

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi

Journal of Health Science Yüksek İhtisas University

Cilt/Volume 3 | Sayı/Issue 1 | Nisan/April 2022



Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi
Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere
yılda 3 sayı yayımlanır.

Yayın Türü: Yaygın Süreli Yayın

Yayın Şekli: 4 aylık Türkçe/İngilizce

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Meltem REFİKER EGE

Yönetim Yeri:

Yüksek İhtisas Üniversitesi Balgat Yerleşkesi
Oğuzlar Mahallesi 1375 Sokak, No: 8
06520 Balgat, Ankara
Tel: +90 312 3291010
Faks: +90 312 3291015

The "Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University" is a scientific publication of Yuksek Ihtisas University

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Yüksek İhtisas Üniversitesi'nin bilimsel yayınıdır.

Type of Publication / Yayın Türü
Periodical / Yerel Süreli

Funding / Finansman
Yüksek İhtisas University / Yüksek İhtisas Üniversitesi

© Material published in the Journal is covered by copyright Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University

© Dergide yayımlanan malzemenin telif hakkı Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne aittir.

The journal is indexed in / Derginin Yer Aldığı dizinler



Publishing Services / Yayın Hizmetleri



BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad., 30/31, 06420 Kızılay, Ankara
Tel. +90 312 431 30 62 • Fax: +90 312 431 36 02
E-mail: info@bayt.com.tr
www.bayt.com.tr

Owner on behalf of the Yuksek Ihtisas University / Yüksek İhtisas Üniversitesi adına Sahibi

Mustafa PAÇ, Prof. Dr.

Editor-in-Chief / Editör

Feyza Ayşenur PAÇ, Prof. Dr.

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara
E-mail: aysepac@gmail.com

Associate Editor and Publishing Manager / Yardımcı Editör ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Meltem REFİKER EGE, Prof. Dr.

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı;
Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara
E-mail: meltemrefikerege@yiu.edu.tr

Executive Office / Yönetim Yeri ve Adresi

Yüksek İhtisas Üniversitesi Balgat Yerleşkesi
Oğuzlar Mahallesi 1375 Sokak, No: 8, 06520 Balgat, Ankara
Tel: +90 312 329 10 10 • Fax: +90 312 329 10 15
web: <https://dergi.yuksekihtisasuniversitesi.edu.tr/>
E-mail: yiudergi@yiu.edu.tr

Editorial Contact Person / İletişim

Meltem REFİKER EGE, Prof. Dr.
E-mail: meltemrefikerege@yiu.edu.tr

Secretary / Dergi Sekreteri

Duygu TALAKACI
E-mail: duygutalakaci@yiu.edu.tr

Technical Support /Teknik Destek

Sümeyye ALTUN
Abdullah Zübeyir TIRAŞOĞLU

Print / Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
Matbaacılar San. Sitesi 1516/1. Sk., No: 27,
Yenimahalle, Ankara
Tel. +90 312 395 21 28
www.mikimatbaasi.com

Baskı Tarihi: 30 Nisan 2022

The control of conformity with the journal standards and the typesetting of the articles in this journal, the control of the English/Turkish abstracts and references and the preparation of the journal for publishing were performed by BAYT Publishing.

Bu dergideki yazıların dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce/Türkçe özetlerin ve kaynakların denetimi, derginin yayına hazırlanması BAYT tarafından gerçekleştirilmiştir.

Editorial Board / Yayın Kurulu

Editor / Baş Editör

Prof. Dr. Feyza Ayşenur PAÇ

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Associate Editor and Publishing Manager / Yardımcı Editör ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Prof. Dr. Meltem REFİKİKER EGE

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Advisory Board /Danışma Kurulu*

Prof. Dr. Beril AKMAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Ertuğrul AKŞAHİN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Zühal AKTUNA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Serkan ALTINOVA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Üroloji AD, Ankara

Prof. Dr. İrfan Serdar ARDA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Murat AKIN, Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara

Prof. Dr. Enver ATALAR, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD

Prof. Dr. Ertan AYDIN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Göğüs Cerrahi AD, Ankara

Prof. Dr. Mehmet AYVAZ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Melih BABAOĞLU, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD

Prof. Dr. Cumhuri BİLGİ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya AD, Ankara

Prof. Dr. Erdal Birol BOSTANCI, Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Mukadder Ayşe BİLGİÇ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Levent BİRİNCİOĞLU, Ankara Şehir Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Ali BOZKURT, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara

Prof. Dr. Suat CANBAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Ayşe Pınar CEMEROĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Duran Berker CEMİL, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Serdar CEYLANER, Tıbbi Genetik, İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

Prof. Dr. Abdullah CİNDAŞ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Ankara

Prof. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünoloji BD, Ankara

Prof. Dr. Haşim ÇAKIRBAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Ankara

Prof. Dr. Levent ÇELEBİ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Bengül DURMAZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Zehra C. İ. DUVAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara

Prof. Dr. Bahadır EGE, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara

Prof. Dr. Gökhan ERDEM, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Şükran ERTEN, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Hatice Rana ERDEM, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Ankara

Prof. Dr. Siber Tözün GÖKSEL, Kardiyoloji

Prof. Dr. Rabet GÖZİL, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Anatomi AD, Ankara

Prof. Dr. Ersin GÜNAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. H. Canan HASANOĞLU, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Kıymet İKBAL, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Erdoğan İLKAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kardiyoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Alper İSKİT, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Başak KANDİ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Belgüzar KARA, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

*Soyadına göre sıralanmıştır (Sorted by last name)

Prof. Dr. Mevlüde KARADAĞ, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Serdar KARAHATAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz AD, Ankara

Prof. Dr. Ertuğrul KAYAÇETİN, Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Hava DÖNMEZ KEKLİKOĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Nöroloji AD, Ankara

Prof. Dr. Emel KOPTAGEL, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Gül KIZILTAN, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Prof. Dr. Behice KURTURAN, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Prof. Dr. Ahmet MAHLİ, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Hiz.Mes.Yük. Okulu, Ankara

Prof. Dr. Münevver MORAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Ankara

Prof. Dr. Nuray Bayar MULUK, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, Kırıkkale

Prof. Dr. Osman Arıkan NACAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Aydın NADİR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Göğüs Cerrahi AD, Ankara

Prof. Dr. Işıl NADİR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Oral NEVRUZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Fatma NİŞANCI KILINÇ, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırıkkale

Prof. Dr. Emel ÖRÜN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Nejdet ÖZALP, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara

Prof. Dr. İbrahim Yaşar ÖZGÖK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Üroloji AD, Ankara

Prof. Dr. Etem ÖZKAYA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Zekai ÖZTÜRK, Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara

Prof. Dr. Mustafa PAÇ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Feyza Ayşenur PAÇ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir

Prof. Dr. Meltem REFİKER EGE, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kardiyoloji AD, Ankara

Prof. Dr. F. Nurhayat SAYDAM, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Enfek. Hast. ve Klinik Mikro. AD, Ankara

Prof. Dr. F. Deniz SAYINER, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Eskişehir

Dr. Gül Sevim SAYDAM, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Biyokimya AD, Ankara

Prof. Dr. Ali H. ŞAHİNOĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara

Prof. Dr. Meral ŞEN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara

Prof. Dr. Mehmet Lütfü TAHMAZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Üroloji AD, Ankara

Prof. Dr. Ferit TANERİ, Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara.

Prof. Dr. Meltem TAŞBAKAN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir

Prof. Dr. Ekemel TEZEL, Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara.

Doç. Dr. Yasemin TEZER, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Prof. Dr. Muharrem TOLA, Ankara Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Hale TUFAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Nesrin TURAN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Ahmet Tuncay TURGUT, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Radyoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Ömer ULUOĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Patoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Cengiz YAKINCI, Malatya İnönü Üniversitesi, Çocuk Hastalıkları AD, Malatya

Prof. Dr. Bünyamin YAVUZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kardiyoloji AD, Ankara

Prof. Dr. Ayşe Esra YILMAZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Pelin YILMAZBAŞ, Ankara Özel Kudret Göz Hastanesi

Journal of Health Science Yüksek İhtisas University (*Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*) is a peer-reviewed journal published three times a year (April, August and December). The journal publishes original articles, reviews, case reports, technical reports and commentaries in the fields of health science in English and Turkish languages. Journal of Health Science Yüksek İhtisas University is a peer-reviewed journal and adheres to the highest ethical and editorial standards.

Editorial and publishing processes of the journal are in accordance with the guidelines of International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). Editorial and publishing processes of the Journal of Health Science Yüksek İhtisas University comply with the principles of Transparency and Best Practice in Academic Publishing (doaj.org/bestpractice). The Editorial Board of the Journal of Health Science Yüksek İhtisas University endorses the editorial policy statements approved by the WAME Board of Directors. The journal is in compliance with the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).

Submission of Manuscripts

All manuscripts should be sent to manuscript submission link in <https://dergi.yuksekihtisasuniversitesi.edu.tr/> web site by electronically. Only online submissions are accepted for rapid peer-review and to prevent delay in publication. Manuscripts should be prepared as word document (.doc) or rich text format (.rtf). The title, abstract, and key words (according to medical subject headings) should be provided in English and in Turkish at the beginning of each article. All manuscripts should be sent to electronically. Attach the manuscript, all figures, tables and additional documents. Please also attach the cover letter with "Assignment of Copyright and Financial Disclosure" forms, check-list of below mentioned guidelines according to the type of the manuscript.

Editorial Policies

All manuscripts will be evaluated by the scientific board for their scientific contribution, originality and content. Authors are responsible for the accuracy of the data. The journal retains the right to make appropriate changes on the grammar and language of the manuscript. If necessary the manuscript will be sent to the corresponding author for revision. The manuscript, when published, will become the property of the journal and copyright will be taken out in the name of the Journal of Health Science Yüksek İhtisas University. Articles previously published in any language will not be considered for publication in the journal. Authors can not submit the manuscript for publication in another journal.

Articles should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>). They should comply with CONSORT guidelines for randomized studies, STROBE guidelines for observational studies, STARD guidelines for diagnostic valuable studies, PRISMA guidelines for systematic review and meta-analyses, ARRIVE guidelines for animal experimental studies, and TREND guidelines for non-randomized behavior and public health studies.

Preparation of Manuscripts

The articles submitted to the Journal of Health Sciences (Journal of Health Science Yüksek İhtisas University) should be prepared according to the standards set by ICMJE for biomedical journals. Authors should indicate the type of experiment/research at the time of the article submission, and statistical practices should be in accordance with the "Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations" (Bailar JC III, Mosteller F, Ann Intern Med 1988;108:266-273).

In the cover letter sent with the article, it should be reported whether any part of the information in the article has been previously published, including electronic media, or has been sent for evaluation. It should be stated whether an ethical committee decision has been given for the study, or whether the Helsinki Declaration, which was updated in 2018 regarding human experiments, has been followed, or any other conflict. The cover letter must include the author's address, phone number, fax number and e-mail address.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

Manuscript Specifications

Research Articles

The main text of the research article should include "Introduction", "Material and Method", "Results" and "Conclusion" subheadings. Word count limits for research articles are in Table 1.

Abstract

The summary of the research articles should consist of Introduction, Material and Method, Results and Conclusion sections. It should convey the content of the study and the background on which the study is based, and state the aims, main findings and results of the study. It should also highlight new and important aspects of the study and observations.

Key Words

Key Words should be given under the summary section and should not exceed six. They must be selected from MeSH (Medical Subject Headings) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Introduction

State concisely the purpose and rationale for the study and cite only the most pertinent references as background.

Table 1. Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	4000	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1500	150	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	1000	No abstract	5	No tables	No images

Material and Methods

Describe the plan, the patients, experimental animals, material and controls, the methods and procedures utilized, and the statistical method(s) employed. Address "Institutional Review Board" issues as stated above. State the generic names of the drugs with the name and country of the manufactures.

Results

Present the detailed findings supported with statistical methods. Emphasize only your Important observations; do not compare your observations with those of others. Such comparisons and comments are reserved for the discussion section. Figures and tables should supplement, not duplicate the text; presentation of data in either one or the other will suffice.

Discussion

State the importance and significance of your findings but do not repeat the details given in the results section. Limit your opinions to those strictly indicated by the facts in your report. Compare your findings with those of others'. No new data are to be presented in this section.

References

- Number references in Arabic numerals alphabetically starting with number "(1)".
- The numbers should be written in parentheses at the end of sentences.
- Use the form of the "Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals" (updated in December 2019-<http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).
- The journal reference writing style is NLM (National Library of Medicine) style. List all authors. If authors are more than six, use "et al" (https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html).
- Journal titles should conform to the abbreviations used in "MEDLINE".

For Journals

Dilaveris P, Batcvarov V, Giafalos J, Michaelides AP, Liakos C, Antoniadis C, et al. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12" lead electrocardiograms. *Pacing and Clin Electrophysiol* 1999;22:1532-1538.

For Book Chapter

Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The Long QT Syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000. p. 597- 615.

For Epub Ahead of Print Articles;

Yalçın Çakmaklı G, Ayhan Y, Yazıcı MK, Demirci M, Şahin G. Spectral analysis of lithium tremor. *Arch Neuropsychiatry*, 17 Ekim 2020. <https://doi.org/10.29399/npa.27378>. [E-pub ahead of print]

For other reference types, please refer to "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

Tables and Figures

Tables and figures should work under "Windows". Color figures or grayscale images must be at least 300 dpi. Figures using ".jpg" or ".pdf" should be saved

separate from the text. All tables and figures should be prepared on separate pages. They should be numbered in Arabic numerals. Each table must have a title indicating the purpose or content of each table. Each figure must have an accompanying legend defining abbreviations or symbols found in the figure.

Review Articles

Review articles by authors with potential expertise in a particular field are welcomed. Reviews should describe, discuss and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice, and be a guide for future studies. Subtitles of review articles should be planned by the authors. However, each review article must contain an "Introduction" and a "Conclusion" section. Please refer to Table 1 for the limitations of the review articles.

Case Reports

There is limited space for case reports in the journal. Reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for review. The text should include the subheadings Introduction, Case Presentation, and Discussion. Please check Table 1 below for word count specifications.

Letters to Editor

These manuscripts include evaluation and criticisms submitted by the experts in the field or the reviewers of a manuscript regarding manuscripts previously published in the journal. The authors of manuscripts that become topics of letters to the editor are provided with the opportunity to responds to the comments that are raised. Letters are published together with the responses of the author(s) of the manuscript concerned where possible.

Revisions

Revisions will be sent to the corresponding author. Revisions must be returned as quick as possible in order not to delay publication. Deadline for the return of revisions is 15 days. The editorial board retains the right to decline manuscripts from review if authors' response delay beyond 15 days. All reviewers' comments should be addressed and revisions made should be started with page and line of the text. Send a highlighted copy indicating the revisions made and a clear copy of the revised manuscript. Authors are responsible for the truth of presented data and references. Editor-In-Chief has the right to withdraw or retract the paper from the scientific literature in case of proven allegations of misconduct.

Editorial Contact Person

Meltem REFIKER EGE, Prof. Dr.

