.4	0.533
	Bekar	24	24.5	21	20.8	45	22.6	
Birlikte yaşama durumu	Tek	12	12.2	9	8.9	21	10.6	0.605
	Geniş Aile	13	13.3	12	11.9	25	12.6	
	Çekirdek aile	72	73.5	80	79.2	152	76.4	
	Diğer*	1	1.0	0	0.0	1	0.5	
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	70	71.4	73	72.3	143	71.9	0.503
	İlköğretim	25	25.5	22	21.8	47	23.6	
	Lise	3	3.1	4	4.0	7	3.5	
	Lisans	0	0.0	2	2.0	2	1.0	
	Lisansüstü	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Gelir durumu	İyi	2	2.0	5	5.0	7	3.5	0.516
	Orta	51	52.0	53	52.5	104	52.3	
	Kötü	45	45.9	43	42.6	88	44.2	
Sigara Kullanımı	Evet	18	18.4	16	15.8	34	17.1	0.172
	Hayır	32	32.7	46	45.5	78	39.2	
	Bıraktım	48	49.0	39	38.6	87	43.7	
Tanı Süresi (yıl)	1'den az	7	7.1	3	3.0	10	5.0	0.480
	1-5	33	33.7	39	38.6	72	36.2	
	6-10	28	28.6	25	24.8	53	26.6	
	11 ve üzeri	30	30.6	34	33.7	64	32.2	
Başka hastalık Varlığı**	Evet	82	83.7	84	83.2	166	83.4	0.924
	Hayır	16	16.3	17	16.8	33	16.6	

Ki-kare testi, \*akraba yanında, bakım evinde, \*\*hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları, diğer, p<0,05

Çalışmaya alınan COVID-19 geçiren KOAH'lı bireylerin günlük yaşam aktiviteleri ve semptom düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Bu tabloya göre; çalışmaya alınan COVID-19 geçiren KOAH'lı bireylerle geçirmeyen KOAH'lı bireylerin

günlük yaşam aktiviteleri ve semptom düzeyleri karşılaştırıldığında GYA ve CAT toplam skorları açısından istatistiksel olarak fark bulundu (p<0.05). Grupların MMRC dispne ölçeği ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 2).

**Tablo 2.** COVID-19 geçirme durumunun KOAH'lı bireylerin GYAÖ, CAT ve MMRC ölçek ortalamalarına göre karşılaştırılması

	COVID-19 Geçirme Durumu				P
	Evet (n=98) X ± SS		Hayır (n=101) X ± SS		
<b>GYAÖ</b>	3.6 ± 1.6	4.2 ± 1.7			<b>0.014*</b>
<b>CAT</b>	28.3 ± 3.9	26.9 ± 4.3			<b>0.020*</b>
<b>MMRC</b>	4.2 ± 0.7	4.2 ± 0.7			0.450

Bağımsız Gruplarda T Testi, X; ortalama, SS; Standart Sapma, \*p<0,05.

### TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID-19'un, KOAH hastalarının günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık yaşamalarına ve hastalık semptomlarında kötüleşmeye neden olarak hastaları olumsuz yönde etkilediği saptandı. Her iki grubun sosyo-demografik ve hastalık özellikleri COVID-19 geçirme durumuna göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında herhangi bir farklılığın olmadığı her iki grubunda benzer sosyo-demografik ve hastalık özelliklere sahip olduğu tespit edildi. Her iki grubun sosyo- demografik ve hastalık özelliklerinin benzer olması hastaların günlük yaşam aktivite düzeylerini ve hastalık semptomlarını değerlendirmede daha objektif sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Çünkü KOAH hastalarında sigara (Zamzam ve ark., 2012), yaş, sosyoekonomik durum, hastalık süresi (Ahmed ve ark., 2016), cinsiyet ve başka hastalık varlığı gibi faktörlerin hastalığın prognozunu ağırlaştırarak hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve hastalık semptomlarını olumsuz yönde etkilemektedir (Antúnez ve ark., 2020; Attaway ve ark., 2020; Kant ve ark., 2020).

KOAH gibi kronik hastalığı olan bireylerin COVID-19 enfeksiyonuna yakalanması durumunda nefes darlığı, öksürük gibi semptomların bir aydan daha uzun sürede görüldüğü ya da kalıcı semptoma dönüştüğü bildirilmektedir. COVID-19 sonrası sendromu olarak tanımlanan bu durum, hastalarda dispne, yorgunluk, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememe gibi sorunlara neden olmaktadır (Jimeno-Almazán, 2021). Scarlata ve ark., (2021) yapmış olduğu çalışmada KOAH hastalarının pandemi döneminde günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık düzeyinin pandemi öncesi döneme göre arttığı bildirilmiştir. Fettes ve ark., (2021) çalışmasında KOAH hastalarının COVID-19 korkusu nedeniyle yetersiz aktiviteye bağlı bağımlılık düzeylerinin arttığı saptanmıştır. COVID-19 geçiren KOAH hastalarının günlük yaşam aktiviteleri değerlendirildiğinde Belli ve ark., (2020) çalışmasında COVID-19 geçiren KOAH hastalarının hastane ve taburculuk sonraki dönemlerde günlük yaşam aktiviteleri ve fiziksel performans düzeyinde ciddi sıkıntılar yaşadıkları, erken dönem rehabilitasyon programının başlatılmadığı takdirde bağımlılık durumlarının artacağı bildirilmiştir. Al Chikhanie ve

ark., (2021) çalışmasında COVID-19 geçiren ağır KOAH hastalarının yoğun bakım sonrası fiziksel fonksiyonlarında azalma düzeyinin COVID-19 geçirmeyen ağır KOAH hastalarına göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada da tüm katılımcıların GYA'de bağımlılık düzeylerinin yarı bağımlı oldukları bulundu. Ayrıca COVID-19 geçiren KOAH hastalarının günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık düzeyinin COVID-19 geçirmeyen KOAH hastalarına göre daha fazla olduğu bulundu. Her iki grubunda günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık düzeylerinin yarı bağımlı olması literatürdeki sonuçlarla benzer olmakla birlikte COVID-19 geçiren KOAH hastalarının günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık düzeyinin COVID-19 olmayan KOAH hastalarından yüksek olması COVID-19 hastalığının KOAH hastaların fonksiyonel kapasite düzeyini olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle bu hastalar uzun dönemde rehabilitasyon ve destek tedaviler açısından takip edilmelidir.

COVID-19, KOAH hastalarında hastalık sürecinde alevlenmeleri tetikleyerek semptomların kötüleşmesine neden olduğu bildirilmektedir (Hu ve ark., 2020). Ayrıca COVID-19 olan KOAH hastalarının diğer hastalara göre 5-9 kat daha kötü bir hastalık sürecinin olduğu bildirilmektedir (Antúnez ve ark., 2020). Liang ve ark., (2020) çalışmasında KOAH hastalarının çoğunun salgın sırasında semptomlarının hafif ve orta düzeyde olduğu (CAT<10 veya 0<MMRC<2), %30'unun semptomlarında kötüleşme yaşadığı fakat COVID-19 hastalığına yakalanma korkusuyla hastaneye başvurmayarak kendi tedavilerine devam ettikleri bildirilmiştir. Bu durum COVID-19 olmayan KOAH hastalarının hastalık semptomlarının hastaneye yatışı gerektirmeyecek düzeyde şiddetli olmadığını şeklinde yorumlanabilir. Fettes ve ark., (2021) çalışmasında ise KOAH hastalarının alınan sosyal izolasyon önlemleri nedeniyle solunum yolu virüslerine daha az maruziyeti ile ilişkili olarak alevlenme sayısında azalma ve semptomlarda iyileşmenin olduğu bildirilmiştir. Bakan (2021)'in çalışmasında pandemi sürecinde KOAH hastalarının en çok yaşadıkları semptomun nefes darlığı olduğu belirtilmiştir. Turan ve ark., (2022) çalışmasında COVID-19 geçiren KOAH hastalarında en çok

görülen semptomların nefes darlığı, kuru öksürük ve balgam artışı olduğu bildirilmiştir. Çalışmada hastaların nefes darlığı semptomunu değerlendirmek için kullanılan MMRC skalasının her iki grupta da benzer ve yüksek düzeyde olduğu görülmektedir. COVID-19 geçiren KOAH hastalarında bazı aktiviteleri gerçekleştirirken yaşadıkları dispne hissini yüksek olması literatürdeki sonuçlarla örtüşmektedir. COVID-19 olmayan KOAH hastalarında MMRC dispne skalasının literatürdeki sonuçlardan farklı olarak yüksek düzeyde olması hastaların ileri yaş, ileri evre olması ya da hastalarda COVID-19 korkusunun azalmasına bağlı enfeksiyon tedbirlerine uyulmaması sonucu olumsuz sağlık davranışı göstermelerinden kaynaklanabilir. Hastaların KOAH'a bağlı semptomları kapsamlı bir şekilde değerlendirildiğinde her iki grupta semptomların yüksek düzeyde olduğu saptandı ve COVID-19 geçiren KOAH hastalarında bu değer anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi. Kant ve ark., (2020) çalışmasında COVID-19 olan KOAH hastalarının COVID-19 olmayan diğer hastalara göre hastalık seyrinin daha ağır geçtiği, nefes darlığı ve yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Daynes ve ark., (2021) KOAH hastalarını da dahil ettiği COVID-19 geçiren kişilerin semptomlarını değerlendirmek için kullandığı CAT anketinin sonucunda hastaların CAT puan ortalamasının  $\geq 10$  olduğu, hastaların nefes darlığı, öksürük, balgam, göğüste sıkışma ve uyku düzeninde bozulma gibi semptomlarında artışın olduğu bildirmiştir. Aul ve ark., (2021) çalışmasında COVID-19 geçiren KOAH'lı hastaların taburculuk sonrası takip dönemlerinde akciğer fonksiyonlarındaki değişimi gözlemlemek için semptomların değerlendirilmesinde kullandıkları CAT ve MMRC puanlarının enfeksiyondan önceki döneme göre arttığı belirtilmiştir. Bu sonuç COVID-19 geçiren KOAH'lı hastaların akciğer fonksiyonlarının kalıcı olarak etkilenip etkilenmediğini tespit edebilmek için uzun dönemli takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. COVID-19 geçiren hastaların yaklaşık %10'unun uzun vadeli sonuçları olarak birden çok organın olumsuz etkilendiği ve semptom olarak en çok yorgunluk, nefes darlığı, uyku güçlüğü, anksiyete ve depresyonun görüldüğü bildirilmektedir (Antonou ve ark., 2022). Bu çalışmada COVID-19 geçiren hastaların uzun dönemli akciğer fonksiyonlarına bağlı semptom durumlarını (nefes darlığı, öksürük, balgam, yorgunluk, uyku, anksiyete) değerlendirmek amacıyla 1 yıldan uzun sürede COVID-19 geçirmiş hastalar dahil edilmiş ve bu semptomlar COVID-19 geçiren hastalarda daha şiddetli düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu durum KOAH hastalarında COVID-19'un uzun dönem etkilerinin hala devam ettiğini göstermektedir. Yapılan bir meta analiz çalışmasının sonucunda sigara öyküsü olan veya hala sigara içmeye devam eden, komorbiditesi olan KOAH hastalarının COVID-19 hastalığına

yakalanması durumunda hastalık semptomlarının diğer hastalara göre daha ağır geçtiği ve yüksek mortalite riskinin olduğu bildirilmiştir (Alqahtani ve ark., 2020). Bu çalışmada da benzer şekilde hastalarının semptomlarının değerlendirilmesinde kullanılan CAT puan ortalamasının COVID-19 geçiren KOAH hastalarında daha yüksek olması %49'unun geçmişte sigara öyküsünün olması, %18'inin hala sigara içiyor olması, %83,7'sinin en az bir komorbid hastalığa sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

#### **Araştırmanın Sınırlılıkları**

Çalışmanın tek bir merkezde yürütülmesi araştırmanın sınırlılığıdır. Bu sınırlılığı azaltmak amacıyla örneklem sayısı yeterli sayıda tutulmaya çalışılmıştır.

#### **Sonuç**

Bu çalışmanın sonucunda, COVID-19 geçiren KOAH hastalarının günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık düzeylerinin daha yüksek olduğu ve hastalık semptomlarının daha ağır olduğu bulundu. Dispne semptomu açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bu doğrultuda COVID-19 geçiren KOAH hastalarının uzun dönemde takip edilerek COVID-19'un meydana getirdiği kalıcı bozuklukları elimine/minimalize etmek için hasta eğitiminin yaygınlaştırılması, tele-rehabilitasyon uygulamaları ile egzersiz programlarının uygulanması, semptomlarının hafifletilmesi ve aktivite düzeylerinin artırılmasında önerilmektedir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır.

**Çıkar Çatışması:** Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Etik Onay:** Muş Alparslan Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği 14.06.2022 tarihli ve 52589 sayılı).

**Yazar Katkısı:** Özdemir N, çalışmayı tasarladı. Özdemir N, Alkan H çalışmayı gerçekleştirdi ve verileri analiz etti. Özdemir N, makaleyi hazırladı.

#### **KAYNAKLAR**

- Agrawal S, Makuch S, Drózd M, Strzelec B, Sobieszcańska M, Mazur G. (2021). The impact of the COVID-19 emergency on life activities and delivery of healthcare services in the elderly population. *Journal of Clinical Medicine*, 10 (18), 4089.
- Ahmed MS, Neyaz A, Aslami AN. (2016). Health-related quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients: Results from a community based cross-sectional study in Aligarh, Uttar Pradesh, India. *Lung India*, 33(2), 148.
- Al Chikhanie Y, Veale D, Schoeffler M, Pépin JL, Verges S, Hérent F. (2021). Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU.

- Respiratory Physiology & Neurobiology*, 287, 103639.
- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS et al. (2020). Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 15(5), e0233147.
- Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M et al. (2022). European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *European Respiratory Journal*, 60(2), 2102174.
- Antúnez MG, Míguez AM, Estrada ADB, de la Calle GM, Monge DM, Boixeda R et al (2020). Clinical characteristics and prognosis of COPD patients hospitalized with SARS-CoV-2. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15, 3433-3445.
- Attaway AA, Zein J, Hatipoğlu US. (2020). SARS-CoV-2 infection in the COPD population is associated with increased healthcare utilization: An analysis of Cleveland clinic's COVID-19 registry. *Eclinical Medicine*, 26, 100515.
- Aul R, Gates J, Draper A, Dunleavy A, Ruickbie S, Meredith H et al. (2021). Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 188, 106602.
- Bakan G. (2021). COVID-19 pandemi sürecinde KOAH olan bireylerin yaşam deneyimleri: Nitel bir çalışma. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(3), 189-199.
- Balkissoon R. (2020). Journal club—severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: impact on COPD patients. *Chronic obstructive pulmonary diseases: Journal of the COPD Foundation*, 7(4), 413.
- Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S et al. (2020). Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *European Respiratory Journal*, 56(4), 2002096.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. (1999). Usefulness of the medical research council (mrc) dyspnoea scale As a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54(7), 581-586.
- Castilla J, Guevara M, Miqueleiz A, Baigorria F, Ibero-Esparza C, Navascués A et al. (2021). Risk factors of infection, hospitalization and death from SARS-CoV-2: a population-based cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(12), 2608.
- Cookson W, Moffatt M, Rapeport G, Quint JA. (2022). Pandemic lesson for global lung diseases: exacerbations are preventable. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205 (11), 1271-1280.
- Davies GA, Alsallakh MA, Sivakumaran S, Vasileiou E, Lyons RA, Robertson C et al. (2021). Impact of COVID-19 lockdown on emergency asthma admissions and deaths: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *Thorax*, 76(9), 867-873.
- Daynes E, Gerlis C, Briggs-Price S, Jones P, Singh SJ. (2021). COPD assessment test for the evaluation of COVID-19 symptoms. *Thorax*, 76(2), 185-187.
- Fettes L, Bayly J, de Bruin LM, Patel M, Ashford S, Higginson IJ et al. (2021). Relationships between prolonged physical and social isolation during the COVID-19 pandemic, reduced physical activity and disability in activities of daily living among people with advanced respiratory disease. *Chronic Respiratory Disease*, 18, 1-11.
- Fletcher C. (1952). The clinical diagnosis of pulmonary emphysema: An experimental study. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 45 (9), 577-584.
- George D, Mallery M. (2010). SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference, 17.0 update. <https://wps.ablongman.com/wps/media/objects/385/394732/george4answers.pdf>
- GOLD (2011). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org). Erişim tarihi: 05.09.2022.
- Hanlon P, Chadwick F, Shah A, Wood R, Minton J, McCartney G et al. (2020). COVID-19—exploring the implications of long-term condition type and extent of multimorbidity on years of life lost: a modelling study. *Wellcome Open Research*, 5.
- Hasan SS, Capstick T, Zaidi STR, Kow CS & Merchant HA. (2020). Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respiratory Medicine*, 170, 106045.
- Hu W, Dong M, Xiong M, Zhao D, Zhao Y, Wang M et al. (2020). Clinical courses and outcomes of patients with chronic obstructive pulmonary disease during the COVID-19 epidemic in Hubei, China. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15, 2237.
- Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez et al (2021). Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(10), 5329.



- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. (2009). Development and first validation of the COPD assessment test. *European Respiratory Journal*, 34(3), 648-654.
- Kant A, Çomoğlu Ş, Öztürk S, Aydın E, Yılmaz G. (2020). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı COVID-19 enfeksiyonunun şiddetini etkiliyor mu? *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(3), 440-444.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. (1963). Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, 185(12), 914-919.
- Kaya E, Özbek S, Tek A, Erg NS, Yaman NA. (2010). KOAH'lı yaşlı hastalarda günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Türk Geriatri Dergisi*, 13(2), 111-116.
- Lenz C, Slack MP, Shea KM, Reinert RR, Taysi BN, Swerdlow DL. (2023). Long-term effects of COVID-19: A review of current perspectives and mechanistic insights. *Critical Reviews in Microbiology*, 1-14.
- Liang Y, Chang C, Chen Y, Dong F, Zhang L, Sun Y. (2020). Symptoms, management and healthcare utilization of COPD patients during the COVID-19 epidemic in Beijing. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15, 2487.
- Naing L, Winn T, Rusli BN (2006). Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies. *Archives of Orofacial Sciences*, 1, 9- 14.
- Pehlivanoglu EFÖ, ÖzkanMU, Balcioğlu H, Bilge U, Ünlüoğlu İ. (2018). Yaşlılar için katz günlük yaşam aktiviteleri ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirliği. *Ankara Medical Journal*, 18(2), 219-23.
- Scarlata S, Cardaci V, Santangelo C, Matarese M, Cesari M, Antonelli Incalzi R. (2021). Distancing measures in COVID-19 pandemic: Loneliness, more than physical isolation, affects health status and psycho-cognitive wellbeing in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18(4), 443-448.
- Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR et al. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD Science Committee Report 2019. *European Respiratory Journal*, 53(5), 1900164.
- Turan MO, Balbay EG, Aksu K, Uzaslan E. (2022). COVID-19 pandemisinde astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve eşlik eden komorbiditelerin yönetimi: sistematik derleme. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung*, 21(1), 29-38.
- WHO (2021). COVID-19 health system response monitor-United Kingdom. <https://www.covid19healthsystem.org/countries/unitedkingdom/countrypage.aspx>. Erişim tarihi: 04.03. 2022.
- Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, Demirci NY, Kırkıllı G, Atış SN ve ark. (2012). KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tüberküloz ve Toraks*, 60(4), 314-320.
- Zamzam MA, Azab NY, El Wahsh RA, Ragab AZ, Allam EM. (2012). Quality of life in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 61(4), 281-289.
- Zhou Z, Zhou A, Zhao Y, Duan J, Chen P. (2018). A comparison of the assessment of health status between CCQ and CAT in a Chinese COPD clinical population: a cross-sectional analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13, 1675-1682.

## Clinical and Sociodemographic Features of *Trichomonas vaginalis* and Comparison of Methods Used in The Diagnosis

*Trichomonas vaginalis*'in Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri ve Tanıda Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması

Sevgi Akman<sup>1</sup>, Yunus Emre Beyhan\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Medical Parasitology, Van, Türkiye

**Cited:** Akman S, Beyhan YE. (2023). Clinical and sociodemographic features of *Trichomonas vaginalis* and comparison of methods used in the diagnosis. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(2), 228-236.

### ABSTRACT

**Objective:** *Trichomonas vaginalis* is one of the most common non-viral sexually transmitted infection in the world. The aim of this study is to determine the prevalence of *T. vaginalis*, the social, demographic and clinical features that affect it, and to compare the sensitivity of diagnostic methods.

**Material and Method:** The study was conducted on 150 female patients aged 18-65. Samples were taken from the posterior vaginal fornix during the pelvic examination, and the parasite was searched by direct microscopic examination, Giemsa staining, cysteine-peptone-liver-maltose, and *Trichomonas* Broth culture methods.

**Results:** *T. vaginalis* was detected in 25 (16.6%) patients. While the best sensitivity was found in the TB culture, the lowest sensitivity was found in DM. The highest positivities were found in the age group of 36-50 (26.1%) and in uneducated women (26.5%). The risk of *T. vaginalis* increased 3.21 times in people who wore white cotton underwear. The majority of positive cases had aqueous or purulent discharge, and 22.2% of the patients had complaints of discharge and itching.

**Conclusion:** Trichomoniasis is still an important public health problem. By using different diagnostic methods together, it will be possible to prevent cases that cannot be detected with a single method from being missed.

**Keywords:** *Trichomonas vaginalis*, Diagnosis, Culture, Clinic, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** *Trichomonas vaginalis* dünyada en sık görülen viral olmayan cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan biridir. Bu çalışmanın amacı *T. vaginalis* prevalansını, bunu etkileyen sosyal, demografik ve klinik özellikleri belirlemek ve tanı yöntemlerinin duyarlılığını karşılaştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Çalışma 18-65 yaş arası 150 kadın hasta üzerinde gerçekleştirildi. Pelvik muayene sırasında posterior vajinal forniksten örnekler alındı ve direkt mikroskopik inceleme, Giemsa boyama, sistein-pepton-karaciğer-maltoz ve *Trichomonas* Broth kültür yöntemleri ile parazit arandı.

**Bulgular:** Yirmi-beş (%16,6) hastada *T. vaginalis* saptandı. En iyi duyarlılık TB kültür yönteminde bulunurken, en düşük duyarlılık DM'de tespit edildi. En yüksek pozitiflikler 36-50 yaş grubunda (%26,1) ve eğitim seviyesi düşük kadınlarda (%26,5) görüldü. Beyaz pamuklu iç çamaşır giyen kişilerde *T. vaginalis* riskinin 3,21 kat daha fazla olduğu tespit edildi. Pozitif vakaların çoğunda sulu veya purulent akıntı vardı ve hastaların %22,2'sinde akıntı ve kaşıntı şikayeti mevcuttu.

**Sonuç:** Trichomoniasis halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Farklı teşhis yöntemlerinin bir arada kullanılması ile tek bir yöntemle tespit edilemeyen vakaların gözden kaçmasının önüne geçilebilecektir.

**Anahtar kelimeler:** *Trichomonas vaginalis*, Tanı, Kültür, Klinik, Türkiye

\* Corresponding author: Yunus Emre Beyhan. E-mail: [yebeyhan@gmail.com](mailto:yebeyhan@gmail.com).

ORCIDS: Yunus Emre Beyhan: 0000-0002-1696-4803

Received: 17.05.2023, Accepted: 13.09.2023 and Pubished:30.12.2023



## INTRODUCTION

*Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*) is a protozoan parasite that lives in the human urogenital system. It is probably the most common non-viral sexually transmitted infection (STI) and ranks third among the most common causes of vaginitis in the world. TV has no cystic form, and transmission occurs by trophozoites and often through sexual intercourse (Vos et al., 2012; Edwards et al., 2016). Additionally, it can be transmitted by flush toilets, pools, non-sterile gynecological instruments, commonly used underwear, swimsuits, toilet paper, and the transition from mother to baby (Kissinger, 2015).

Although the incidence of infection varies according to the lifestyle and sociocultural structure of society, it is more common in the 20–45 age group with high sexual activity (Walker, 2004). The prevalence of infection is estimated to be 8.1% in women and around 1% in men. According to the World Health Organization (WHO) there were more than 270 million cases in a single year', and approximately 90% of the infections occurred among people living in limited resource conditions (WHO, 2008). In trichomoniasis, 95% of male patients are asymptomatic, play a carrier role, and are a constant source of infection (Vos et al., 2012). The clinic ranges from asymptomatic carriage to rash, burning sensation in the vulva and vagina, itching, and vaginal discharge (Vos et al., 2012; Kissinger, 2015). 'Additionally, it has been claimed that *T. vaginalis* raises the risk of HIV. 'Even though trichomoniasis is thought of as a straightforward infection, if left untreated, it can cause low birth weight, an early rupture of the membranes, pelvic inflammation, and a higher chance of tubal infertility. Even so, it has even been reported to have a predisposing effect on prostate and cervical cancer formation (Kissinger, 2015; Edwards et al., 2016).

Clinical signs are helpful for preliminary diagnosis; however, the definitive diagnosis is based on observing the trophozoite form or detecting the DNA of the parasite. Vaginal and urethral secretions, prostate fluids, and sometimes urine are used as examination materials. Direct microscopic examination (DM) and PAP smear are frequently used in diagnosis, followed by various stainings, cultures, serological, and molecular methods (Edwards et al., 2016; Van Der Pol B, 2016). It is important that the method yields results in a short time, has a low cost, and has high precision.

In this study, we aimed to investigate the prevalence of *T. vaginalis* in female patients by DM, Giemsa staining, and culture methods, and to evaluate the infection in terms of clinical and social variables obtained with the questionnaire form.

## MATERIAL and METHOD

This study was conducted on female patients aged between 18–65 who applied to the Gynecology and Obstetrics Service/Polyclinic in the State Hospital of Siirt between June–October 2019 with the complaint of vaginal discharge. Within the scope of the study, the sample collection period was determined to be five months, and a total of 150 patients were reached during this period. 'Only patients with written informed consent were used in the trial; those without consent were not enrolled.

The participants were asked to complete a questionnaire form, and patient consent was obtained after the procedure was fully disclosed. Vaginal discharge samples were examined by DM, Giemsa staining, cysteine-pepton-liver-maltose (CPLM), and *Trichomonas* Broth (TB) culture methods. Approval for the study was obtained from the Van Yüzüncü Yıl University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (09.11.2018/08).

### Questionnaire form

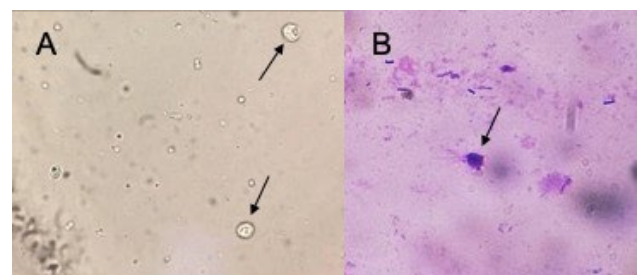
After receiving ethical approval and patient agreement, these questions were created by a parasitologist and given by the midwife employed by the agency

### Samples collection

After the speculum was placed in the lithotomy position, three swab samples were taken from the vaginal posterior fornix with a sterile swab. The first swab sample was used for DM and Giemsa staining, and the second and third ones were used for culture methods.

### Direct microscopic examination and Giemsa staining

The discharge sample was touched onto the slide and spread out in a thin layer. A drop of saline was dropped on it with a pipette and covered with a coverslip. For staining, a sample was spread on another slide and allowed to air dry. After fixation with methyl alcohol, it was stained with freshly diluted Giemsa dye for 15–20 minutes. The preparations were examined under a microscope at 100 magnification for the presence of *T. vaginalis* trophozoites (Figure 1).