E-mail: meltemrefikerege@yiu.edu.tr

Publishing Services: BAYT

Address: Ziya Gökalp Cad. 30/31, 06420 Kızılay-Ankara, Turkey

Phone: +90 312 431 30 62 • **Fax:** +90 312 431 36 02

E-mail: info@bayt.com.tr • www.bayt.com.tr

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere dört ayda bir yayımlanan hakemli bir dergidir. Dergide sağlık bilimleri alanında orijinal makaleler, literatür gözden geçirmeleri, olgu sunumları, derleme, teknik bildiriler ve uzman görüşleri İngilizce ve Türkçe dillerinde yayımlanır. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi hakemli bir dergidir ve en yüksek etik ve editoryal standartlara uyar.

Derginin editoryal ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) editoryal ve yayın süreçleri, Akademik Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) Editörleri WAME Yöneticiler Birliğinin onaylanmış olduğu editörler politikasını desteklemektedir. Dergi, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi'nin yayımlamış olduğu Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler İçin Gerekli Standartlar ile tam bir uyum göstermektedir (Güncelleme Aralık 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).

Makale Gönderme

Tüm yazarlar makalelerini <https://dergi.yuksekihtisasuniversitesi.edu.tr/> sitesindeki makale gönderme linki aracılığı ile gönderilmelidir. Makalelerin hakemler tarafından hızlı değerlendirilebilmesi ve basımlarındaki gecikmelerin önlenmesi için elektronik ortamda gönderilmesi gerekmektedir. Makaleler Word dokümanı (.doc) veya zengin metin biçimi (.rtf) olarak gönderilmelidir. Her makalenin başında yazı başlığı, özet ve "medline" kurallarına göre düzenlenmiş anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Makale için iletişim kuracak tüm yazarların gerekli iletişim bilgileri olmalıdır. Tüm şekil, tablo ve gerekli görülen ek dokümanlar da aynı adrese gönderilmelidir. Yazarlar aynı sistem üzerinden Telif Hakkı Devri ve Finansal Durum'u belirten ve yazının orijinalliğinin beyan edildiği, sorumlu yazarın imzaladığı formu da gönderilere eklemelidir.

Editöryal Politika

Tüm makaleler bilimsel katkıları, orijinallikleri ve içerikleri açısından bilimsel komite tarafından değerlendirilir. Yazarlar verilerin doğruluğundan sorumludurlar. Dergi gerekli gördüğü yerlerde dil ve yazım ile ilgili uygun düzeltmeleri yapma hakkını saklı tutar. Makaleler gerekli görüldüğünde revizyon yapılmak üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir. Dergide basılan yazılar derginin malı haline gelir ve yazarların telif hakkı Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) adına alınır. Daha önce herhangi bir dilde basılmış olan yazılar dergide basılmak üzere değerlendirilmez. Yazarlar Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) gönderdikleri bir yazıyı başka bir dergiye gönderemezler.

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta- analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makalelerin Hazırlanması

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University), gönderilen makaleler ICMJE'nin biyomedikal dergiler için belirlemiş olduğu standartlara göre hazırlanmış olmalıdır. Makalenin gönderilmesi sırasında yazarlar deney/araştırma tipini belirtmelidirler ve istatistik uygulamaların "Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations" (Bailar JC III, Mosteller F, Ann Intern Med 1988; 108:266-73) kılavuzuna uygun olması gerekmektedir.

Makale ile birlikte gönderilen üst yazıda makale içindeki bilgilerin herhangi bir kısmının daha önce elektronik ortam dâhil yayımlanıp yayımlanmadığı veya değerlendirilmek üzere gönderilip gönderilmediği bildirilmelidir. Çalışma için etik kurul kararı alınıp alınmadığı veya insan deneyleri ile ilgili 2018 yılında güncellenen Helsinki Bildirgesi'ne uyulup uyulmadığı belirtilmelidir, aksi durumlar açıklanmalıdır. Üst yazıda iletişim kurulacak yazarın adresi, telefonu, faks numarası ve e-posta adresi olmalıdır.

Tüm başvurular benzerlik tespit yazılımı (iThenticate by CrossCheck) tarafından taranır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir. Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekmektedir. ICMJE, yazarların aşağıdaki dört kriteri karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrîsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak.
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak.
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da teşhis edebilmelidir. Ayrıca, yazarlar birbirlerinin katkılarının bütünlüğüne güven duymalıdır.

Makale Özellikleri

Araştırma Makalesi

Araştırma makalesi ana metni "Giriş", "Materyal ve Metod", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Araştırma makaleleri için sözcük sayısı sınırları Tablo 1'dedir.

Özet: Araştırma makalelerin özeti Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular ve Sonuç bölümlerinden oluşmalı. Çalışma içeriğini ve çalışmanın dayandığı zemini aktarmalı, çalışmanın amaçlarını, ana bulguları ve ana sonuçları belirtmelidir. Ayrıca çalışma ve gözlemlerin yeni ve önemli yönlerini vurgulamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Özet bölümünün altında verilmeli ve en fazla altı adet olmalıdır. Anahtar sözcüklerin Türkiye Bilim Terimleri'nden seçilmesine özen gösterilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).

Giriş : Giriş bölümünde niçin bu çalışmayı yapmaya ihtiyaç duyduğunuzu ve amacınızı sadece önemli makalelere atıfta bulunarak belirtiniz.

Materyal ve Metod: Materyal ve Metod bölümünde planınızı, hastalarınızı, deney hayvanlarınızı, materyal ve kontrollerinizi, kullandığınız çalışma yöntemlerinizi ve uyguladığınız istatistiksel yöntemi açıklayınız. Etik konularla

Table 1. Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük sınırı	Özet sözcük sınırı	Kaynak sınırı	Tablo sınırı	Resim sınırı
Araştırma Makalesi	4000	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 resim
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 resim
Olgu Sunumu	1500	150	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 resim
Editöre Mektup	1000	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Resim yok

ilgili izinleri yukarıda açıklandığı gibi belirtiniz, ilaçların jenerik isimleri ile birlikte üretici adı ve üretildiği ülkeyi belirtiniz.

Bulgular: Bulgularda istatistiksel metotlarla desteklenmiş bulgularınızı ayrıntılı olarak belirtiniz. Sadece en önemli bulgularınızı vurgulayınız; bu bölümde bulgularınızı diğer araştırmalarla karşılaştırmayınız. Bu tip karşılaştırmalar tartışma bölümüne saklanmalıdır. Şekil ve tablolar metin içinde verilen bulguları desteklemeli tekrar etmemelidir; verinin metin, tablo veya şekil şeklindeki sunumların sadece bir tanesinde gösterilmesi yeterlidir.

Tartışma /Sonuç : Bulgularınızın önemini ve farkını vurgulayın ancak sonuç bölümünde sunulan detayları tekrarlamayın. Görüşlerinizi sadece çalışmanızda bulduğunuz gerçeklerle desteklenecek şekilde sınırlayınız, araştırmadığınız ya da gösteremediğiniz varsayımları tartışmaya eklemeyiniz. Bulgularınızı başka araştırmalarla karşılaştırınız. Bu bölümde bulgular bölümünde belirtilmemiş yeni veri sunulmamalıdır.

Kaynaklar

- Kaynaklar arabik sayılarla, metin içerisindeki aynı sıralamayla referanslar listesinde yer almalıdır.
- Metin içinde kaynak atıfları cümle sonlarında ve parantez içinde verilmelidir.
- Kaynakları "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler için Gerekli Standartlar"a uygun olarak hazırlayınız (updated in December 2019- <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).
- Dergi kaynak yazım stili NLM (National Library of Medicine) stilidir. Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası "et al" şeklinde kısaltılmalıdır (https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html).
- Dergi kısaltmaları "MEDLINE"a uygun olarak yazılmalıdır.

Dergiler için;

Dilaveris P, Batcvarov V, Giafalos J, Michaelides AP, Liakos C, Antoniadis C, et al. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12" lead electrocardiograms. Pacing and Clin Electrophysiol 1999;22:1532-1538.

Çevrimiçi yayınlanmış makale;

Yalçın Çakmaklı G, Ayhan Y, Yazıcı MK, Demirci M, Şahin G. Spectral analysis of lithium tremor. Arch Neuropsychiatry, 17 Ekim 2020. <https://doi.org/10.29399/npa.27378>. [E-pub ahead of print]

Kitap bölümü için;

Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The Long QT Syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000. p. 597-615.

Diğer referans örnekleri için bakınız: "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

Tablolar ve Şekiller

Tüm tablo ve şekiller "Windows" altında açılabilir. Online gönderilen resimlerin çözünürlük kalitesi minimum (10x10 cm boyutunda) 300 dpi ve jpg formatında olmalıdır. Her tablo ve şekil ayrı bir sayfada sunulmalıdır. Tüm tablo

ve şekiller Arabik numaralar ile belirtilmelidir. Her tablonun başlığı tablonun içeriği ve amacını belirtmelidir. Her şeklin üzerindeki işaret ve sembolleri açıklayan bir alt yazısı olmalıdır.

Derleme Yazıları

Belirli bir alanda uzmanlık potansiyeli olan yazarlar tarafından hazırlanan derlemeler memnuniyetle karşılanmaktadır. Derlemeler, klinik uygulamada bir konunun mevcut bilgi seviyesini tanımlamalı, tartışmalı, değerlendirmeli ve gelecekteki çalışmalara rehberlik etmelidir. Derleme yazılarının alt başlıkları yazarlar tarafından planlanmalıdır. Ancak, her derleme makalesi bir "Giriş" ve bir "Sonuç" bölümü içermelidir. Derleme Makalelerinin sınırlamaları için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Olgu Sunumu

Çok nadir görülen, yeni bir bulgunun ya da yeni bir birlikteliğin tanımlandığı, tanıda ve tedavide güçlük gösteren veya yeni bir tedavi yönteminin uygulandığı ilgi çekici ve öğretici sunular yayınlanabilir. Bu yazılar, "Giriş", "Olgu Sunumu" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarının sözcük sayısı sınırları Tablo 1'dedir.

Editöre Mektup

Dergide yayımlanmış bir makale hakkında konunun uzmanı olan veya makalenin değerlendirmesini yapmış olan hakemler görüş veya yorumlarını Editöre Mektupla bildirebilirler. Kabul edilen Mektuplar, yayımlanmalarından önce konu aldıkları makalenin yazarına gönderilir ve ek görüş bildirmek, cevap vermek isteyip istemedikleri sorulur. Bu tür yazılar mümkün oldukça ilgili yazının yazarlarının yanıtlarıyla birlikte yayımlanır.

Düzeltilmeler

Düzeltilme talepleri ve eleştiriler iletişim adresi belirtilen yazara gönderilir. Basımın gecikmemesi için istenen düzeltmeler en kısa zamanda cevaplandırılmalıdır. Revizyonların cevapları ile geri gönderilmesi en geç 15 gün içinde olmalıdır. Editörler kurulu 15 günden sonraya kalan revizyonlarda makaleyi reddetme hakkını saklı tutar. Tüm hakemlerin görüşlerine cevap yazılmalıdır ve yapılan düzeltmelerin sayfa numarası ile satır sırası belirtilmelidir. Yapılan tüm değişikliklerin metin üstünde koyu olarak belirtildiği bir kopya ile düzeltmeler yapıldıktan sonraki son halinin temiz bir kopyası birlikte gönderilmelidir. Sunulan kaynakların ve verilerin doğruluğundan yazarlar sorumludur. Hatalı, aldatıcı veya yanlış yönlendirici bilgilerin varlığı fark edildiğinde Baş-Editör makaleyi bilimsel literatürden çekme ve bunu duyurma hakkına sahiptir.

Editorial İletişim

Meltem REFIKER EGE, Prof. Dr.

E-posta: meltemrefikerege@yiu.edu.tr

Yayın Hizmetleri: BAYT

Adres: Ziya Gökalp Cad. 30/31, 06420 Kızılay, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 431 30 62 • Faks: +90 312 431 36 02

E-posta: info@bayt.com.tr • www.bayt.com.tr

Contents / İçindekiler

Volume / Cilt 3 | Number / Sayı 1 | April / Nisan 2022

ii Editorial Boards / Yayın Kurulu

iv Instructions for Authors / Yazarlara Bilgiler

RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

1 Bazı Gıdalarda ve Sağlıklı Kişilerin İdrar Örneklerinde ELISA Yöntemi ile Aflatoksin B1 ve Fumonisin B1 Araştırılması

Investigation of Aflatoxin B1 and Fumonisin B1 in Some Foods and Urine Samples of healthy People by ELISA Method
Ülker ÇUHACI, Ali ÖZTÜRK, Bora DOĞAN, Ayşe KALKANCI, Uğur TAMER

6 Bir Kanıta Dayalı Tıp Uygulaması: *Helicobacter Pylori* Gastriti Tedavisinde Uygun Yaklaşım Nasıl Olmalı?

An Evidence-Based Medicine Practice: What Should be the Appropriate Approach in the Treatment of Helicobacter Pylori Gastritis?
Mehmet Can KUTLAR, Gülser DOĞAN, Lara GÜLKAYA, Aynur Sema DERİNYOL, Kübra Nur YEĞİN, Fatma TEKİN, Melis Nur ÖZDEMİR, Deniz SARIKCIOĞLU, Ceren KIŞMİR, Almina AKGÜN, Şükrü Oğuz ÖZDAMAR

REVIEW / DERLEME

15 Kronik Ruhsal Hastalıklarda Bakım Veren Yükünün Gözden Geçirilmesi

Review of Caregiver Burden in Chronic Mental Illnesses
Sema İÇEL, Arzu AYDOĞAN

21 Covid-19'da Geç Dönem Kardiyovasküler Olaylar

Late Cardiovascular Events in Covid-19
Aytun ÇANGA

26 Anorektal Fizyolojik Çalışmalar ve Klinik Kullanımdaki Yerleri

Anorectal Physiological Studies and Their Place in Clinical Use
Ahmet ALYANAK, Merter GÜLEN, Bahadır EGE

Bazı Gıdalarda ve Sağlıklı Kişilerin İdrar Örneklerinde ELISA Yöntemi ile Aflatoxin B1 ve Fumonisin B1 Araştırılması

Investigation of Aflatoxin B1 and Fumonisin B1 in Some Foods and Urine Samples of healthy People by ELISA Method*

Ülker ÇUHACI¹, Ali ÖZTÜRK², Bora DOĞAN^{3,4}, Ayşe KALKANCI⁵, Uğur TAMER⁶

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

³Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Alanya, Antalya, Türkiye

⁴Urla Devlet Hastanesi, İzmir, Türkiye

⁵Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Mikotoksinler, üretim ve saklama sırasında gıdaları kontamine eden küf mantarlarının sekonder metabolizma ürünleridir. Yüzden fazla farklı mikotoksin bilinmektedir. En sık görülenleri arasında aflatoxin ve fumonisin bulunmaktadır. Bu toksinler halk sağlığını tehdit etmenin yanı sıra, ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. Sağlıklı kişilerin düşük dozda mikotoksin maruziyetinin klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir.

Metod: Bu çalışmada, bazı gıdaların ve 43 sağlıklı gönüllünün idrar örneğinde mikotoksinlerden aflatoxin B1 ve fumonisin B1 ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Gıda olarak en çok kontamine olduğu bilinen mısır ve mısır bazlı gıdalar, kuru yemişler, bitki çayları, süt ve süt ürünleri çalışma kapsamına alınmıştır.