**Figure 1.** *T. vaginalis* trophozoites A. Direct microscopy, B. Giemsa staining

**Culture methods**

CPLM (Liofilchem Diagnostic, Italy) and TB media (Liofilchem Diagnostic, Italy) were used for the culture methods. Media were purchased commercially in powder form, adjusted to pH 6 after reconstitution. Sterilized in the autoclave at 121 °C for 15 minutes, 20% inactive horse serum, Penicilin G, Streptomycin, and Fluconazole were added to the media. It was aliquoted into each of the tubes as 5 ml, and the cultures were stored at +4°C. When the culture was to be done, the tubes were kept at room temperature, and the vaginal swab samples taken from the patients were transferred to this medium. Then, the tubes were placed in the incubator at 37°C, and after 48 and 72 hours, the slide-coverslip preparations were made, and the presence or absence

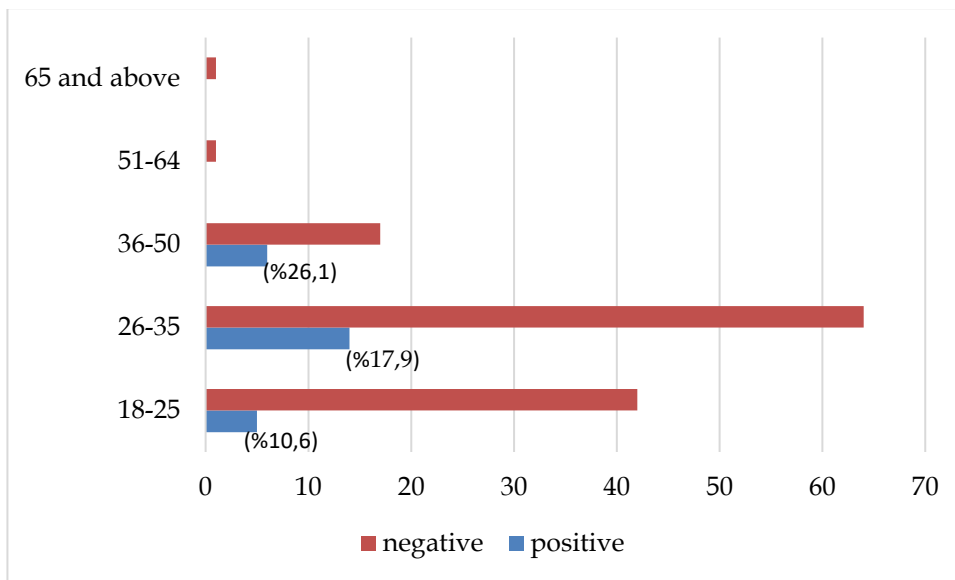
of proliferation was examined under a microscope. The trophozoite detected in a sample by any method was evaluated as positive in total.

**Statistical analysis**

The chi-square and/or Fisher's exact test were used to examine the relationship between categorical variables or differences between groups, and the results were presented with the frequency of occurrence and percentages. SPSS 15.0 for Windows was used for the statistical analysis of the study, and  $p \leq 0.05$  was accepted as the statistical significance limit.

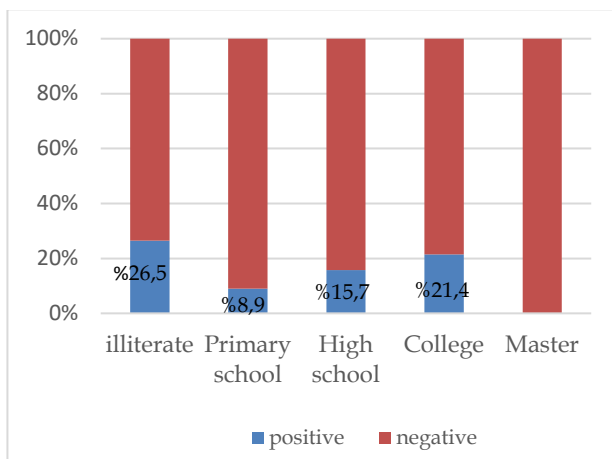
**RESULTS**

The patients were divided into five age groups: 18-25, 26-35, 36-50, 51-64, 65 and over (Figure 2).



**Figure 2.** *T. vaginalis* infection by age groups ( $p:0.474$ )

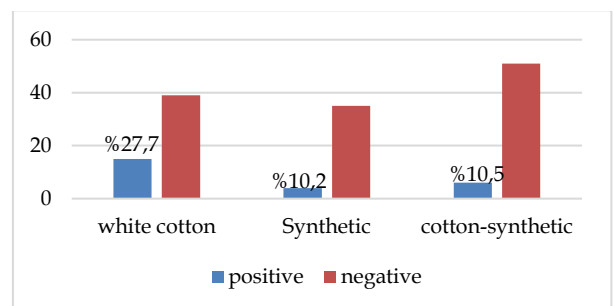
According to their educational status, most of the patients (67/150) were primary school graduates (Figure 3).



**Figure 3.** *T. vaginalis* infection by education level

Eighty-one of the patients were settled in the city center, 31 in the district center, and 38 in the village. One hundred thirty-three patients were using Turkish-style toilet; 10 were using both Turkish and flush toilet; and seven were using only flush-toilet.

For self-cleaning after the toilet, 74 people used only water and 23 people used toilet paper. 116 people were taking a shower while sitting, and 34 people were standing. The underwear types of patients mentioned in figure 4.



**Figure 4.** *T. vaginalis* infection by underwear type

Only 93 people change their underwear every day. The patients used five different methods for sexual protection (Figure 5); eight people stated that they had sexual intercourse every day, and 66 people every other day (Figure 6). While 70 of the patients felt pain during sex once in a while, 31 in every intercourse, and 9 in frequent sex, 40 of them did not feel pain. Sixty-seven of the patients had purulent, 54 had

aqueous, 15 had an egg-white discharge, and 14 left the question unanswered. The color of the discharge was white in 89 patients, yellow in 52, green in seven, and brown in two. While 98 of the patients were asymptomatic, 18 of them had itching, 17 of them had burning in the urine, and 17 of them had both itching and frequent urination. The discharge occurred every day in 109 patients, five times a month in 27 patients,

up to treatment in five patients, and nine patients did not answer this question. The odor of vaginal discharge was like musty in 46 cases, spoiled cheese in 27, dead fish in three, and 74 people stated that it did not smell. Sixty-three of the patients were uncomfortable when there was excessive discharge, 22 when it smelled, and five when there was a color change; however, 60 patients were not disturbed.

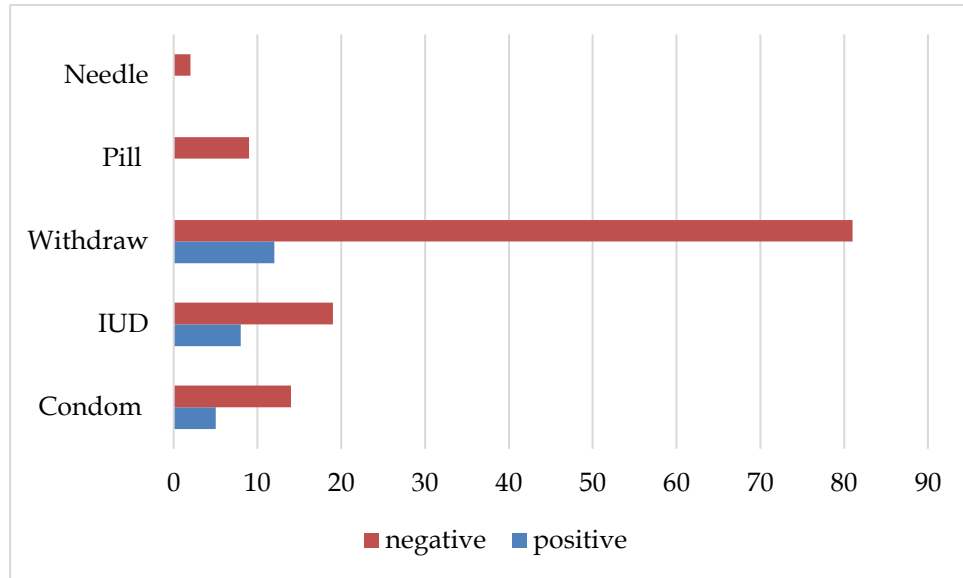


Figure 5. *T. vaginalis* frequency according to sexual protection method

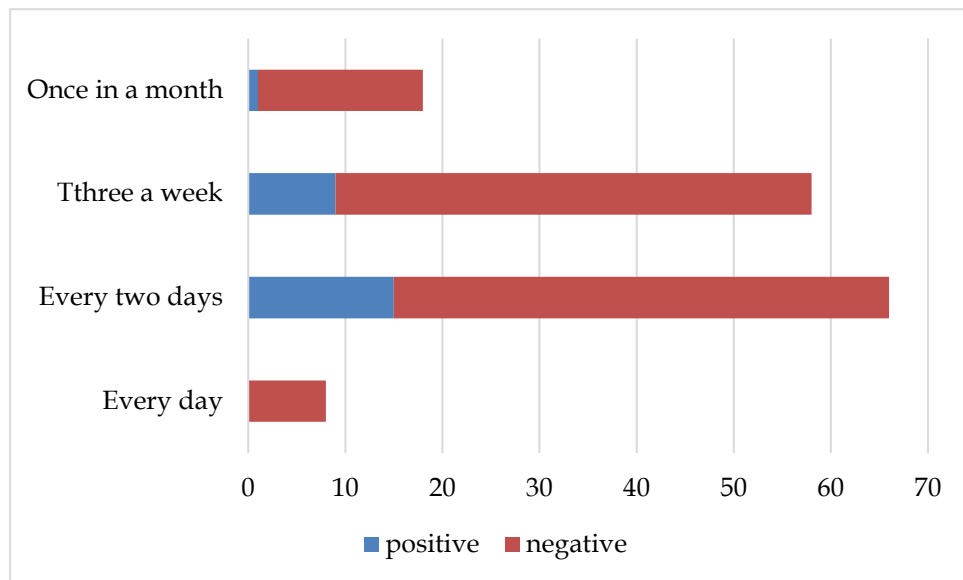


Figure 6. Distribution of *T. vaginalis* according to the frequency of sexual intercourse

*T. vaginalis* was detected in a total of 25 (16.6%) of 150 patients: 12 (8%) of them by DM, 16 (10.6%) of them

by Giemsa staining, 10 (12%) of them by CPLM culture, and 18 (%) of them by TB culture (Table 1).

**Table 1.** Comparison of diagnostic methods

No	DM	Giemsa	CPLM	TB	Total
1	+	+	-	-	+
2	-	+	-	-	+
3	-	+	-	-	+
4	+	+	+	+	+
5	-	+	-	+	+
6	+	+	+	+	+
7	-	+	-	+	+
8	-	-	+	+	+
9	-	+	-	+	+
10	+	+	+	+	+
11	-	+	-	+	+
12	-	-	+	+	+
13	-	+	+	-	+
14	+	+	+	+	+
15	+	-	+	+	+
16	+	+	+	+	+
17	+	-	+	-	+
18	+	+	+	+	+
19	+	+	+	+	+
20	-	-	+	-	+
21	-	-	-	+	+
22	+	+	+	+	+
23	-	-	-	+	+
24	+	-	+	-	+
25	-	-	-	+	+
<b>Total positivity</b>	12 (8%)	16 (10.6%)	15 (10%)	18 (12%)	25 (16.6%)

DM: Direct Microscopy, CPLM: Cysteine-Peptone-Liver-Maltose, TB: Trichomonas Broth

Although no significant relationship was found between age groups ( $p=0.474$ ), the highest positivity was found in the 36–50 (26.1%) and 26–35 (17.9%) age groups in accordance with active sexual age (Figure 2). The parasite was more common in illiterate women (26.5%) ( $p=.110$ ) (Figure 3); in the group with a monthly income of 3000–6000 TL with 27.5% ( $p=.366$ ); in people living in the city center with 20.9% ( $p=.296$ ). 9.4% of water users for cleaning and 21.7% of toilet paper users were found to be infected ( $p=.086$ ). Parasites were detected in 18.9% of people who had a bath while sitting ( $p=.163$ ); 27.7% in those using white cotton underwear ( $p=.024$ ) (Figure 4); 20% in those who changed their underwear once a week ( $p=.278$ ); and 22.7% of patients who had sex once every two days ( $p=.219$ ) (Figure 6).

It was observed that approximately half of the cases with parasites experienced pain in every intercourse ( $p=.001$ ) (Table 2).

**Table 2.** *T. vaginalis* infection according to the frequency of pain in sex

Frequency of pain in sexual intercourse	Positive	Negative	N	<i>p</i>
<b>In every sex</b>	12 (%38,7)	19	31	0,001
<b>Occasionally</b>	12 (%17,1)	58	70	
<b>In frequent sex</b>	0 (%0)	9	9	
<b>None</b>	1 (%2,5)	39	40	
<b>Total</b>	25	125	150	

While 68% (17/25) of the infected patients were found to be asymptomatic, only 32% of them had clinical symptoms. 22.2% of the patients had discharge plus pruritus ( $p=.661$ ). The vast majority of positive cases had aqueous (11 people) or purulent discharge (10 people); however, the highest parasite positivity was detected in women with egg white consistency discharge with 26.6% ( $p=.167$ ) (Table 3).

**Table 3.** Relationship between vaginal discharge consistency and infection

The consistency of the discharge	Positive	Negative	N	<i>p</i>
<b>Aqueous</b>	11 (%20,3)	43	54	0,167
<b>Purulent</b>	10 (%14,9)	57	67	
<b>Egg white</b>	4 (%26,6)	11	15	
<b>None</b>	0 (%0)	14	14	
<b>Total</b>	25	125	150	

Different rates of positivity were detected according to the color of vaginal discharge; 57.1% in green, 19.2% in yellow, and 12.3% in white ones ( $p=.034$ ).

The best sensitivity was detected in the TB culture method and the lowest in DM. The same high selectivity was detected in all of them. While false positivity was 0.00 in all methods, false negativity was found to be 0.28 in TB and 0.52 in DM. Here, it was understood that DM gave one false-negative result for 0.52 true negative results. Again, the highest total correct prediction was found to be in the TB culture method.

The results of the methods in the diagnosis of *T. vaginalis* infection are evaluated separately, and eight patients (32%) were detected by all methods: four patients (16%) by Giemsa+TB, three patients (12%) by only TB, two patients (8%) by only Giemsa, two patients (8%) by DB+CPLM, one patient (4%) by only CPLM, one patient (4%) by DB+Giemsa, one by Giemsa+CPLM (4%), and one (4%) by DM+CPLM+TB methods (Table 1).

## DISCUSSION

*T. vaginalis* is one of the leading sexually transmitted diseases that survives in the urogenital system. The prevalence of the infection may vary according to the lifestyle, socio-cultural structure and age of the society, and the presence of clinical symptoms (WHO, 2008; Vos et al., 2012). The prevalence rate was found to be 50–70% among women working in the brothel (Çulha et al., 2006). It is thought that around 170 million people are infected each year worldwide, and 25 million of them are pregnant (Salakos et al., 2018).

The main diagnosis of the illness is based on appropriate sample and close examination of the parasite's trophozoite form under a microscope, even though clinical signs are useful in making the diagnosis. In the DM, a large number of microorganisms are needed for detection, and it may not be possible to see the parasite in chronic cases or in cases that the parasite is rare (Ertabaklar et al., 2004; Khatoon et al., 2015). By culture, accepted as the gold standard method, even a small number of microorganisms (about 1–10) can be detected in the sample. However, the disadvantages of the method are that it requires 2–7 days, and patients continue to spread the infection in the meantime because they are not treated (Kissinger, 2015; Van der Pol B, 2016). Nabweyembo et al. (2017) reported that the sensitivity of DM is very low (25%), on the contrary, Sönmez Tamer et al. (2008) determined the sensitivity and specificity of the CPLM method as 58% and 100%, respectively. In Sri Lanka, *T. vaginalis* positivity was found to be 2.8% by DM and 4.21% by the culture method (Banneheke et al., 2013). Cevahir et al. (2002) detected the parasite in 20 of 16310 patients with DM and in exactly twice as many patients (40 patients) by the culture method. In a study in which DM, Giemsa staining, and CPLM culture methods were used, the researchers detected 2.23% of the patients only with the CPLM culture method (Yazar et al., 2002). However, there are also studies in which all *T. vaginalis* positive cases can be detected by both DM and culture methods (Akarsu, 2006).

In this study, 12 samples were detected as positive by CPLM and 15 samples by TB culture methods. Although this difference may vary according to the people who applied the method and the characteristics of the commercially sold chemicals, it was determined that the parasite had better growth potential in the TB medium.

In women, the clinical presentation varies from asymptomatic to severe vaginitis. Symptoms such as vaginal and vulvar itching, redness, burning sensations, a small or large amount of foamy and foul-smelling discharge may be observed (Vos et al., 2012; Edwards et al., 2016). In addition, embarrassment, restlessness, insomnia, irritability, and weakness also disturb women. Mainly, the clinic and the severity of the disease are influenced by the host immune response, and hormone levels, vaginal flora, parasite

count, and strain types are also important in this regard (Çetin, 2006; Kissinger, 2015).

Approximately 60% of positive cases in Alabama were found to be symptomatic (Schwebke and Burgess, 2004). This situation was 40% in Sri Lanka (Banneheke et al., 2013) and 50% in Iran (Ahady et al., 2016). In the clinic of infection, basic complaints such as discharge, odor, and itching are mainly encountered (Schwebke and Burgess, 2004; Doğan and Gitmez, 2019). However, Östan et al. (2005) detected *T. vaginalis* in only 4.7% of patients with vaginal discharge and itching complaints, and Akdemir et al. (2010) found it in only 8% of 237 cases with vaginal discharge. Apart from these findings, complaints of pelvic pain, vulvovaginitis, irritation, urethritis, and dysuria were found in fewer cases (Abdul et al., 2011; Houso et al., 2011; Doğan and Gitmez, 2019). As seen in general studies, approximately half of the cases of trichomoniasis can be asymptomatic. In this current study, 32% of the positive cases were found to be symptomatic, and complaints of discharge, itching, frequent urination, and burning in the urine were observed. In this infection, discharge is generally defined as an abundant, fluid, greenish, foamy, malodorous, and mucopurulent discharge. In addition, it has been reported that the incidence of the parasite is higher in purulent discharge (Kissinger, 2015; Edwards et al., 2016). In a study, a smell of discharge was reported in 5.3% of the positive cases (Doğan and Gitmez, 2019), and 16.2% in another one (Erbil et al., 2019). Çetinkaya et al. (2011) observed green-foul-smelling discharge in 18.18% of positive patients, and Younis and Elamami (2016) observed green-yellow discharge in 40.7% of patients. We observed that 57.1% of the patients with green discharge were infected, and 44% of the infected patients had a musty smell. Erbil et al. (2019) found that 18.2% of the patients who frequently experienced pain during sex were positive, while Doğan and Gitmez (2019) reported that this complaint was seen in only five of the 35 positive cases. In this study, it was observed that 38.7% of positive patients felt pain during each intercourse, and only 2.5% did not feel any pain.

*T. vaginalis* is seen more frequently at the ages of 20–45 when sexual life is more active, and its incidence decreases in young girls and in the periods after menopause (Walker; 2004; Akarsu, 2006). The highest positivity was observed in the 41–50 age group by Değerli et al. (2011) and in the 18–39 age group by Ambrozio et al. (2016) In a study conducted in Nigeria, the positivity rate was 17.28% in the 21–30 age group, 14.45% in the 31–40 age group, and 9.52% in the 41–50 age group, but parasites could not be detected in people aged 61 years or older (Abdul et al., 2011). In the studies carried out, the infection can be encountered in all age groups. In this study, the highest positivity was found in the 36–50 age group with 26.0%.

The educational status of the individuals has a significant effect on the infection. Çetinkaya et al. (2011) stated that 88.9% of positive cases were primary school graduates. Erbil et al. (2019) found 83 patients positive, and of these, 17.4% were illiterate, 13.2% were primary school graduates, 15 were high school graduates, and six were university graduates. Similarly, Ahady et al. (2016) found that 22% of infected people were illiterate and 46.6% were primary school graduates. On the other hand, Nourian et al. (2013) did not detect *T. vaginalis* infection among postgraduates. In this study, no relationship was found between education level and infection, and the parasite was found at a high rate in both the illiterate (26.5%) and the bachelor (21.4%).

The hygiene and toilet habits of the public affect the prevalence of infections. In Nigeria, 77.8% of positive cases were seen in those who made their toilet outdoors (Adeoye and Akande, 2007). Crucitti et al. (2011) detected 10% positivity in patients who used the common toilets. In this study, it was not possible to obtain a meaningful result for comparison since the majority of the patients used a Turkish-style toilet (133/150 patients). Also, in our study, a much higher level of infection was found in those who took a bath while sitting (18.9%). It is thought that the reason for this is that taking a bath while sitting increases the risk of contamination. In our study, the infection was detected more frequently in those who took a bath while sitting (18.9%). This may be due to the fact that sitting facilitates the transmission of the agent.

Since the primary route of transmission of the parasite is sexual intercourse, it is important to use protection methods to avoid infection. Even though it was stated that 48% of the cases with *T. vaginalis* did not use any protection method (Banneheke et al., 2013). Likewise, Çetin (2006) found that three out of nine positive cases did not use any contraceptive method. In another study, the highest positivity was detected with 16.2% in those who did not use any method, 12% in those using outside ejaculation, 11.6% in those using the IUDs, 9.2% in those using pills, and 8.6% in those using condoms (Erbil et al., 2019). However, it has been reported that no parasites are encountered in those who use oral contraceptives, needles, or tubal ligation methods (Çetin, 2006). In this study, the highest positivity was found in those using IUDs (29.6%) and condoms (26.3%). No agent was found in patients using oral contraceptives or needle methods. It is thought that the parasite is found more frequently because the IUD and condom damage the epithelial cells by causing local irritation, and thus *T. vaginalis* can settle more easily.

### Conclusions

Trichomoniasis still appears to be an important public health problem. In this study it was determined that, approximately 2/3 of *T. vaginalis* infected patients were asymptomatic; it is more common in sexually active ages, illiterate people, IUD and condom users;

the risk of positivity increased in those with green-colored discharge. The best sensitivity was found in the TB culture method; therefore, this culture method should be applied in addition to DM for a more accurate diagnosis.

**Funding:** This study was supported by Van Yüzüncü Yıl University Scientific Research Project Office as the TYL-2019-7902 number.

**Conflict of interest:** The authors have no conflicts of interest to report.

**Ethical approval:** Approval for the study was obtained from the Van Yüzüncü Yıl University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (09.11.2018/08).

### REFERENCES

- Abdul H, Oladele W, Oladipupo AA, Olalekan AW, Abiodun AA (2011). Survey of trichomoniasis in Osogbo, Southwestern Nigeria. *International Journal of Biological and Medical Research*, 2(3), 607–610.
- Adeoye GO, Akande AH (2007). Epidemiology of *Trichomonas vaginalis* among women in Lagos Metropolis, Nigeria. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(13), 2198–2201.
- Ahady MT, Safavi N, Jafari A, Mohammadi Z, Abed S, Pourasgar S (2016). Prevalence of Trichomoniasis among 18–48 year-old women in Northwest of Iran. *Iran Journal of Parasitology*, 11(4), 580–584.
- Akarsu GA (2006). Investigation of *Trichomonas vaginalis* in patients with nonspecific vaginal discharge. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 30(1), 19–21.
- Akdemir C, Keskin N, Çoksüer H (2010). A survey of prevalence of *Trichomonas vaginalis* in cases with vaginal discharge in Kütahya by classic microscopy and DNA hybridization. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67(4), 161–166.
- Ambrozio CL, Nagel AS, Jesk S, Bragança GCM, Borsuk S, Villela MM. (2016). *Trichomonas vaginalis* prevalence and risk factors for women in southern Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 58, 1–5.
- Banneheke HA, Fernandopulle R, Gunasekara UM, Gunawardene E, Fernando SSN, Wickramasinghe R (2013). Clinical profile and sociodemographic aspects of Trichomoniasis among females in the Western province of Sri Lanka. *Sri Lankan Journal of Infectious Disease*, 3(1), 26–31.
- Cevahir N, Kaleli I, Kaleli B (2002). Evaluation of direct microscopic examination, Acridine Orange staining and culture methods for studies of *Trichomonas vaginalis* in vaginal



- discharge specimens. *Mikrobiyoloji Bulletin*, 36(3-4), 329-335.
- Crucitti T, Jespers V, Mulenga C, Khondowe S, Vandepitte J, Buve, A (2011). Non-sexual transmission of *Trichomonas vaginalis* in adolescent girls attending school in Ndola, Zambia. *PloS One*, 6(1), e16310.
- Çetin ÖA (2006). Research of *Trichomonas vaginalis* on women who have vaginal complains. Master thesis, Ankara, Turkey: Ankara University Institute of Health Sciences, 2006. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tez/SorguSonucYeni.jsp>
- Çetinkaya Ü, Yazar S, Serin S, Hamamcı B, Kuk S (2011). *Trichomonas vaginalis* positivity according to type of vaginal discharge in women. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 31(5), 1094-1099.
- Çulha G, Hakverdi AU, Zeteroglu S, Duran N (2006). Investigation of the prevalence of *Trichomonas vaginalis* in women with complaints of vaginal discharge and itching. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 30(1), 16-18.
- Değerli S, Şalk S, Malatyalı E (2011). Incidence in Sivas of *Trichomonas vaginalis* in patients with vaginitis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 35, 145-147.
- Doğan N, Gitmez F (2019). Investigation of *Trichomonas vaginalis* frequency by different methods in women in Eskisehir province and evaluation of its relation with various social variables. *Osmangazi Tıp Fakültesi Dergisi*, 41(1), 46-57.
- Edwards T, Burke P, Smalley H, Hobbs G (2016). *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Critical Reviews in Microbiology*, 42(3), 406-417.
- Erbil N, Karaman Ü, Benli E, Keskin DD, Çırakoğlu A, Gürgör PN, et al (2019). Determination of *Trichomonas vaginalis* positivity and risk factors in patients with urogenital complaints. *Middle Black Sea Journal of Health Science*, 5(3), 258-266.
- Ertabaklar H, Ertuğ S, Kafkas S, Odabaşı AR, Karataş E (2004). Investigation of *Trichomonas vaginalis* in women with a vaginal discharge. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 28(4), 181-184.
- Houso Y, Farraj MA, Ramlawi A, Essawi T (2011). Detection of *Trichomonas vaginalis* in vaginal swab clinical samples from Palestinian women by culture. *ISRN Microbiology*, 10, 872358.
- Khatoon R, Jahan N, Ahmad S, Khan HM, Rabbani T (2015). Comparison of four diagnostic techniques for detection of *Trichomonas vaginalis* infection in females attending tertiary care hospital of North India. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 58(1), 36-39.
- Kissinger P (2015). *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infectious Diseases*, 15, 307.
- Nabweyambo S, Kakaire O, Sowinski S, Okeng A, Ojiambo H, Kimeze J (2017). Very low sensitivity of wet mount microscopy compared to PCR against culture in the diagnosis of vaginal trichomoniasis in Uganda: A cross sectional study. *BMC Research Notes*, 10(1), 259.
- Nourian A, Shabani N, Fazaeli A, Mousavinasab SN (2013). Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in pregnant women in Zanjan, northwest of Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 6(8), 7258.
- Salakos E, Korb D, Morin C, Sibony O (2018). A case of non-treated *Trichomonas vaginalis* infection and severe preterm labor with positive obstetrical outcome. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 47(4), 171-173.
- Schwebke RJ, Burgess D (2004). Trichomoniasis. *Clinical and Microbiological Review*, 17(4), 794-803.
- Sönmez Tamer GS, Dündar D, Çalışkan Ş, Doğer E (2008). Comparison of direct microscopy and in-vitro cultures in detection of *Trichomonas vaginalis*. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 65(2), 75-80.
- Östan İ, Sözen U, Limoncu ME, Kilimcioğlu A, Özbilgin A (2005). Incidence in Manisa of *Trichomonas vaginalis* in women with a vaginal discharge. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 29(1), 7-9.
- Van Der Pol B (2016). Clinical and laboratory testing for *Trichomonas vaginalis* infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 54, 7-12.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2163-2196.
- Walker G (2004). Interventions for Trichomoniasis in Pregnancy: RHL Commentary. The WHO Reproductive Health Library. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization (2008). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. Geneva, Switzerland: World Health Organization. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75181/9789241503839\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75181/9789241503839_eng.pdf)

- Yazar S, Dagcı H, Aksoy Ü, Üstün S, Akısu Ç, Ak M, et al (2002). Frequency of *Trichomonas vaginalis* among women having vaginal discharge, in İzmir. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9(3), 159-161.
- Younis EZ, Elamami AH (2016). *Trichomonas vaginalis* infection in women with type 2 Diabetes mellitus and vaginal discharge in Benghazi, Libya. *Ibnosina Journal of Medical and Biomedical Science*, 8(4), 109-113.

## Investigation of the Effects of Three Different Generations of Fluoroquinolone Derivatives on Erythrocyte Fragility and Hematological Parameters in Rats

*Üç Farklı Kuşak Florokinolon Türevinin Ratlarda Eritrosit Frajilite ve Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması*

Fatih Dönmez<sup>1</sup>, Abdulahad Doğan\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Van, Türkiye

**Cited:** Dönmez F, Doğan A. (2023). Investigation of the effects of three different generations of fluoroquinolone derivatives on erythrocyte fragility and hematological parameters in rats. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3), 237-243.