Bulgular: Mısır ve mısır bazlı örneklerin 14'ünde (%100) ve bitki çaylarının 26'sında (%100) farklı düzeylerde fumonisin B1 saptanmıştır. İdrar örneklerinin 22'sinde (%52,3) fumonisin B1 saptanmıştır. Çeşitli pastörize sütlerin 9'unda (%100), bitki çaylarının 26'sında (%100), kuru yemişlerinin (badem ve fıstık) ve çeşitli kırmızı biber markalarının 6'sında (%100) ve idrar örneklerinin tamamında farklı düzeylerde aflatoxin B1 varlığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Gıda ürünlerinin çoğunda ve bazı idrar örneklerinde mikotoksin varlığı gösterilmiştir. Mikotoksin maruziyetinin klinik etkileri çok sayıda gönüllüyü kapsayan prospektif çalışmalar ile incelenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Mikotoksin, gıda, sağlıklı idrar

ABSTRACT

Introduction: Mycotoxins are secondary metabolites has been produced by moulds which are contaminating foods in production or storage processes. There are more than 100 mycotoxins known. Aflatoxins and fumonisins are mostly common. These toxins threaten public health and causes economic loss also. Clinical outcomes of exposing to these toxins in low doses are unknown.

Methods: In this study, some kind of foods and urine samples of healthy volunteers have been investigated for aflatoxin B1 and fumonisin B1 by ELISA method. Corn and corn based foods, dried-fruits, herbal teas, milk and dairy products have been included in the study.

Results: Fumonisin have been determined in 14 of corn and corn based foods and 26 of herbal teas at different levels. A total of 22 urine samples were containing fumonisin B1. Aflatoxin B1 have been detected at various levels in 9 (100%) of different pasteurized milk samples, 26 (100%) of herbal teas samples, 6 of dried-fruits (almonds and peanuts) and red peppers samples and all of the urine samples tested.

Discussion: Majority of food products and some of the urine samples were found to be contaminated with mycotoxins. The clinical effects of being exposed to mycotoxins on health should be evaluated in a prospective manner with wide numbers of volunteers.

Key words: Mycotoxins, food, healthy urine

Cite this article as: Çuhacı Ü, Öztürk A, Doğan B, Kalcancı A, Tamer U. Bazı gıdalarda ve sağlıklı kişilerin idrar örneklerinde ELISA yöntemi ile Aflatoxin B1 ve Fumonisin B1 araştırılması. YIU Sağlık Bil Derg 2022;3:1-5.

*Bu çalışmanın bir kısmı bütçesi "Mikotoksikoz Tanısında Kullanılabilecek Lateral Akım Testi Geliştirilmesi" başlıklı ve "1165713" kodlu TÜBİTAK projesinden karşılanmıştır.

Correspondence Address/Yazışma Adresi: Ülker ÇUHACI, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-mail: ulkerchuhaci@yiu.edu.tr, **Ü.Ç.:** <https://orcid.org/0000-0002-6420-6185>, **A.Ö.:** <https://orcid.org/0000-0003-2428-1831>, **B.D.:** <https://orcid.org/0000-0002-5615-0512>,
A.K.: <https://orcid.org/0000-0003-0961-7325>, **U.T.:** <https://orcid.org/0000-0001-9989-6123>

Received/Geliş Tarihi: 02.12.2021, **Accepted/Kabul Tarihi:** 18.03.2022, **Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 29.04.2022

©Copyright 2022 by Journal of Health Science Yüksek İhtisas University
©Telif Hakkı 2022 Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi

Giriş

Mikotoksinler; *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria* gibi küf mantarlarının sekonder metabolitleri olan düşük molekül ağırlıklı, doğal toksinlerdir. İnsan-hayvan sağlığı üzerinde güçlü ve çeşitli toksik etkileri bulunmaktadır(1). Mikotoksinler, insanlarda direkt olarak kontamine gıdalar ile temas ederek primer mikotoksikoza veya mikotoksikozlu gıda tüketen hayvanların süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi sekonder mikotoksikoza neden olurlar. Mikotoksikozlar, gıda zehirlenmesi, allerjik reaksiyonlar, tümör oluşumu veya ani ölüme kadar değişebilen klinik tablolar şeklinde ortaya çıkabilirler (2).

Tarım ürünleri bakımından zengin, aynı zamanda bu ürünlerle işlenmiş gıdaların üretiminin, ihracatının ve ithalatının yoğun ve önemli olduğu ülkemizde, bu ürünlerin yetiştirilmesi, işlenmesi, depolanması ve taşınması aşamalarında çeşitli kimyasal ve biyolojik maddeler ile kontaminasyon olabilmektedir. Küfler bu biyolojik kontaminasyonda ilk sırayı almaktadırlar. Küfler sıklıkla yağlı tohumlar, baklagiller, hububat gibi çeşitli tarımsal ürünlerin mikroflorasında yer almakta veya hasat, işleme ve depolama aşamalarında bu tür ürünlere bulaşabilmektedirler (3). Bu mikotoksinlerden olan fumonisinler ve aflatoksinler canlılar için yüksek derecede toksik etkili mikotoksinlerdir (4).

Sağlıklı insanlarda yapılan kesitsel çalışmalarda, kişilerden alınan serum ve idrar örneklerinde farklı mikotoksinlerin varlığı gösterilmiştir (5). Ancak, mikotoksin bulunmasının hangi klinik tablolara neden olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı: marketlerde satışa sunulan çeşitli sütlerde, bitki çaylarında, çeşitli hububatlarda, mısır bazlı gıdalarda ve bir grup sağlıklı gönüllünün idrar örneğinde fumonisin B1 ve aflatoksin B1 varlığını araştırmaktır. Çalışmanın hipotezleri 1; bazı gıdalar mikotoksinler ile kontamine, 2; sağlıklı insan örneklerinde mikotoksin gösterilebilir.

Materyal ve Metod

Gıda Örnekleri

Fumonisin B1 analizi için üç adet mısır patlağı, dört adet konserve mısır, bir adet mısır unu, iki adet mısır gevreği, bir adet taze mısır, bir adet mısır nişastası, iki adet kuru mısır, yirmi altı adet çeşitli markalarda bitki çayı örneklem olarak seçilmiştir.

Aflatoksin B1 analizi için, dokuz adet çeşitli markalarda ambalajlanmış pastörize süt, altı adet toz kırmızı biber, iki adet badem, dört adet fıstık, on dokuz adet farklı markalarda bitki çayı örneklem olarak seçilmiştir.

İdrar Örnekleri

Sağlıklı gönüllülerden idrar örneği toplanabilmesi için Gazi Üniversitesi Etik Komisyondan 17.05.2021 tarih ve 462 no. karar ile onay alınmıştır. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında

çalışan sağlık personeli 43 adet gönüllüden 5 gün süre ile aflatoksin için süt, kırmızı biber, fıstık ve bitki çayı, fumonisin için mısır konservesi, mısır gevreği, mısır unu, bitki çayı tüketmesi istenmiştir. Bu gönüllülerden 6 günde idrar örneği toplanmıştır.

Fumonisin B1 ELISA Analizi

Fumonisin B1 analizi için toplam 40 adet çeşitli gıda ürünleri ve 42 adet bu yiyecekleri tüketen sağlıklı kişilerin idrarları kullanılmıştır. Örneklerdeki fumonisin B1 miktarları ticari test kiti (CUSABIO Fumonisin B1 B1, China) kullanılarak ELISA ile saptanmıştır. Üretici firmanın önerdiği yöntem takip edilmiştir. Sıvı örnekler ve idrar örnekleri direkt olarak çalışılmış, hububat ve mısır bazlı gıdalar öğütüldükten sonra 5g miktarda analiz için kullanılmıştır. Örneklerin üzerine 25 ml %40'lık metanol eklenip 4000 rpm'da 5 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra örneklerin üst kısmından 25 µl alıp başka bir santrifüj tüpüne aktarılmış ve üzerine 975 µl "sample diluent" eklenerek karıştırılmıştır. ELISA çalışması için bu karışımdan 50 µl kullanılmıştır. ELISA plağının kuyucuklarına 50 µl örnekler ve standartlar eklenmiştir. Daha sonra kuyucuk başına 50 µL HRP konjugat ve 50 µL antikor dağıtımı yapılmıştır. Plaklar oda ısısında 25°C'de 30 dakika bekletilmiştir. İnkübasyon sonrası plak yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmış ve ters çevrilerek kuyucuk içeriği boşaltılmış, ters pozisyonda kurutma kağıdına birkaç kez hafifçe vurarak içeriğin tamamen boşalması sağlanmıştır. Daha sonra enzim substrat TMB'den kuyucuk başına 100 µL dağıtılmış ve oda ısısında, karanlık bir ortamda 15 dakika bekletilmiştir. Süre sonunda kuyucuk başına 50 µL durdurma solüsyonu eklenmiş ve 450-630 nm'de ELISA okuyucusunda optik dansite (OD) değerleri belirlenmiştir.

Aflatoksin B1 ELISA Analizi

Aflatoksin B1 analizi için toplam 40 adet çeşitli gıda ürünü ve 43 adet bu yiyecekleri tüketen sağlıklı kişilerin idrarları kullanılmıştır. Örneklerdeki aflatoksin B1 miktarları ticari test kiti (CUSABIO Aflatoxin B1, China) kullanılarak ELISA ile saptanmıştır. Üretici firmanın önerdiği yöntem takip edilmiştir. Süt ve bitki çayı gibi sıvı örnekler ile idrar örnekleri direkt olarak çalışılmış, kuru yemişler ve toz kırmızı biberler öğütüldükten sonra 5 g analiz için kullanılmıştır. Örneklerin üzerine 25 ml %40'lık metanol eklenip, 4000 rpm'da 5 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra örneklerin üst kısmından 200 µl alıp başka bir santrifüj tüpüne aktarılmış ve üzerine 600 µl "sample diluent" eklenmiştir. Elde edilen karışımdan 50 µl alınarak ELISA çalışmasında kullanılmıştır. ELISA plağının kuyucuklarına 50 µl örnek ve standartlar eklenmiştir. Kuyucuk başına 50 µL konjugat ve 50 µL antikor dağıtımı yapıldıktan sonra plaklar oda ısısında 25°C'de 15 dakika bekletilmiştir. İnkübasyon sonrası plak yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmış ters çevrilerek kuyucuk içeriği boşaltılmış ve kurutma kağıdına birkaç kez hafifçe vurularak içeriğin tamamen boşalması sağlanmıştır. Daha sonra enzim substrat TMB'den kuyucuk

Tablo 1. Çeşitli gıda (n=40) ve idrar örneklerinin (n=42) fumonisin B1 miktarları

Fumonisin B1 (µg/kg)	Mısır patlağı (n:3)	Konserve mısır (n:4)	Mısır unu (n:1)	Mısır gevreği (n:2)	Taze mısır (n:1)	Mısır nişastası (n:1)	Kuru mısır (n:2)	Bitki çayları (n:26)	İdrar (n:42)
< 0.154	2	3	1	1	1	1	2	11	12
0.154-0.290	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.290-0.611	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.611-1.148	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.148-1.579	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.579-1.926	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥ 1.926	1	1	0	1	0	0	0	15	10
Toplam	3	4	1	2	1	1	2	26	22

Tablo 2. Çeşitli gıda (n=40) ve idrar örneklerinin (n=43) aflatoxin B1 miktarları

Aflatoxin B1 (µg/kg)	Süt (n:9)	Kırmızı biber (n:6)	Badem (n:2)	Fıstık (n:4)	Bitki çayları (n:19)	İdrar (n:43)
< 0.259	9	6	1	3	7	5
0.259-0.711	0	0	1	1	8	36
0.711-1.248	0	0	0	0	1	2
1.248-1.679	0	0	0	0	3	0
1.679-1.926	0	0	0	0	0	0
≥ 1.926	0	0	0	0	0	0
Toplam	9	6	2	4	19	43

başına 100 µL eklenmiş ve oda ısısında, karanlık bir ortamda 5 dakika bekletilmiştir. Süre sonunda kuyucuk başına 50 µL durdurma solüsyonu eklenmiş ELISA okuyucusunda 450-630 nm dalga boyunda okunarak OD değerleri belirlenmiştir.

Bulgular

Marketlerde satışa sunulan çeşitli sütlerde, bitki çaylarında, çeşitli hububatlarda ve bazı mısır bazlı gıdalarda, ve bu gıdaları tüketen sağlıklı gönüllülerin idrarlarında fumonisin B1 ve aflatoxin B1 varlığı ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Toplam 14 adet mısır ve mısır bazlı ürünün 14'ünde (%100) ve 26 adet bitki çayından 26'sında (%100) tabloda gösterildiği gibi, farklı düzeylerde fumonisin B1 saptanmıştır (Tablo 1). Test edilen toplam 42 idrar örneğinin 22'sinde (%52,3) ölçülebilir düzeyde fumonisin B1 saptanmıştır. Aflatoxin B1 ise, test edilen 9 adet ambalajlı pastörize süten 9'unda (%100), 19 adet bitki çayının 19'unda (%100), 6 kuru yemiş örneğinden (badem ve fıstık) ve çeşitli toz kırmızı biber örneklerinin 6'sında (%100) gösterilmiştir. Test edilen 43 idrar örneğinin tamamında farklı düzeylerde aflatoxin B1 tespit edilmiştir (Tablo 2). Gıda ve idrar örneklerindeki aflatoxin B1 ve fumonisin B1 düzeyleri, ELISA kiti içinde bulunan standartların OD değerleri ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

Tartışma

Marketlerde satışa sunulan çeşitli gıdalarda ve bu gıdaları tüketen sağlıklı gönüllülerin idrarlarında fumonisin B1 ve aflatoxin B1 varlığı gösterilmiştir. Mısır ve mısır bazlı örneklerin %100'ünde, bitki çaylarının %100'ünde, sağlıklı gönüllülerin idrar örneklerinin %52,3'ünde, fumonisin B1 saptanmıştır (0.154 µg/kg- 1.926 µg/

kg). Bu örneklerde bir adet mısır patlağında, bir adet konserve mısırdaki bir adet mısır gevreğinde, 15 adet bitki çaylarında ve on adet idrar örneklerinde yüksek düzeyde fumonisin B1 saptanmıştır (≥ 1.926 µg/kg). Bu durum muhtemelen mısır ve çay üretiminde kullanılan hammaddelerin gerekli kalite kontrolünden geçirilmediğini göstermektedir. Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda mısır ürünlerinde yüksek sayılabilecek oranlarda fumonisin B1 saptanmıştır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada, çalışmaya alınan toplam 9 mısır ununun tamamında 0,56–4,93 mg/kg düzeyinde fumonisin B1 bulunmuştur (6). Bir başka çalışmada ELISA ile incelenen toplam 14 mısır unu örneğinin 9'unda fumonisin B1 saptanmış (7). Castells ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çeşitli mısır ürünlerinde fumonisin B1 ve aflatoxin ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan 90 mısır unu örneğinin tamamında 0,892–6,307 mg/kg düzeylerinde fumonisin B1 ve 47 mısır gevreğinde 400 µg/kg düzeyinde fumonisin B1 gösterilmiştir. Bu değerlerin Avrupa Birliği tarafından belirlenmiş yasal limit 800 µg/kg sınırları içinde olduğu bildirilmiştir (8). High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi ile toplam 18 mısır gevreği örneğinde fumonisin B1 analiz edilmiş, örneklerin sadece birinde sırasıyla 1,092 µg/kg ve 0,235 µg/kg düzeyinde FB1 ve FB2 tespit edilmiştir (9). Mısır gevrekleri ile yapılan çalışmalarda genel olarak örneklerde fumonisin B1 oranının düşük olduğu tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada toplam 2 adet mısır gevreğinde sırasıyla < 0.154 µg/kg ve ≥ 1.926 µg/kg oranında fumonisin B1 saptanmış, ve hiç biri yasal limitin (800 µg/kg) üzerinde bulunmamıştır.