### ABSTRACT

**Objective:** Fluoroquinolones (FQs) are synthetic broad-spectrum antimicrobial agents derived from nalidixic acid. They are used in the treatment of urinary tract infections, respiratory tract infections, skin infections, digestive system infections, genital infections and other bacterial infections. Although the relationship between FQs and oxidative stress has been demonstrated, their effects on erythrocyte fragility have not been adequately studied. In this study, the effects of three different FQ derivatives (ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LVX) and moxifloxacin (MXF)) on erythrocyte fragility and hematological parameters were investigated in rats at the end of the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day treatments by gavage.

**Material and Method:** 72 Wistar albino male rats were divided into 4 groups with 18 rats in each group and sacrificed at three different time points (1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> days).

**Results:** A significant increase in 0.2% sodium chloride (NaCl) concentration erythrocyte fragility value was found in the MXF group on 1<sup>st</sup> day compared to the control group on 1<sup>st</sup> day. While the FQ derivatives used in the study did not cause a general change on the erythrocyte and leukocyte parameters, they caused various fluctuations on the platelet parameters such as plateletcrit (PCT), platelet large cell ratio (PLCR), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV) and platelet (PLT).

**Conclusion:** As a further study, it would be beneficial to reveal the reasons for these effects on platelet parameters with more detailed studies.

**Keywords:** Erythrocyte fragility, Hematological parameters, Levofloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin

### ÖZET

**Giriş:** Florokinolonlar (FQ'lar), nalidiksik asitten türetilen sentetik geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlardır. Bu grup idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonları, sindirim sistemi enfeksiyonları, genital enfeksiyonlar ve diğer bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. FQ'ların oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen, eritrosit frajilite üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada oral yolla üç farklı florokinolon türevinin (siprofloksasin (CIP), levofloksasin (LVX) ve moksifloksasin (MXF)) 1, 7 ve 14 günlük tedavilerinin eritrosit frajilite ve hematolojik parametreler üzerindeki etkileri araştırıldı.

**Materyal ve Metot:** 72 Wistar albino erkek ratlar her grupta 18 rat olacak şekilde 4 gruba ayrılarak üç farklı zaman noktasında (1., 7. ve 14. günler) sakrifiye edildiler

**Bulgular:** % 0.2 sodyum klorür (NaCl) konsantrasyonu eritrosit frajilite değeri 1. gün MXF grubu 1. gün kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artış göstermiştir. Çalışmada kullanılan FQ türevleri eritrosit ve lökosit parametrelerinde genel bir değişikliğe neden olmazken trombosit crit (PCT), trombosit büyük hücre oranı (PLCR), trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit (PLT) gibi trombosit parametrelerinde çeşitli dalgalanmalara neden olmuştur.

**Sonuç:** İleri bir çalışma olarak trombosit parametreleri üzerindeki bu etkilerin nedenlerinin daha detaylı çalışmalarla ortaya konması faydalı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Eritrosit frajilite, Hematolojik parametreler, Levofloksasin, Moksifloksasin, Siprofloksasin

\* Corresponding author: Abdulahad Doğan. E-mail: [abduhadog@yyu.edu.tr](mailto:abduhadog@yyu.edu.tr).

ORCID: Fatih Dönmez: 0000-0003-3958-1028, Abdulahad Doğan: 0000-0002-5438-8560

Received: 22.07.2023, Accepted: 23.10.2023 and Published: 30.12.2023



## INTRODUCTION

Fluoroquinolones (FQs) used in the treatment of various bacterial infections are synthetically derived from nalidixic acid (Stahlmann and Lode, 2010; Dönmez et al., 2018). At the beginning of these bacterial infections are lower and upper respiratory tract, urinary tract, skin, bone, soft tissue infections and community-acquired pneumonia (Hu et al., 2017). Bactericidal FQs prevent bacterial division by inhibiting DNA gyrase and DNA topoisomerase IV enzymes (Donmez and Dogan, 2022). The classification of FQs was made by considering their antimicrobial spectra and clinical indications. Drugs in the same group have similar antimicrobial activities. The next generation affects the pathogens of the previous generation and a new group of pathogens (Ezelerab et al., 2018). So far, ciprofloxacin (CIP), ofloxacin, levofloxacin (LVX), moxifloxacin (MXF), gemifloxacin, and delafloxacin, respectively, have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) (Maris et al., 2021).

The blood is responsible for the transport of oxygen, nutrients, drugs, and waste products (Xie et al., 2020; Gladysz et al., 2022). In humans and rodents, approximately 6 to 7% of the total body weight is composed of the blood compartment (Bertrand and Leroux, 2012). Approximately 55% of this blood is plasma (90% water, 10% protein), while 45% (99% red blood cells, 1% leukocytes, and platelets) consists of blood cells (Meinke et al., 2007). Considering all these, it is important to investigate the effects of drugs on the blood. Studies conducted in this direction have revealed the relationship between FQs and oxidative stress on erythrocytes (Akyol et al., 2003; Donmez and Dogan, 2022). However, its effects on blood parameters have not been sufficiently investigated. In this study, the effects of three different FQ derivatives (CIP, LVX and MXF) on erythrocyte fragility and hematological parameters were investigated in rats at the end of the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day treatments.

## MATERIAL AND METHOD

### Chemicals

Sodium chloride (NaCl), sodium dihydrogen phosphate (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), and disodium hydrogen phosphate (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) were supplied by Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA). In addition, all pharmaceutical drugs used in the study were purchased from commercial pharmacies in tablet form. CIP, LVX, and MXF suspended in 1 ml of distilled water were administered as gavage to the rats at 80 mg/kg/day (Rawi et al., 2011), 40 mg/kg/day (Afolabi and Oyewo, 2014), and 40 mg/kg/day (Huang et al., 2016), respectively.

### Animals

This experimental study was carried out with 72 male Wistar albino rats, 2-3 months old, weighing 150–300 g, obtained from the Van Yüzüncü Yıl University Experimental Animals Unit. Ethics committee number was given by Van Yüzüncü Yıl University

Experimental Animals Research Center (2023/09–11). Rats in a 25 ± 2 °C temperature and 12:12 hour light-dark light environment were fed ad libitum (as desired) with standard plastic containers. All experimental procedures were performed according to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the National Institutes of Health.

### Experimental Design

In the study, rats were randomly divided into four groups, with 18 animals in each group. Six rats from each group were sacrificed at the end of 1, 7, and 14 days of treatment.

**(I) Control group (n = 18):** The animals were given distilled water by gavage for the specified periods and fed with standard feed and water *ad libitum*. Six rats each time were sacrificed at the end of the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, and 14<sup>th</sup> days, respectively.

**II) CIP treated group (n = 18):** CIP (80 mg/kg) was given to the animals CIP by gavage for the specified periods and fed with standard feed and water *ad libitum*. Six rats each time were sacrificed at the end of the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, and 14<sup>th</sup> days, respectively.

**(III) LVX treated group (n = 18):** LVX (40 mg/kg) was given to the animals by gavage for the specified periods and fed with standard feed and water *ad libitum*. Six rats each time were sacrificed at the end of the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, and 14<sup>th</sup> days, respectively.

**(IV) MXF treated group (n = 18):** MXF (40 mg/kg) was given to the animals by gavage for the specified periods and fed with standard feed and water *ad libitum*. Six rats each time were sacrificed at the end of the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, and 14<sup>th</sup> days, respectively.

### Measurement of Erythrocyte Fragility

30 µl of blood samples incubated for 24 hours at room temperature were pipetted into a series of test tubes containing 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, and 0.9 g/L NaCl (pH 7.4). Mixtures incubated for 30 minutes at room temperature were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes. The absorbance of the supernatant fractions was measured at 546 nm by a spectrophotometer (Doğan et al., 2020).

Calculation: Haemolysis (%) = (OD of Test Solution) / (OD of Standard Solution) x 100

### Haematological Parameters

At the end of the experiment, blood samples were taken from the cardiac puncture using a syringe for the determination of hematological parameters. haemoglobin (HGB), mean cell haemoglobin (MCH), mean cell corpuscular haemoglobin concentration (MCHC), red blood cells (RBC), mean corpuscular volume (MCV), haematocrit (HCT), red cells distribution width (RDW), white blood cell (WBC), lymphocyte (LYM), monocytes (MID), granulocyte (GRA), platelet (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet large cell ratio (PLCR), and plateletcrit (PCT) were measured by

an automatic hematological assay analyzer (Swelab Alfa Hematology Analyzer).

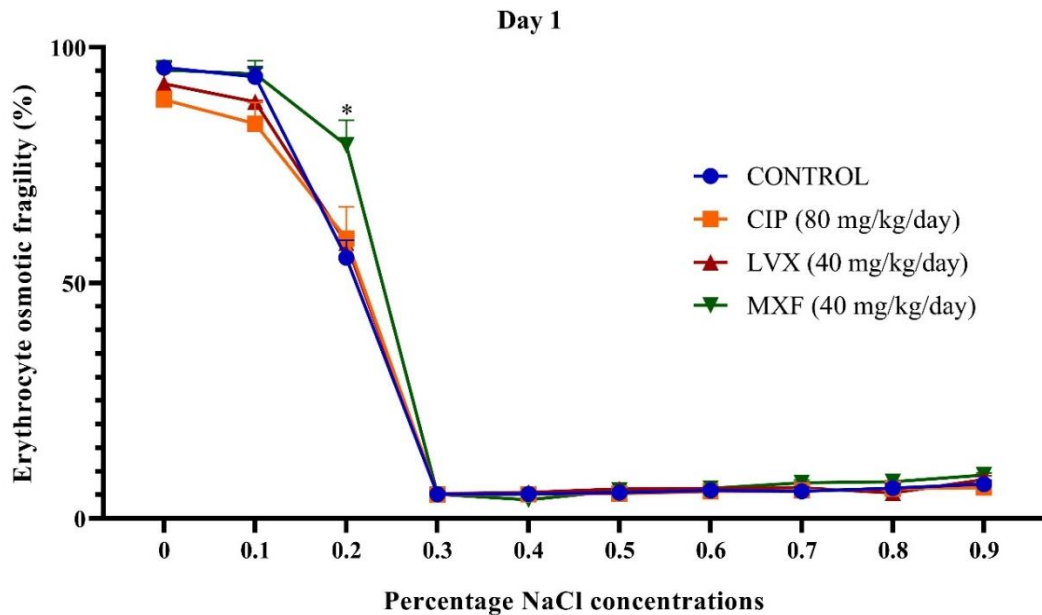
#### Statistical Analysis

The GraphPad Prism 8 package program was used in the statistical analysis of the data obtained in the study. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to determine the differences between groups, and Tukey's multiple comparison test was used to determine the differences between groups with more than two. Significance was accepted as  $p < 0.05$  for all tests.

## RESULTS

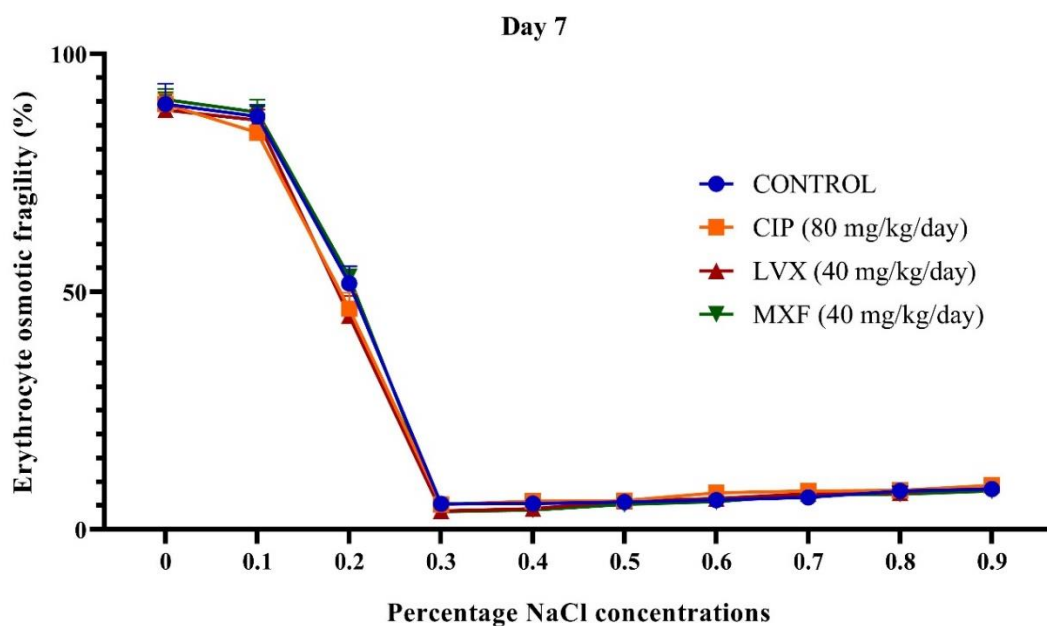
### Effects of FQ Derivatives on the Erythrocyte Osmotic Fragility

The erythrocyte fragility value of 0.2% NaCl concentration 1<sup>st</sup> day MXF group significantly increased compared to 1<sup>st</sup> day control group (Figure 1). Besides, 7 and 14 day treatments of FQs did not affect erythrocyte fragility (Figure 2 and Figure 3).



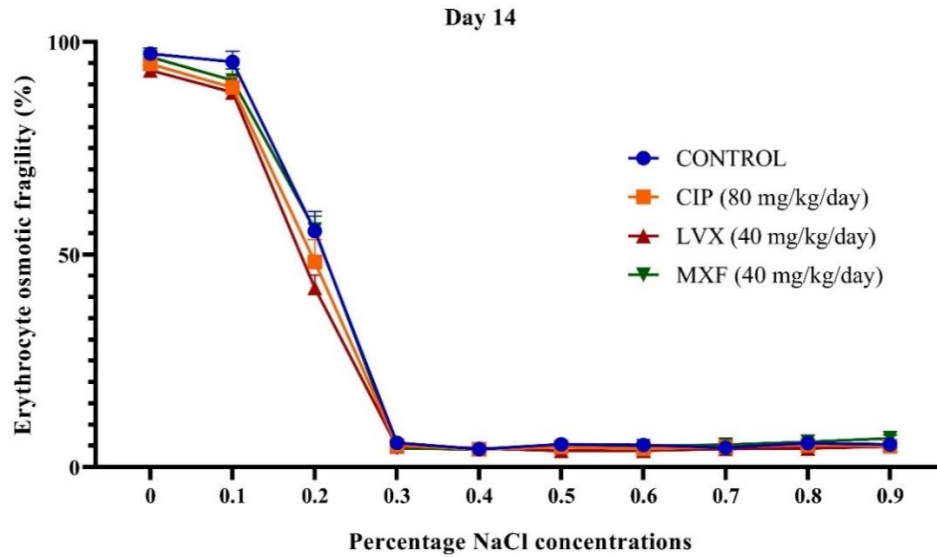
**Figure 1.** Effect of three different fluoroquinolone derivatives on 1<sup>st</sup> day rat erythrocyte fragility.

\*: Difference between the Control group and the other groups was significant ( $p < 0.05$ )



**Figure 2.** Effect of three different fluoroquinolone derivatives on 7<sup>th</sup> day rat erythrocyte fragility.

\*: Difference between the Control group and the other groups was significant ( $p < 0.05$ ).



**Figure 3.** Effect of three different fluoroquinolone derivatives on 14<sup>th</sup> day rat erythrocyte fragility.

\*: Difference between the Control group and the other groups was significant ( $p < 0.05$ ).

**Table 1.** Time dependent changes in the effect of three different fluoroquinolone derivatives on rat erythrocytic parameter.

Parameters	Groups	Day 1	Day 7	Day 14
HGB (g/dL)	Control	16.47±0.48	16.40±0.78	16.30±0.70
	CIP	15.97±0.87	16.54±0.90	16.93±0.62
	LVX	15.24±0.86	15.24±0.78	16.82±0.86
	MXF	16.22±0.48	16.57±0.62	16.36±1.06
MCH (pg)	Control	19.77±0.29	19.65±0.23	19.38±0.38
	CIP	19.07±0.32	19.83±0.31	19.53±0.38
	LVX	19.22±0.23	19.52±0.67	19.47±0.42
	MXF	19.16±0.40	19.67±0.33	19.72±1.11
MCHC (g/dL)	Control	32.38±0.42	33.27±0.33	33.52±0.52
	CIP	32.05±0.33	31.70±2.16	32.98±0.94
	LVX	32.52±0.69	32.87±1.60	32.77±0.52
	MXF	31.96±0.46	32.47±0.53	32.54±0.71
RBC (10 <sup>9</sup> /μL)	Control	8.34±0.25	8.36±0.46	8.42±0.48
	CIP	8.36±0.39	8.12±0.87	8.67±0.27
	LVX	8.00±0.55	7.88±0.43	8.65±0.50
	MXF	8.47±0.41	8.44±0.33	8.32±0.62
MCV (fL)	Control	61.08±1.35	59.02±0.67	57.84±1.75
	CIP	59.53±1.30	61.12±2.41	59.27±2.65
	LVX	59.12±1.23	59.35±2.60	59.43±1.69
	MXF	59.92±1.44	60.55±1.13	60.64±3.44
HCT (%)	Control	50.9±1.14	49.32±2.47	49.48±3.16
	CIP	49.82±3.20	50.96±3.75	51.43±3.22
	LVX	47.18±2.29	47.26±1.93	51.35±2.40
	MXF	50.76±1.71	51.05±2.33	50.38±3.05
RDW <sub>a</sub> (fL)	Control	34.63±1.38	33.50±0.42	33.32±1.03
	CIP	34.53±0.90	35.12±1.85	34.15±2.26
	LVX	32.68±1.37	34.20±2.33	34.35±1.25
	MXF	34.26±1.43	38.52±8.49	36.76±4.26
RDW% (%)	Control	13.58±0.18 <sup>ab</sup>	13.78±0.34	14.24±0.42
	CIP	14.35±0.33 <sup>a</sup>	13.86±0.44	14.03±0.23
	LVX	13.33±0.52 <sup>b</sup>	14.15±0.70	14.22±0.37
	MXF	13.94±0.27 <sup>ab</sup>	14.08±0.51	14.84±0.77

Different lowercase letters (a, b), the difference is significant when comparing different groups in the same time period ( $p < 0.05$ ).

**Effects of FQ Derivatives on the Haematological Parameters:** The RDW% level of the 1<sup>st</sup> day CIP group increased significantly compared to the 1<sup>st</sup> day LVX group (Table 1).

The LVX GRAN level on the 7<sup>th</sup> day showed a significant increase compared to the CIP group on the

7<sup>th</sup> day, similarly, the LVX GRAN level on the 14<sup>th</sup> day showed a significant increase compared to the MXF group on the 14<sup>th</sup> day. On the contrary, the GRAN% level of the MXF group on the 14<sup>th</sup> day showed a significant decrease compared to the MXF group on the 1<sup>st</sup> day (Table 2).

On the 14<sup>th</sup> day, LVX PLT and PCT levels increased significantly when compared with the 1<sup>st</sup> day LVX groups. LVX MPV level on the 7<sup>th</sup> day showed a significant increase compared to the LVX group on the 1<sup>st</sup> day and control groups on the 7<sup>th</sup> day. Similarly, when the 7<sup>th</sup> day LVX PDW and PLCR

levels were compared with the 1<sup>st</sup> and 14<sup>th</sup> day LVX and 7<sup>th</sup> day control groups, an increase was found to be significant. In addition, the PLCR level of CIP on the 7<sup>th</sup> day increased significantly compared to the CIP and control groups on the 1<sup>st</sup> and 14<sup>th</sup> days (Table 3).

**Table 2.** Time dependent changes in the effect of three different fluoroquinolone derivatives on rat leukocyte parameter.

Parameters	Groups	Day 1	Day 7	Day 14
WBC (10 <sup>3</sup> /µL)	Control	4.33±1.30	4.02±0.83	4.58±1.13
	CIP	3.60±1.05	3.82±0.80	3.73±0.49
	LVX	3.64±1.06	5.48±1.51	4.07±0.72
	MXF	2.94±0.36	3.63±1.01	4.28±0.89
LYM (10 <sup>3</sup> /µL)	Control	3.70±1.17	3.35±0.61	4.02±0.79
	CIP	2.88±0.96	3.38±0.75	3.27±0.39
	LVX	2.63±0.78	4.44±1.48	3.32±0.59
	MXF	2.34±0.39	3.14±0.74	3.80±0.71
LYM% (%)	Control	84.67±1.89	83.77±2.86	87.70±2.58
	CIP	79.17±4.30	79.80±9.82	87.57±5.84
	LVX	82.12±10.28	78.60±6.01	81.68±4.04
	MXF	78.70±7.86	82.48±4.39	89.04±1.25
MID (10 <sup>3</sup> /µL)	Control	0.30±0.06	0.35±0.06	0.28±0.05
	CIP	0.37±0.12	0.30±0.07	0.25±0.08
	LVX	0.34±0.06	0.35±0.06	0.35±0.11
	MXF	0.28±0.08	0.27±0.08	0.28±0.08
MID% (%)	Control	6.43±1.06	7.97±1.75	5.28±1.10
	CIP	9.38±1.69	7.52±2.79	5.80±1.91
	LVX	9.38±2.72	9.00±2.96	8.13±1.90
	MXF	9.04±2.82	7.82±2.29	5.12±0.58
GRAN (10 <sup>3</sup> /µL)	Control	0.33±0.05	0.32±0.07 <sup>ab</sup>	0.28±0.05 <sup>ab</sup>
	CIP	0.35±0.08	0.28±0.08 <sup>a</sup>	0.28±0.08 <sup>ab</sup>
	LVX	0.42±0.08	0.48±0.10 <sup>b</sup>	0.42±0.08 <sup>a</sup>
	MXF	0.34±0.06	0.30±0.08 <sup>ab</sup>	0.20±0.10 <sup>b</sup>
GRAN% (%)	Control	8.90±0.98	8.27±1.44	7.02±1.51
	CIP	11.45±2.64	9.62±4.54	6.63±1.38
	LVX	12.98±3.01	10.67±2.58	10.18±2.76
	MXF	12.86±4.37 <sup>A</sup>	9.70±2.50 <sup>AB</sup>	5.80±1.29 <sup>B</sup>

Different lowercase letters (a, b), the difference is significant when comparing different groups in the same time period ( $p < 0.05$ ). Different capital letters (A, B), the difference is significant when the same drug is compared in different timeframes ( $p < 0.05$ ).

**Table 3.** Time dependent changes in the effect of three different fluoroquinolone derivatives on rat platelets parameter.

Parameters	Groups	Day 1	Day 7	Day 14
PLT (10 <sup>3</sup> /µL)	Control	614.33±39.76	698.33±84.81	749.20±31.26
	CIP	605.00±55.91	630.80±106.27	721.12±42.92
	LVX	593.50±37.35 <sup>A</sup>	668.20±111.61 <sup>AB</sup>	779.83±48.80 <sup>B</sup>
	MXF	593.00±97.14	679.33±68.31	702.8±44.29
MPV (fL)	Control	6.23±0.21	6.38±0.26 <sup>a</sup>	6.42±0.16
	CIP	6.37±0.50	6.92±0.08 <sup>ab</sup>	6.45±0.19
	LVX	6.16±0.13 <sup>A</sup>	7.00±0.46 <sup>Bb</sup>	6.48±0.15 <sup>AB</sup>
	MXF	6.22±0.38	6.65±0.16 <sup>ab</sup>	6.64±0.26
PDW (fL)	Control	8.23±0.21	8.52±0.25 <sup>a</sup>	8.48±0.18
	CIP	8.42±0.54	8.93±0.14 <sup>ab</sup>	8.52±0.16
	LVX	8.24±0.21 <sup>A</sup>	9.18±0.56 <sup>Bb</sup>	8.57±0.10 <sup>A</sup>
	MXF	8.26±0.37	8.77±0.16 <sup>ab</sup>	8.70±0.26
PLCR (%)	Control	4.33±0.88	5.02±1.00 <sup>a</sup>	4.86±0.56
	CIP	3.92±0.67 <sup>A</sup>	6.98±0.80 <sup>Bb</sup>	4.98±0.85 <sup>A</sup>
	LVX	3.66±0.77 <sup>A</sup>	7.60±1.76 <sup>Bb</sup>	4.83±0.49 <sup>A</sup>
	MXF	3.68±0.36	5.75±0.86 <sup>ab</sup>	5.72±1.32
PCT (%)	Control	0.40±0.04	0.45±0.05	0.49±0.02
	CIP	0.38±0.03	0.42±0.08	0.47±0.03
	LVX	0.36±0.02 <sup>A</sup>	0.46±0.05 <sup>AB</sup>	0.50±0.03 <sup>B</sup>
	MXF	0.37±0.09	0.45±0.04	0.46±0.03

Different lowercase letters (a, b), the difference is significant when comparing different groups in the same time period ( $p < 0.05$ ). Different capital letters (A, B), the difference is significant when the same drug is compared in different timeframes ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSSION

FQs with bactericidal effect are used in the treatment of diseases such as lower and upper respiratory tract, urinary tract, skin, bone, soft tissue infections, and community-acquired pneumonia (Hu et al., 2017; Donmez and Dogan, 2022). Due to the high permeability of the erythrocyte membrane to this group of antibiotics, it shows a very rapid distribution (Colino et al., 1998). Erythrocyte fragility depends on various factors such as age, sex, species, membrane composition, ion transport, and lipid peroxidation (Igbokwe, 2018). In our study, no significant increase was observed in time-dependent erythrocyte fragility of FQ derivatives in general (excluding 1<sup>st</sup> day MXF 0.2% NaCl concentration). It has been previously demonstrated *in vitro* that various antibiotics cause increases in erythrocyte fragility (Luqman et al., 2006). This increase in erythrocyte fragility caused by various antibiotics (including FQs) can be interpreted as a result of oxidative stress.

Changes in hematological parameters give important information about various diseases such as anemia, immune system disorder and bleeding. Antibiotics are used to treat infections caused by a number of microbes, such as bacteria and some parasites. However, when antibiotics are not used rationally, they can cause side effects such as the development of unwanted antibiotic resistance. Moreover, this situation can lead to the formation of undesirable pictures in the immune system. FQs have very important immunomodulatory effects in the pathogenesis of many infectious and inflammatory diseases by their effects on arginase and nitric oxide synthase (Kovalenko et al., 2019). As seen in Table 1 and Table 2, while FQs did not have a significant effect on erythrocytic and leukocytic parameters, it was observed that they caused visible changes on thrombocytic parameters (Table 3). The exact reason for this effect of FQs on thrombocytic parameters is not known. However, it was emphasized that moxifloxacin, one of the FQ derivatives, has an effect on thrombotic thrombocytopenic purpura (Surana et al., 2012). In another study, it was determined that local PLT application, which is a rich source of growth factor, has a potential curative effect to increase tendon healing in patients receiving glucocorticoid or FQ therapy (Baboldashti et al., 2011). When the data are evaluated as a whole, it is seen that fluoroquinolones have an effect on thrombocytic parameters and previous studies support our findings, but still more studies are needed on this subject.

## Conclusion

It was shown that the FQ derivatives examined in this study did not have a significant effect on erythrocyte fragility. While the FQ derivatives used in the study did not cause a general change on the erythrocyte and leukocyte parameters, they caused various fluctuations on the platelet parameters such as PCT,

PLCR, PDW, MPW and PLT. As a further study, it would be beneficial to reveal the reasons for these effects on platelet parameters with more detailed studies.

## Acknowledgements

This study was financially supported by Van Yuzuncu Yil University, Scientific Research Project Commission. Project Number (TYL-2020-8809). Also, we declare that this study was presented as a paper in International Conference on Food, Agriculture and Animal Sciences, 27-29 April 2023, Sivas, Türkiye.

## Disclosure statement

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## Ethics Approval

The present study was approved by Van Yüzüncü Yıl University Animal Experiments Local Ethics Committee with the decision dated 27.07.2023 and numbered 2023/09-11.