Ülkemizden yapılmış çalışmalarda mısır ürünlerinde fumonisin varlığı gösterilmiştir. Ocak ve Bostan mısır unu örneklerinde fumonisin miktarının Türk Gıda Kodeksi tarafından belirlenen

limit olan 2 mg/kg'ın üzerinde olduğunu göstermişlerdir (10). Bizim çalışmamızda toplam 4 adet mısır konservesi kullanılmış, örneklerin 3'ünde < 0.154 µg/kg 1'inde $\geq$ 1.926 µg/kg oranında fumonisin B1 saptanmıştır.

Türkiye'de birçok insan tarafından kullanılan doğal infüzyonlardan olan 61 tıbbi bitki örneğinde ve 54 bitki çayında HPLC ile fumonisin B1 ve fumonisin B2 varlığı araştırılmıştır. Bu çalışmada örneklerde 160 µg/kg ve 1487 µg/kg düzeyinde fumonisin B1 tespit edilmiştir (11). Suudi Arabistan'da kullanılan bitkisel çaylarda fumonisin B1 varlığı yine HPLC ile analiz edilmiş, çalışmada 15 türe ait toplam 47 örnek kullanılmıştır. Örneklerde fumonisin B1 düzeyi ortalama 39.14 µg/kg bulunmuş, ada çayında ise 266 µg/kg' kadar fumonisin B1 saptanmıştır (12). Martins ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada Lizbon'daki farklı marketlerden temin edilen 18 portakal ağacı yaprağı, 18 ıhlamur, 18 siyah çay, 15 mısır püskülü ve 18 papatya olmak üzere 69 tıbbi bitki örneği içeren, toplam 87 örnekte fumonisin B1 ve fumonisin B2 düzeyi HPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. Bunlardan 57'sinde (%65,5) fumonisin B1 içeriğinin 20-700 µg/kg düzeyinde olduğu, ancak hiç bir örnekte fumonisin B2 tespit edilmediği görülmüştür. Portakal ağacı yapraklarının %66,6'sında 350-700 µg/kg, ıhlamurda ise 20-200 µg/kg fumonisin B1 saptanmıştır (13). Bizim yaptığımız çalışmada, 26 değişik bitki çayı kullanılmış, bunların 11'inde (%42,3) fumonisin B1 < 0.154 µg/kg miktarında bulunurken, 15'inde (%57,69) fumonisin B1 miktarı $\geq$ 1.926 µg/kg olarak saptanmıştır. Bitki çaylarını, mısır ve mısır ürünlerini tüketen insanların idrarları incelendiğinde toplam 42 örneğin 12'sinde < 0.154 µg/kg ve 10'unda $\geq$ 1.926 µg/kg miktarında fumonisin B1 saptanmıştır.

Aflatoksin B1 (AFB1) bilinen bir kanserojendir. Düşük miktarda uzun süreli maruziyetin klinik etkileri bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada toplam 120 değişik bitki çayı; papatya, adaçayı, rezene ve nane örneklerinde HPLC ile AFB1, AFB2, AFG1 ve AFG2 incelenmiştir. Test edilen 120 örnek arasından 37'si (%30,8) aflatoksin ile 0,2-57,5 µg/kg düzeyinde kontamine bulunmuştur. Bu çalışmada AFB1 ve toplam aflatoksin seviyesinin, sırasıyla örneklerin %13,3 ve %10'unda Avrupa Birliği tarafından belirlenen limitleri aştığı tespit edilmiştir (14). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; çay olarak tüketilebilen toplam 14 tıbbi bitki örneğini HPLC ile AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 varlığını incelemiş ve küf kontaminasyonu olan bir örnekte 6,75 µg/kg düzeyinde AFB1 ile limitin (1 µg/kg) altında AFB2 saptanmıştır (15). Liu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada analiz edilen 174 örnekten 27'sinin aflatoksin ile kontamine olduğu, örneklerde AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 görülme sıklığı ve maksimum düzeylerinin sırasıyla 239, 62, 13, 50, 34, 21 ve 3,5 mg/kg olduğu saptanmıştır (16). Kış kirazı, eğir otu gibi çayı yapılarak tüketilebilen bitkilerden oluşan 6 türe ait 62 örneğin (Thin-layer Chromatographic) TLC ile AFB1 içeriği yönünden incelendiği bir çalışmada, örneklerin ortalama 41-95,4 µg/kg AFB1 içerdiği saptanmıştır (17). Bizim çalışmamızda aflatoksin B1 oranına

baktığımızda, Yaptığımız çalışmada ,19 bitki çayının 7'sinde (%36,84) < 0.259 µg/kg, 8'inde (%42,1) 0.259-0.711 µg/kg, birinde (%5,26) 0.711-1.248 µg/kg, 3'ünde (%15,78) 1.248-1.679 µg/kg miktarında AFB1 saptanmıştır. Tüm örneklerdeki aflatoksin miktarı Türk Gıda Kodeksi'nin (TGK) sunduğu yasal limitin üzerinde bulunmuştur.

Başaran ve Özcan yaptıkları çalışmada 217 kuru yemiş örneğinde AFB1, AFB2, AFG1 ve AFG2 miktarlarını araştırmışlardır. Örneklerin %14,28'inde düşük miktarlarda ve %1,84'ünde de sınır değerlerinin üstünde aflatoksin tespit etmişlerdir (18). Bircan ve ark. yaptıkları çalışmada, 2.643 kuru yemiş örneğinin 313 tanesinde, 80 adet fındığın ikisinde, 28 fıstığın 16'sında, 10 yer fıstığının 5'inde ve 23 biberin 19'unda sırasıyla 0,2-162,76; 5,46-6,55; 2,31-63,11; 0,75-26,36 ve 1,79-6,55 µg/kg oranlarında aflatoksin tespit etmişlerdir (19). Bizim çalışmamızda; toplam 6 adet kuru yemiş (badem ve fıstık) kullanılmış, badem örneklerinde < 0.259 µg/kg ve 0.259-0.711 µg/kg miktarında AFB1, 3 adet fıstıkta (%50) < 0.259 µg/kg ve 1 adet fıstıkta da (%16,66) 0.259-0.711 µg/kg mktarında AFB1 saptanmıştır. Gerek bizim çalışmamızda, gerek yapılan diğer çalışmalarda elde edilen AFB1 miktarının, TGK'nin belirlediği oranı (8-15 µg/kg) aşmadığı görülmüştür.

Virdis ve ark. İtalya'da keçi sütü ve keçi sütünden yapılan peynirlerde AFM1 kontaminasyonunu araştırmışlardır. Test edilen 41 peynir örneğinin 4'ünde (%9,8) AFM1 79,5-389 ng/kg seviyesinde bulunmuştur (20). Torkar ve Vengust Slovenya'da yaptıkları çalışmada, çiğ süt ve peynir örneklerinde maya, küf ve AFM1 varlığını araştırmışlardır. Peynir örneklerinin 4'ünde (%10) AFM1 seviyesinin 51-223 ng/kg arasında olduğu gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda toplam 9 adet süt örneği çalışılmıştır. Örneklerin tümünde < 0.259 µg/kg miktarında AFB1 saptanmıştır. Ülkemizde üretilen ve tüketilen pastörize sütlerde aflatoksin varlığı daha önce bir çok kez gösterilmiştir (22-26). Yaptığımız çalışmada ve yapılan diğer çalışmalarda da sütlerde maksimum AFM1 miktarından (0,05 ng/kg) olduğu belirlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülerin idrar ve serum örneklerinde aflatoksin B1 ve fumonisin B1 varlığı daha önce gösterilmiştir. Bu çalışmalar mikotoksin maruziyetinin tüm dünyada var olduğunu kanıtlamaktadır (27-31). Bazı hastalıkların patogenezini incelemek üzere yine, insanlarda aflatoksin B1 ve fumonisin B1 varlığı araştırılmıştır (32-35). Ancak aflatoksin B1'in uzun süreli yüksek doz maruziyeti ile karaciğer kanseri arasındaki ilişki dışında, kesin bir ilişki tarif edilmemiştir (35).

Sonuç olarak bu çalışmada, marketlerde satışa sunulan çeşitli gıda örneklerinde ve bu örnekleri tüketen kişilerin idrarlarında fumonisin B1 ve aflatoksin B1 varlığı kantitatif olarak gösterilmiştir. Analiz sonuçlarına göre mikotoksin içerdiği bulunan gıdaların tüketiminin uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Çok sayıda gönüllüyü içeren prospektif çalışmalar mikotoksin maruziyetinin insan sağlığına etkilerini daha detaylı olarak ortaya çıkaracaktır.

Etik Komite Onayı: Gazi Üniversitesi Etik Komisyonundan 17.05.2021 tarih ve 462 nolu karar ile onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - UÇ, AK; Tasarım - UÇ, AK; Denetleme - UÇ, AÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - UÇ; Analiz ve/veya Yorum - UÇ, AK, AÖ; Literatür Taraması - UÇ, AK; Yazıyı Yazan - UÇ, AK; Eleştirel İnceleme - UÇ, AK.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Approval was obtained from Gazi University Ethics Committee with the decision dated 17.05.2021 and numbered 462.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - UÇ, AK; Design - UÇ, AK; Supervision - UÇ, AÖ; Data Collection and/ or Processing - UÇ; Analysis and/or Interpretation - UÇ, AK, AÖ; Literature Search - UÇ, AK; Writing - UÇ, AK; Critical Reviews - UÇ, AK.

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Bakırcı GT. Tahıl ve Tahıl Ürünlerinin Aflatoxin, Ochratoxin A, Zearalenon, Fumonisin B1 ve Deoksinivalenol Mikotoksinleri Yönünden İncelenmesi. *Academic Food Journal* 2014; ISSN Print: 1304-7582
- Murrey PR. *Medical Microbiology*, Previous editions Philadelphia: Elsevier; 2016.p. 785-789
- Girgin G, Başaran N, Şahin G. Dünyada ve Türkiye’de insan sağlığını tehdit eden mikotoksinler. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2001; 58:97-118.
- Daradimos E, Panayota M, Koupparis M. Evaluation and Validation of Two Fluorometric HPLC Methods for the Determination of Aflatoxin B1 in Olive Oil. *Food Additives and Contaminants* 2000;17:65-73. doi: 10.1080/026520300283603.
- Schwartzbord J, Severe L, Brown D. Detection of trace aflatoxin M1 in human urine using a commercial ELISA followed by HPLC. *Biomarkers* 2017; 22:1-4. doi: 10.1080/1354750X.2016.1203998.
- Machinski M, Valente LM. Fumonisin B1s B1 and B2 in Brazilian corn-based food products. *Food Additives and Contaminants* 2000; 17: 875– 879.
- Pestka, JJ, Azcona-Olivera JI, Plattner RD, Minervini F, Doko MB, Visconti A. Comparative assessment of Fumonisin B1 in grainbased foods by ELISA, GC-MS, and HPLC. *J Food Prot* 1994; 57: 169–172. doi: 10.4315/0362-028X-57.2.169
- Castells M, Marin S, Sanchis V, Ramos AJ. Distribution of Fumonisin B1s and aflatoxins in corn fractions during industrial cornflake processing. *Int J Food Microbiol* 2008;123: 81–87. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2007.12.001
- Solfrizzo M, De Girolamo A, Visconti A. Determination of Fumonisin B1s B1 and B2 in cornflakes by high performance liquid chromatography and immunoaffinity clean-up. *Food Additives Contam* 2001; 18:227235.
- Ocak AO, Bostan K. İstanbul’da satışa sunulan mısır bazlı gıdalarda Fumonisin B1 varlığı. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg* 2010; 36:47-52, 2010.
- Omurtag GZ, Yazıcıoğlu D. Determination of Fumonisin B1s B1 and B2 in herbal tea and medicinal plants in Turkey by high-performance liquid chromatography. *J Food Prot* 2004;67: 1782-1786.
- Bokhari FM, Aly MM. Unexpected hazard due to Fumonisin B1s contaminating herbal teas used traditionally by Saudi people. *African Journal of Microbiology Research* 2013; 7:35-40.
- Martins ML, Martins HM, Bernardo F. Fumonisin B1s B1 and B2 in black tea and medicinal plants. *J Food Prot* 2001; 64:1268-1270. doi: 10.4315/0362-028X-64.8.1268.
- Khazaeli, P, Mehrabani M, Heidari MR, Asadikaram, G, Ları Najafi M. Prevalence of aflatoxin contamination in herbs and spices in different regions of Iran. *Iranian J Public Health* 2017; 46: 1540-1545.
- Zhang L, Dou X, Kong W, Liu C, Han X, Yang M. Assessment of critical points and development of a practical strategy to extend the applicable scope of immunoaffinity column cleanup for aflatoxin detection in medicinal herbs. *J Chromatography A* 2017;1483:6-63. doi.org/10.1016/j.chroma.2016.12.079
- Liu L, Jin H, Sun L, Ma S, Lin R. Determination of aflatoxins in medicinal herbs by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Phytochemical Anal* 2012; 23: 469-476. doi: 10.1002/pca.2343
- Kumar A, Shukla R, Singh P, Dubey NK. Biodeterioration of some herbal raw materials by storage fungi and aflatoxin and assessment of cymbopogon flexuosus essential oil and its components as antifungal. *International Biodeterioration & Biodegradation* 2009; 63: 712-716. doi: doi.org/10.1016/j.ibiod.2009.03.011
- Basaran P, Ozcan M. Occurrence of aflatoxins in various nuts commercialized in Turkey. *J Food Safety* 2009; 29: 95–105.
- Bircan C, Barringer SA, Ulken Ü, Pehlivan R. Aflatoxin levels in dried figs, nuts and paprika for export from Turkey. *Int J Food Sci Tech* 2008; 43: 1492–8.
- Virdis S, Corgiulor G, Scarano C, Pilo AL, De Santis EPL. Occurrence of aflatoxin M1 in tank bulk goat milk and ripened goat cheese. *Food Control* 2008; 19: 44–9. doi: 10.1016/j.foodcont.2007.02.001
- Torkar KG, Vengušt A. The presence of yeasts, moulds and aflatoxin M1 in raw milk and cheese in Slovenia. *Food Control* 2008; 19: 570–7
- Diñçel A, Demli F, Durlu-Özkaya F, Alatan F, Uzun R, Subaşı SA. Çeşitli peynir örneklerinde aflatoxin M1 varlığının HPLC ile analizi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2012; 69: 89-96.
- Albay Z, Simsek B. Süt ve Ürünlerinde Mikotoksinler ve Özellikleri. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR* 2011; 09: 50-60. www.mikrobiyoloji.org/pdf/702110205.pdf
- Karakaya Y, Ataserver M. Mısır Silajında Aflatoxin B1 Varlığının ve Süte Geçme Durumunun Araştırılması. *Kafkas Uni Vet Fak Derg* 2010; 16 (Suppl-A): 123-127. doi:10.9775/kvfd.2010.2398
- Oruç H. Süt ve süt ürünlerinde aflatoxin M 1 (AFM 1) ve Türkiye’deki durumu. *Uludağ Üni Vet Fak Derg* 2003; 22: 121-125.
- İşleyici O, Sancak YC, Sancak H, Yücel UM. Ambalajsız Olarak Satışa Sunulan Çiğ İnek Sütlerinde Aflatoxin M1 Düzeyinin Belirlenmesi *Van Vet J* 2015; 26:151-155.
- Solfrizzo M, Gambacorta L, Lattanzio VM, Powers S, Visconti A. Simultaneous LC-MS/MS determination of aflatoxin M1, ochratoxin A, deoxynivalenol, de-epoxydeoxynivalenol, α and β -zearalenols and fumonisin B1 in urine as a multi-biomarker method to assess exposure to mycotoxins. *Anal Bioanal Chem* 2011; 401: 2831-41. doi:10.1007/s00216-011-5354-z
- Fan K, Xu J, Jiang K, et al. Determination of multiple mycotoxins in paired plasma and urine samples to assess human exposure in Nanjing, China. *Environ Pollut* 2019; 248: 865-873. doi:10.1016/j.envpol.2019.02.091
- Ali N, Blaszkewicz M, Hossain K, Degen GH. Determination of aflatoxin M1 in urine samples indicates frequent dietary exposure to aflatoxin B1 in the Bangladeshi population. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 271-281. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.11.002
- Aydin S, Sabuncuoğlu S, Erkekoglu P, Şahin G, Giray BK. Serum aflatoxin levels of the healthy adult population living in the north and south regions of Turkey. *Public Health Nutr* 2014; 17: 2496-504. doi: 10.1017/S1368980013002802
- Sabuncuoğlu S, Erkekoglu P, Aydın S, Şahin G, Kocer-Gumusel B. The effects of season and gender on the serum aflatoxins and ochratoxin A levels of healthy adult subjects from the Central Anatolia Region, Turkey. *Eur J Nutr* 2015; 54: 629-38. doi: 10.1007/s00394-014-0744-6
- Shouman BO, El Morsi D, Shabaan S, Abdel-Hamid AH, Mehriam A. Aflatoxin B1 level in relation to child’s feeding and growth. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 56-61. doi: 10.1007/s12098-011-0493-y
- Komsky-Elbaz A, Saksier M, Roth Z. Aflatoxin B1 impairs sperm quality and fertilization competence. *Toxicology* 2018; 393: 42-50. doi:10.1016/j.tox.2017.11.007
- De Santis B, Brera C, Mezzelani A. Role of mycotoxins in the pathobiology of autism: A first evidence. *Nutr Neurosci* 2019; 22:132-144. doi: 10.1080/1028415X.2017.1357793
- Cirlini M, Mazzeo T, Roncoroni L. Are Treated Celiac Patients at Risk for Mycotoxins? An Italian Case-Study. *Toxins (Basel)* 2016; 9:11. doi: 10.3390/toxins9010011
- Marchese S, Polo A, Ariano A, Velotto S, Costantini S, Severino L. Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development. *Toxins (Basel)* 2018; 10: 214. doi: 10.3390/toxins10060214.

Bir Kanıta Dayalı Tıp Uygulaması: *Helicobacter Pylori* Gastriti Tedavisinde Uygun Yaklaşım Nasıl Olmalı?

An Evidence-Based Medicine Practice: What Should be the Appropriate Approach in the Treatment of Helicobacter Pylori Gastritis?

Mehmet Can KUTLAR¹, Gülser DOĞAN¹, Lara GÜLKAYA¹, Aynur Sema DERİNYOL¹, Kübra Nur YEĞİN¹, Fatma TEKİN¹, Melis Nur ÖZDEMİR¹, Deniz SARIKCIOĞLU¹, Ceren KİŞMİR¹, Almina AKGÜN¹, Şükrü Oğuz ÖZDAMAR²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem III, Ankara, Türkiye

²Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III programında yer alan Kanıta Dayalı Tıp Programı 12.10.2021-16.11.2021 tarihleri arasında toplam 13 saatlik altı oturumda yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışma grubumuz öğrencileri, kolaylaştırıcı öğretim üyesi ile birlikte seçtikleri olgunun sorunlarına yönelik aralarında iş bölümü yapmış ve çözümde kullanacakları kanıtları elde etmede kanıt piramidini kullanarak literatür bilgisi elde etmişlerdir.

Bulgular: Öğrenciler, kanıta dayalı tıp uygulamasında elde edilen bilgiler üzerinde çalışarak geleneksel üçlü tedavi (klaritromisin, amoksisilin, lansoprazol) verilen ve tedavisinde sorunlar yaşayan *Helicobacter pylori* gastriti tanısı almış hastanın sorunlarına yönelik çözüm önerileri geliştirmişlerdir.

Sonuç: Hastaya uygun tedavi verilmediği düşünülmüştür. Dörtlü bismut veya ikili Amoksisilin tedavisinin uygulanması önerilmiştir. Proton pompa inhibitörü 2x1 olarak verilmeli, hastanın 14 gün olan tedavi süresine uyumu sağlanmalıdır. Tedaviye ek olarak, hastaya probiyotik takviyesi (*Lactobacillus* türleri) de önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: Kanıta dayalı tıp, *Helicobacter pylori*, gastrit, tedavi, diyet takviyesi

ABSTRACT

Introduction: Evidence-Based Medicine Program, which is a part of Phase III education program of Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine, was held between 12.10.2021 and 16.11.2021 in six divided sessions, as a total of 13 hours.

Material and Method: Our study group students, together with the facilitator lecturer, divided the work among ourselves for the problems of the case chosen and obtained literature information to find out the solution by using the evidence pyramid.

Results: By working on the information obtained in the practice of evidence-based medicine, the students developed solutions for the problems of a patient diagnosed with *Helicobacter pylori* gastritis, who was given traditional triple therapy (clarithromycin, amoxicillin, lansoprazole) and had problems during the treatment.

Conclusion: It was thought that the patient was not treated appropriately. Quadruple bismuth or dual amoxicillin therapy has been suggested. Proton pump inhibitor should be given bid and the patient should comply with the 14-day treatment period. In addition to drug treatment, probiotic supplement (*Lactobacillus* derivatives) may also be recommended to the patient.

Keywords: Evidence-based medicine, *Helicobacter pylori*, gastritis, treatment, dietary supplement

Cite This Article As: Kutlar MC, Doğan G, Gülkaya L, Derinyol AS, Yeğin KN, Tekin F, Özdemir MN, Sarıkcıoğlu D, Kişmir C, Akgün A, Özdamar ŞO. Bir Kanıta Dayalı Tıp Uygulaması: *Helicobacter Pylori* Gastriti Tedavisinde Uygun Yaklaşım Nasıl Olmalı?. YIU Sağlık Bil Derg 2022;3:6-14.

Giriş

Kanıta Dayalı Tıp terimi 1990'ların başında Kanada Ontario McMaster Üniversitesinden Sackett ve ark., tarafından ortaya atılmış olup araştırmalardan elde edilen en iyi kanıtların, klinik deneyim ve hastaya ait tercihlerin bir araya getirilmesi sonucunda hasta için en iyi tıbbi yaklaşımın uygulanması olarak tanımlanmıştır (1).

Kanıta Dayalı Tıp (KDT), sistematik araştırmalardan elde edilen klinik dışı kanıtların, klinik tecrübe, mesleki deneyim ve olgunun özellikleri ile birleştirilmesi ve bunun tıp etiği çerçevesinde yapılmasıdır (1-3).

Kanıta Dayalı Tıp yaklaşımına gerek duyulmasının nedeni, sürekli olarak yeni kanıtların ortaya çıkması, bu kanıtlar

Correspondence Address/Yazışma Adresi: Şükrü Oğuz ÖZDAMAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-mail: sukruoguzozdamar@yiu.edu.tr; **M.C.K.:** <https://orcid.org/0000-0001-7023-7466>, **G.D.:** <https://orcid.org/0000-0002-9827-3546>, **L.G.:** <https://orcid.org/0000-0003-4024-0204>,
A.S.D.: <https://orcid.org/0000-0001-7934-3628>, **K.N.Y.:** <https://orcid.org/0000-0003-4469-9493>, **F.T.:** <https://orcid.org/0000-0003-3383-5154>, **M.N.Ö.:** <https://orcid.org/0000-0001-9799-8775>,
D.S.: <https://orcid.org/0000-0002-7215-7213>, **C.K.:** <https://orcid.org/0000-0002-2370-9712>, **A.A.:** <https://orcid.org/0000-0002-1183-7696>, **Ş.O.Ö.:** <https://orcid.org/0000-0002-8474-7667>

Received/Geliş Tarihi: 03.12.2021, **Accepted/Kabul Tarihi:** 02.03.2022, **Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 29.04.2022

©Copyright 2022 by Journal of Health Science Yüksek İhtisas University
©Telif Hakkı 2022 Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi

öğrenildikçe hasta bakımında sık ve önemli değişikliklere yol açmasıdır. Bu bilgilere günü gününe ulaşmamız güçtür. Güncel bilgilerimiz ve klinik performansımız zaman içinde hızla tükenirken eğitim programlarının bu değişim hızına yetişmemesi en önemli sorunlarımızdan birisini oluşturmaktadır. Bu nedenlerle de “Kanıt Dayalı Tıp” temelli öğrenmenin öğrencileri güncel tuttuğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Kanıt Dayalı Tıp uygulamaları sonucunda; soru sorabilmek, soruları yanıtlamak, karar vermek, bilgileri anlamak sağlanırken tanı koymak, en iyi tedaviyi seçmek, riskleri değerlendirmek ve prognozu öngörmek mümkün olabilmektedir (2-5).

Materyal ve Metod

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III programında yer alan Kanıt Dayalı Tıp Programı 12.10.2021-16.11.2021 tarihleri arasında toplam 13 saatlik altı oturumda yapılmıştır. Kanıt dayalı tıp uygulaması her birinde 13 veya 15 öğrencinin yer aldığı altı grupta yapılmıştır. Aktif 10 öğrencinin çalışmaya katıldığı Grup 5 öğrencileri kolaylaştırıcı öğretim üyesi ile birlikte seçtikleri olgunun sorunlarına yönelik olarak aralarında iş bölümü yapmışlar ve olgunun sorunlarının çözümünde kullanacakları yöntemi belirlemişlerdir. Bunun için uluslararası tıbbi veri tabanlarında (Pubmed, Clinical Key, vb.) sırasıyla mümkün olan en yeni meta analizler, sistematik derlemeler, randomize kontrollü çalışmalar, kohort ve olgu kontrol çalışmaları, olgu raporları ve uzman görüşleri taranmıştır. Kanıt piramidini kullanarak elde ettikleri bilgileri tartışarak sınıflandırmış ve gerekli gördükleri bilgileri belirlemişlerdir. Bu doğrultuda olgunun sorunlarına yönelik çözüm önerilerinin yer aldığı sunumlarını hazırlamışlardır.

Olgu

Midesinde ekşime ve yanma şikayetleri olan 66 yaşında erkek hasta Gastroenteroloji kliniğine başvuruyor. Gastroskopi yapıyor; mide antrum ve kardiya bölgelerinden endoskopik biyopsiler alınıyor. Biyopsilerin patolojik incelemesinde hastada *Helicobacter pylori* gastriti saptanıyor. Bunun üzerine ilgili hekim tarafından 14 gün sürecek olan üçlü tedavi (klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 500 mg 4x1, lansoprazol 30 mg 1x1) veriliyor. Hastaya 15 gün sonra kontrole gelmesi öneriliyor. Hasta kontrole geldiğinde şikayetlerinin geçmediğini belirtiyor.

Pico

P – Patient, problem or population (Hasta, sorun veya popülasyon)

I – Investigated condition (araştırılan durum) (ilgilenilen girişim, maruziyet, risk/prognostik faktör veya test sonucu gibi)

C – Comparison condition (control) (kontrol grubu) (ilgilenilen girişim, maruziyet, risk/prognostik faktör veya test sonucu vb. ne dair alternatif yaklaşımlar)

O – Outcome(s) (Sonuç(lar)) (ilgilenilen semptom, sendrom veya hastalık vb. ile ilgili sonuç veya sonuçlar)

Bazı otörler, T (timing, zamanlama) ve S (çalışma tipi) parametrelerini de eklerler.

T – Timing (zamanlama) (girişimin yapılma zamanı veya yayımlanma tarihi gibi)

S – Study type (çalışma tipi) (randomize kontrollü çalışma, kohort çalışması gibi). (6,7)

Buna göre, “*Helicobacter pylori* gastriti olan hastalar → Populasyon

Üçlü tedavi (Klaritromisin, Amoksisilin, Lansoprazol) → Girişim

Başka ilaç tedavisi uygulanması (BQT) veya kemoterapi uygulanması veya uygulanmaması → Karşılaştırma veya kontrol grubu

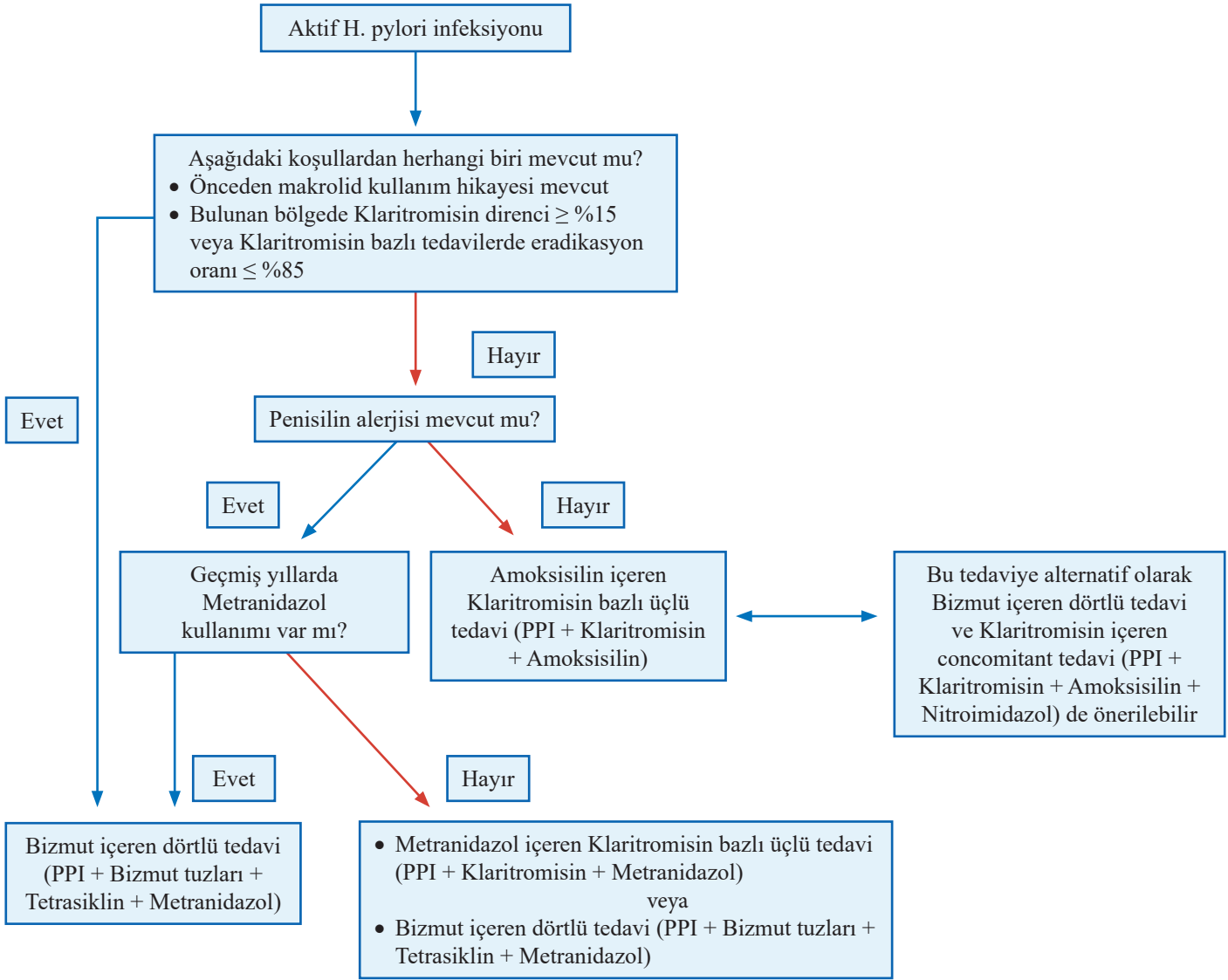
Hastanın iyileşerek taburcu olması, daha etkin kemoterapi → Sonuç” olarak değerlendirildi ve soru veya sorun şöyle tanımlandı:

“*Helicobacter pylori* gastriti olan hastalarda, üçlü tedavi diğer tedavi yöntemlerine göre hastayı iyileştirmede ne kadar etkilidir veya doğrudur?”