## REFERENCES

- Afolabi OK, Oyewo EB. (2014). Effects of ciprofloxacin and levofloxacin administration on some oxidative stress markers in the rat. *International Journal of Biotechnology and Bioengineering*, 8(1), 72-76.
- Akyol S, Mas MR, Comert B, Ateskan Ü, Yasar M, Aydogan H, et al. (2003). The effect of antibiotic and probiotic combination therapy on secondary pancreatic infections and oxidative stress parameters in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 26(4), 363-367.
- Baboldashti NZ, Poulsen RC, Franklin, SL, Thompson MS, Hulley PA. (2011). Platelet-rich plasma protects tenocytes from adverse side effects of dexamethasone and ciprofloxacin. *The American Journal of Sports Medicine*, 39(9), 1929-1935.
- Bertrand N, Leroux JC. (2012). The journey of a drug-carrier in the body: an anatomo-physiological perspective. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 152-163.
- Colino CI, García Turiño A, Sanchez Navarro A, Lanao JM. (1998). A comparative study of ofloxacin and ciprofloxacin erythrocyte distribution. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 19(2), 71-77.
- Doğan A, Dönmez F, Anuk ÖO. (2020). Evaluation of the erythrocyte fragility, haematological parameters and antioxidant properties of *Platanus orientalis* leaf infusion against ethanol toxicity in rats. *Alinteri Journal of Agriculture Science*, 35(1), 22-28.
- Donmez F, Dogan A. (2022). Investigation of the effects of three different generations of fluoroquinolone derivatives on antioxidant and immunotoxic enzyme levels in different



- rat tissues. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(6), 2686-2698.
- Dönmez F, Yardım Y, Şentürk Z. (2018). Electroanalytical determination of enrofloxacin based on the enhancement effect of the anionic surfactant at anodically pretreated boron-doped diamond electrode. *Diamond and Related Materials*, 84, 95-102.
- Ezelarab HA, Abbas SH, Hassan HA, Abuo-Rahma GEDA. (2018). Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. *Archiv der Pharmazie*, 351(9), 1-13.
- Gładysz MZ, Stevanoska M, Włodarczyk-Biegun MK, Nagelkerke A. (2022). Breaking through the barrier: Modelling and exploiting the physical microenvironment to enhance drug transport and efficacy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 184, 1-20.
- Hu YQ, Zhang S, Xu Z, Lv ZS, Liu ML, Feng LS. (2017). 4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 141, 335-345.
- Huang L, Liu J, Yu X, Shi L, Liu J, Xiao H, et al. (2016). Drug-drug interactions between moxifloxacin and rifampicin based on pharmacokinetics *in vivo* in rats. *Biomedical Chromatography*, 30(10), 1591-1598.
- Igbokwe NA. (2018). A review of the factors that influence erythrocyte osmotic fragility. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, 16(4), 1-23.
- Kovalenko IV, Onufrovych OK, Vorobets NM, Melnyk OV, Vorobets ZD. (2019). Arginase/NO-synthase system characteristics in blood lymphocytes under effect of fluoroquinolones. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(2), 203-208.
- Luqman S, Prabu KO, Pal A, Saikia D, Darokar MP, Khanuja SP. (2006). Antibiotic-induced alterations in the osmotic resistance of erythrocytes is modulated by  $\beta$ -carotene and L-ascorbic acid. *Natural Product Communications*, 1(6), 481-486.
- Maris AS, Mody P, Brewer DJ, Humphries RM. (2021). The Fluoroquinolones: An update for the clinical microbiologist. *Clinical Microbiology Newsletter*, 43(12), 97-107.
- Meinke M, Müller G, Helfmann J, Friebe M. (2007). Optical properties of platelets and blood plasma and their influence on the optical behavior of whole blood in the visible to near infrared wavelength range. *Journal of Biomedical Optics*, 12(1), 1-9.
- Rawi SM, Mourad IM, Arafa NM, Alazabi NI. (2011). Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on some oxidative stress parameters in brain regions of male albino rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(16), 1888-1897.
- Stahlmann R, Lode H. (2010). Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs and Aging*, 27, 193-209.
- Surana SP, Sardinas Z, Multz AS. (2012). Moxifloxacin (avelox) induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Case Reports in Medicine*, 2012, 1-3.
- Xie R, Zheng W, Guan L, Ai Y, Liang Q. (2020). Engineering of hydrogel materials with perfusable microchannels for building vascularized tissues. *Small*, 16(15), 1-17.

# Kronik Alkol Maruziyetinin Dalak Üzerindeki Etkilerinin Stereolojik ve İmmünohistokimyasal Yöntemlerle Araştırılması

*Investigation of The Effects of Chronic Alcohol Exposure on The Spleen By Stereological and Immunohistochemical Methods*

Neşe Çölçimen\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D. Van, Türkiye

**Atf:** Çölçimen N. (2023). Kronik alkol maruziyetinin dalak üzerindeki etkilerinin stereolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle araştırılması. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3), 244-248.

## ABSTRACT

**Objective:** Alcohol is a toxic agent and its consumption is increasing day by day. It has harmful effects on all tissues and organs, and in our study, we aimed to examine its effects on the spleen by stereological and immunohistochemical methods.

**Material and Method:** Thirteen Wistar albino male rats were recruited for the study. They were randomly divided into 2 groups as Control (6) and Ethanol (7). The ethanol group was given 6.4% (v/v) ethanol orally for 18 days. No application was made to the control group. At the end of the experiment, spleen tissue was removed from the animals under anesthesia. Tissue preparation steps were applied for routine light microscopic histological follow-up procedure and immunohistochemical staining, embedded in parafin. Then 5 µm thick sections were taken for each 40th section, the first of which was random, with an average of 10 sections. Sections taken were stained with Hematoxylin & Eosin. The modified method of the Cavalieri principle was used for stereological measurement. Total tissue volume ratios were measured with the dotted area ruler given in the Shtereom 1.5 version package program. Collagen Type IV and Fibronectin immunohistochemical staining were applied to tissue sections. Immunohistochemical and stereological evaluations were performed. The results were compared statistically.

**Results:** In stereological measurements, it was determined that spleen total volume and red pulp volume increased in the ethanol group compared to the control group and were statistically significant (p<0.05). It was determined that the white pulp volume was decreased in the ethanol group compared to the control group, but it was not statistically significant (p>0.05). In the immunohistochemical evaluation of Collagen Type IV and Fibronectin, it was determined that the uptake was significantly reduced in the ethanol group when compared to the control group in the capsular and trabeculae areas.

**Conclusion:** With the stereological and immunohistochemical findings of our study, the negative effects of alcohol on the spleen, which is at the junction of the immune and hematopoietic systems, were revealed.

**Keywords:** Alcohol, Spleen, Immunohistochemistry, Rat, Stereology

## ÖZET

**Giriş:** Alkol toksik bir ajan olup, gün geçtikçe tüketimi artmaktadır. Tüm doku ve organlar üzerinde zararlı etkileri mevcut olan alkolün, çalışmamızda dalak üzerinde oluşturduğu etkileri stereolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Çalışma için 13 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan alındı. Rastgele Kontrol (6) ve Etanol (7) olarak 2 gruba ayrıldı. Etanol grubuna 18 gün boyunca oral yolla % 6,4 (v/v) dozunda etanol verildi. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. Deney sonunda hayvanların anestezi altında dalak dokusu çıkarıldı. Rutin ışık mikroskopik histolojik takip prosedürü ve immünohistokimyasal boyama için doku hazırlık aşamaları uygulandı, parafine gömüldü. Akabinde 5 µm kalınlığında ilki rastgele olmak üzere her 40. kesit alınarak, ortalama 10 kesit alındı. Alınan kesitler Hematoksilen & Eozinle boyandı. Stereolojik ölçümde Cavalieri prensibinin modifiye metodu kullanıldı. Shtereom 1.5 versiyon paket programında verilen noktalı alan cetveliyle total doku hacim oranları ölçüldü. Doku kesitlerine Kollajen Tip IV ve Fibronektin immünohistokimyasal boyama uygulandı. İmmünohistokimyasal ve stereolojik değerlendirmeler yapıldı. Sonuçlar istatistiki olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Stereolojik ölçümlerde dalak total hacmi ve kırmızı pulpa hacminin etanol grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.05). Beyaz pulpa hacminin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında etanol grubunda azalmış olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0.05). Kollajen Tip IV ve Fibronektin'in immünohistokimyasal değerlendirilmesinde kapsül ve trabeküller alanlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında etanol grubunda tutulumunun ciddi oranda azalmış olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızın stereolojik ve immünohistokimyasal bulgularıyla alkolün immün ve hematopoetik sistemin kavşak noktasında yer alan dalak üzerindeki olumsuz etkileri ortaya konuldu.

**Anahtar kelimeler:** Alkol, Dalak, İmmünohistokimya, Sıçan, Stereoloji

\* Sorumlu yazar: Neşe Çölçimen. E-mail: [colcimennese@hotmail.com](mailto:colcimennese@hotmail.com).

ORCID: Neşe Çölçimen: 0000-0002-7695-3049

Geliş: 31.07.2023, Kabul: 04.10.2023 ve Basım:30.12.2023



## GİRİŞ

Etanol insan ve hayvanlar için toksiktir ve kalp, iskelet kasları, beyin, karaciğer, pankreas, gastrointestinal, endokrin, immün ve hematolojik sistemler üzerinde önemli negatif etkileri bulunmaktadır (Aldahmash ve El-Nagar, 2013). Alkol tüketimi, küresel anlamda önemli bir sağlık sorununu ve halk sağlığı açısından da bir önceliği temsil etmektedir. Yılda üç milyon ölüm, alkole bağlanmakta; zararlı alkol kullanımı, ölüm ve sakatlık için önde gelen küresel risk faktörü olarak yedinci sırada yer almaktadır (Barbería-Latasa ve ark., 2022). Dalak hem immün sistem hem de hematopoetik sistem organı olduğundan yoğun şekilde hücresel etkileşimler içerir ve toksik ajanlar dalağı etkiler (Keskin ve ark., 2012). Kronik alkol tüketiminin spesifik belirtilerinden biri de immün sistem organlarında özellikle dalakta değişikliklere yol açmasıdır (Saidmumadovich ve Sharipovna, 2021). Alkol kullanımı ve alkolizm immün yetmezlik ile ilişkili olup buda alkol kullanımında bazı tümörlere ve enfeksiyonlara karşı artan duyarlılığı açıklar. Etanolün; timus, dalak, periferik kan ve lenf nodlarındaki lenfoid hücrelerin azalmasını indüklediği çalışmalarda gösterilmiştir (Budeč ve ark., 2000).

Stereoloji gerçekte üç boyutlu yapıların iki boyutlu kesitlerinden elde edilen veriler kullanılarak bu yapılar hakkında bilgi edinmeye yarayan bilim dalıdır (Akalan ve Çevik Demirkan, 2013). Günümüzde stereoloji "three dimension studies" olarak isimlendirilmektedir. Bu metodun organların farklı alt birimlerinin hacmini belirlemek için kullanılan metoduna Cavalieri prensibi denir (Vojdani ve ark., 2010). Stereoloji bilimsel değeri yüksek, sonuçları güvenilir, matematiksel olarak doğruluğu kanıtlanmış ve herkes tarafından kabul gören bir yöntemdir (İkinci Keleş, 2019). Çalışmamızda kronik alkol tüketiminin dalak üzerindeki etkilerini stereolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOT

Çalışmamıza Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul (2023/05-08) onayı ile başlandı. On üç adet, ortalama 190-220 gr ağırlığında, erişkin 2 aylık, Wistar albino erkek sıçan alındı. Sıçanlar rastgele olarak Kontrol (n:6) ve Etanol (n: 7) adet olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Etanol grubuna % 6.4'lük (v/v) etanol musluk suyuna karıştırıldı ve oral yolla almaları sağlandı. Kontrol grubuna musluk suyu verildi. Sıçanlar özel metal kafesler içinde oda sıcaklığında ve stabil çevre koşullarında (21°C ± 2°C ve 12 saat karanlık- 12 saat ışık periyodu) barındırıldı. Sıçanlar standart uniform pelet yemle *ad libitum* beslendiler. 18 gün uygulamalara devam edildi. Deney sonunda intramüsküler 10 mg/kg ksilazin (Xylazyne, Bayer, İstanbul, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer, Warner

Lambert, İstanbul, Türkiye) uygulanarak genel anestezi altında üst abdomen bölgesi açıldı. Dalak dokusu periferik dokularından disseke edilerek çıkarıldı. Dalak, 72 saat %10 tamponlu formaldehit içinde fikse edildi. Rutin ışık mikroskopik histolojik takip prosedürü ve immünohistokimyasal boyama için doku hazırlık aşamaları uygulandı, parafine gömüldü.

## Stereolojik analizler

Fikse edilen ve parafin blok haline getirilen dokulardan mikrotom ile 5 µm kalınlığında ilk kesit rastgele diğerleri her 40. kesit olacak şekilde ortalama 10 kesit alındı. Akabinde rutin ışık mikroskopik işlem prosedürleri gerçekleştirildi. Kesitler Hematoksilin & Eozin ile boyandı ve entellan ile kapatıldı. Daha sonra ışık mikroskopu altında görüntüledi ve fotoğrafları çekildi (AxioVision 3,1 Zeiss axioplan 2 imaging Germany, Göttingen). Stereolojik ölçümde Cavalieri prensibinin modifiye metodu kullanıldı (Gundersen ve Jensen, 1987). Shetereom 1.5 versiyon paket programında verilen noktalı alan ölçüm cetveli ile toplam dalak hacmi, beyaz pulpa ve kırmızı pulpa hacmi ölçüldü (Gundersen ve ark., 1988; Howard ve Reed, 1998). Stereolojik çalışmalarda her grup için hata katsayısı (CE) ve değişim katsayısı (CV) değerleri hesaplanır (Gundersen ve Jensen, 1987). Çalışmamızda da CE ve CV değerleri hesaplandı ve kabul edilebilir aralıktaydı.

## İmmünohistokimyasal analizler

İmmünohistokimyasal analizler için mikrotomla 5 µm kalınlığında polilizinli lamlara alınan doku kesitleri deparafinize ve dehidrate edildi. Dalak dokusuna immünohistokimyasal prosedürler uygulandı. Kesitler, Fibronektin (Santa Cruz, sc8422, 1:200) ve Kollajen Tip IV (Abcam, ab236640, 1:1000) primer antikorlarıyla streptavidin-peroksidaz metodu ile manuel yöntemle boyandı. Sonrasında ışık mikroskopu (Olympus BX53, Japonya) altında incelendi, olympus Cellsens Yazılımı kullanılarak analiz edildi ve fotoğraflandı. İmmünohistokimyasal değerlendirme; gruplardaki her hayvan için rastgele örnekleme seçimiyle ortalama 10-15 alan değerlendirildi. Rastgele seçilen doku alanlarındaki kahverengi renginin yoğunluk indeksine göre skorlandı. Dalak dokusunda rastgele seçilen alanların kahverengi renginin yoğunluk indeksleri; (-) negatif, (+) zayıf pozitif, (++) orta derecede pozitif reaksiyon, (+++) güçlü pozitif olarak değerlendirildi (Parlak Ak ve ark., 2021).

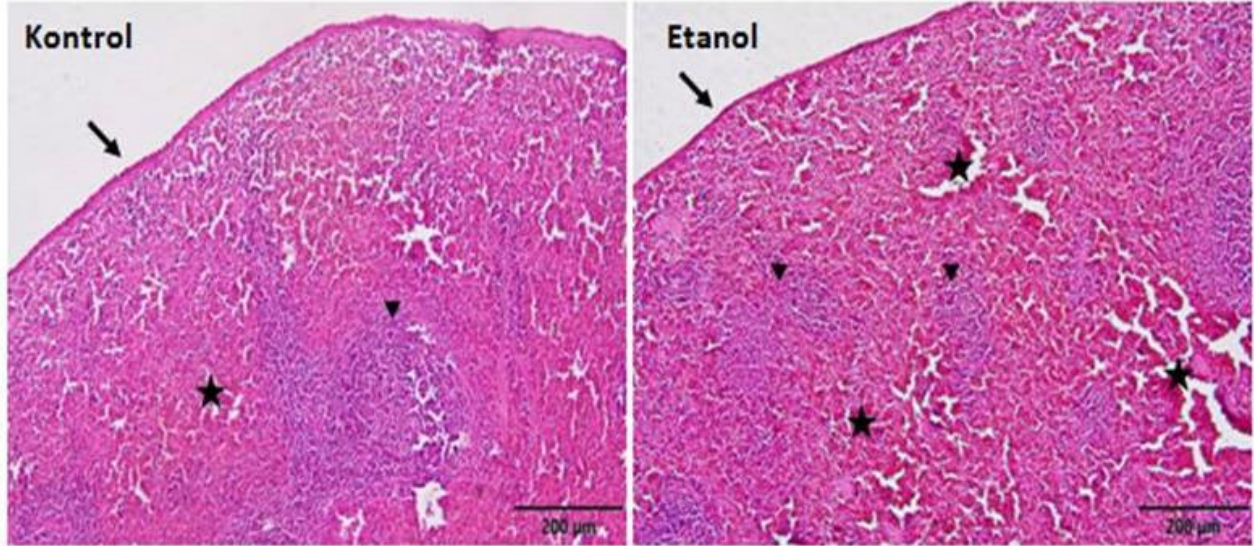
## İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler; median, ortalama, minimum, maksimum, standart sapma ve IQR olarak verildi. Kontrol ve Etanol gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmanın istatistiksel hesaplamalarında SPSS (ver:21) istatistik programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık değeri %5 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Dalağın histolojik yapısı incelendiğinde kontrol grubunda kapsül, trabeküller, beyaz ve kırmızı pulpa yapılarının normal histolojik görünümde olduğu izlendi. Etanol grubunda kapsül yapısında değişiklikler olduğu, konnektif dokunun azaldığı ve

kapsül yapısının incelmış olduğu izlendi. Kırmızı pulpa alanlarının konjesyone ve duvar yapısının yer yer bozulmuş olduğu damarlar içerdiği ve kontrol grubuna göre genişlemiş olduğu, beyaz pulpa alanlarında organizasyonun bozulmuş olduğu ve azalmış olduğu izlendi (Şekil 1).



**Şekil 1.** Dalak histolojik yapısı, kapsül (siyah ok), beyaz pulpa (ok başı), kırmızı pulpa ve konjesyone damarlar (yıldız) (Hematoxilen & Eozin, Scale bar: 200 µm)

Stereolojik ölçümlerde dalak total hacminin ve kırmızı pulpa hacminin etanol grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

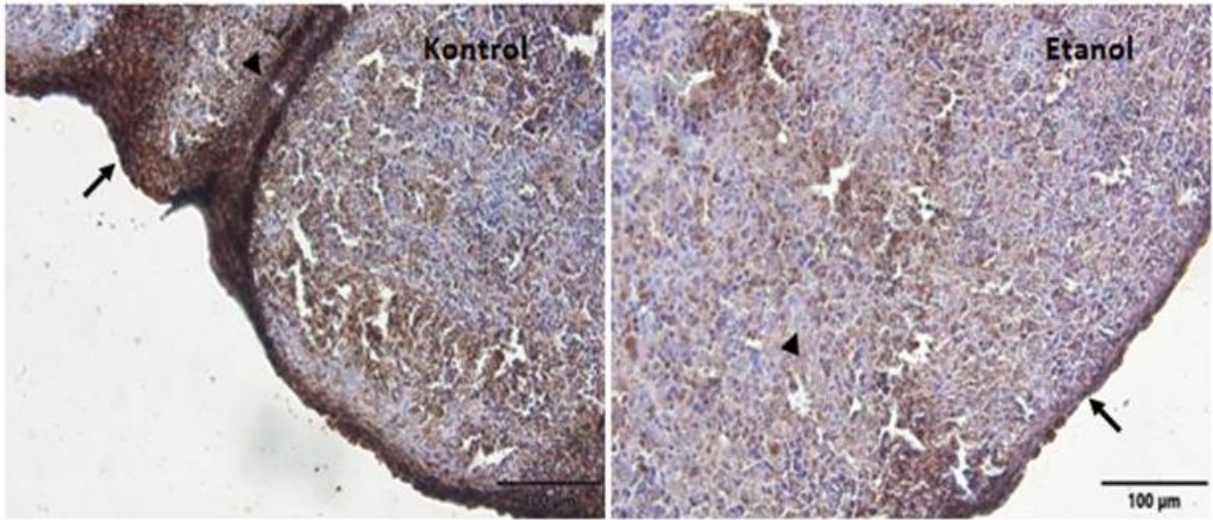
Beyaz pulpa hacminin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında etanol grubunda azalmış olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Tanımlayıcı istatistikler ve grupların karşılaştırmalı sonuçları

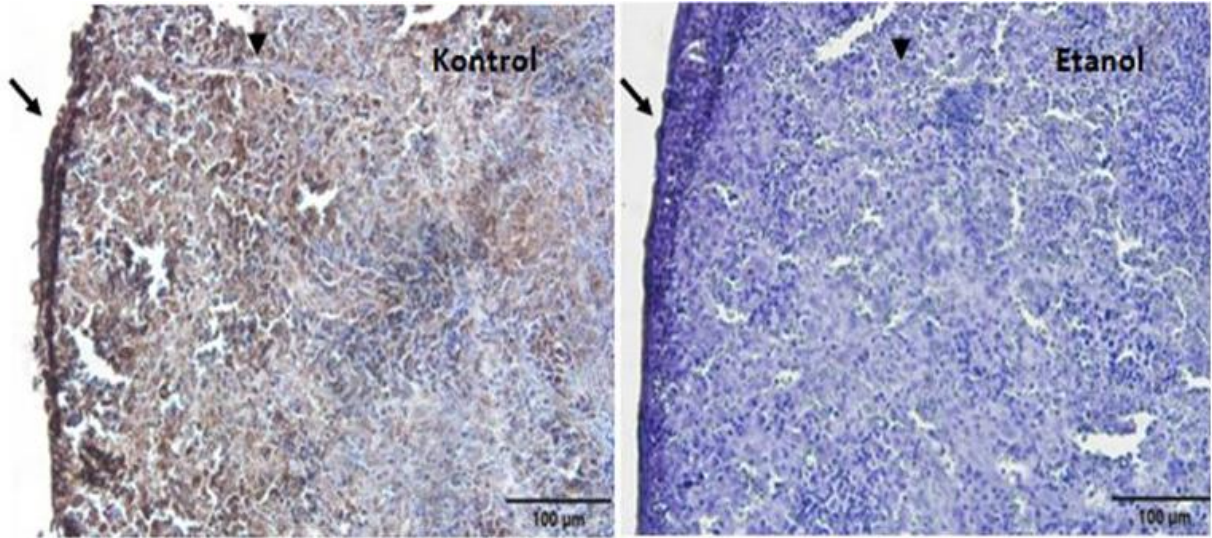
		Median	Ortalama	St. Sapma	Minimum	Maksimum	IQR	p
Dalak Total Hacim (mm <sup>3</sup> )	Kontrol	213180000	220360000	56249359,11	162000000	299000000	116450000	0,043
	Etanol	315600000	310200000,00	76586474,00	221600000	402200000	156300000	
Beyaz Pulpa Hacim (mm <sup>3</sup> )	Kontrol	110320000	121840000	35326907,59	88800000	170400000	70500000	0,460
	Etanol	95200000	105866666,67	36715046,87	68400000	160000000	66700000	
Kırmızı Pulpa Hacim (mm <sup>3</sup> )	Kontrol	100160000	98520000	28672662,94	63800000	140000000	54600000	0,001
	Etanol	211600000	204333333,33	46179591,45	141600000	264800000	87200000	

Dalağın immünohistokimyasal değerlendirilmesinde; Kollajen Tip IV ve Fibronektin'le yapılan immünohistokimyasal boyamada her iki markırında

tutulununun kapsül ve trabeküller alanlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında etanol grubunda ciddi oranda azalmış olduğu tespit edildi (Şekil 2, 3).



**Şekil 2.** Kollajen Tip IV immunohistokimyasal boyaması kapsül (siyah ok), trabekül (ok başı) (Scale bar: 100 µm)



**Şekil 3.** Fibronektin immunohistokimyasal boyaması kapsül (siyah ok), trabekül (ok başı) (Scale bar: 100 µm)

## TARTIŞMA

Dalak büyük bir lenfoid organ olup beyaz pulpa ve kırmızı pulpa olarak bilinen iki ana kompartmandan meydana gelmiştir. Beyaz pulpa lenfoid foliküllerden oluşur (Aldahmash ve El-Nagar, 2013). Beyaz pulpa arterlerinin çevresindeki alanda T-lenfositler bulunur. Bu alandaki lenfosit kümelerinde ise B-lenfositler mevcuttur (Keskin ve ark., 2012). Dalaktaki immün sistem aktivitesindeki artış, beyaz pulpa çapının boyutlarında görülebilir (Tasminatun ve ark. 2017). B lenfositler, kemik iliğinden köken alan ve dalakta olgunlaşan lenfositlerdir (Pasala ve ark., 2015). Yapılan çalışmalar, kronik etanol kullanımının hem T hem de B lenfositlerinin işlevlerini bozduğunu açıkça göstermiştir. Kronik alkol tüketimi, dolaşımdaki T ve B lenfositlerde kayıpla birlikte lenfopeniye neden olur. Ayrıca kronik alkol tüketimi B lenfositlerin gelişimi ve olgunlaşmasına da müdahale eder (Pasala ve ark., 2015). Literatürle uyumlu olarak yapmış olduğumuz çalışmada etanol

grubunda beyaz pulpa alanının azaldığı ve yapısındaki organizasyonun bozulmuş olduğu tespit edildi.

Dalağın kapsül ve trabekül yapısı düz kaslardan oluşur ve fizyolojik aktivite artışı durumunda kan mobilizasyonunda rol oynar (Tasminatun ve ark. 2017). Saidmumadovich ve Sharipovna (2021), alkolün organların yapısının morfolojik özelliklerini önemli ölçüde değiştirdiğini, periferik immün sistem organı olan dalağın da yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında alkolik dalaklarda kapsülün önemli ölçüde incelendiğini ifade etmişlerdir. Bu literatürle uyumlu olarak çalışmamızda uyguladığımız immünohistokimyasal boyamalarda dalağın kapsül ve trabeküllerinin konnektif dokusunu oluşturan Kollajen Tip IV ve Fibronektin yoğunluğunun etanol grubunda azalmış olduğunu, kapsül yapısının incelendiğini tespit ettik.

Budeč ve arkadaşları yapmış oldukları (2000) çalışmalarında akut etanol verilen sıçanlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında dalağın ortalama follikül çapının ve follikül hacim yoğunluğunun azaldığını tespit etmişlerdir. Bu bulguların da akut etanol verilmesinin B hücre kaybının bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Aldahmash ve El-Nagar (2013) yapmış oldukları çalışmalarında, düşük doz etanolün dalak üzerinde zararlı etkilere neden olduğunu kırmızı pulpanın genişlediğini ve makrofaj sayısının arttığını, doz artırıldığında beyaz pulpanın azaldığını ve bozulduğunu ancak kırmızı pulpadaki genişlemenin ve konjesyonun arttığını bunun da splenomegaliyle sonuçlandığını tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak stereolojik analizlerde dalağın beyaz pulpa hacminin etanol verilen sıçanlarda kontrol grubuna göre azaldığını, kırmızı pulpa hacminin ve konjesyone damarların arttığını ve kontrol grubuna göre etanol grubunda dalak total hacminin arttığını, splenomegali oluştuğunu tespit ettik.

Sonuç olarak, alkol vücuttaki tüm dokular gibi dalak üzerinde de olumsuz etkiler oluşturmaktadır ve çalışmamızda sunduğumuz bulguların alkol tüketiminde oluşan immün yetmezliğin altta yatan mekanizmalarını açıklamaya yardım edeceği kanısındayız.

#### Teşekkür

Yazar, istatistiksel analiz aşamasındaki desteklerinden dolayı Dr. Siddık Keskin'e teşekkür eder.

#### Çıkar Çatışması

Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

#### KAYNAKLAR

- Akalan MA, Çevik Demirkan A. (2013). Stereoloji ve veteriner hekimlikte kullanım alanları. Derleme. *Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(2), 95-100.
- Aldahmash BA, El-Nagar DM. (2013). Histological study on the hazardous effects of ethanol on liver and spleen in Swiss albino mice. *HealthMED*, 7(8), 2445-2451.
- Barbería-Latasa M, Gea A, Martínez-González MA. (2022). Alcohol, drinking pattern, and chronic disease. Review. *Nutrients*, 14(9), 1954.

- Budeč M, Miličević Z, Koko V. (2000). Stereological study of rat spleen following acute ethanol treatment. *Indian Journal of Experimental Biology*, 00, 462-466.
- Gundersen HJ, Jensen EB. (1987). The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *Journal of Microscopy*, 147 (3), 229-263.
- Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, et al. (1988). Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*, 96, 379-394.
- Howard CV, Reed MG. (1988). Unbiased stereology, three-dimensional measurements in microscopy. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 39-68.
- İkinci Keleş A. (2019). Sağlık alanında kullanılan kantitatif yöntem, stereoloji. Derleme. *Dicle Tıp Dergisi*, 46(3), 615-621.
- Keskin N, Mammadov R, İli P. (2012). Crataegus aronia var. dentata Browicz ekstraktının dalak üzerindeki etkilerinin araştırılması: histokimyasal çalışma. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 5(2), 68-74.
- Parlak Ak T, Yaman M, Tatlı Seven P, Gül B, İflazoğlu Mutlu S, Sur Arslan A, ve ark. (2021). Ratlarda karbon tetraklorür kaynaklı testis hasarı üzerine krisinin etkileri: biyokimyasal, histopatolojik ve immunohistokimyasal değerlendirme. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 16(3), 320-329.
- Pasala S, Barr T, Messaoudi I. (2015). Impact of alcohol abuse on the adaptive immune system. Review. *Alcohol Research*, 37(2), 185-197.
- Saidmumadovich IA, Sharipovna DK. (2021). Spleen morphology and pancreas of rats and its changes under alcoholic intoxication. *World Bulletin of Public Health (WBPH)*, 3, 45-48.
- Tasminatun S, Pravitasari R, Makiyah SNN. (2017). Potential ethanol of *Carica papaya L.* extract as immunomodulatory through histology observation at mice balb/c spleen. *Berkala Kedokteran*, 13(2), 205-210.
- Vojdani Z, Dehghani F, Seyedi F, Noorafshan A, Baha-al-din Bagi F. (2010). Quantitative study of the effects of morphine on the mouse spleen and inguinal lymph node. *Archives of Iranian Medicine*, 13 (4), 294-300.