Soruna veya konuya doğru yaklaşım için önce kimlerin *H. pylori* infeksiyonu için risk altında olduğunun araştırılmasının gerektiğine karar verildi. Yapılan çalışmalarda, yeterli kişisel ve toplumsal hijyenik koşulların sağlanamamasının, düşük sosyoekonomik durumun, restoranyemeği tüketim alışkanlığının, filtre edilmemiş veya temiz olmayan su tüketiminin, kötü hijyen alışkanlıklarının olması ve aile hikayesinin olması gibi parametrelerin ajan patojenin bulaşmasında ve infeksiyonun seyrinde önemli olduğu belirlendi (8).

H. Pylori Tedavisinin Önemi

H. pylori, dünyada en sık rastlanılan hastalık etkenlerinden biri olup, dünya nüfusunun yarısı bu organizma ile infektidir. *H. pylori* infeksiyonu ile karşılaşma riski yaşla ve sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü ile orantılı olarak artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yıllık *H. pylori* infeksiyonu görülme sıklığı %0.5-1 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %10 civarındadır. Dünya nüfusunun %50'sinden fazlasını infekte eden *H. pylori*, infekte kişilerin %20-30'unda duodenal ve gastrik ülserlere sebep olabilmektedir. Mide kanserlerinin %1-4 'ünü oluşturan mide MALT lenfomaları, gastrointestinal lenfomaların da %25'ini meydana getirir. MALT lenfoma olgularında *H. pylori* infeksiyonu %85-92 oranında saptanabilmektedir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar, *H. pylori* ile mide kanseri ilişkisi riskinin de yaklaşık %75 olduğunu göstermiştir. (8-12). Ülkemizde *H. pylori* görülme sıklığı oldukça yüksektir. Nüfusun %80'i 20 yaşına kadar infekte olmaktadır (13,14). Maastricht V'e göre *H. pylori* ile infekte tüm hastalara tedavi verilmelidir (15).



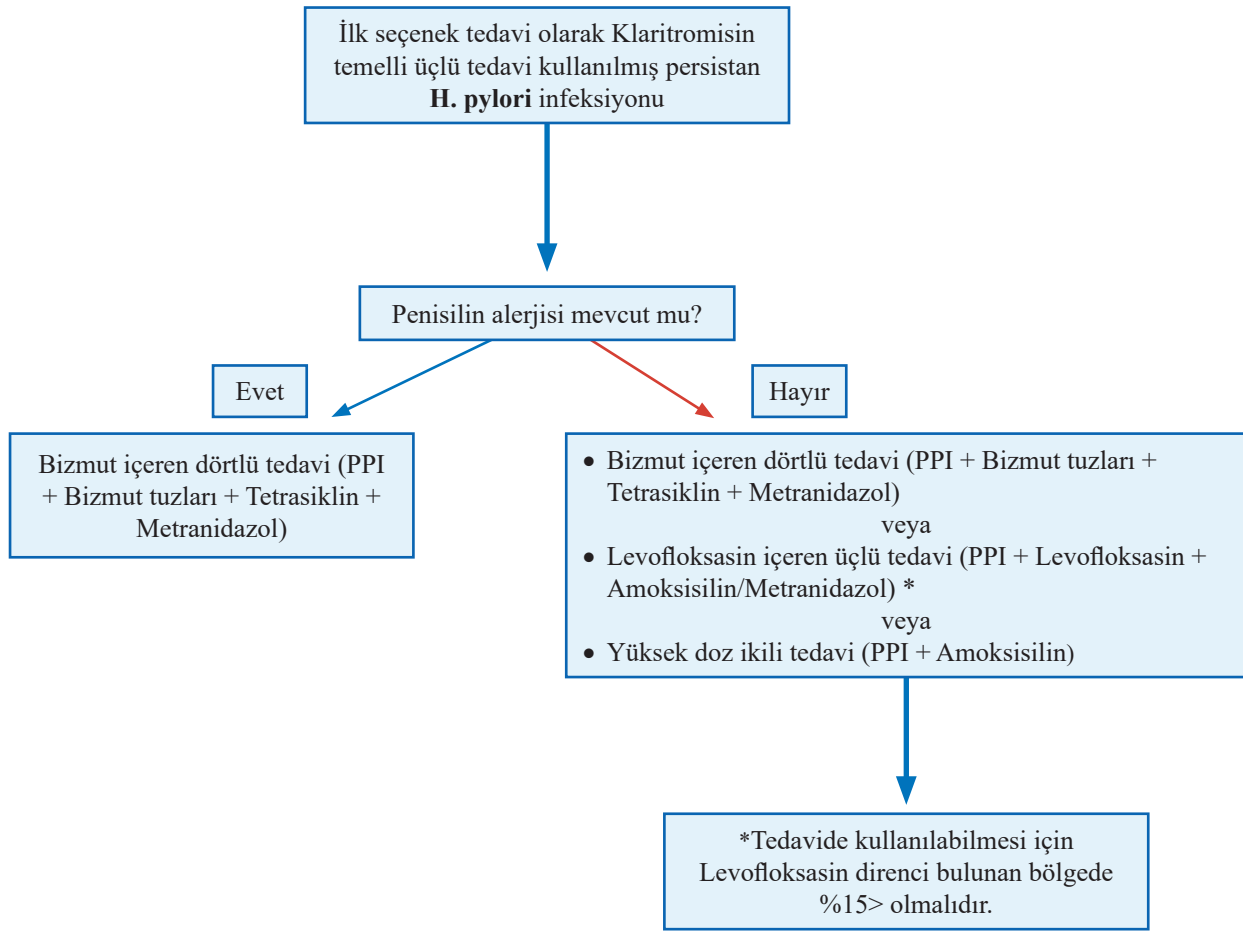
Şekil 1. H. pylori tedavisinde UptoDate tarafından önerilen tedavi protokolü (17)

H. pylori ile infekte bireylerin tümünde kronik gastrik inflamasyon gelişmekte, fakat genellikle belirti vermeden ilerlemektedir. Peptik ülser hastalığı öncelikle sebebi tahmin edilemeyen tipte gelişir. Bununla birlikte; aspirin kullanımı, Zollinger Ellison sendromu, Crohn hastalığı, bazı inflamatuvar bozukluklara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Peptik ülserin sebebi tahmin edilemeyen formları, tüm olguların %60-95'ini temsil etmektedir; hemen hepsinden *H. pylori* sorumlu tutulmaktadır. *H. pylori* gastrik ülserin %70-90'ını, duodenal ülserin ise %90-100'ünü oluşturmaktadır. Antral gastrit ve peptik ülserlerin yıllar sonra, özellikle, gastrik kanser öncüsü olan atrofik gastrit geliştirmesi, bu etkenin yaptığı infeksiyonların en önemli sonuçlarından biridir. Bu hastalarda adenokarsinomlar, en sık rastlanan kanser türüdür. Ayrıca 1994'te Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, *H. pylori*'yi insanlarda kanserojen (kansere neden olan bir madde) olarak sınıflandırmıştır ve bu bakteri insanda kanserojen olarak tanımlanan ilk bakteridir (16).

H. Pylori İnfeksiyonunun Güncel Tedavisi

Aktif *H. pylori* infeksiyonunda UptoDate tarafından derlenen ve ilk seçilecek tedavi olarak önerilenler Tablo-1'de görülebilir. Aktif tedavide ilk kriter makrolid kullanımının sorgulanması ve bölgesel makrolid dirençlerinin değerlendirilmesidir. Bölgesel olarak makrolide karşı olan direnç %15 veya üzerinde ise (eradikasyon oranı %85 ve altındadır) ilaca karşı direnç olduğu kabul edilir. Eğer makrolide karşı direnç veya önceden makrolid kullanımı varsa, hastaya bizmut içeren dörtlü tedavi önerilmektedir. Direnç gelişimi veya önceden makrolid kullanımı yoksa makrolid (klaritromisin) içeren tedaviler kullanılabilir. Ayrıca hastanın penisilin alerjisi de sorgulanmalıdır. Penisilin alerjisi olmayan hastalarda amoksisilin içeren tedaviler ilk seçim tedavisi olarak uygulanabilir (bkz. Şekil 1) (17).

Penisilin alerjisi mevcutsa hastanın metranidazol kullanımı da sorgulanmalıdır. Buna göre, yakın tarihte metranidazol kullanımı varsa bizmut içeren dörtlü tedavi önerilmelidir; metranidazol



Şekil 2. İlk seçenek olarak klaritromisin temelli üçlü tedavi alan hastalar için UptoDate tarafından önerilen ikinci seçenek tedaviler. (17)

kullanımı yoksa bizmut içeren dörtlü tedavi veya metranidazol içeren klaritromisin temelli üçlü tedavi önerilmektedir (17).

Aktif tedavi için ilk kriter olarak olgumuzun makrolid kullanıp kullanmadığı sorgulanmış ve makrolid kullanmadığı anlaşılmıştır. Bölgesel makrolid direncinin ne düzeyde olduğu incelendiğinde ise 2018’de yayımlanan bir meta analize göre dünyada H. pylori tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı (klaritromisin, metranidazol ve levofloksasin) direnç gelişimi olduğu görülmüş, klinik kullanımlar için bölgesel dirençlerin göz önünde bulundurulması önerilmiştir (18). Bir başka çalışmada metranidazol kullanımına karşı direncin tedaviye eklenen dörtlü tedavi ile aşılabileceği ileri sürülmüştür (19). Dörtlü bizmut tedavisinin metranidazol direncinden etkilenmediği de gösterilmiştir (20).

Türkiye’de 2021 yılında yapılan bir olgu serisi çalışmasında ise klaritromisin direnci %26.9 ve levofloksasin direnci %25.5 olarak belirlenmiş, klaritromisin ve levofloksasin içeren tedavilerin önerilmemesi vurgulanmıştır (21). Türkiye’den bir başka çalışmada da amoksisilin ve tetrasiklinlere karşı direnç gelişimi görülmezken, direnç gelişim oranları klaritromisin için %36.7, metranidazol için %35.5 ve levofloksasin için %29.5 bulunmuştur (22). Ayrıca Bursa ilinde yapılan bir

çalışmada metranidazol direnci %62, levofloksasin direnci %36, klaritromisin direnci %19 ve rifampisin direnci %12 bulunmuştur; amoksisilin ve tetrasiklin direnci gösteren olgu saptanmamıştır (23).

Bir hafta süren üçlü tetrasiklin tedavisinin (sükralfat + tetrasiklin + metranidazol), klaritromisin temelli üçlü tedavi + omeprazol karşısında etkinliği tatmin edici ancak düşük bulunmuştur; ayrıca yan etkilerinin de klaritromisin içeren üçlü tedaviden az olmadığı ileri sürülmüştür (24).

Bu çalışmalar sonucunda makrolide (klaritromisin) karşı bölgesel direnç geliştiğini düşünebiliriz. Olgumuza verilen tedavinin (klaritromisin, amoksisilin ve lansoprazol), klaritromisin içermesi ve klaritromisin direnci olan bir bölgede kullanılması sebebiyle önerilen ilk seçenek tedavileri arasında yanlış bir seçim olduğu görülmektedir (17).

Bu olguda ikinci seçenek tedavisi olarak ne uygulanabilir sorusuna verilecek yanıt şu olabilir: İlk seçenek tedavinin başarısız olması nedeniyle olgudan endoskopik biyopsi alınabilir ve antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir. Bu testin sonuçlarına göre ikinci seçenek tedavilerden uygun olan da seçilebilir. Ancak bizmut dörtlü tedavi uygulanacak ise antibiyotik duyarlılık testine

gerek kalmayacaktır; çünkü bizmut dördütlü tedavi metranidazol direncinden etkilenmemektedir. Ayrıca tetrasikline direnç kazanmış bir *H. pylori* enfeksiyonunun da olgumuzda bulunma olasılığı oldukça düşüktür (15). Olgumuza hangi yaklaşımın önerilmesi akılcı olacaktır? İlk seçenek tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin tekrar kullanımı, antibiyotik direnci gelişimi sebebiyle önerilmemektedir. Ancak amoksisiline karşı direnç gelişimi nadir görüldüğünden tekrar kullanılabilir. İlk seçenek olarak klaritromisin temelli üçlü tedavi alan hastalar için UptoDate tarafından önerilen ikinci seçenek tedaviler de Şekil 2’de görülebilir (17).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği’nin 2017’de yayımlanan kılavuzuna göre ilk seçenek tedavisi olarak klaritromisin temelli üçlü tedavi kullanan hastalar için önerilen ikinci seçenek tedaviler, bizmut içeren dördütlü tedavi veya levofloksasin içeren üçlü tedavidir (25). Aynı şekilde Maastricht V’e göre de ilk seçenek klaritromisin temelli üçlü tedavi başarısız olursa, önerilen ikinci seçenek tedaviler bizmut içeren dördütlü tedavi veya levofloksasin içeren üçlü tedavidir. Yapılan çalışmalarda iki tedavinin de etkinlikleri birbirine yakın bulunmuştur ve levofloksasin içeren üçlü tedavinin yan etkileri bizmut içeren dördütlü tedaviye göre daha az olduğundan levofloksasin ilk seçim olabilir. Bulunan bölgede levofloksasine direnç gelişirse, ikinci seçenek tedavi olarak bizmut dördütlü tedavi uygulanabilir (15).