# Maksiller Unilateral Gömülü Kanin Dişlerde Nazal Kavite Hacminin Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi

*Evaluation of Nasal Cavity Volume in Maxillary Unilaterally Impacted Canine Teeth with Cone Beam Computed Tomography*

Sema Kaya<sup>\*1</sup>, Saadet Çınarsoy Çiğirim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi A.D. Van, Türkiye

<sup>2</sup> Van Yüzüncü yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti A.D., Van Türkiye

**Atf:** Kaya S, Çınarsoy Çiğirim S. (2023). Maksiller unilateral gömülü kanin dişlerde nazal kavite hacminin konik ışınli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3), 249-253.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to investigate whether impacted maxillary canine teeth cause stenosis in the nasal cavity volume.

**Material and Method:** The nasal cavity volumes of 100 patients with unilaterally impacted maxillary canine teeth, who were admitted to our faculty and underwent cone beam computed tomography for any reason, were manually segmented using 3D-DOCTOR (Able Software Corp., Lexington, MA, USA) and compared with the non-impacted side.

**Results:** The nasal cavity volumes of patients with unilateral maxillary canine impacted teeth were found to be smaller than the non-impacted side, but this difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Impacted maxillary canines, whose germs are mostly located around the nose, do not show any difference in nasal cavity volume compared to healthy individuals. Therefore, impacted maxillary canines without any pathology should not be extracted only to increase nasal cavity volume.

**Keywords:** *Cuspid, cone beam computed tomography, nasal cavity*

## ÖZET

**Giriş:** Bu çalışmanın amacı; gömülü maksiller kanin dişlerin nazal kavite hacminde darlığa neden olup olmadığını araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Fakültemize başvurmuş, herhangi bir nedenle konik ışınli bilgisayarlı tomografi alınmış; 100 maksiller kanin dişi unilateral gömülü olan hastaların nazal kavite hacimleri manuel segmentasyon yöntemi ile 3D-DOCTOR (Able Software Corp., Lexington, MA, USA) uygulaması ile yapılmış ve gömülü olmayan tarafa göre karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Unilateral maksiller kanin dişi gömülü hastaların nazal kavite hacimleri, gömülü olmayan tarafa göre daha küçük bulunmuş ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Germeleri çoğunlukla burun çevresinde bulunan maksiller kaninlerin gömülü kalmaları nazal kavite hacminde sağlıklı bireylere göre bir farklılık göstermemektedir. Bu nedenle herhangi bir patoloji izlenmeyen gömülü maksiller kaninler sadece nazal kavite hacmini artırmak amacıyla çekilmemelidir.

**Anahtar kelimeler:** *Kuspid, konik ışınli bilgisayarlı tomografi, nazal kavite*

\* Sorumlu yazar: Sema Kaya. E-mail: [semakaya@yyu.edu.tr](mailto:semakaya@yyu.edu.tr)

ORCID: Sema Kaya: 0000-0002-6306-3901, Saadet Çınarsoy Çiğirim: 0000-0002-4384-0929

Geliş: 14.08.2023, Kabul: 12.10.2023 ve Basım: 30.12.2023



## GİRİŞ

Nazal kavite inferiorıda; maxillanın palatal kısmı ve palatal kemiğin horizontal kısmı, sağda ve solda maksiller sinüsün medial duvarı, süperiorıda ise nazal kemik, ethmoid ve sphenoid sinüs ile sınırlanmaktadır (Sing ve ark., 2013). Burun boşluğunun primer kısımları superior, orta ve inferior konkalardır. Konkalar burun boşluğuna doğru çıkıntı yaparak alınan havanın nemlendirilmesini, ısısının ayarlanmasını ve filtrelenmesini sağlamaktadırlar. Bu boşluğun esas görevi aslında koku duyusunu yerine getirmektir. Ayrıca konuşma fonksiyonunda da görev almaktadır. Konkalar arasında yer alan boşluklara meatus adı verilmektedir. Inferior meatus, inferior konkanın altında yer alır ve nazolakrimal kanal buraya drene olur. Ethmoid sinüsün anterior bölümü, maksiller ve frontal sinüsler ise orta meatusa direne olmaktadır. Maksiller sinüsün orta meatusa açıldığı bölgeye ostium adı verilmektedir. Nazal kavite medialde ise nazal septumla ikiye ayrılmaktadır (Sidden ve ark., 2002).

Maksiller kanin dişler, üçüncü molar dişlerden sonra en çok gömük kalan dişlerdir (Alamri ve ark., 2020). Maksiller kanin dişlerin gömük kalma prevalansı toplumdan topluma göre farklılık göstermekle birlikte %1-3 arasında değişiklik göstermektedir. Kanin dişlerin gömük kalma etiyojisi henüz tam olarak belirlenmemiştir (Al-Mayati ve ark., 2020). Ancak palatal konumlu gömük maksiller kaninlerin daha çok genetik faktörler nedeniyle; bukkal konumlu kaninlerin ise lokal faktörler nedeniyle gömük kaldığı düşünülmektedir (Şekil 1). Ayrıca malforme ya da erken kaybedilen lateral kesici dişler nedeniyle yer kaybı meydana gelmekte ve kanin dişlerin sürme rehberliği kaybolmaktadır. Bu durumlar da maksiller kanin dişlerin gömülü kalmasına neden olmaktadır (Schroder ve ark., 2018).

Maksiller kanin dişlerin pozisyonunu ve diğer dişlerle ilişkisini değerlendirmek için periapikal, okluzal, panoramik radyografiler, bilgisayarlı tomografiler ve son zamanlarda diş hekimliğinde yaygınlığı artan konik ışınli bilgisayarlı tomografiler kullanılmaktadır (Chapokas ve ark., 2012).

Nazal kavite hacmi solunum fonksiyonu üzerinde oldukça etkilidir. Bu çalışmanın amacı unilateral gömülü maksiller kanin dişlerin nazal kavite hacmine etkileyip etkilemediğini öğrenmektir.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay no. YYU-2022/03/20). Çalışmaya 15-40 yaşları arasında olan daha önce herhangi dental bir sebeple konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) görüntüsü alınan; maksiller kanin dişi unilateral gömük kalmış 100 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmanın tamamı Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Maksiller bölgenin görüntü kalitesini etkileyecek herhangi metal ya da hareket artefaktı bulunan hastalara ait görüntüler, maksiller kanin dişi bilateral gömülü olan, nazal bölgede herhangi bir travma belirtisi veya ciddi konka hipertrofisi ve

septum deviasyonu olan bununla birlikte çeneleri etkileyen herhangi bir sendromu olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ayrıca maksiller kanin dişi dışında anterior bölgede gömülü dişi olan hastalar da çalışma dışında tutulmuştur. KIBT görüntüleri 18.54 mAs, 120 kVp, 8.9 s tarama süresi, 160 × 130 görüş alanı (FOV) ve 0.4 mm voksel boyutuna sahip tarama parametreleri olan, yıllık periyodik bakımları yapılan 3D eXam cihazı (KaVo, Biberach, Almanya) kullanılarak elde edilmiştir. Tüm ölçümler, KIBT incelemesinde beş yıllık deneyime sahip bir oral ve maksillofasiyal radyolog tarafından yapılmıştır.

## KIBT Görüntülerinin Elde Edilmesi

KIBT görüntüleri 3D eXam cihazı (KaVo, Biberach, Almanya) kullanılarak elde edilmiştir. 160 × 130 görüş alanı (FOV) ve 0,4 mm voksel boyutlu KIBT görüntüleri nazal kavite hacimleri yapılmadan önce DICOM formatına dönüştürülmüştür. Hacim hesaplamaları KIBT axial kesitleri üzerinden manuel segmentasyon yöntemi ile 3D-DOCTOR (Able Software Corp., Lexington, MA, USA uygulaması ile yapılmıştır. Axial kesitler üzerinde nazal kavite sınırları gömülü olan ve olmayan taraf için ayrı ayrı manuel olarak çizilmiştir. Her iki taraf için de nazal kavitenin başlangıç kesitinden, gömülü kanin dişin kök apeksinin görüldüğü son kesite kadar olan tüm kesitler nazal kavite hacim hesaplamasına dahil edilmiştir. Koç ve ark. (2020) düzensiz şekilli kemik defekt alanlarının hacimlerini ölçerken manuel segmentasyon yöntemi kullanılmasının daha gerçeğe yakın sonuç verdiğini savunmuşlardır ( Koç ve ark., 2020). Bu nedenle nazal kavite hacim hesaplamalarında manuel segmentasyon yöntemi kullanılmıştır (Şekil 2).

Veriler IBM SPSS V23 (IBM Co., Armonk, NY) ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir İki gruplu normal dağılmayan sürekli verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Eşleştirilmiş iki gruplu normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Nazal septum deviasyonu yönü ve gömülü kanin dişin yönü arasında korelasyon bulunup bulunmadığı Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama ± standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum şeklinde, kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde sunulmuştur. Önem düzeyi p<0.05 alınmıştır

## BULGULAR

Çalışmaya 15-40 yaşları arasında olan daha önce herhangi dental bir sebeple KIBT görüntüsü alınan; maksiller kanin dişi unilateral gömülü olan 100 hasta dâhil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 21.11 olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların %76'sı kadın, %24'ü erkektir. Kadınların ortalama nazal kavite hacmi 4631.12 (1397.89-13388.98) mm<sup>3</sup>, erkeklerin ortalama nazal kavite hacmi 5113.44 (1259.77-13656.45) mm<sup>3</sup> olarak hesaplanmıştır. Unilateral gömülü kanin vakalarının %49'u sağ, %51'i sol taraftaydı. Ayrıca bu vakaların %34'ünde sağa, %34'ünde sola nazal septum



deviasyonu gözlenirken, %32'sinde ise herhangi bir yöne deviasyon izlenmemiştir. Nazal septum deviasyonu yönü ile gömülü kanin diş arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü zayıf ilişki olduğu görülmüştür ( $r=-0.173$ ). Gömülü kanin bulunan taraflardaki ortalama nazal kavite hacmi 2342.35 (617.41-6783.52) mm<sup>3</sup>, gömülü kanin bulunmayan taraftaki ortalama nazal kavite hacmi 2404.53 (642.36-6872.93) mm<sup>3</sup> olarak hesaplanmıştır. Gömülü kanin bulunan taraflardaki ortalama nazal kavite hacmi ile gömülü kanin bulunmayan taraftaki

ortalama nazal kavite hacmi arasındaki fark Wilcoxon Signed Rank testi ile değerlendirilmiş istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.092$ ). Ortalama nazal kavite hacimlerinin cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediği Mann Whitney U testi ile analiz edilmiş istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ( $p=0.362$ ). Ortalama nazal kavite hacimlerinin yönlere göre farklılık gösterip göstermediği Wilcoxon Signed Rank testi ile analiz edilmiş istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ( $p=0.472$ ), (Tablo 1).

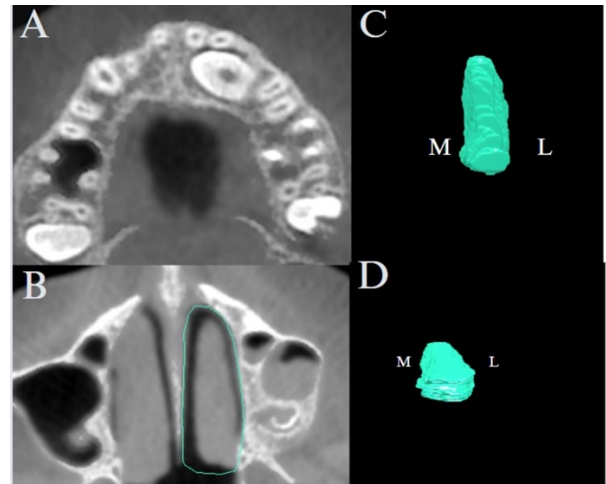
**Tablo 1.** Cinsiyete, yönlere ve gömülü olan ve olmayan taraflara göre istatistik analiz tablosu.

	n	Ortalama (Min-Max) mm <sup>3</sup>	Standart Sapma	p
<b>Kadın Nazal Kavite Hacmi</b>	76	4631.12 (1397.89-3388.98)	2138.05	0.362*
<b>Erkek Nazal Kavite Hacmi</b>	24	5113.44 (1259.77-13656.45)	2904.54	
<b>Sol Taraf Nazal Kavite Hacmi</b>	100	2363,42(617.41-6872.93)	1204.21	
<b>Sağ Taraf Nazal Kavite Hacmi</b>	100	2383.46(642.36-6783.52)	1166.43	0.472**
<b>Gömülü Taraf Nazal Kavite Hacmi</b>	100	2342.35(617.41-6783.52)	1204.62	
<b>Gömülü Olmayan Taraf Nazal Kavite Hacmi</b>	100	2404.53(642.36-6872.93)	1165.26	0.092**

\*\*Wilcoxon Signed Rank Testi, \*Mann Whitney U Testi.



**Şekil 1.** Sağ maksiller kanin dişi gömülü olan hastaya ait intraoral görüntü.



**Şekil 2.** A- palatal pozisyonlu gömülü kanin dişe ait KIBT aksiyel kesit görüntüsü, B- 3D Doctor uygulaması ile gömülü kanin dişin apeksinin son kez görüldüğü aksiyel kesit KIBT görüntüsünde nazal kavitenin manuel olarak segmentasyonu, C- 3D Doctor uygulaması ile manuel olarak segmente edilen nazal kavitenin üç boyutlu rekonstrüksiyonuna ait görüntünün üstten görünümü (M: medial, L: lateral), D-3D Doctor uygulaması ile manuel olarak segmente edilen nazal kavitenin üç boyutlu rekonstrüksiyonuna ait görüntünün anterior posterior görünümü

## TARTIŞMA

Maksiller kanin dişler üçüncü molar dişlerden sonra en sık gömülü kalan dişlerdir (Alamri ve ark., 2020). Bu dişler çene kemiği üzerinde bulunabildikleri gibi çene kemiği dışında (nazal kavite, maksiller sinüs vb) da yerleşim gösterebilirler. Gömülü maksiller kanin dişlerin yaklaşık 1/3'ü labial konumlu iken; 2/3'ü palatalde konumlanmışlardır (Ericson ve ark., 1987). Maksiller kanin dişlerin gömük kalma etiyojisi hala kesin değildir. Ancak maksiller yer darlıkları, travma, çeşitli kök malformasyonları, lokal mekanik engeller (çeşitli kistler ve tümörler), genetik yatkınlık ve alveolar kret yarıklarının buna sebep olduğu düşünülmektedir (Peck ve ark., 1994; Cruz ve ark., 2019). Maksiller kanin dişlerin gömülü kalmaları çevre dişlerde rezorpsiyona, dentigeröz kist gelişmesine ve nörolojik ağrılara sebep olabilmektedir. Maksiller kaninler unilaterale gömülü kalabildikleri gibi bilateral olarak da gömülü olduğu vakalar mevcuttur. Ancak unilaterale gömülü kalma prevalansı bilateral gömülü kalma insidasından yüksektir (Aileni ve ark., 2017).

Nazal kavite hacimlerinde gerçekleşen yükseliş ve azalışlar nazal hava akışında önemli değişikliklere sebep olmaktadır. Opere edilmiş septal deviasyonlar neticesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde nazal kavite hacminde ve nazal hava akışında artış subjektif nefes alma problemlerinde ise azalışlar görülmüştür (Rao ve ark., 2005).

Alshehri ve ark. (2023) unilaterale ve bilateral gömülü maksiller kanin olan hastalarda santral kesici dişlerin mesio-distal genişliklerinin ve nazal kavitenin lineer genişliğinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geniş olduğu görülmüştür. Ancak cinsiyete göre nazal kavite genişlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Alshehri ve ark. 2023). Bu çalışmada ise nazal kavite hacimleri üç boyutlu olarak değerlendirilmiştir. Unilaterale gömük kalmış maksiller kanin dişlerdeki gömülü taraf ve karşıt taraftaki nazal kavite hacimleri değerlendirilmiştir. Gömülü diş bulunan tarafta ortalama nazal kavite hacmi daha düşük olarak hesaplanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Ayrıca cinsiyete göre de nazal kavite hacimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Maksiller kanin dişin unilaterale gömülü olduğu vakalarda nazal kavite hacmi önem arz edecek bir daralma göstermemiştir ancak bu dişlerin gömülü olmasından kaynaklı patolojiler ve bu dişlerin nazal kaviteye sürmesi gibi durumlarda bu dişler ya ortodontik olarak sürdürülmeli ya da gerekli hallerde cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

Yan ve ark. (2012) maksiller kanin dişlerin bukkal ve palatinal konumlu olduğu hastalarda nazal kavitenin lineer genişliğini ve lateral ve kanin dişlerin mesiodistal ve bukkal-lingual genişliklerini değerlendirmişlerdir. Maksiller kanin dişin unilaterale gömülü olan bukkal ve palatinal konumlu vakalarda santral, lateral kesici ve kanin dişlerin bukkal-lingual genişlikleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken; sadece kanin dişlerin

mesiodistal genişlikleri normal vakalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (Yan ve ark., 2013). Benzer şekilde; Saiar ve ark. (2006) palatinal pozisyonlu gömülü maksiller kanin diş olan vakaların lineer nazal kavite değerlerinin kontrol vakaları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığını belirtmişlerdir (Saiar ve ark., 2006). Nazal kavite genişlikleri ise bukkal ve palatinal pozisyonlu gömülü maksiller kanini olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde unilaterale gömülü maksiller diş olan hastalarda nazal kavite hacimleri karşıt tarafa göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Tek taraflı palatal veya bukkal pozisyonlu gömülü kalan kanin dişlerin buldukları tarafın nazal kavite hacminde istatistiksel olarak anlamlı bir daralmaya sebep olmadığı görülmüştür. Nazal kavite hacmi sağlıklı nefes alabilmek için oldukça önemli bir fenomendir. Hastaların maksiller kanin dişlerinin gömülü kalmalarının nazal kavite hacmi üzerinde önemli bir etkisi olmadığı bu çalışma ile görülmüş olup; çevre anatomik yapılara herhangi bir zarar vermemiş ya da gömülü dişlere bağlı odontojenik patolojilerin meydana gelmediği durumlarda yalnızca nazal kavite hacminde darlığa sebep olduğu düşünülerek gereksiz cerrahi işlemlerden kaçınmak doğru bir yaklaşım olacaktır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Etik Onay:** Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay no: YYU-2022/03/20).

**Yazar katkısı:** Yazarlar yazım ve tasarımında ortak katkı sunarak makaleye son halini vermişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Alamri A, Alshahrani N, Al-Madani A, Shahin S, Nazir M. (2020). Prevalence of impacted teeth in Saudi patients attending dental clinics in the Eastern province of Saudi Arabia: A radiographic retrospective study. *The Scientific World Journal*, 8104904.
- Aileni KR, Rachala MR, Prathima CR, Naveen PK, Soujanya D. (2017). Management of an unusual ectopic eruption of maxillary canine. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(5), ZD03.
- Al-Mayali AMY, Nahidh M, Alnajjar HA, Fahad AH. (2020). Impaction prevalence of permanent teeth pattern from orthodontic view. *EurAsian Journal of BioSciences*, 14(2), 2823-2828.
- Alshehri A, Hakami Z, Marran K, Qaysi A, Shabi M, Bokhari A. (2023). Unilateral vs bilateral maxillary canine impaction: A cone-beam computed tomography study of patterns and associations. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 24(1), 21-28.
- Chapokas AR, Almas K, Schincaglia GP. (2012). The impacted maxillary canine: A proposed classification for surgical exposure. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(2), 222-228.

- Cruz RM. (2019). Orthodontic traction of impacted canines: Concepts and clinical application. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 24, 74-87.
- Ericson S, Kuroi J. (1987). Radiographic examination of ectopically erupting maxillary canines. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 91(6), 483-492.
- Koç A, Sezgin ÖS, Kayıpmaz S. (2020). Comparing different planimetric methods on volumetric estimations by using cone beam computed tomography. *La Radiologia Medica*, 125, 398-405.
- Peck S, Peck L, Kataja M. (1994). The palatally displaced canine as a dental anomaly of genetic origin. *The Angle Orthodontist*, 64(4), 250-256.
- Rao JJ, Kumar EV, Babu KR, Chowdary VS, Singh J, Rangamani SV. (2005). Classification of nasal septal deviations relation to sinonasal pathology. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 57, 199-201.
- Saiar M, Rebellato J, Sheats RD. (2006). Palatal displacement of canines and maxillary skeletal width. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4), 511-9.
- Schroder AGD, Guariza-Filho O, de Araujo CM, Ruellas AC, Tanaka OM, Porporatti AL. (2018). To what extent are impacted canines associated with root resorption of the adjacent tooth?: A systematic review with meta-analysis. *The Journal of the American Dental Association*, 149(9), 765-767.
- Sidden AM, Tami TA, Pensak ML, Cotton RT, Glucman JL. (2002). Functional disorder. *Otolaryngology, the Essentials*, Thieme, New York.
- Singh A. Paranasal sinus anatomy. (2013). Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1899145>.
- Yan B, Sun Z, Fields H, Wang L, Luo L. (2013). Etiologic factors for buccal and palatal maxillary canine impaction: a perspective based on cone-beam computed tomography analyses. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 143(4), 527-534.

# Alzheimer Hastalığının Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Folat ve Homosistein Düzeyleri ile Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizmi ile İlişkisi

*Association of Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Folate, Homocysteine levels and Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) polymorphism with Alzheimer's Disease*

Ulaş Değirmenci<sup>1</sup>, Mustafa Serhan Sevim<sup>2</sup>, Okan Doğu<sup>2</sup>, Özgür Ünal<sup>3</sup>, Lülüfer Tamer<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD., Şanlıurfa, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Aydın Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Aydın, Türkiye

<sup>4</sup>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., Mersin, Türkiye

**Atf:** Değirmenci U, Sevim MS, Doğu O, Ünal Ö, Tamer L. (2023). Alzheimer hastalığının vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folat ve homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi ile ilişkisi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3),254-261.

## ABSTRACT

**Objective:** Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder and the most frequent (50-60%) cause of dementia in the elderly population. It is characterized by amyloid deposits in selected regions of the brain. These deposits include amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Macroscopic features of the Alzheimer brain include widening of the sulci, cortical atrophy and ventricular dilatation, which affect regions of the brain associated with memory and language. Hyperhomocysteinemia is thought to contribute to Alzheimer's disease by induction of vascular changes. Homocysteine can be converted to methionine by the remethylation pathway. In this pathway, methylenetetrahydrofolate reductase catalyses the reaction methylenetetrahydrofolate to methyltetrahydrofolate. Vitamins like folate, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> have also roles in the remethylation of homocysteine. In this study, we aimed to investigate the relationship between Alzheimer's disease and homocysteine, folate, vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> levels and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes.

**Material and Method:** Blood samples were collected from 56 patients and 82 healthy volunteers. Folate and vitamin B<sub>12</sub> levels were detected on Modular E170 (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) biochemistry otoolalyser. Homocysteine and vitamin B<sub>6</sub> levels were detected with high pressure liquid chromatography method on Agilent 1100 Series (Germany) device.

**Results:** Although vitamin B<sub>12</sub> levels were higher in the patient group, and vitamin B<sub>6</sub> and folate levels were lower in the patient group, the differences were not statistically significant (p>0.05). Homocysteine levels were found to be statistically significantly higher in the patient group (p=0.016). It was determined that there was no difference between the groups in terms of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism 677CC, 677CT and 677TT genotypes and A1298C polymorphism 1298AA, 1298AC and 1298CC genotypes.

**Conclusion:** It is thought that homocysteine is a risk factor for Alzheimer's disease and studies involving other biomolecules and enzymes involved in homocysteine metabolism may reveal the relationship between Alzheimer's disease and homocysteine.

**Keywords:** *Alzheimer's disease, Homocysteine, Methylenetetrahydrofolate reductase, Gene polymorphism*

## ÖZET

**Giriş:** Alzheimer hastalığı nörodegeneratif bir hastalıktır ve yaşlı popülasyonda görülen demansın en sık çeşididir (%50-60). Hastalık beyin belirli bölgelerinde amiloid birikimi ile karakterizedir. Bu birikimler amiloid plak ve nörofibriller yumakları içermektedir. Alzheimer'lı beyin makroskopik özellikleri hafıza ve konuşma ile ilgili olan bölgeleri etkileyen sulcusların genişlemesi, kortikal atrofi ve ventriküler dilatasyondur. Hiperhomosisteineminin vasküler değişiklikleri indüklemeye vasıtasıyla Alzheimer hastalığı ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Homosistein remetilasyon yoluyla metiyonine çevrilmektedir. Bu yolda metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi metilentetrahidrofolatın metiltetrahidrofolata dönüşüm reaksiyonunu katalizlemektedir. Homosisteinin remetilasyonunda folat, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> gibi vitaminler de görev almaktadır. Bu çalışmada Alzheimer hastalığı ile homosistein, folat, vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> düzeyleri ve metilentetrahidrofolat redüktaz genotiplerinin ilişkisini araştırmayı amaçladık

**Materyal ve Metot:** Kan örnekleri 56 Alzheimer hastasından ve 82 sağlıklı bireyden toplandı. Folat ve B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri Modular E170 (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) biyokimya otoanalizöründe, homosistein ve B<sub>6</sub> vitamini düzeyleri ise yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle Agilent 1100 Series (Germany) cihazında ölçüldü. Metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri real time PCR yöntemiyle LightCycler (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) cihazında tespit edildi.

**Bulgular:** Vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri hasta grubunda daha yüksek, vitamin B<sub>6</sub> ve folat düzeyleri hasta grubunda daha düşük bulunmasına rağmen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Homosistein düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.016). Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T polimorfizminin 677CC, 677CT ve 677TT genotipleri ve A1298C polimorfizminin 1298AA, 1298AC ve 1298CC genotipleri bakımından gruplar arasında farklılık olmadığı tespit edildi.

**Sonuç:** Homosisteinin Alzheimer hastalığı için risk faktörü olduğu ve homosistein metabolizmasında görev alan diğer biyomoleküller ve enzimleri de kapsayan çalışmaların Alzheimer hastalığı ve homosistein ilişkisini ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** *Alzheimer hastalığı, Homosistein, Metilentetrahidrofolat redüktaz, Gen polimorfizmi*

\* Sorumlu yazar: Ulaş Değirmenci. E-mail: [ulas\\_degirmenci@yahoo.com](mailto:ulas_degirmenci@yahoo.com).

ORCID: Ulaş Değirmenci: 0000-0001-5208-6430, Mustafa Serhan Sevim: 0000-0002-0518-3374, Okan Doğu: 0000-0002-2126-9792, Özcan Ünal: 0009-0001-5921-1174, Lülüfer Tamer: 0000-0003-2092-6604

Geliş: 12.05.2023, Kabul: 01.11.2023 ve Basım: 30.12.2023



## GİRİŞ

Heterojen ve çok faktörlü nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı (AH) dünya genelindeki demans vakalarının yarısından fazlasının nedenidir. Hastalık, beyinde amiloid plak ve nörofibriler yumak birikimine eşlik eden ve zamanla ilerleyen bilişsel gerilemeyle karakterizedir. Patogenezi ile ilgili merkezi hipotez; beta amiloid protein birikiminin patolojik olayları başlattığını öne süren amiloid kaskad hipotezidir (Šerý ve ark., 2013). Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma vasküler bozukluklar ve geç başlangıçlı AH arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, kalp hastalıkları ve yüksek serum homosistein düzeyleri gibi vasküler risk faktörleri de AH için bildirilen risk faktörleridir (Ott ve ark., 1999; Jick ve ark., 2000). Homosistein esansiyel bir amino asit olan metiyoninden sistein amino asidi sentezlenmesi esnasında meydana gelen bir ara üründür. Bir süüfidril grubu taşımasından dolayı bu iki amino aside benzerlik gösterir ve sisteine benzerliğinden dolayı homosistein adını almıştır (Hoffbrand ve Weir, 2001). Plazmada oksidasyona uğrayan homosistein; homosistin, homosistein tiyolaktan ve proteine bağlı homosisteine dönüşmektedir. Bu oksidasyon sırasında süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalı gibi oksijen radikalleri meydana gelir. Hidrojen peroksit düz kas proliferasyonu, platelet ve lökosit aktivasyonuna neden olur (Burner ve ark., 1999). Süper oksitten oluşan hidroksil radikalı lipid peroksidasyonunu artırır. Lipid peroksidasyonu hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunun yanında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) de okside olmasıyla sonuçlanabilmektedir. Okside LDL subendotelial bölgeye geçer, makrofajlar tarafından fagosite edilir ve köpük hücreleri halinde birikerek ateroskleroz oluşumuna katkı sağlar (Prasad, 1999). Homosistein gibi metabolitlerin proapoptotik protein aktivasyonu yoluyla N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine toksik etki göstererek hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir (Porter ve Roberts, 1993; Smirnova ve ark., 1993). Bir diğer metabolit olan S-adenozil homosisteinin metilasyon reaksiyonlarını inhibe ederek nörotoksositeye neden olmaktadır (Schatz ve ark., 1981). Homosistein transsülfürasyonla sisteine, remetilasyonla da metiyonine dönüşür. Bu dönüşümlerde metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), metiyonin sentaz ve sistatyonin sentaz gibi enzimler görev almaktadırlar. Remetilasyon yolağında folat, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> gibi B grubu vitaminler de görev almaktadırlar (Aleman ve ark., 2001). Folat, tek karbon

metabolizmasında bir kofaktördür ve homosisteinin remetilasyonunda rolü vardır. Çok sayıda epidemiyolojik ve deneysel çalışma folat eksikliğini ve buna bağlı olarak artan homosistein düzeylerini AH ile ilişkilendirmiştir (Seshadri ve ark., 2002). B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminleri, beyinde monoamin nörotransmitterler, fosfolipidler ve nükleotidlerin üretiminde elzem olan metilasyon gibi tek karbon transfer reaksiyonlarında gereklidirler. B<sub>12</sub> vitamini, insan vücudunda sentezlenemediğinden et, süt ve yumurta gibi hayvansal gıdalardan alınmalıdır (Ural Ulucan ve ark., 2023). Bu B vitaminlerinin düşük seviyeleri, artmış homosistein düzeyleri ile de ilişkilendirilmiştir (Quadri ve ark., 2004). MTHFR homosisteinin folat bağımlı metabolizmasında önemli bir enzimdir. MTHFR enzimi 5, 10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşüm reaksiyonunu katalizlemektedir (Choi ve Mason, 2000). Bu nedenle çalışmamızda vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folat ve homosistein düzeyleri ile MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOT

### Çalışma Grubu

Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü ve çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Analiz sonuçlarına göre Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın görüşü alınarak en az 90 kişinin bu çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Çalışma grubumuzu 01.09.2003-01.12.2004 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde Alzheimer tipi demans tanısı konulmuş 37'si kadın ve 19'u erkek toplam 56 hasta, demansı ve sistemik bir hastalığı bulunmayan, vitamin tableti ve homosistein düzeyine etki edecek ilaç kullanmayan 47'si kadın ve 35'i erkek olmak üzere toplam 82 kontrol birey oluşturmaktadır. Kan örnekleri içeriksiz cam tüplere ve etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere alındı. İçeriksiz cam tüplerdeki kanların 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek ayrılan serumlarında folat, vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> düzeyleri, plazma örneklerinde ise homosistein düzeyleri aynı gün içerisinde çalışıldı. EDTA'lı tüplerdeki kan örnekleri çalışma gününe kadar +4 °C'de muhafaza edilerek çalışmalar haftalık yürütüldü.

### DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için high pure PCR template kiti (Cat no. 1 796 828, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) prospektüsüne uygun şekilde kullanıldı. Kit içeriği Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo1.** DNA izolasyon kit içeriği

Kimyasal	Miktarı	İçeriği
Binding tampon	20 mL	6 M guanidine-HCl, 10 mM Tris-HCl, %20 Triton X-100 (v/v), pH:4.4
Proteinaz K	90 mg	Liyofilize proteinaz K
İnhibitör uzaklaştırıcı tampon	33 mL	5 M guanidine HCl, 20 mM Tris-HCl, pH: 6.6
Yıkama tamponu	20 mL	20 mM NaCl, 2 mM Tris-HCl, pH: 7.5
Elüsyon tamponu	40 mL	10 nM Tris, pH: 8.5

**MTHFR C677T ve A1298C Genotiplerinin Belirlenmesi**

PCR ve mutasyon görüntüleme için LightCycler-MTHFR C677T ve A1298C Mutation Detection kitleri (MTHFR C677T: Cat no. 2 015 012, Roche Diagnostics

GmbH Mannheim, Germany) (MTHFR A1298C: Cat no. 2 015 012, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) kullanıldı. Kit içeriği, örnek başına kullanılan miktarlar ve uygulanan PCR protokolü Tablo 2 ve Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 2.** MTHFR C677T/A1298C mutasyon çalışması için kit içeriği ve kullanılan miktarlar

Karışımlar	İçerikleri	Bir örnek için harcanan miktar (µL)
Mutasyon belirleme karışımı	Primer, hibridizasyon probu	2.8
Reaksiyon karışımı	FastStart Taq polimeraz reaksiyon karışımı, MgCl <sub>2</sub> (25 mM)	3.6
Enzim solüsyonu	FastStart Taq polimeraz	0.1
Kontrol templat	Heterozigot plazmit DNA'sı	4
Steril su	PCR grade steril distile su	9.6

**Tablo 3.** MTHFR C677T/A1298C mutasyon çalışması için PCR protokolü

	Siklus	1		
Denatürasyon	Hedef sıcaklık (°C)	95		
	İnkübasyon süresi (sn)	60		
	Sıcaklık değişim oranı (°C/sn)	20		
	Siklus	50		
Amplifikasyon	Sıcaklık ayarları	Segment 1	Segment 2	Segment 3
	Hedef sıcaklık(°C)	95	57	72
	İnkübasyon süresi(sn)	1	5	3
	Sıcaklık değişim oranı (°C/sn)	20	20	3
	Siklus	1		
Melting Analizi	Sıcaklık ayarları	Segment 1	Segment 2	Segment 3
	Hedef sıcaklık (°C)	95	40	80
	İnkübasyon süresi (sn)	60	60	0
	Sıcaklık değişim oranı (°C/sn)	20	20	0,1
	Siklus	1		
Cooling	Hedef sıcaklık (°C)	40		
	İnkübasyon süresi (sn)	30		
	Sıcaklık değişim oranı (°C/sn)	20		

**Homosistein ve Vitamin B<sub>6</sub> Düzeylerinin Ölçülmesi**

Homosistein (plazma) ve vitamin B<sub>6</sub> (serum) düzeyleri Agilent 1100 Series (Germany) yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazında floresan dedektör ile tespit edildi. Homosistein ölçümü için 100 µL plazmaya 25 µL reduction reagent ile 25 µL internal standart eklenerek vortekslendi. Karışım oda sıcaklığında 5 dk inkübe edildikten sonra 100 µL precipitation reagent eklenerek 30 sn vortekslendi. 5-7 dk boyunca 9000 g'de santrifüjlenen karışımın süpernatanı ayrıldı. 50 µL süpernatan 100 µL derivatisation karışımına (2 mL derivatisation reagent 2 + 2 mL derivatisation 1 olacak şekilde

hazırlandı) eklenerek 50-55 °C'lik su banyosunda 10 dk bekletildi ve oda sıcaklığına geldikten sonra sisteme enjekte edildi. Vitamin B<sub>6</sub> ölçümü için ışık geçirmeyen bir eppendorf tüpüne 200 µL serum üzerine 300 µL precipitation reagent eklenerek 30 sn vortekslendi. +4 °C'de 10 dk inkübe edildikten sonra 5 dk boyunca 13000 rpm'de santrifüjlendi ve süpernatanın 250 µL'si yeni bir eppendorf tüpüne aktarıldı. Ayrılan süpernatanın üzerine 250 µL neutralisation reagent ve 100 µL derivatisation reagent eklenerek karıştırıldı. Karışım 20 dk 60 °C'lik su banyosunda bekletildikten sonra +4 °C'de 10 dk soğutuldu. 13000 rpm'de 2 dk santrifüjlenen karışımın süpernatan kısmından 40 µL örnek sisteme

enjekte edildi. Homosistein ve B<sub>6</sub> vitamini için HPLC çalışma koşulları Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4.** Homosistein ve vitamin B<sub>6</sub> için HPLC çalışma koşulları

Örnek	Homosistein	Vitamin B <sub>6</sub>
Enjeksiyon hacmi	40 µL	40 µL
Akış hızı	1.7 mL/dk	1-1.2 mL/dk
Deteksiyon dalga boyları	Eksitasyon: 385 nm Emisyon: 515 nm	Eksitasyon: 320 nm Emisyon: 415 nm
Kolon sıcaklığı	25 °C	25 °C
Çalışma süresi	5 dk	8 dk

Folat ve vitamin B<sub>12</sub> serum düzeyleri Modular E170 (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) biyokimya otoanalizöründe kit (Folat: Cat no. 1182761, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) (Vitamin B<sub>12</sub>: Cat no. 11820869322, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) kullanılarak ölçüldü.

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 11.5) paket programı kullanıldı. Çalışmadaki homosistein, folat, B<sub>6</sub> ve

B<sub>12</sub> vitaminlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında farklılık olup olmadığı, normal dağılım gösteren ve yaştan etkilendiği düşünülen homosistein için Covariance analiziyle, normal dağılım göstermeyen B<sub>6</sub> vitamini için Mann Whitney-U testiyle, normal dağılım gösteren folat ve B<sub>12</sub> vitaminleri için ise student t testi ile değerlendirildi. MTHFR gen polimorfizmleriyle Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki binary logistic regression analizi ile değerlendirildi. MTHFR genindeki bu mutasyonların homosistein düzeyine etkisi olup olmadığı polimorfizmler açısından normal dağılım göstermediği için Mann Whitney-U testiyle değerlendirildi.

#### BULGULAR

Bu çalışmada Alzheimer hastalığı ile folat, vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> ve homosistein düzeyleriyle MTHFR C677T ve A1298C nokta mutasyonlarının ilişkisi araştırıldı. Bu amaçla 56 Alzheimer hastası ve 82 sağlıklı birey araştırmaya dahil edildi.

#### Folat, Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> ve Homosistein Sonuçları

Hasta ve kontrol gruplarının homosistein, folat, vitamin B<sub>12</sub> düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile vitamin B<sub>6</sub> ortanca değer (median) ve 1.-3. çeyreklik [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>] değerleri Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubunda homosistein, folat, vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri ile vitamin B<sub>6</sub> median [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>] değerleri

Grup	n	Homosistein Ortalama±SD (µmol/L)	Vitamin B <sub>12</sub> Ortalama ±SD (pg/mL)	Folat Ortalama ±SD (ng/mL)	Vitamin B <sub>6</sub> Median [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]
Hasta	56	24.63±14.92	310.6±200.5	8.35±3.9	9.30 [4.065-14.5]
Kontrol	82	15.58±7.77	264.9±151.6	9.03±4	7.92 [4.84-15.6]
p		0.016	0.151	0.327	0.805

n: birey sayısı, SD: standart sapma, median: ortanca değer, Q<sub>1</sub>: 1. Çeyreklik, Q<sub>3</sub>: 3. çeyreklik

Elde ettiğimiz sonuçlara göre homosistein düzeylerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu (p=0.016). Hasta grubunda vitamin B<sub>12</sub> düzeylerinin yüksek, vitamin B<sub>6</sub> ve folat düzeylerinin ise düşük olduğu bulunmasına rağmen farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0.05).

#### MTHFR C677T ve A1298C Polimorfizmlerinin Alzheimer Hastalığı için Risk Değerlendirmesi

MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımları, odds oranları ve %95 güven aralığı değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** MTHFR polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubundaki frekansları ve risk hesaplamaları

Genotip	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	OR	%95 CI
MTHFR 677 C/C	21 (%37.5)	35 (%42.7)	1 (referans)	-
MTHFR 677 C/T	30 (%53.6)	33 (%40.2)	0.66	0.31-1.37
MTHFR 677 T/T	5 (%8.9)	14 (%17.1)	1.68	0.5-5.3
MTHFR 1298 A/A	19 (%33.9)	33 (%40.2)	1 (referans)	-
MTHFR 1298 A/C	29 (%51.8)	41 (%50)	0.81	0.38-1.7
MTHFR 1298 C/C	8 (%14.8)	8 (%9.8)	0.57	0.18-1.78

n: birey sayısı, OR: odds oranı, CI: güven aralığı

MTHFR polimorfizmlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı (C677T için  $p=0.21$ , A1298C için  $p=0.618$ ). Mutasyonlar genotipik açıdan binary logistic regresyon analizi ile incelendiğinde MTHFR 677 T/T genotipine sahip bireylerin 677 C/T genotipine sahip bireylere göre Alzheimer hastalığına maruz kalma riskinin 1.68 kat daha fazla olduğunun tespit edilmesine rağmen risk artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ( $p=0.37$ ).

### MTHFR Genotiplerine Göre Homosistein Düzeyleri

MTHFR C677T ve MTHFR A1298C polimorfizmlerinin grup ayrımı yapılmadan tüm genotipler için (MTHFR 677 C/C, MTHFR 1298 A/A) homosistein median ve 1.-3. çeyreklik değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7.** MTHFR 677 ve 1298 genotiplerinde homosistein median [Q1-Q3] değerleri

Genotip	n	Homosistein Median [Q1-Q3]	p
MTHFR 677 C/C	56	15.025 [11.92-23.36]	0.905
MTHFR 677 C/T	63	15.67 [11.97-20.95]	
MTHFR 677 T/T	19	18.57 [13.5-27.93]	0.276
MTHFR 1298 A/A	52	15.72 [11.97-22.54]	0.564
MTHFR 1298 A/C	70	15.01 [11.55-21]	
MTHFR 1298 C/C	16	19.21 [13.21-35.17]	0.219

n: birey sayısı, median: ortanca değer, Q<sub>1</sub>: 1. Çeyreklik, Q<sub>3</sub>: 3. çeyreklik

MTHFR 677 ve 1298 genotiplerine sahip bireylerdeki homosistein düzeylerinin farklılık göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ).

### TARTIŞMA

McCully'nin 30 yıl önceki ilk hipotezinden bu yana, 12.000'den fazla hastayı içeren 100'den fazla çalışmayı kapsayan prospektif kohort, kesitsel ve vaka kontrol çalışmalarından elde edilen birçok epidemiyolojik kanıt, yüksek homosistein düzeyleri ile vasküler hastalık arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (Welch ve ark., 1998; Hankey ve ark., 1999). Kesin patofizyolojik bağlantı henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen, hiperhomosisteineminin koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve venöz tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğu açıktır (Sacco ve ark., 1998; Selhub ve ark., 1997). Homosisteinin nörotoksik etkisini N-metil-D-aspartat reseptörünü aktive ederek ya da nöron hücreleri üzerinde eksitotoksik etkisi olan homosisteik aside dönüşerek gösterdiği düşünülmektedir (Lipton ve ark., 1997; Beal ve ark., 1991). Homosisteinin AH ile ilişkisini inceleyen birçok araştırma yapılmıştır. Pacheco-Quinto ve ark.

farelerde homosisteinin beta amiloid protein düzeylerini yükseltebileceğini göstermişlerdir (Pacheco-Quinto ve ark., 2006). Ho ve ark. homosisteinin hipokampusta DNA onarımını olumsuz etkilediğini ve hipokampal nöronları beta amiloid toksisitesine duyarlı hale getirdiğini tespit etmişlerdir (Ho ve ark., 2010). Zhang ve ark. ratlarda homosistein düzeylerindeki artışın beyinde beta amiloid birikimine ve tau proteinlerinin hiperfosforilasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir (Zhang ve ark., 2008). Ayrıca Seshadri ve ark. yapmış olduğu çalışmada plazma homosistein düzeylerindeki artışın AH hastalığı için güçlü bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (Seshadri ve ark., 2002). Çalışmamızda söz konusu verileri destekleyici şekilde Alzheimer'lı bireylerde homosistein düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu.

Folat eksikliğinin çeşitli patofizyolojik değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. AH'da da oksidatif hasara yol açan mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, kalsiyum regülasyonunun kaybı, nöronal ve sinaptik hiperfosforile tau ve  $\beta$ -amiloid birikimi gibi nedenlerden dolayı folat eksikliğinin patojenik olduğu düşünülmektedir (Querfurth ve ark., 2010). Homosisteinin metiyonine remetilasyonunda folat, B6 ve B12 gibi B grubu vitaminler görev almaktadırlar (Aleman ve ark., 2001). Bu vitaminlerin düşük seviyeleri, artmış homosistein düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (Quadri ve ark., 2004). Yapılan çalışmalar yüksek doz folat, B6 ve B12 vitamin takviyesi ile homosistein düzeylerinin düşürülmesinin AH hastalığı için bir strateji olabileceğini düşündürmektedir (Aisen ve ark., 2003; Linnebank ve ark., 2010). Ancak çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz veriler ışığında vitamin B6 ve folat düzeylerinin hasta grubunda düşük olduğu bulunmasına rağmen farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Remetilasyon yolağında 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümü reaksiyonunu katalizleyen metilentetrahidrofolat redüktaz (EC 1.5.1.20) geni 1. kromozomda (1p36.3) bulunmaktadır. MTHFR aktivitesinde azalmayla sonuçlanan mutasyonlar metiyonin üretimini etkilemekle beraber, serebrospinal sıvıda S-adenozil metiyonin (SAM) düzeylerinde azalmaya da neden olmaktadır (Kirsch ve ark., 2013). SAM katekolamin nörotransmitterler, proteinler, nükleik asitler, fosfolipitler ve miyelin sentezi gibi nöronal metilasyon reaksiyonları için primer metil vericisidir (Zhuo ve ark., 2010). Hipometilasyonun amiloid anjiyopatisi ve tau patolojisi ile sonuçlanan AH ile ilişkili genlerin yukarı regülasyonunu indüklediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Sunder ve Födingler, 2003; Li ve ark., 2014; Sontag ve ark., 2014; Li ve ark., 2015). En yaygın MTHFR mutasyonu MTHFR C677T olarak adlandırılmaktadır. Mutasyon belirli etnik ve coğrafi popülasyonlarda son derece yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Beyaz ve



Hispanik bireylerin yaklaşık %20-%40'ı MTHFR C677T açısından heterozigottur. MTHFR C677T mutasyonu için heterozigot olan kişilerde enzim fonksiyonunun %65'e kadar azaldığı görülmektedir. MTHFR A1298C adı verilen başka bir mutasyon Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya popülasyonunda %7 ila %12 oranında bulunur ve İspanyol kökenliler (%4-%5), Çinliler (%1-%4) ve Asyalılar (%1-%4) arasında daha az yaygındır. MTHFR A1298C mutasyonu için homozigot olan bireylerde normal enzim fonksiyonunun %60'a kadar düştüğü bilinmektedir (Moll ve ark., 2015).

MTHFR enziminin 222. sırasındaki alanin amino asidinin yerine valinin geçmesine neden olan 677C-T mutasyonu ekzon 4'de, 429. sırasında bulunan glutamik asit amino asidinin yerine alaninin geçmesine neden olan 1298A-C mutasyonu ise ekzon 7'de oluşmaktadır. Söz konusu mutasyonların ayrı ayrı homozigot ya da ikisinin beraber heterozigot bulunması durumlarında enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Regland ve ark., 1999; Jiang ve ark., 2021). Jiang ve ark. (2021) Çin popülasyonunda yapmış olduğu çalışmada MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin AH hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bouguerra ve ark. (2022) Cezayir popülasyonunda yaptığı çalışmada MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin AH ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. Rai (2017) meta analiz çalışmasında C677T polimorfizmlerinin AH hastalığı riskini arttırdığını tespit etmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre MTHFR 677 T/T genotipine sahip bireylerin 677 C/T genotipine sahip bireylere göre Alzheimer hastalığına maruz kalma riskinin 1.68 kat daha fazla olduğunun tespit edilmesine rağmen risk artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu (p=0.37). MTHFR A1298C polimorfizmlerinin de AH ile ilişkili olmadığı saptandı. Ayrıca MTHFR 677 T/T ve 1298 C/C genotiplerinde daha yüksek plazma homosistein düzeyleri bulunmuş olsa da farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Sonuç olarak homosisteinin AH hastalığında risk faktörü olarak değerlendirilebileceği, MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin risk teşkil edip etmediğinin anlaşılması için daha geniş çalışma grupları ile yapılacak araştırmalara ya da meta analiz çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Homosistein plazma düzeylerinin düşürülmesi için folat, B6 ve B12 gibi B grubu vitaminlerin AH hastalığının önlenmesinde ve ilerleyişinin yavaşlatılmasında kullanılması bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır..

**Tezin adı/Kabul Tarihi:** Alzheimer Tipi Demansı Olan Hastalarda Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Folat Düzeyleri ile Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizminin Araştırılması (Yüksek Lisans tezi) / 29.06.2005

**Yazar katkısı:** U.D.; Fikir/kavram, tasarım, veri toplama veya işleme, analiz veya yorum, kaynak

taraması, makalenin yazımı, malzemeler. M.S.S.; Veri toplama veya işleme, analiz veya yorum, makalenin yazımı. O.D.; Veri toplama veya işleme, analiz veya yorum, makalenin yazımı. Ö.Ü.; Fikir/kavram, tasarım, biyolojik materyal toplama, makalenin yazımı. L.T.; Fikir/kavram, tasarım, denetleme/danışmanlık, veri toplama veya işleme, analiz veya yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlama, malzemeler.

**Çıkar çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır. Bu çalışma Ulaş Değirmenci'nin Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılan "Alzheimer tipi demansı olan hastalarda Homosistein ,Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> , Folat düzeyleri ile Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) gen polimorfizminin araştırılması" başlıklı Yüksek Lisans Tezinden üretilmiştir.

**Mali destek:** Bu çalışma, SBE-BK(UD)-2003-2YL numaralı proje kapsamında Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

**Teşekkür:** SBE-BK(UD)-2003-2YL proje numaralı bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimince desteklenmiştir.

**Etik onay:** Bu çalışmanın etik onayı Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 12.04.2021 tarih ve 1632758 sayılı yazısıyla alınmıştır

#### KAYNAKLAR

- Aleman G, Tovar AR, Torres N. (2001). Homocysteine metabolism and risk of cardiovascular diseases: importance of the nutritional status on folic acid, vitamins B6 and B12. *La Revista de Investigation Clinica*, 53(2), 141-151.
- Aisen PS, Egelko S, Andrews H, Diaz-Arrastia R, Weiner M, DeCarli C, et al. (2003). A pilot study of vitamins to lower plasma homocysteine levels in Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(2), 246-249.
- Beal MF, Swartz KJ, Finn SF, Mazurek MF, Kowall NW. (1991). Neurochemical characterization of excitoxin lesions in the cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 11, 147-158.
- Bouguerra K, Tazir M, Melouli H, Khelil M. (2022). The methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C genetic polymorphisms and plasma homocysteine in Alzheimer's disease in an Algerian population. *International Journal of Neuroscience*, 29, 1-6.
- Burner U, Tantschanko W, Obinger C. (1999). Kinetics of oxidation of aliphatic and aromatic thiols by myeloperoxidase compounds I and II. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 443(3), 290-296.
- Choi SW, Mason JB. (2000). Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *The Journal of Nutrition*, 130, 129-132.

- Hankey GJ, Eikelenboom P. (1999). Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, 354407-413.
- Ho YS, Yu MS, Yang XF, So KF, Yuen WH, Chang RC. (2010). Neuroprotective effects of polysaccharides from wolfberry, the fruits of *Lycium barbarum*, against homocysteine-induced toxicity in rat cortical neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19, 813-827.
- Hoffbrand AV, Weir DG. (2001). The history of folic acid. *British Journal of Haematology*, 113,579-589.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. (1998). Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *British Medical Journal*, 316(7135), 894-898.
- Jiang Y, Xiao X, Wen Y, Wan M, Zhou L, Liu X, et al. (2021). Genetic effect of MTHFR C677T, A1298C, and A1793G polymorphisms on the age at onset, plasma homocysteine, and white matter lesions in Alzheimer's disease in the Chinese population. *Ageing*, 13(8), 11352-11362.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman D A. (2000). Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 356, 1627-1631.
- Kirsch SH, Herrmann W, Obeid R. (2013). Genetic defects in folate and cobalamin pathways affecting the brain. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51, 139-155.
- Li JG, Chu J, Barrero C, Merali S, Pratico D. (2014). Homocysteine exacerbates amyloid pathology, tau pathology, and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles. *Annals of Neurology*, 75, 851-863.
- Li JG, Pratico D. (2015). High levels of homocysteine results in cerebral amyloid angiopathy in mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43, 29-35.
- Linnebank M, Popp J, Smulders Y, Smith D, Semmler A, Farkas M, et al. (2010). S-adenosylmethionine is decreased in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 7, 373-378.
- Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, et al. (1997). Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 94, 5923-5928.
- Moll S, Varga EA. (2015). Homocysteine and MTHFR mutations. *Circulation*, 132(1), e6-e9.
- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols H A, Hofman A, Breteler MM. (1999) Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology*, 53, 1937-1942.
- Pacheco-Quinto J, Rodriguez de Turco EB, DeRosa S, Howard A, Cruz-Sanchez F, Sambamurti K, et al. (2006). Hyperhomocysteinemic Alzheimer's mouse model of amyloidosis shows increased brain amyloid beta peptide levels. *Neurobiology of Disease*. 22, 651-656.
- Porter RH, Roberts PJ. (1993). Glutamate metabotropic receptor activation in neonatal rat cerebral cortex by sulphur-containing excitatory amino acids. *Neuroscience Letters*, 154, 78-80.
- Prasad K. (1999). Homocysteine, a risk factor for Cardiovascular Disease. *International Journal of Angiology*, 8, 76-86.
- Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, et al. (2004). Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 114-122.
- Querfurth HW, LaFerla FM. (2010). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362, 329-344
- Rai V. (2017). Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and Alzheimer disease risk: A meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, 54(2), 1173-1186.
- Regland B, Blennow K, Gergard T, Schmidt ACK, Gottfries CG. (1999). The role of the polymorphic genes apolipoprotein E and methylene tetrahydrofolate reductase in the development of dementia of the Alzheimer type. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10, 245-254.
- Sacco RL, Roberts JK, Jacobs BS. (1998). Homocysteine as a risk factor for ischemic stroke: an epidemiological story in evolution. *Neuroepidemiology*, 17, 167-173.
- Schatz RA, Wilens TE, Sellinger OZ. (1981). Decreased transmethylation of biogenic amines after in vivo elevation of brain S-adenosyl-I-homocysteine. *Journal of Neurochemistry*, 36(5), 1739-1748.
- Selhub J, D'Angelo G. (1997). Hyperhomocysteinemia and thrombosis: acquired conditions. *Thrombosis and Haemostasis*, 78, 527-531
- Šerý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. (2013). Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathologica*, 51(1), 1-9.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 346, 476-483.
- Smirnova T, Skinnakre J, Malet J. (1993). Characterization of a presynaptic glutamate receptor. *Science*, 262(5132), 430-433.
- Sontag JM, Wasek B, Taleski G, Smith J, Arning E, Sontag E et al. (2014). Altered protein

- phosphatase 2A methylation and Tau phosphorylation in the young and aged brain of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficient mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 214.
- Sunder G, Födinger M. (2003). Genetic determinants of the homocysteine level. *Kidney International*, 63, 141-144.
- Ural Ulucan H, Yılmaz D, Özdemir F, Acar EB, Keçeci E. (2023). Comparison of vitamin B12 values and kidney function tests in patients diagnosed with FMF and Gout under colchicine treatment. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16 (1), 94-99.
- Zhang CE, Tian Q, Wei W, Liu GP, Zhou XW, Wang Q, et al. (2008). Homocysteine induces tau phosphorylation by inactivating protein phosphatase 2A in rat hippocampus. *Neurobiology of Aging*, 29, 1654-1665.
- Welch GN, Loscalzo J. (1998). Homocysteine and atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*. 338, 1042-1050.
- Zhuo JM, Pratico D. (2010). Acceleration of brain amyloidosis in an Alzheimer's disease mouse model by a folate, vitamin B6 and B12-deficient diet. *Experimental Gerontology*, 45, 195-201.