Önerilen tedavilerden levofloksasin üçlü tedavisinin uygulanabilmesi için levofloksasin direncinin $\leq 15\%$ olması (düşük levofloksasin direnci) gerekmektedir (21-23). Bu sonuçlara dayanarak olgumuza levofloksasin verilmesi uygun bulunmamıştır. Önerilen tedavilerden bizmut içeren dördütlü tedavinin eradikasyon oranları ve yan etkilerinin klaritromisin bazlı üçlü tedaviyle benzer bulunması ve bizmut içeren dördütlü tedavinin, klaritromisin içermemesi ve dolayısıyla klaritromisin direncinden etkilenmemesi (20) nedeniyle olgumuzda tercih edilebileceği düşünülmüştür. Bizmut içeren tedavi olgumuza uygun görüldüğünden hastamıza biyopsi yapmamız gerekmemektedir. Ancak hastaya herhangi başka bir sebeple zaten biyopsi yapılacaksa biyopsi üzerinden alınacak örneklerle antibiyotik duyarlılık testi uygulanması ve sonuçlara göre hareket edilmesi önerilmekteyse de (15), *H. pylori* kültürü yapılmasının zorluğu, diğer bakteriyel hastalıklarda olduğu gibi kültür ve antibiyogramın *H. pylori* enfeksiyonunda rutin olarak kullanılmasını sınırlamaktadır.

Ayrıca hastada bizmut dördütlü tedavi kullanımına engel varsa amoksisilin içeren ikili tedavi de etkili olabilir (17). *H. pylori*’nin birinci basamak tedavisinde bizmut içeren dördütlü tedavi ile modifiye ikili tedavinin (proton pompa inhibitörleri & amoksisilin) eradikasyon etkinliğini karşılaştırılan bir çalışmada, eradikasyon oranlarının, bizmut içeren dördütlü tedavi alan grup ile karşılaştırıldığında benzer olduğu gösterilmiştir. Modifiye ikili tedavi alan grupta, bizmutlu dördütlü tedavi grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az yan etki saptanmıştır. Ayrıca, modifiye ikili tedavide ilaç maliyetinin,

bizmut içeren dördütlü tedavi ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir. Buna göre modifiye ikili tedavinin, bizmut içeren dördütlü tedaviye göre eşit derecede etkili, daha güvenli ve daha az maliyetli olduğu belirtilmiştir (26).

Birinci basamakta enfeksiyonun eradikasyonu için 14 günlük ikili tedavi (günde dört kez esomeprazol ve amoksisilin) ve üçlü+ bizmutlu tedavinin karşılaştırıldığı randomize bir başka çalışmada da, ikili tedavi grubunda görülen yan etkilerin, diğer grupta görülenlerden önemli ölçüde daha düşük olduğu ortaya konmuştur (27).

***Helicobacter pylori* eradikasyonunda PPI kullanımı:**

H. pylori düşük pH aralığında (pH: 3-6) genellikle non-replikatif formda bulunacaktır. Eğer ortamda pH yükseltirse *H. pylori* replikatif forma geçer; bu form antibiyotiklere (amoksisilin ve klaritromisin) daha duyarlıdır. PPI ilaçların *H. pylori* eradikasyon oranlarını artırdığı birçok meta analizde gösterilmiştir. Bu ilaçlardan ikinci jenerasyon olan esomeprazol ve rabeprazol, ilk jenerasyon PPI’lere göre *H. pylori* eradikasyonunda daha başarılı sonuçlar oluşturmaktadır. Ayrıca bazı metaanalizlerde lansoprazol ve omeprazol’un CYP2C19 polimorfizminden etkilendiği, buna karşın esomeprazol ve rabeprazol’un bu polimorfizmden etkilenmediğini gösterilmiştir. Rabeprazol CYP2C19 polimorfizmlerinden en az etkilenen PPI olarak kabul edilmektedir. Beyaz ırkta, bu ilaçlar Asya toplumlarına göre daha hızlı metabolize edilmektedir (15). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, dispeptik Türk hastaların çoğunluğunda CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 genotipleri saptanmış ve bu hastaların PPI’leri hızlı metabolize ettiği saptanmıştır (28).

Bu hastada planlanan ilk tedavide lansoprazol 1x1 kullanılmıştır. PPI tedavisi *H. pylori* eradikasyonunda bütün PPI’ler için 2x1 olarak kullanılır. Bu hastada PPI dozu da yanlıştır. 2x30 mg olmalıdır. Ayrıca Türk halkı ile ilgili çalışmalarda hızlı metabolize olmaları varsayıldığında doz artışı önerilmektedir. PPI’ler arasındaki etkinlik farklılıkları günümüzde gözardı edilebilir. Ancak hastaların komorbid hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımları varsa pantoprazol ve rabeprazol tavsiye edilmektedir (15,28).

***H. pylori* enfeksiyonunda Vonoprazan ve NAC**

Literatürdeki kanıtlar, gastrik asit sekresyonunun güçlü bir şekilde inhibe edilmesinin *H. pylori* eradikasyonunda çok önemli olduğunu açıkça göstermektedir. Bu nedenle, farklı rejimlerin eradikasyon oranını optimize etmek için çeşitli hileler kullanılmalıdır. Spesifik denemeler gerekli olsa bile, mümkün olan en yüksek dozun uygulanması terapötik etkiyi iyileştirebilir gibi görünmektedir. Bununla birlikte ikinci jenerasyon ajanların metabolizmaları CYP2C19 genetik değişkenlerine daha az bağımlı olduğundan ve daha etkili olduklarından, PPI seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır (29).

Vonoprazan (VPZ), asitle ilişkili hastalıkların tedavisi için Japonya’da yakın zamanda tanıtılan bir ajandır. VPZ, gastrik parietal hücrelerin lümen membranında bulunan H⁺/K⁺-ATPaz’ın bir kompetitif inhibitörüdür. Bağlama gücü geleneksel PPI’lere göre çok daha güçlüdür; biyolojik aktivitesi lansoprazolden 300 kat daha fazladır. VPZ’nin diğer PPI’lere göre asit sekresyonunu inhibe etmek için gastrik asit tarafından farmakolojik aktivasyon gerektirmemesi ve proton pompasından yavaş ayrışma kinetiği nedeniyle daha uzun bir yarı ömüre sahip olması gibi önemli avantajları saptanmıştır. Diğer bir özelliği de etkisinin hızlı başlamasıdır. PPI’ler, maksimum gastrik asit inhibitör etkisini elde etmek için genellikle 75-100 saatten fazla süreye ihtiyaç duyarken VPZ daha hızlı, daha güçlü ve uzun süren gastrik asit inhibisyonuna neden olur. Dolayısıyla VPZ, bunlar yanı sıra sitokrom polimorfizmlerine bağlı metabolik aktivite değişikliklerine daha dayanıklı daha güvenilir ve daha iyi tolere edilmesi nedeniyle de geleneksel PPI’lerden daha iyi bir tercih gibi görünmektedir. Bu konu ile ilgili olarak daha çok araştırma verisine ihtiyaç bulunmaktadır (30-32).

Sonuç olarak antibiyotik direnci çağında, eradikasyon oranını iyileştirme stratejileri azalmaktadır. Yeni antibiyotikler keşfedilene kadar uygun antibiyotik kombinasyonu seçimi, antibiyotik duyarlılığı bilgisine dayalı (tercihen invaziv olmayan bir modalite ile) özel bir yaklaşım uygulamak akılcı görünmektedir. Yine de PPI optimizasyonu, aşı, probiyotikler veya fito-kimya gibi antibiyotik direnci sorununu atlayan yaklaşımlar alternatif yöntemler olabilir. Özellikle yeni ve daha etkili PPI’lerin güçlü kanıtlar ile uygulama alanına girmesi, *H. pylori*’ye karşı ek bir silah olabilir (33,34).

İnfeksiyonu tedavi etmek için çeşitli antibiyotik rejimleri vardır, ancak antibiyotik direnci dünya çapında artmaktadır. Probiyotikler, statinler, kurkumin ve N-asetilsistein (NAC) gibi yeni adjuvan ilaçlar, eradikasyon oranlarını artırmak için test edilmektedir. N-asetilsistein biyofilm yapısını istikrarsızlaştırabilir; ayrıca antibiyotiklerle sinerjik etkiye ve bakterisidal etkilere sahiptir. Ek olarak, NAC antioksidan özelliklere sahiptir ve gastrik mukus tabakasının kalınlığını azaltan primer mukolitik etkiye sahiptir, bunların her ikisi de *H. pylori* eradikasyonu üzerinde faydalı adjuvan etkiler gösterebilir. Tedaviye NAC eklenmesinin kontrol grubuna göre eradikasyon oranlarını iyileştirebileceği ileri sürülmüştür (35). Bu konuyla ilgili kanıta dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyet ve *H. pylori* İnfeksiyonu

Eradikasyon tedavisinin sorunu, *H. pylori*’nin en sık kullanılan antibiyotiklere karşı artan direnç gelişimi ve uzun süreli tedaviye hastanın uyumunun azalmasıdır.

Eradikasyonun başarısızlığı; başta diyare, mide bulantısı ve tad alma bozuklukları olmak üzere tedavinin kesilmesine neden olabilen yan etkiler ve tedavinin yüksek maliyeti ile de

ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, uzun süreli antibiyotik tedavisi, bağırsak florasının kalitatif ve kantitatif modifikasyonuna bağlı olarak gastrointestinal traktta *Clostridium difficile* infeksiyonuna da zemin hazırlayabilir.

Yalnızca belirli probiyotiklerin *H. pylori* eradikasyon tedavilerinin yan etkilerini azalttığı konusunda görüş birliği bulunmasına rağmen (15), kemoterapiye destek olarak önerilebilecek diyetlerde *H. pylori*’ye karşı güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ileri sürülen birçok besin ögesi üzerinde de çalışılmıştır. Diyetle müdahaleler, *H. pylori* kolonizasyonunda ve gastrit prevalansında azalma ile sonuçlanabilir ve potansiyel olarak mide adenokarsinomu gelişimi riskini de azaltır. Diyetle eklenen bitkisel ajanlar, probiyotikler, peptidler ve polisakkaridler kalıcı *H. pylori* eradikasyonuna izin vermese de bakteri kolonizasyonunu, mide inflamasyonunun derecesini ve mukozal atrofiyi hafifletebilir. Diğer bazıları ise geleneksel antibiyotik tedavisinin etkinliğini artırır ve aynı zamanda kullanılan antibiyotiklerin yan etkilerini de azaltabilir (33,34).

Probiyotikler

Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda, standart tedavilerin probiyotiklerle desteklenmesinin *H. pylori* eradikasyon tedavisinin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini artırabileceğini göstermektedir. *H. pylori* gastritinin eradikasyon oranlarının incelendiği ve 2016’da yayımlanan bir meta analizde 2306 hastayı kapsayan 13 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmada eradikasyon oranları probiyotik ile takviye yapılan grupta önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Antibiyotige bağlı toplam yan etki insidansı, probiyotik takviyesi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon gibi yan etkiler, probiyotik takviyesi grubunda daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca, probiyotik takviyesinin üçlü tedavi, yedi günlük tedavi ve 14 günlük tedavi gruplarında eradikasyon oranlarını artırdığı da belirlenmiştir (36).

Tek başına *Lactobacillus* ile veya çoklu suşlu probiyotiklerle takviyenin, *H. pylori* eradikasyon oranlarını iyileştirmede etkili olduğu bulunmuştur. *H. pylori* eradikasyon tedavisi öncesinde, sırasında veya sonrasında probiyotik takviyesinin, takviye süresinden bağımsız olarak eradikasyon oranlarını iyileştirdiğini göstermektedir (34,36). Yine de probiyotik kullanımı ve suşların farklılıkları konusunda yeni genomik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Laktoferrin

Laktoferrin, transferrin ailesinden antibakteriyel özellikler sergileyen bir glikoproteindir. Demir iyonlarını şelatlar ve böylece bu elementin bakterilere erişimini sınırlar. Laktoferrin anne ve inek sütünde, nötrofil granüllerinde, tükürükte, gözyaşında bulunur. Wang ve ark., tarafından bir fare modelinde laktoferrinin bakteri kolonizasyonunu ve *H. pylori* ile indüklenen gastriti azalttığı gösterilmiştir (36).

Üçlü veya dördü eradikasyon rejimlerine laktoferrinin eklenmesinin etkisini değerlendiren bir meta- analiz çalışmada, laktoferrin etkili eradikasyon oranını önemli ölçüde artırmış ve yan etki şiddetini azaltmıştır. Demir iyonlarının mevcudiyetindeki azalmanın yanı sıra, laktoferrin, hücre membranından penetrasyonu kolaylaştırması nedeniyle antibiyotiklerle sinerjistik etkiler gösterebilir (36,37).

İzotiyosiyanatlar

Brassica sebzeleri (karnabahar, kırmızı lahana, kolza, turp) izotiyosiyanat adı verilen maddeler içerirler.

Bu maddelerin, apoptoz indüksiyonu, hücresel proliferasyonun inhibisyonu ve kanserojen metabolizmasında yer alan karaciğer sitokromlarının modülasyonu gibi anti-kanser aktivitesi sergiledikleri gösterilmiştir.

Brokoli ve filizlerinde en yüksek konsantrasyonlarda bulunan sülforafan, *H. pylori*'nin proliferasyonunu engelleyen izotiyosiyanatlardan biri olarak kabul edilmektedir. Sülforafan ayrıca klaritromisine dirençli suşlar dahil olmak üzere *H. pylori*'ye (MIC – 2 µg/ml) karşı in vitro bakterisidal aktivite de sergilemektedir. Yanaka ve ark., *H. pylori* enfeksiyonu saptanan asemptomatik hastaları içeren bir çalışmada 70 g/ gün brokoli filizi (420 µmol glukorafanın içerir) yenildikten sonra kolonizasyon yoğunluğunda önemli bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu tedavinin iyi tolere edildiği ve brokoli filizi ile ilişkili hiçbir yan etki olmadığı bildirilmiştir (38).

Fenolik Türevler

Birçok meyvenin, *H. pylori*'ye karşı in vitro bakteriyostatik aktivite sergilediği gösterilmiştir. Meyve ekstraktlarının antibakteriyel aktivitesinin, fenolik türev içeriklerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda (*Highbush*) yaban mersini özünün, *H. pylori*'nin mukus, eritrositler ve mide epitel hücre kültürüne yapışmasını invitro düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Chatterjee ve ark. ahududu, çilek, böğürtlen ve yaban mersini özlerinin klaritromisine dirençli *H. pylori* suşlarına karşı güçlü bakteriyostatik aktivite gösterdiğini kanıtlamıştır (39). Zhang ve ark., 90 günlük bir süre içinde 250 ml yaban mersini suyu içen *H. pylori* enfeksiyonlu 189 yetişkin üzerinde ileriye dönük randomize çift kör bir çalışma yürütmüştür. Bu hastaların %14.46'sında 35. günde üreaz nefes testinin negatifleştiği görülmüştür (40).

Bal

Meşe ağacı balı ve manuka balları gibi bazı bal türlerinin, *H. pylori*'ye karşı güçlü in vitro bakteriyostatik aktivite sergilediği ve üreaz aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 150 dispepsi hastasının beslenme alışkanlıklarını değerlendirilmiş ve haftada en az bir kez bal alımının, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının düşüklüğü ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. (41).