# Doğumda Uygulanan Analjezi ve Anestezinin Postpartum Depresyon ile İlişkisi

## *The Relationship of Analgesia and Anesthesia in Childbirth with Postpartum Depression*

Ebru Solmaz\*<sup>1</sup>, Ebru Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Ağrı, Türkiye

<sup>2</sup> Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Ordu, Türkiye

**Atf:** Solmaz E, Şahin E. (2023). Doğumda uygulanan analjezi ve anestezinin postpartum depresyon ile ilişkisi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(2), 262-267.

### ABSTRACT

Postpartum depression, defined as clinical depression occurring anytime within the first year after birth, has become a major public health problem worldwide. Risk factors that increase postpartum depression include psychiatric, obstetric, biological and hormonal, social and lifestyle. However, recently, it has been seen in the literature that analgesia and anesthesia taken during labor also affect the prevalence of postpartum depression. In this review, it is aimed to discuss the effects of analgesia and anesthesia applied at birth on postpartum depression and to discuss in the light of the literature. Considering the importance of postpartum depression in terms of women and public health, it is very important to follow up women. There are studies in the literature that analgesia and anesthesia applied at birth affect postpartum depression. However, this information is limited and high-quality studies are needed. If future studies confirm that women who have received analgesia and anesthesia are associated with postpartum depression, it is recommended that systems be established for counseling and close follow-up of these women.

**Keywords:** Analgesia, Anesthesia, Childbirth, Postpartum Depression

### ÖZET

Doğumdan sonraki ilk yıl içinde herhangi bir zamanda ortaya çıkan klinik depresyon olarak tanımlanan postpartum depresyon, dünya çapında büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Postpartum depresyonun artmasına sebep olan risk faktörleri arasında psikiyatrik, obstetrik, biyolojik ve hormonal, sosyal ve yaşam tarzı bulunmaktadır. Ancak son zamanlarda literatürde doğum sırasında alınan analjezi ve anestezinin de postpartum depresyon prevalansını etkilediği görülmüştür. Bu derlemede, doğumda uygulanan analjezi ve anestezinin postpartum depresyon üzerindeki etkilerinin ele alınması ve literatür ışığında tartışılması amaçlanmıştır. Postpartum depresyon kadın ve halk sağlığı açısından önemi göze alındığında kadınların takip edilmesi oldukça önemlidir. Doğumda uygulanan analjezi ve anestezinin postpartum depresyonu etkilediğini çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Ancak bu bilgiler sınırlı olup yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekteki çalışmalar analjezi ve anestezi almış kadınların postpartum depresyon ile ilişkili olduğunu doğrularsa, bu kadınlara danışmanlık ve yakın takip için sistemler oluşturulması önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Analjezi, Anestezi, Doğum, Postpartum Depresyon

\* Sorumlu yazar: Ebru Solmaz. E-mail: [esolmaz@agri.edu.tr](mailto:esolmaz@agri.edu.tr).

ORCIDS: Ebru Solmaz: 0000-0003-1962-8669, Ebru Şahin: 0000-0001-7798-0690

Geliş: 04.01.2023, Kabul: 11.10.2023 ve Basım: 30.12.2023



## GİRİŞ

Üzerinde hem klinik hem de deneysel olarak yeterince çalışılmamış ciddi bir psikiyatrik bozukluk olan postpartum depresyon günümüzde, kadınları yeni bir bebeğin beklenen sevincinden mahrum bırakarak “anneliği çalan hırsız” olarak tanımlanmaktadır (Hutchens ve Kearney, 2020). Literatürde postpartum depresyon prevalansı %14.2-%27 arasında değişmektedir (Hahn-Holbrook ve ark., 2018; Kolukirik ve ark., 2018; Hacılar ve Çetişli 2021; Sunay ve ark., 2021). Verilen bu oran kültürler arası farklılık gösterebilmektedir (Lara ve ark., 2016; Coast ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar incelendiğinde Asya’da %28-63, Pakistan’da %29, Amerika’da ise %10-15 arasında olduğu görülmüştür (Bauman ve ark., 2020; Yadav ve ark., 2020; Ekpenyong ve Munshitha, 2023). Ülkemiz açısından incelendiğinde bu oranının %24 olduğu görülmektedir (Karaçam ve ark., 2018). Literatür incelendiğinde postpartum depresyonu olan kadınların %50’sinden fazlasının teşhis edilemediği görülmüştür. Doğumun en yaygın komplikasyonlarından biri olan postpartum depresyon anneyi olumsuz etkilemektedir ve doğum sonrası ölümlerin yaklaşık %20’sini depresyona bağlı intihar oluşturmaktadır (Payne ve Maguire, 2019). Postpartum depresyona sahip anneden uyku bozukluğu, iştah değişikliği, konsantrasyon azlığı, arzu edilen aktivitelere katılmada önemli azalma, tekrarlayan intihar düşünceleri gibi davranışlar görülmektedir (Falana ve Carrington, 2019). Bu belirtilerin yanı sıra anne-bebek bağlanmasında bozulma, emzirmede azalmaya ek olarak bebeğin ilerleyen yaşlarda bilişsel, davranışsal, fiziksel, emosyonel ve sosyal gelişimini olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir (Badr ve ark., 2018; Mikšić ve ark., 2020). Postpartum depresyon tanılı annelerin çocuklarında aşılama ve tıbbi kontrol oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (Eisenach ve ark., 2008; Ding ve ark., 2015). Ayrıca, postpartum depresyonunun baba depresyonu için en güçlü risk faktörü olduğu ve tüm babaların %5’ini etkilediği bulunmuştur (Rao ve ark., 2020). Postpartum depresyonun prevalansı göz önüne alındığında, önleme ve risk grubunda olan anneleri saptamak, erken tanı sağlamak için sağlık profesyonellerini postpartum depresyona neden olan risk faktörlerini tam olarak bilmeleri önemlidir. Son yıllarda doğum sırasında uygulanan analjezi ve anestezinin postpartum depresyona sebep olacağına dair çalışmalar yapılmıştır (Roseland ve ark., 2020; Edipoğlu ve Aslan 2021; Du ve ark., 2022; Waller ve ark., 2022). Bu derlemenin amacı, doğumda uygulanan analjezi ve anestezinin postpartum depresyona etkisi incelemektir.

Postpartum depresyonun oluşmasına neden olan pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlar psikiyatrik, obstetrik, biyolojik ve hormonal, sosyal ve yaşam tarzı risk faktörleri olmak üzere beş alanda sınıflandırılmaktadır. Psikiyatrik faktörler arasında gebelikten önceki depresyon ve anksiyete öyküsü

gösterilmektedir. Gebelikte depresyon gibi ruh sağlığı bozukluklarının ortaya çıkması da doğum sonrası depresyonu öngörmede güçlü bir faktördür (Lancaster ve ark., 2010; Katon ve ark., 2014). Obstetrik risk faktörleri arasında doğum sayısı, riskli gebelik, acil sezaryen ve postpartum komplikasyonların postpartum depresyonu arttırdığı görülmüştür (Gaillard ve ark., 2014; Houston ve ark., 2015; Eckerdal ve ark., 2018). Biyolojik faktörlerde ise daha genç (24 yaş altı) anneler arasında riskin arttığı (Viguara ve ark., 2011; Guintivano ve ark., 2018), 20’li yaşların sonlarında ve 30’lu yaşların başlarında riskin azaldığı (Rincon-Pabon ve Ramirez Vélez, 2013) ve 35 yaşından büyük annelerde yüksek riske dönüş (Guintivano ve ark., 2018) olduğu gözlenmiştir. Literatür ayrıca gebelik sırasında glikoz metabolizması bozukluklarının da doğum sonrası depresyon için predispozan faktörler olduğunu göstermektedir (Huang ve ark., 2015). Sosyal ve yaşam tarzı risk faktörleri arasında destek azlığı, sigara kullanımı, düzensiz beslenme, yetersiz uyku durumu, egzersiz ve fiziksel aktivitede azalma gösterilmektedir (Cui ve ark., 2020; Alshikh ve ark., 2021; Desta ve ark., 2021). Bu beş kategori incelendiğinde çoğunun değiştirilemez olduğu görülmektedir. Literatürde pek çok çalışma kontrol edilebilen risk faktörleri üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır. Bu faktörlerden biri olan doğumda uygulanan anestezinin postpartum depresyonu etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır (Heesen ve ark., 2020).

Anestezi uygulamasından önce ağrı ve literatürde depresyon ilişkisi incelenmiş olup ağrının depresyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (IsHak ve ark., 2018). Duygusal durumların ağrı deneyimi üzerindeki etkisi yaygın olarak kabul edilmektedir ancak ağrı ve depresyon genellikle ayrı yapılar olarak incelenmektedir (Victor ve ark., 2010). Wisner ve arkadaşlarının yayınladığı derlemeye göre; doğum sonrası ağrının optimal yönetimi, annenin bağlanma ve bebek bakımı kapasitesini desteklediği, ağrı kontrolünü iyileştirmek ve ağrının kısa ve uzun vadeli sekellerini azaltmak, anneliğin gelişimsel görevlerini desteklediğini göstermektedir (Wisner ve ark., 2014). Doğum sonrası dönemin maksimum rahatlık ile başlaması önemlidir. Bu dönemde anneliğe uyumlu davranışlar sergilenmesi ve anne için olumlu bir duygusal ortamın oluşturulmasının postpartum depresyon riskini azalttığı görülmüştür. Literatür optimal ağrı yönetimi almayan kadınların depresyon açısından yüksek risk altında olduğu üzerinde durmuş ve bu noktada doğumda uygulanan anesteziye dikkat çekmiştir (Roseland ve ark., 2020; Waller ve ark., 2022).

Doğumda uygulanan analjezi ve anestezi ile postpartum depresyon arasındaki ilişki tartışmalıdır. Vajinal doğumda uygulanan analjezinin nullipar kadınlar üzerinde etkisinin incelendiği bir çalışma sonucuna göre; epidural doğum analjezisi alan gebelerin %14’ünde ve almayanların %34.6’sında 6.

haftada postpartum depresyon tanısı aldıkları görülmüştür (Ding ve ark., 2015). Orbach-Zinger ve arkadaşlarının 1497 kadın ile yaptıkları bir çalışmada ise epidural analjezi almayı planlamayan ancak doğumda epidural analjezi alan kadınların postpartum depresyon riski ile daha fazla karşı karşıya olduklarını bulmuşlardır. Bunun nedeni olarak epidural analjezi talep eden kadınlarda başarısızlık duygularının arttığı gösterilmektedir (Orbach-Zinger ve ark., 2018). Ancak Eckerdal ve arkadaşları bu çalışmalardan farklı bir sonuca varmıştır. Bu çalışmada 1503 kadından 800'ü doğum sırasında epidural analjezi aldığı bildirilmiş ve bu kadınların 6. haftada postpartum depresyon düzeyleri karşılaştırıldığında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (Eckerdal ve ark., 2020). Doğumdan altı hafta sonra postpartum depresyonun incelendiği bir çalışmada, epidural analjezi talep eden kadınların %4,67'sinde, doğum sırasında analjezisi olmayan kadınlarda ise %6,79'da teşhis edildiğini bildirmiştir (Ioscovich ve ark., 2018). Bununla birlikte bir başka kohort çalışması doğumda etkili analjezi kullanımının postpartum depresyon ile negatif bir ilişkisi olduğunu bildirmiştir (Lim ve ark., 2018). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise epidural analjezi veya paraservikal blokaj ile ağrının giderilmesinin doğumdan sonraki ilk haftada azalmış postpartum depresyon olasılığı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Hiltunen ve ark., 2004). Ancak bu çalışmalara rağmen Kountanis ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel meta-analiz çalışmasında analjezi ve postpartum depresyon arasında bir ilişki bulunamamıştır (Kountanis ve ark., 2020). Literatür incelendiğinde epidural analjezinin doğumda etkili bir ağrı kesici olanağı sunsa da, postpartum depresyon üzerinde azalttığı ya da arttırdığına dair kesin bir kanıt yoktur (Orbach-Zinger ve ark., 2018). Epidural analjezinin doğum sonrası depresyon riski üzerindeki etkisi belirsizliğini sürdürmektedir. Sezaryen doğumun ise postpartum depresyonu arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Silverman ve ark., 2017; Xu ve ark., 2017). Bu durumun anestezi ile ilişkili olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Yakın zamanda yapılan retrospektif kohort çalışmasında sezaryen doğum için genel anesteziye maruz kalan kadınlarda hospitalizasyon, kendi kendini yaralama, intihar düşüncesi gibi ciddi postpartum depresyon bulgularının nöraksiyel anestezi alan kadınlardan daha fazla olduğuna rastlanmıştır (Guglielminotti ve Li, 2021). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise analjezi olmadan yapılan vajinal doğum ile anestezi altında yapılan doğumlar postpartum depresyon riski açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak doğumdan altı ay sonra anestezi altında doğum gerçekleştiren kadınların postpartum depresyon riskinin arttığı bulunmuştur (Suzumori ve ark., 2021). Olieman ve arkadaşlarının çalışmasında sezaryende uygulanan anestezi ile doğum yapan kadınlar ve analjezisz vajinal doğum yapan kadınlar

karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak sezaryen ile doğum yapan kadınlarda travma sonrası stres bozukluğu ve depresyon semptom düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Olieman ve ark., 2017). Yakın zamanda yapılan meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre nöraksiyel doğum analjezisi, postpartum depresyon prevalansının yüksek olduğu bölgede gebelere uygulandığında koruyucu etkiye sahipken, postpartum depresyon prevalansının düşük olduğu bölgede gebelere uygulandığında risk faktörü haline geldiği görülmüştür (Wang ve ark., 2022).

### Sonuç

Depresyon, doğumdan sonra kadınlarda en sık görülen psikolojik bozukluklar arasındadır. Postpartum depresyonun halk sağlığı açısından önemi göz önüne alındığında, annelerin bu konu hakkında eğitim ve tarama altına alınması önemlidir. Doğumda uygulanan analjezi ve anestezi ile postpartum depresyon arasındaki karmaşık etkileşimi anlamak için yüksek kaliteli ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekteki çalışmalar analjezi ve anestezi almış kadınların postpartum depresyon ile ilişkili olduğunu doğrularsa, bu kadınlara danışmanlık ve yakın takip için sistemler oluşturulabilir. Literatür çoğunlukla sezaryen doğum için verilen genel anestezinin, hastaneye yatış, intihar düşüncesi ve kendi kendine yaralanma gerektiren ciddi postpartum depresyon belirtilerini olduğunu göstermiştir. Bu bulgular sezaryen doğum için mümkün olduğunca genel anestezi kullanımından kaçınma ve genel anesteziye maruz kalan kadınlara ruh sağlığı taraması, danışmanlık ve diğer takip hizmetlerinin sağlanması ihtiyacının altını çizmektedir. Ancak her ne şekilde olursa olsun doğum sonrası 6. ayda depresif belirtilerin takibi ve taranmasının önemi kadınlar için oldukça önemlidir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

- Alshikh Ahmad H, Alkhatib A, Luo J. (2021). Prevalence and risk factors of postpartum depression in the Middle East: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Central Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 1-12.
- Badr LK, Ayvazian N, Lameh S, Charafeddine L. (2018). Is the effect of postpartum depression on mother-infant bonding universal? *Infant Behavior and Development*, 51, 15-23.
- Bauman BL, Ko JY, Co S, D'Angelo DV, Warner L, Folger S, et al. (2020). Vital signs: postpartum depressive symptoms and provider discussions about perinatal depression—United States, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(19), 575.
- Coast E, Leone T, Hirose A, Jones E. (2012). Poverty and postnatal depression: a systematic mapping of the evidence from low and lower

- middle income countries. *Health and Place*, 18(5), 1188-1197.
- Cui M, Kimura T, Ikehara S, Dong JY, Ueda K, Kawanishi Y, et al. (2020). Prenatal tobacco smoking is associated with postpartum depression in Japanese pregnant women: The Japan environment and children's study. *Journal of Affective Disorders*, 264, 76-81.
- Desta M, Memiah P, Kassie B, Ketema DB, Amha H, Getaneh, T et al. (2021). Postpartum depression and its association with intimate partner violence and inadequate social support in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 279, 737-748.
- Ding T, Wang DX, Qu Y, Chen Q, Zhu SN. (2015). Epidural labor analgesia is associated with a decreased risk of postpartum depression: A prospective cohort study. *Obstetric Anesthesia Digest*, 35(2), 81-82.
- Du W, Bo L, Xu Z, Liu Z. (2022). Childbirth pain, labor epidural analgesia, and postpartum depression: recent evidence and future directions. *Journal of Pain Research*, 3007-3015.
- Eckerdal P, Georgakis MK, Kollia N, Wikström AK, Högberg U, Skalkidou A. (2018). Delineating the association between mode of delivery and postpartum depression symptoms: a longitudinal study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 97(3), 301-311.
- Eckerdal P, Kollia N, Karlsson L, Skoog-Svanberg A, Wikström AK, Högberg U, et al. (2020). Epidural analgesia during childbirth and postpartum depressive symptoms: a population-based longitudinal cohort study. *Anesthesia and Analgesia*, 130(3), 615-624.
- Edipoglu IS, Aslan DD. (2021). Association of postpartum depression and epidural analgesia in women during labor: an observational study. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 71, 208-213.
- Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. (2008). Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain*, 140(1), 87-94.
- Ekpenyong MS, Munshitha M. (2023). The impact of social support on postpartum depression in Asia: A systematic literature review. *Mental Health & Prevention*, 200262.
- Falana SD, Carrington JM. (2019). Postpartum depression: are you listening? *The Nursing Clinics of North America*, 54(4), 561-567.
- Gaillard A, Le Strat Y, Mandelbrot L, Keita H, Dubertret C. (2014). Predictors of postpartum depression: prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum. *Psychiatry Research*, 215(2), 341-346.
- Guglielminotti J, Li G. (2021). Exposure to general anesthesia for cesarean delivery and odds of severe postpartum depression requiring hospitalization. *Obstetric Anesthesia Digest*, 41(2), 65-66.
- Guintivano J, Manuck T, Meltzer-Brody S. (2018). Predictors of postpartum depression: a comprehensive review of the last decade of evidence. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 61(3), 591.
- Hacılar A, Cetişli NE. (2021). Annelerin postpartum hemoglobin düzeyinin doğum sonu yaşam kalitesi, yorgunluk ve depresyon üzerine etkisi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 63-70.
- Hahn-Holbrook J, Cornwell-Hinrichs T, Anaya I. (2018). Economic and health predictors of national postpartum depression prevalence: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 291 studies from 56 countries. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 248.
- Heesen P, Orbach-Zinger S, Grigoriadis S, Halpern S, Eidelman LA. (2020). The effect of analgesia and anesthesia on postpartum depression. *Advances in Anesthesia*, 38, 157-165.
- Hiltunen P, Raudaskoski T, Ebeling H, Moilanen I. (2004). Does pain relief during delivery decrease the risk of postnatal depression? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 83(3), 257-261.
- Houston KA, Kaimal AJ, Nakagawa S, Gregorich SE, Yee LM, Kuppermann M. (2015). Mode of delivery and postpartum depression: the role of patient preferences. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(2), 229-e1.
- Huang T, Rifas-Shiman SL, Ertel KA, Rich-Edwards J, Kleinman K, Gillma MW, et al. (2015). Pregnancy hyperglycaemia and risk of prenatal and postpartum depressive symptoms. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 29(4), 281-289.
- Hutchens BF, Kearney J. (2020). Risk factors for postpartum depression: an umbrella review. *Journal of Midwifery and Women's Health*, 65(1), 96-108.
- Ioscovich AM, Riazanova OV, Alexandrovich YS. (2018). The relationship between labor pain management, cortisol level and risk of postpartum depression development: a prospective nonrandomized observational monocentric trial. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, 25(2), 123-130.
- Ishak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. (2018). Pain and depression: a systematic review. *Harvard Review of Psychiatry*, 26(6), 352-363.
- Karaçam Z, Çoban A, Akbaş B, Karabulut E. (2018). Status of postpartum depression in Turkey: A meta-analysis. *Health Care for Women International*, 39(7), 821-841.

- Katon W, Russo J, Gavin A. (2014). Predictors of postpartum depression. *Journal of Women's Health, 23*(9), 753-759.
- Kolukırcık Ü, Şimşek H, Ergör A. (2019). Doğum sonrası dönemdeki annelerde depresif belirtilerle ilişkili etmenler: Toplum tabanlı kesitsel bir çalışma. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 33*(1), 1-8.
- Kountanis JA, Vahabzadeh C, Bauer S, Muzik M, Cassidy R, Aman C, et al. (2020). Labor epidural analgesia and the risk of postpartum depression: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Clinical Anesthesia, 61*, 109658.
- Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. (2010). Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 202*(1), 5-14.
- Lara MA, Navarrete L, Nieto L. (2016). Prenatal predictors of postpartum depression and postpartum depressive symptoms in Mexican mothers: A longitudinal study. *Archives of Women's Mental Health, 19*(5), 825-834.
- Lim G, Farrell LM, Facco FL, Gold MS, Wasan AD. (2018). Labor analgesia as a predictor for reduced postpartum depression scores: a retrospective observational study. *Anesthesia and Analgesia, 126*(5), 1598.
- Mikšić Š, Uglešić B, Jakab J, Holik D, Milostić Srb A, Degmečić D. (2020). Positive effect of breastfeeding on child development, anxiety, and postpartum depression. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 17*(8), 2725.
- Olieman RM, Siemonsma F, Bartens MA, Garthus-Niegel S, Scheele F, Honig A. (2017). The effect of an elective cesarean section on maternal request on peripartum anxiety and depression in women with childbirth fear: a systematic review. *Biomed Central Pregnancy and Childbirth, 17*(1), 1-8.
- Orbach-Zinger S, Landau R, Harousch AB, Ovad O, Caspi L, Kornilov E, et al. (2018). The relationship between women's intention to request a labor epidural analgesia, actually delivering with labor epidural analgesia, and postpartum depression at 6 weeks: a prospective observational study. *Anesthesia and Analgesia, 126*(5), 1590-1597.
- Özcan NK, Boyacıoğlu NE, Dinç H. (2017). Postpartum depression prevalence and risk factors in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Psychiatric Nursing, 31*(4), 420-428.
- Payne JL, Maguire J. (2019). Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Frontiers in Neuroendocrinology, 52*, 165-180.
- Peker GC, Okutucu AC, Tekiner AS, Dağlı, Z. (2016). Babalarda doğum sonu depresyonu ve etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Dergisi, 8*(2), 141-146.
- Rao WW, Zhu XM, Zong QQ, Zhang Q, Hall BJ, Ungvari GS, et al. (2020). Prevalence of prenatal and postpartum depression in fathers: A comprehensive meta-analysis of observational surveys. *Journal of Affective Disorders, 263*, 491-499.
- Rincón-Pabón D, Ramírez-Vélez R. (2013). Social determinants, prenatal care and postpartum depression: Results from the 2010 National Nutrition Survey: A cross sectional study. *Progresos de Obstetricia y Ginecología, 508-514*.
- Rosseland LA, Reme SE, Simonsen TB, Thoresen M, Nielsen CS, Gran E. (2020). Are labor pain and birth experience associated with persistent pain and postpartum depression? A prospective cohort study. *Scandinavian Journal of Pain, 20*(3), 591-602.
- Silverman ME, Reichenberg A, Savitz DA, Cnattingius S, Lichtenstein P, Hultman CM, et al. (2017). The risk factors for postpartum depression: A population-based study. *Depression and Anxiety, 34*(2), 178-187.
- Sunay Z, Okyay EK, Gökbulut N, Uçar T. (2021). Doğum sonu depresyonun kişilik özellikleri ile ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 9*(1), 219-229.
- Suzumori N, Ebara T, Tamada H, Matsuki T, Sato H, Kato S, et al. (2021). Relationship between delivery with anesthesia and postpartum depression: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Biomed Central Pregnancy and Childbirth, 21*(1), 1-9.
- Victor TA, Furey ML, Fromm SJ, Öhman A, Drevets WC. (2010). Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry, 67*(11), 1128-1138.
- Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. (2011). Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *American Journal of Psychiatry, 168*(11), 1179-1185.
- Waller R, Kornfield SL, White LK, Chaiyachati BH, Barzilay R, Njoroge W, et al. (2022). Clinician-reported childbirth outcomes, patient-reported childbirth trauma, and risk for postpartum depression. *Archives of Women's Mental Health, 25*(5), 985-993.
- Wang J, Zhao G, Song G, Liu J. (2022). Association between neuraxial labor analgesia and postpartum depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 95-102*.
- Wisner KL, Stika CS, Clark CT. (2014). Double duty: does epidural labor analgesia reduce both



- pain and postpartum depression? *Anesthesia and Analgesia*, 119(2), 219.
- Xu Y, Li Y, Huang X, Chen D, She B, Ma D. (2017). Single bolus low-dose of ketamine does not prevent postpartum depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(5), 1167-1174.
- Yadav T, Shams R, Khan AF, Azam H, Anwar M, Anwar T, et al. (2020). Postpartum depression: prevalence and associated risk factors among women in Sindh, Pakistan. *Cureus*, 12(12).

## Postbiyotikler ve İnsülin Direnci

### *Postbiotics and Insulin Resistance*

Betül Sarıdağ Devran\*<sup>1</sup>, Mendane Saka<sup>1</sup>

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

**Atf:** Devran SB, Saka M. (2023). Postbiyotikler ve insülin direnci. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3), 268-274.

#### ABSTRACT

While the human body provides a nutrient-rich environment for living microorganisms, it provides a number of benefits for itself by these beneficial microorganisms or their metabolites. Probiotics are generally defined as "live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer health benefits to the host". Antimicrobial substances secreted by probiotic bacteria are considered postbiotics and prevent the growth of pathogenic bacteria in food, ensuring food safety and improving human health. Short-chain fatty acids (SCFA), microbial cell wall fragments, extracellular polysaccharides, cell lysates, cell-free supernatants, teichoic acid, enzymes, vitamins, etc. are examples of postbiotics. Examples of postbiotics such as microbial-derived SCFA or flavonoids can directly affect the host's nutritional behavior, energy metabolism, insulin secretion, and insulin sensitivity. To date, very little research has been done on the antidiabetic and therapeutic effects of postbiotics, and although there are some inconsistencies between research results, postbiotics seem to open the door to new therapeutic and preventive approaches for insulin resistance, diabetes mellitus (DM), and other metabolic diseases. More studies are needed on postbiotics for a specific dose adjustment that will reveal the therapeutic effect for human health.

**Keywords:** Probiotic, Postbiotic, Insulin resistance, DM

#### ÖZET

İnsan vücudu, yaşayan mikroorganizmalar için besin açısından zengin bir ortam sağlarken, kendisi için de bu yararlı mikroorganizmalar ya da onların metabolitleri tarafından bir dizi fayda sağlamaktadır. Probiyotikler genellikle "yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır. Probiyotik bakteriler tarafından salgılanan antimikrobiyal maddeler, postbiyotikler olarak kabul edilmekte ve gıdada patojen bakterilerin büyümesini engelleyerek, gıda güvenliğini sağlamakta ve insan sağlığını iyileştirmektedir. Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), mikrobiyal hücre duvarı parçaları, hücre dışı polisakkaritler, hücre lizatları, hücre dışı süpernatantlar, teikoik asit, enzimler, vitaminler vb. postbiyotiklere örnek olarak verilebilir. Mikrobiyal türevli KZYA veya flavonoidler gibi postbiyotik örnekleri, konakçının beslenme davranışını, enerji metabolizmasını, insülin sekresyonunu ve insülin duyarlılığını doğrudan etkileyebilmektedir. Bugüne kadar postbiyotiklerin antidiyabetik, terapötik etkileri üzerine çok az araştırma yapılmış ve araştırma sonuçları arasında bazı tutarsızlıklar olmasına rağmen postbiyotiklerin insülin direnci, DM ve diğer metabolik hastalıklar için yeni terapötik ve önleyici yaklaşımlara kapı araladığı görülmektedir. İnsan sağlığı için terapötik etkiyi ortaya koyacak spesifik bir doz ayarlaması için postbiyotiklerin üzerinde daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Probiyotik, Postbiyotik, İnsülin Direnci, DM

\* Sorumlu yazar: Betül Sarıdağ Devran. E-mail: [betulsaridag@hotmail.com](mailto:betulsaridag@hotmail.com).

ORCID: Betül Sarıdağ Devran: 0000-0003-4580-1998, Mednane Saka0000-0002-5516-426X

Geliş: 08.03.2023, Kabul: 26.10.2023 ve Basım: 30.12.2023



## GİRİŞ

İnsan vücudu, yaşayan mikroorganizmalar için besin açısından zengin bir ortam sağlarken, kendisi içinde bu yararlı mikroorganizmalardan ya da onların metabolitleri tarafından bir dizi fayda sağlamaktadır. Bu faydalar, bağışıklık sisteminin uyarılması, besinlerin daha iyi sindirilmesi ve emilmesi, patojenik floranın büyümesinin önlenmesi ve bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasını içermektedir. Mikrobiyota ile gastrointestinal sistem arasındaki etkileşimin bu yararlı etkileri, bağırsakta üretilen maddelerin ve hücrelerin sistemik dağılımı sayesinde sadece lokal olarak değil, uzak organlarda da gözlemlenebilmektedir. Bağırsak-beyin, bağırsak-deri, bağırsak-akciğer eksenini ayırt edebileceğimiz bu fenomene bağırsak-organ eksenini denmektedir (Zolkiewich ve ark., 2020).

İnsan bağırsak mikrobiyomunun gelişimi doğumdan önce başlar ve annenin ağız mikrobiyomu, doğum şekli, anne ve bebek beslenmesi, antibiyotik tedavisi ve stres dahil olmak üzere perinatal dönemden başlayarak kişinin mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilecek çeşitli faktörlerden oluşmaktadır (Brown ve ark., 2013; Edward ve ark., 2017). Hastalıklar veya yüksek doz, geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalma gibi mikrobiyomun erken yaşta önemli bozulmaları, allerji ya da otoimmün hastalıklarına (inflamatuvar barsak hastalığı, tip 1 diyabet gibi) ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde kronik hastalıklara veya zihinsel bozuklukların gelişimine yol açabilir (Borre ve ark., 2014; Bastiaanssen ve ark., 2019).

Bağırsak mikrobiyotası (BM), alınan besinlerin enerjiye dönüştürülmesine yol açan metabolik yolların düzenlenmesinde kilit bir unsurdur (Tenorio-Jiménez ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotası polisakkaritlerin, polifenollerin parçalanması ve vitaminlerin sentezi gibi insan genomu tarafından kodlanmayan enzimlere katkıda bulunarak metabolizmaya önemli bir katkı sağlamaktadır (Rowland ve ark., 2018).

Probiyotikler genellikle "yeterli miktarlarda alındığında konakçıya sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanır. Geleneksel olarak, yoğurt, kefir, kimchi, lahana turşusu, tempel, miso ve kombucha gibi çok çeşitli fermente besinler, geleneksel probiyotik suşlar kaynağı olarak, farklı kültürler ve etnik kökenler arasında düzenli beslenmenin bir parçasıdır (Kothari ve ark., 2019). Fermente besin ve içecekler, bu besinlerde bulunan çok çeşitli probiyotik mikroorganizmaların ürettiği yüksek besleyici ve potansiyel terapötik etkileri nedeniyle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Diez-Gutiérrez ve ark., 2022). Probiyotik bakteriler tarafından salgılanan antimikrobiyal maddeler, postbiyotikler olarak kabul edilir ve besinde patojen bakterilerin daha az büyümesini sağlayarak gıda güvenliğini sağlar ve insan sağlığını iyileştirir (Moradi ve ark., 2020). Konakçı ve BM arasındaki etkileşimi, kolonda sindirilemeyen maddelerin

fermantasyonu ile üretilen postbiyotiklerin aracılık ettiği düşünülmektedir (Tenorio-Jiménez ve ark., 2020). Postbiyotikler, aktif mikroorganizmaların gücünü artırır veya onları fonksiyonel bileşenlere dönüşmesini sağlayabilmektedir. Bunun yanı sıra postbiyotiklerin, kolonizasyona ilişkin bozuklukların üstesinden gelmeyi ve yararlı mikroorganizmaların sayısını arttırmayı, canlı ve stabil kalmalarını sağlayabildiği tespit edilmiştir (Wegh ve ark., 2019).

Postbiyotikler, prebiyotikler gibi organik besinlerin anaerobik fermentasyonu sırasında üretilen fonksiyonel biyoaktif bileşiklerdir. Postbiyotikler canlı mikroflora tarafından salgılanan veya mikrobiyal hücre parçalanmasından sonra salınan düşük moleküler ağırlıklı çözünür bileşiklerdir. Farklı mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilen postbiyotikler, farklı aktiviteler gösterebilmektedir. Laboratuvarlarda hazırlanan postbiyotikler, organik asitler, kısa zincirli yağ asitleri, karbonhidratlar, antimikrobiyal peptitler, enzimler, vitaminler, kofaktörler, immün sinyal bileşikleri ve kompleks ajanlar gibi çeşitli biyoaktif metabolitler içermektedir (Moradi ve ark., 2020). Uluslararası Bilimsel Probiyotikler ve Prebiyotikler Birliği tarafından 2021'de postbiyotikler; (i) "canlı bakteriler tarafından salgılanan enzimler, peptidler, teikoik asitler, peptidoglikan türevli muropeptitler, polisakkaritler, hücre yüzeyi proteinleri ve organik asitler gibi bakteriyel parçalanmadan sonra salınan çözünebilir faktörler (ürünler veya metabolik yan ürünler)"; (ii) "konaklar üzerinde biyolojik etkiler gösteren mikroorganizmalar tarafından üretilen cansız metabolitler"; (iii) "yeterli miktarlarda uygulandığında sağlığı ve refahı destekleyen cansız hücreler dahil olmak üzere besin bileşenlerinden veya mikrobiyal bileşenlerden salınan mikroorganizmalar tarafından üretilen bileşikler" şeklinde gruplandırılmıştır (Salminen ve ark., 2021). Yaygın olarak çalışılan birkaç postbiyotik örneği, kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), mikrobiyal hücre duvarı parçaları, hücre dışı polisakkaritler (EPS), hücre lizatları, hücre dışı süpernatantlar, teikoik asit, enzimler, vitaminler vb.'dir (Vrzácková ve 2021; Thorakkattu ve ark., 2022). Postbiyotiklerden hücre dışı süpernatantlar, bağırsak epitel hücreleri üzerinde antioksidan ve anti-inflamatuar etki gösterebilmekte (anti-inflamatuar sitokin interlökin 10 (IL-10) sekresyonunu artırmakta ve pro-inflamatuar tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sekresyonunu azaltmakta) ve ishal tedavisi için anti-enfeksiyon ajanları olarak umut vermektedir (De Marco ve ark., 2018) Hücre dışı polisakkaritler, besin endüstrisinde stabilize edici, emülsifiye edici ve su bağlayıcı madde özelliğinden dolayı farmasötik ürünlerde ve fonksiyonel besinlerde kullanılabilir (Zolkiewich ve ark., 2020). Postbiyotik enzimlerin (glutasyon peroksidaz, peroksit dismutaz, katalaz ve NADH-oksidad), reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı koruyucu mekanizmalar göstererek antioksidan etki sağladığı bildirilmiştir (Izuddin ve ark., 2020).

Kısa zincirli yağ asitleri; diyet ile alınan sindirilemeyen karbonhidratlar, bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilir ve asetat, propiyonat ve bütirat gibi KZYA'a dönüştürülür (Aoki ve ark., 2017). Kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak homeostazının korunmasına katkı sağlamaktadır. Bağırsak epitel hücreleri için önemli bir yakıttır ve enteroendokrin hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonlarını düzenler. Bağırsak hareketliliğini etkilemek ve bağırsak bariyer fonksiyonlarını ve konakçı metabolizmayı güçlendirmek için farklı mekanizmalar yoluyla bağırsak epitel hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemektedir (Martin-Gallausiaux ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar, KZYA'nin ve özellikle bütiratın önemli bağırsak ve immünomodülatör fonksiyonlara sahip olduğunu göstermektedir. Bütirat, enterositler için en önemli enerji kaynaklarından biridir. Bütirat aynı zamanda bağışıklık sistemini baskılayıcı etkiler de göstermektedir (Lee ve ark., 2017; Martin-Gallausiaux ve ark., 2021) Potansiyel mekanizması açısından KZYA'leri, G-protein bağlı reseptörleri (GPCR'ler) ve glukagon benzeri peptid 1'in (GLP-1) salgılanmasını uyararak enerji döngüsünü etkileyebilir. Asetat, merkezi bir hipotalamik mekanizma yoluyla iştahı azaltır ve pankreatik GPR43 sinyalini,  $\beta$ -hücre fonksiyonunu güçlendirir (Aoki ve ark., 2017). Tolhurst ve ark. (2012) bağırsak L-hücreleri üzerindeki GPR43'ün KZYA'leri tarafından uyarıldığını, tokluk ve glukoz homeostazını modüle ettiği bilinen bağırsaktan türetilen bir peptid olan GLP-1 salgılanmasını indüklediğini ortaya koymuştur (Tolhurst ve ark., 2012).

Postbiyotiklerden olan teikoik asitler ise, hücre şeklinin belirlenmesinde, hücre bölünmesinin düzenlenmesinde ve hücre fizyolojisinin diğer temel metabolik yönlerinde önemli roller üstlenmenin yanında, gram-pozitif bakterilere karşı patogenez ve antibiyotik direnci sağlamaktadır (Kattke ve ark., 2017; Sumrall ve ark., 2019). İnsanlar tarafından çoğu vitaminin biyosentezi yapılamadığı için vitaminlerin çoğunu supleman olarak almak gerekirken, sınırlı sayıda vitamin (tiamin, riboflamin, biotin, niasin, folik asit, kobalamin) komensal bağırsak bakterileri ve bazı probiyotikler tarafından sentezlenebilmektedir. İnsanlardaki vitamin eksikliğinin üstesinden gelmek için laboratuvar ortamında probiyotik bakteriler tarafından üretilen postbiyotik vitaminlerin besinlere eklenerek zenginleştirilmesi iyi bir uygulama olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır (Deptula ve ark., 2017; Nataraj ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotası tarafından dönüştürülen amino asit türevleri, potansiyel postbiyotik bileşiklerin bir sınıfını oluşturur. Örneğin, triptofandan türetilen indol, sıkı bağlantı mürin üretimini arttırırken, bağırsak epitel hücrelerinde inflamasyon göstergelerini, proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerini ve patojen kolonizasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Bansal ve ark., 2010)

## Postbiyotikler ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, fizyolojik olarak, insülin hedefli dokularda yüksek fizyolojik insülin seviyelerine azalmış yanıt verme durumu olarak tanımlanır ve metabolik sendrom, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, ateroskleroz ve tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) dahil olmak üzere birçok hastalığın patojenik nedeni olarak kabul edilir (Lee ve ark., 2022).

Besin alımından sonra, plazma glukoz seviyeleri, pankreatik  $\beta$ -hücreleri tarafından insülin sekresyonunu uyaran bir eşik seviyesine ulaşır. Normal koşullar altında, bu insülin, karbonhidratların ve proteinlerin lipitler olarak depolandığı yağ dokusu ve iskelet kası gibi önemli depolama ve tüketim bölgelerinde karbonhidrat alımını teşvik eder. Ayrıca bu durum karaciğer glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe eder ve hepatik glukoz çıkışı engelleyerek plazma glukoz klirensini sağlamaktadır. İnsülinin bir diğer etkisi de spesifik protein gruplarının translasyonu ve protein parçalanmasının inhibisyonu yoluyla iskelet kası kütlesinin korunmasını sağlamaktır. Aşırı ve dengesiz beslenme, hareketsiz yaşam tarzı bu sistemi bozar ve metabolik sendrom, obezite, T2DM ve kardiyovasküler hastalıkları içeren ciddi tıbbi sorunlara neden olabilir (Wilcox 2005; Barazzoni ve ark., 2018; Lee ve ark., 2022).

Bağırsak mikrobiyotası, lipid birikimini, lipopolisakkarit içeriğini ve besin alımını, inflamatuvar tonusu veya insülin sinyalini etkileyen KZYA'nin üretimini modüle edebilir (Hur ve Lee, 2014). Ayrıca KZYA'leri, GPCR sinyalini yoluyla da lipid metabolizmasını, glukoz homeostazını ve insülin duyarlılığını düzenleyebilmektedir (Canfora ve ark., 2015) Bazı çalışmalarda gastrointestinal mikrobiyotanın bileşimindeki bir dengesizliğin, obezite ile ilişkili insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Turnbaugh ve ark., 2006; Bäckhed ve ark., 2007; Tenorio-Jiménez ve ark., 2020).

Matheus ve ark. (2017)'nin Tip 2 DM'li fare modeli üzerinde yürüttükleri bir çalışmada, yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere verilen bütirat diyet takviyesinin, metabolik parametreler ve doku/organ yapısı üzerindeki zararlı etkileri inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu da endokrin-metabolik bozuklukların tedavisinde KZYA'nin potansiyel bir kullanıma sahip olduğunu düşündürmektedir. Bir başka çalışmada propiyonatın, insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını arttırıp, lipid metabolizmasını değiştirebildiği (Salminen ve ark., 2021), bütiratın ise anti obezite işlevi gösterdiği ve  $\beta$ -hücre işlevinin devamını sağlayarak inflamatuvar yanıtı azaltabildiği ve metabolik stresi hafifletebildiği belirlenmiştir (Li ve ark., 2013). Lin ve ark (2012) yürüttükleri bir çalışmada asetat, bütirat veya propiyonat içeren diyet takviyesinin farelerde yüksek yağlı diyetin neden olduğu obezite ve insülin direncine karşı koruduğunu, sadece bütiratın değil propiyonatın da bağırsak hormonu salgılanmasını uyardığını ve besin alımını

baskıladığını belirtmişlerdir. Çalışmalar KZYA 'nin ratlarda, inflamasyonu azalttığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ortaya koymaktadır (Hernández ve ark., 2019; Mandaliya ve ark., 2020).

Kısa zincirli yağ asitleri, bağırsakta hormon salgılayan L hücrelerinden peptit YY (PYY) ve GLP-1 salgılanmasını uyarmaktadır. PYY ve GLP-1 iştahı bastıran hormonlardır, bağırsaktan salınır ve beyne tokluk hissi veren sinyaller olarak işlev görürler (Park ve ark., 2022). Van der Beek ve ark (2016)'nın yaptıkları bir çalışma da; obez gönüllülerin distal kolonuna asetik asit enjekte edilmiş ve asetik asitin yağ oksidasyonunu teşvik ettiği ve plasebo alan bireylere kıyasla PYY konsantrasyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Başka bir çalışmada da propiyonik asitin insan kolon hücrelerinde PYY ve GLP-1 ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (Pingitore ve ark., 2017). Mikrobiyal türevli KZYA veya flavonoidler gibi postbiyotik örnekleri, konakçının beslenme davranışını, enerji metabolizmasını, insülin sekresyonunu ve insülin duyarlılığını doğrudan etkileyebilmektedir (Cavallari ve ark., 2017).

Periyodik olarak postbiyotik alımının vücut ağırlığı regülasyonu ve obezite ile ilişkili hastalıklar üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum* L-14 kaynaklı ekzopolisakaritin, Toll benzeri reseptör (TLR2) ve adenosin monofosfat aktifleştirilmiş protein kinaz (AMPK) sinyal yolları yoluyla adipogenezini inhibe ettiği, serum triasilgliserol/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranını (bir insülin direnci belirteci) ve steatohepatiti önemli ölçüde azalttığı, obezite ve metabolik bozuklukların önlenmesi ve tedavi edilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Lee ve ark., 2021). Biyosümfaktanlar, hücre homeostazı için bir dizi hayati fonksiyona yardımcı olan düşük veya yüksek moleküler ağırlığa sahip yüzey aktif bileşiklerdir. *Lactobacillus rhamnosus* GG kültür süpernatantının etkilerini incelemek için yürütülen bir çalışmada, enerji harcamasını ve insülin duyarlılığını arttırdığı ve aralıklı hipoksiye maruz kalmış farelerde metabolik anormallikleri önlediği belirlenmiştir (Liu ve ark., 2020).

Bir başka postbiyotik olan, bakteri duvarı bileşeni muramil dipeptid metaboliti, obez farelere verildiğinde glukozu bağımlı insülin salınımını arttıran GLP-1 sekresyonunu modüle ettiği böylece insülin duyarlılığını arttırdığı ve glukoz toleransını iyileştirdiği belirlenmiştir (Williams ve ark., 2020). Bir başka çalışma da triptofanın disimilasyonundan üretilen bir metabolit olan indolün, GLP-1 salgılanmasını modüle edebildiği bildirilmiştir (Chimerel ve ark., 2014). Kısa zincirli yağ asitleri, hidrojen sülfid ve sekonder safra asitleri dahil olmak üzere bakteriyel metabolitlerin, GLP-1 salgılanmasını in vitro ve/veya in vivo olarak uyardığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (Tolhurst ve ark., 2012; Morimoto ve ark., 2016; Pichette ve ark., 2017).

Bir bakteri hücre duvarının ana bileşeni olan peptidoglikanların reseptörleri olan NOD1 ve

NOD2 sistemindeki aksaklıkların obezite sırasında insülin direncini şiddetlendirdiğini ayrıca peptidoglikan bağışıklık sensörü NOD2'nin metabolik inflamasyonu ve insülin duyarlılığını düzenlediği belirlenmiştir (Denou ve ark., 2015). Ratlar üzerinde yürütülen benzer bir çalışma da peptidoglikan için bir reseptör olan NOD1 ligandının insülin direncini indüklediği ama NOD2 ligandının yüksek yağlı diyetle beslenen fareler üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Chan ve ark., 2017; Jastrz ve ark., 2021).

Hücre dışı polisakkarit (EPS) üreten *Bifidobacterium* suşunun, obez farelerde, glukoz, lipit metabolizması ve bağırsak mikrobiyal bileşimi üzerine etkisi incelendiğinde, serum insülin düzeyini azalttığı ve böylece EPS'lerin insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir (Salazar ve ark., 2019) Başka bir çalışmada *B. licheniformis*'ten elde edilen EPS'nin oksidatif strese karşı etkili olduğu, doku ve organları koruyarak diyabetik komplikasyonları önlediği belirlenmiştir (Dahech ve ark., 2011)

$\gamma$ -Aminobutyric asit (GABA), hücreler ve bazı bakteriler tarafından üretilen nörotransmitter ve nöromodulatördür. GABA açısından zengin bir yoğurtla beslenen Tip 2 DM kemirgen modellerinde, 2 g/L yoğurdun insülin duyarlılığını iyileştirebildiği, bir başka çalışmada Tip 1 DM gelişmiş ratlarda, GABA'nın insülin üretimini destekleyerek, glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını arttırabildiği, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkiler gösterebildiği tespit edilmiştir (Soltani ve ark., 2011; Li ve ark., 2020; Cabello ve ark.,2021).

### Sonuç

Bağırsak mikrobiyotası türevli bazı metabolitler (safra asitleri, indol, KZYA, EPS, GABA) doğrudan veya dolaylı olarak enerji homeostazını ve glukoz metabolizmasını modüle edebilmektedir. Bugüne kadar çok az sayıda çalışmada, KZYA'lerin, fenolik bileşiklerin, vitaminlerin, peptitlerin veya bakteriyosinlerin antidiyabetik veya terapötik etkileri üzerine çalışılmıştır. Bu alandaki çalışmalar, hala oldukça sınırlı olmasına veya sonuçları arasında bazı tutarsızlıklar göstermesine rağmen, mevcut literatür, postbiyotiklerin insülin direnci, DM ve diğer metabolik hastalıklar için önleyici ve yeni terapötik yaklaşımlara kapı araladığını göstermektedir.

Ayrıca postbiyotikler ölü hücre durumunda oldukları, düşük reaktiviteye sahip olmaları, işlenmelerinin kolay (örneğin ısı ile işlemle), depolama, nakliye için uygun olmaları, canlı bakteriler içermemelerinden dolayı raf ömürlerinin daha uzun olması ve potansiyel sağlık etkileri gibi avantajlarından dolayı son yıllarda dikkatleri üzerine çekmektedir.

Özetle postbiyotikler, immünolojik veya metabolik sistemler ve mikrobiyom topluluğunu da hedefleyen evrimsel olarak optimize edilmiş bir mekanizmaya sahip umut verici aktif bir molekül

kaynağı olmakla birlikte, insan sağlığı için terapötik etkiyi ortaya koyacak spesifik bir doz ayarlaması için daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Aoki R, Kamikado K, Suda W, Takii H, Mikami Y, Uganuma N, et al. (2017). A proliferative probiotic Bifidobacterium strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Scientific Reports*, 7, 43522.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI (2007). Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 104, 979–984.
- Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A (2010). The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107, 228–233.
- Barazzoni R, Cappellari GG, Ragni M, Nisoli E (2018). Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 23, 149–157.
- Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF (2019). Making sense of the microbiome in psychiatry. *International Journal Neuropsychopharmacol*, 22, 37–52.
- Brown J, de Vos WM, DiStefano PS, Dore J, Huttenhower C, Knight R. et al. (2013). Translating the human microbiome. *Nature Biotechnology*, 31, 304–308.
- Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*, 20, 509–518.
- Cabello-Olmo M, Araña M, Urtasun R, Encio IJ, Barajas M (2021). Role of postbiotics in diabetes mellitus: current knowledge and future perspectives. *Foods*, 10, 1590.
- Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE (2015). Short-chain fatty acids in control of body. *Nature Reviews Endocrinology*, 11, 577–591.
- Cavallari JF, Fullerton MD, Duggan BM, Foley KP, Denou E, Smith BK, et al. (2017). Muramyl dipeptide-based postbiotics mitigate obesity-induced insulin resistance via IRF4. *Cell Metabolism*, 25, 1063–1074.
- Chan KL, Tam TH, Boroumand P, Prescott D, Costford SR, Escalante NK, et al. (2017). Circulating NOD1 activators and hematopoietic NOD1 contribute to metabolic inflammation and insulin resistance. *Cell Reports*, 18, 2415–2426.
- Chimerel C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F (2014). Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Reports*, 9, 1202–1208.
- Dahech I, Belghith KS, Hamden K, Feki A, Belghith H, Mejdoub H (2011). Antidiabetic activity of levan polysaccharide in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49, 742–746.
- De Marco S, Sichetti M, Muradyan D, Piccioni M, Traina G, Pagiotti R, et al. (2018). Probiotic cell-free supernatants exhibited anti-inflammatory and antioxidant activity on human gut epithelial cells and macrophages stimulated with LPS. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1756308.
- Denou E, Lolmède K, Garidou L, Pomie C, Chabo C, Lau TC, et al. (2015). Defective NOD2 peptidoglycan sensing promotes diet-induced inflammation, dysbiosis, and insulin resistance. *EMBO Molecular Medicine*, 7, 259–274.
- Deptula P, Chamlagain B, Edelmann M, Sangsuwan P, Nyman TA, Savijoki K, et al. (2017). Food-like growth conditions support production of active vitamin B12 by *Propionibacterium freudenreichii* 2067 without DMBI, the lower ligand base, or cobalt supplementation. *Front Microbiology*, 8, 368.
- Diez-Gutiérrez L, Vicente LS, Sáenz J, Barron LJR, Chavarri M (2022). Characterization of the probiotic potential of *Lactiplantibacillus plantarum* K16 and its ability to produce the postbiotic metabolite  $\gamma$ -aminobutyric acid. *Journal of Functional Foods*, 97, 105230.
- Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ (2017). The maternal gut microbiome during pregnancy. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 42(6), 310–317.
- Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE (2019). The short-chain fatty acid acetate in bodyweight control and insulin sensitivity. *Nutrients*, 11, 1943.
- Hur KY, Lee MS (2014). Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metabolism Journal*, 39:198–203.
- Izuddin WI, Humam AM, Loh TC, Foo HL, Samsudin AA. (2020). Dietary postbiotic *Lactobacillus plantarum* improves serum and ruminal antioxidant activity and upregulates hepatic antioxidant enzymes and ruminal barrier function in post-weaning lambs. *Antioxidants*, 9, 250.

- Jastrzab R, Graczyk D, Siedlecki P (2021). Molecular and cellular mechanisms influenced by postbiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 13475.
- Kattke M, Gosschalk J, Clubb R. (2017). Structural, biochemical, and cellular studies of TagA, the novel wall teichoic acid glycosyltransferase, for the discovery of gram-positive bacterial inhibitors. *FASEB Journal*, (31), 939.
- Kothari D, Patel S, Kim SK (2011). Probiotic supplements might not be universally effective and safe: A review. *Biomedicine&Pharmacotherapy*, 111 (2019) 537-547.
- Lee C, Kim BG, Kim JH, Chun J, Im JP, Kim JS (2017). Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *International Immunopharmacology*, 51, 47-56.
- Lee J, Park S, Park J, Kwon M, Seo J, Roh S (2021). Oral intake of *Lactobacillus plantarum* L-14 extract alleviates TLR2- and AMPK-mediated obesity-associated disorders in high-fat-diet-induced obese C57BL/6J mice. *Cell Proliferation*, 54, e13039.
- Lee SH, Park SY, Choi CS (2022). Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metabolism Journal*, 46, 15-37.
- Li HP, Chen X, Li MQ (2013). Butyrate alleviates metabolic impairments and protects pancreatic beta cell function in pregnant mice with obesity. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6, 1574-1584.
- Li X, Chen L, Zhu X, Lu Z, Lu Y (2020). Effect of -aminobutyric acid-rich yogurt on insulin sensitivity in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Journal Dairy Science*, 103, 7719-7729.
- Liu Q, Liu Y, Li F, Gu Z, Liu M, Shao T, et al. (2020). Probiotic culture supernatant improves metabolic function through FGF21-adiponectin pathway in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 75, 108256.
- Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. (2012). Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE*, 7 (4), e35240.
- Mandaliya DK, Patel S, Seshadri S (2020). The Combinatorial effect of acetate and propionate on high-fat diet induced diabetic inflammation or metaflammation and T cell polarization. *Inflammation*, 44, 68-79.
- Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80, 37-49.
- Matheus VA, Monteiro L, Oliveira RB, Maschio DA, Collares-Buzato CB (2017). Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice. *Experimental Biology and Medicine*, 242, 1214-1226.
- Moradi M, Kousheh SA, Almasi H, Alizadeh A, Guimarães JT, Yilmaz N, et al. (2020). Postbiotics produced by lactic acid bacteria: The next frontier in food safety. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19, 3390-3415.
- Morimoto K, Watanabe M, Sugizaki T, Irie J, Itoh H. (2016). Intestinal bile acid composition modulates prohormone convertase 1/3 (PC1/3) expression and consequent GLP-1 production in male mice. *Endocrinology*, 157, 1071-1081.
- Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, Yadav H (2020). Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microbial Cell Factories*, 19, 168.
- Park M, Joung M, Park JO, Ha SK, Park HY (2022). Role of postbiotics in diet-induced metabolic disorders. *Nutrients*, 14, 3701.
- Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J (2017). Hydrogen sulfide and sulfate prebiotic stimulates the secretion of GLP-1 and improves glycemia in male mice. *Endocrinology*. 158, 3416-3425.
- Pingitore A, Chambers ES, Hill T, Maldonado IR, Liu B, Bewick G, et al. (2017). The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obesity Metabolism*, 19, 257-265.
- Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*. 57:1-24
- Salazar N, Neyrinck AM, Bindels LB, Druart C, Ruas-Madiedo P, Coni PD, et al (2019). Functional effects of EPS-producing *Bifidobacterium* administration on energy metabolic alterations of diet-induced obese mice. *Front Microbiology*, 10, 1809.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of

- postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18, 649–667.
- Soltani N, Qiu H, Aleksic M, Glinka Y, Zhao F, Liu R, et al. (2011). GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 108, 11692–11697.
- Sumrall ET, Shen Y, Keller AP, Rismondo J, Pavlou M, Eugster MR, et al. (2019). Phage resistance at the cost of virulence: listeria monocytogenes serovar 4b requires galactosylated teichoic acids for InlB-mediated invasion. *PLoS Pathology*, 15, 1–29.
- Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Gil A, Gómez-Llorente C (2020). Effects of probiotics on metabolic syndrome: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*, 12, 124.
- Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, Babu KS, Mundanat AS, Deliephan A (2022). Postbiotics: current trends in food and pharmaceutical industry. *Foods* 11, 3094.
- Tolhurst G, Heron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the g-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 61, 364–371.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444, 1027–1131.
- Van der Beek CM, Canfora EE, Lenaerts K, Troost FJ, Damink S, Holst JJ, et al. (2016). Distal, not proximal, colonic acetate infusions promote fat oxidation and improve metabolic markers in overweight/obese men. *Clinical Science*, 130, 2073–2082.
- Vrzáčková N, Ruml T, Zelenka J (2021). Postbiotics, metabolic signaling, and cancer. *Molecules*, 26, 1528.
- Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C (2019). Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4673.
- Wilcox G (2005). Insulin and insulin resistance. *Clinical Biochemist Reviews*, 26.
- Williams L, Alshehri A, Robichaud B, Cudmore A, Gagnon J (2020). The role of the bacterial muramyl dipeptide in the regulation of glp-1 and glycemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5252.
- Zólkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W (2020). Postbiotics—a step beyond pre- and probiotics. *Nutrients*, 12, 2189.