Yağlar ve Yağ Asitleri

Thompson ve ark., 1994'te çoklu doymamış yağ asitleri olan omega-3 ve -6'nın, *H. pylori*'nin in vitro büyümesini engellediğini göstermiştir. Ayrıca bitki kökenli yağlar, *H. pylori*'ye karşı bakteriyostatik aktivite sergileyen polifenoller içerir. Laboratuvar koşullarında, frenk üzümü tohumu yağı, balık yağı, havuç tohumu veya greyfurt çekirdeği yağlarının da *H. pylori*'ye karşı bakteriyostatik aktivite sergilediği gösterilmiştir (42). Prospektif çalışmalarında, Castro ve ark., zeytinyağının bakteriyostatik aktivitesini gösterirken, Ito ve ark., çoklu doymamış yağ asitleri alımının, atrofik gastrit prevalansını azalttığını belirtmişlerdir (43,44).

Allisin

Proton pompa inhibitörleri, amoksisilin ve klaritromisin gibi iki antibiyotikten oluşan üçlü tedavi (PTT), önerilen ilk tedavidir. Ancak bu tedavi ile eradikasyon oranları yaklaşık %70'e kadar (bu oran Türkiye'de yaklaşık %45'tir) düşmüştür. Klaritromisin ve metronidazol direnci bu düşüşün başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir. Dördü tedavi (BCQT) yer alan bizmut artık yüksek klaritromisin ve metronidazol direnci olan popülasyonlarda (>%15) ana tedavi olarak önerilmektedir.

Eradikasyon oranı yüksek, yan etkisi az ve hasta uyumunun en iyi olduğu maksimum süreli yeni alternatifler belirlemek, *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde giderek önem kazanmaktadır. Son yıllarda, bitkiler, probiyotikler ve mide musinleri gibi çeşitli ajanların alternatif anti-*H. pylori* aktiviteleri ve klinik uygulamaları araştırılmıştır. PTT ve BCQT'ye ek olarak hastalara verilen sarımsaktan elde edilen Allisin'in (2-propen-1-sülnotezirik asit S- 2-propenil ester, dialil tiyosulfonat) *H. pylori* eradikasyonunda, ülserlerin iyileşmesinde ve semptomların remisyonunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (45).

Enfeksiyonun Önlenmesi

Asya'da yapılan bir çalışmada ev hijyeninin artırılmasının, çöplerin doğru ve yeterli şekilde uzaklaştırılmasının ve suların kaynatılarak içilmesinin, *H. pylori* enfeksiyonunun edinilmesini ve bulaştırılmasını önlediği gösterilmiştir (46). Son yıllarda yapılan bir diğer çalışmada da *H. pylori* enfeksiyonunun iyi hijyen koşulları ile ters orantılı olduğu belirlenmiştir (47). Reinfeksiyon halen tartışmalı bir konudur.

Sorular

1. Sizce hastaya uygun tedavi verilmiş midir?
2. Siz hastaya nasıl bir tedavi uygulanmasını önerirsiniz?
3. Tedaviye ek olarak, hastaya önerileriniz olabilir mi?

Yanıtlar

1. Bizce hastaya uygun tedavi verilmemiştir.
2. Literatür bilgileri ışığında, dördü bizmut tedavisi uygulanması önerilebilir. Proton pompa düzeyi 2x1 olarak verilmeli,

hastanın 14 gün olan tedavi süresine uyumu sağlanmalıdır. Bizmut kullanımına engel varsa, ikili amoksisilin tedavisi ikinci seçenek olmalıdır. Olgumuza antibiyotik duyarlılık testi uygulanması ve sonuçlara göre hareket edilmesi Kanıta Dayalı Tıp açısından sağlam bir adım olsa da, uygulamadaki zorluk nedeni ile günümüzde PCR testleri kültür ve antibiyogram yerine kullanılmakta ve en azından ilaç direncini belirleyebilmektedir.

3. Komorbid hastalık varsa PPI seçiminde CYP2C19 polimorfizmi gözönüne alınmalıdır. Türklerin PPI'leri hızlı metabolize ettiği göz önüne alınarak hastaya uygun doz ayarlaması yapılması önerilmektedir.
4. Tedaviye ek olarak, olgumuza probiyotik takviyesi (*Lactobacillus* türleri) de önerilebilir, ancak elde edilen bulguların kanıt değerlerinin düşük olması nedeniyle, diğer besin öğelerinin diyetle eklenmesinin gerekmediği kanısını taşıyoruz.
5. Ayrıca enfeksiyonun önlenmesinde bireysel hijyenik koşulların iyileştirilmesi, suların kaynatılarak içilmesi, çöplerin doğru ve yeterli düzeyde uzaklaştırılması yönünde önerilerde bulunulabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Yüksek İhtisas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (onay tarihi ve sayısı 08.04.2022-2022/05/07)

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Yazar Katkıları: Fikir - MCK, GD, LG, ASD; Tasarım - KNY, FT, MNÖ, DS; Denetleme - CK, AA, ŞÖÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - MCK, GD, LK, ASD; Analiz ve/veya Yorum - KNY, FT, MCK, ŞÖÖ; Literatür Taraması - FT, MNÖ, DS; Yazıyı Yazan - CK, MCK, GD, ŞÖÖ; Eleştirel İnceleme - ŞÖÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study was approved by Yüksek İhtisas University Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (date and number of approval: 08.04.2022-2022/05/07).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Author Contributions: Concept - MCK, GD, LG, ASD; Design - KNY, FT, MNÖ, DS; Supervision - CK, AA, ŞÖÖ; Data Collection and/ or Processing - MCK, GD, LK, ASD; Analysis and/or Interpretation - KNY, FT, MCK, ŞÖÖ; Literature Search - FT, MNÖ, DS; Writing - CK, MCK, GD, ŞÖÖ; Critical Reviews - ŞÖÖ.

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Sackett, DL, Straus, SE, Richardson, WS, et al. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM, 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2000.
2. Badenoch D, Heneghan C. Evidence-based medicine toolkit. BMJ Books. Navarra, 2002.
3. Erden A. Kanıta Dayalı Radyoloji. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2004; 10:89-91.
4. Akan H. Kanıta Dayalı Tıp. http://tfd.org.tr/sites/default/files/Klasor/Dosyalar/ebultenler/ktcg/53_3_hamdi_akan_yazi.pdf

5. Babaoğlu MÖ, Yaşar Ü, Dost T, Kayaalp SO. Kanıta Dayalı Tıp: Kavramlar, Örnekler Ve Görüşler. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2009;29(5):1298-305. <http://docplayer.biz.tr/32190134-Kanita-dayali-tip-kavramlar-ornekler-ve-gorusler.html>
6. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. AMIA Annu Symp Proc 2006;2006:359-63.
7. Lujendijk HJ. How to create PICO questions about diagnostic tests. BMJ Evid Based Med 2021;26:155-7.
8. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995;9 Suppl 2 33-39.
9. Stolte M. et al. (1996) Clinical presentation, diagnosis and treatment of Helicobacter pylori-related gastric lymphoma. In: Hunt R.H., Tytgat G.N.J. (eds) Helicobacter pylori. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-009-1792-7_22
10. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. J Infect Dis 2000;181:1359-63.
11. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002;347:1175-86.
12. Makola Di Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. J Clin Gastroenterol 2007;41:548-58.
13. Altındış M., Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. Kocatepe Tıp Derg 2003; 4: 1-12.
14. Nagiyev T, Yula E, Abayli B, Koksall F. Prevalence and genotypes of Helicobacter pylori in gastric biopsy specimens from patients with gastroduodenal pathologies in the Cukurova Region of Turkey. J Clin Microbiol 2009; 47: 4150-4153.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
16. Polat Mümin, Helicobacter pylori tanımlanmasında farklı yöntemlerin uygulanması, (Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi), 2013.
17. Lamont JT. Treatment regimens for Helicobacter pylori in adults [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021Nov25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori-in-adults>
18. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. Gastroenterology 2018;155:1372-1382.e17.
19. Zou Y, Qian X, Liu X, Song Y, Song C, Wu S, et al. The effect of antibiotic resistance on Helicobacter pylori eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2020;25:e12714.
20. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. Digestion 2013;88:33-45.
21. Gökçekuyu BM, Yılmaz Ö, Soytürk M, Ellidokuz H, Akpınar H, Şimşek İ. Unacceptable Antibiotic Resistance Rates for Helicobacter pylori in Turkey: Something Must Change. Turk J Gastroenterol 2021;32:269-275.
22. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, Saribas S, Yuksel P, Bolek BK, et al. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. Rev Soc Bras Med Trop 2015;48:278-84.
23. Akar M, Aydın F, Kayman T, Abay S, Karakaya E. Detection of Helicobacter pylori by invasive tests in adult dyspeptic patients and antibacterial resistance to six antibiotics, including rifampicin in Turkey. Is clarithromycin resistance rate decreasing? Turk J Med Sci 2021;51:1445-1464.
24. Sung JJ, Leung VK, Chung SC, Ling TK, Suen R, Cheng AF, Li AK. Triple therapy with sucralfate, tetracycline, and metronidazole for Helicobacter pylori-associated duodenal ulcers. Am J Gastroenterol 1995;90:1424-7.
25. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol 2017;112:212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563. Epub 2017 Jan 10. Erratum in: Am J Gastroenterol 2018;113:1102.
26. Yang J, Zhang Y, Fan L, Zhu YJ, Wang TY, Wang XW, et al. Eradication Efficacy of Modified Dual Therapy Compared with Bismuth-Containing Quadruple Therapy as a First-Line Treatment of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 2019;114:437-445. doi: 10.14309/ajg.000000000000132. Erratum in: Am J Gastroenterol 2019;114:835.

27. Song Z, Zhou L, Xue Y, Suo B, Tian X, Niu Z. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: A randomized trial. *Helicobacter* 2020;25:e12762. Epub 2020 Oct 11.
28. Celebi A, Kocaman O, Savli H, Aygün C, Konduk BT, Sentürk O, Hülagu S. The prevalence of CYP2C19 mutations in Turkish patients with dyspepsia. *Türk J Gastroenterol* 2009;20:161-4.
29. Waldum HL, Kleveland PM, Sørdal ØF. *Helicobacter pylori* and gastric acid: an intimate and reciprocal relationship. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:836-844.
30. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439-46.
31. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, et al. Vonoprazan- Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:4385161.
32. Sue S, Shibata W, Sasaki T, Kaneko H, Irie K, Kondo M, Maeda S. Randomized trial of vonoprazan-based versus proton-pump inhibitor-based third-line triple therapy with sitafloxacin for *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:686-692.
33. Ierardi E, Goni E, Losurdo G, Di Mario F. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2014;19 Suppl 1:27-31. doi: 10.1111/hel.12157.
34. Hołubiuk Ł, Imiela J. Diet and *Helicobacter pylori* infection. *Prz Gastroenterol* 2016;11:150-154. doi: 10.5114/pg.2016.61487.
35. Fontes LES, Martimbianco ALC, Zanin C, Riera R. N-acetylcysteine as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD012357.
36. Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016;11:e0163743.
37. Wang X, Hirno S, Willén R, Wadström T. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection by bovine milk glycoconjugates in a BALB/cA mouse model. *J Med Microbiol* 2001;50:430-435.
37. Hablass FH, Lashen SA, Alsayed EA. Efficacy of lactoferrin with standard triple therapy or sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized controlled trial. *Türk J Gastroenterol* 2021; 32: 742-74 9.
38. Yanaka A, Fahey JW, Fukumoto A, Nakayama M, Inoue S, Zhang S, et al. Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in *Helicobacter pylori*-infected mice and humans. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2:353-60.
39. Chatterjee A, Yasmin T, Bagchi D, Stohs SJ. Inhibition of *Helicobacter pylori* in vitro by various berry extracts, with enhanced susceptibility to clarithromycin. *Mol Cell Biochem* 2004;265:19-26.
40. Zhang L, Ma J, Pan K, Go VL, Chen J, You WC. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2005;10:139-45.
41. Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, Vladimirov B, Nikolov R, Mitov I. Honey and green/black tea consumption may reduce the risk of *Helicobacter pylori* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:85-6.
42. Thompson L, Cockayne A, Spiller RC. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of *Helicobacter pylori*: a possible explanation of the effect of diet on peptic ulceration. *Gut* 1994;35:1557-61.
43. Castro M, Romero C, de Castro A, Vargas J, Medina E, Millán R, et al. Assessment of *Helicobacter pylori* eradication by virgin olive oil. *Helicobacter* 2012;17:305-11.
44. Ito Y, Suzuki K, Ichino N. The risk of *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis from food and drink intake: a cross-sectional study in Hokkaido, Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2000; 1:147-56.
45. Si XB, Zhang XM, Wang S, Lan Y, Zhang S, Huo LY. Allicin as add-on therapy for *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019;25:6025-6040.
46. Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I, Tiwari SK, Habeeb A, Ahi JD, Abid Z, Ahmed N, Habibullah CM. Impact of household hygiene and water source on the prevalence and transmission of *Helicobacter pylori*: a South Indian perspective. *Singapore Med J* 2007;48:543-9.
47. Miftahussurur M, Nusi IA, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter*, Hygiene, Atopy, and Asthma. *Front Microbiol* 2017;8:1034.

Kronik Ruhsal Hastalıklarda Bakım Veren Yükünün Gözden Geçirilmesi

Review of Caregiver Burden in Chronic Mental Illnesses

Sema İÇEL¹, Arzu AYDOĞAN²

¹Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gaziantep, Türkiye

²Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı ülkemizde 2007 ve 2019 yılları arasında kronik hastalığı olan bireylere bakım verenlerin yükünü ve ilişkili durumları belirlemek için yapılmış olan çalışmaları gözden geçirmektir

Materyal ve Metod: Araştırma Nisan 2019 -Mayıs 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmada, Türk Medline, Türk Psikiyatri Dizini, YÖK Ulusal Tez Merkezi, Türk Tıp Veri Tabanı ve Pubmed veri tabanları kullanılmıştır. İncelemeye alınan 812 çalışmadan araştırma alanına giren 26 çalışma araştırmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: İncelenen çalışmalar genellikle tanımlayıcı nitelikte olup, genellikle şizofreni hastasının bakım verenleriyle yapılmıştır. Çalışmalarda değişik ölçüm araçları kullanılmıştır. İncelenen çalışmalarda Bakım verenlerin yük algılarının orta ve şiddetli düzeyde olduğu ve farklı değişkenlerden etkilendiği saptanmıştır. Araştırmalarda farklı ölçüm araçları kullanıldığı saptanmıştır.

Sonuç: Ülkemizde kronik ruhsal hastalıklarda bakım veren yükünü belirlemeye yönelik deneysel ve niteliksel çalışmaların sayısı artırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Bakım veren yükü; psikiyatrik tanı; kronik ruhsal bozukluk

ABSTRACT

Objective: This systematic study aimed at reviewing the research conducted to determine the burden of caregivers and related conditions among individuals with chronic diseases in our country between 2007 and 2019.

Materials and Methods: The research was carried out between April 2019 and May 2019. In the study, Turkish Medline, Turkish Psychiatry Index, YÖK National Thesis Center, Turkish Medical Database and Pubmed databases were used. Of the 812 studies included in the study, 26 studies included in the research area were included in the study.

Results: The reviewed studies were generally descriptive and carried out with caregivers of schizophrenia patients. In these studies, various measurement tools were used. It was found that the load perceptions of the caregivers were moderate and/or severe, and detected this perception was affected by different variables.

Conclusion: In our country, the number of experimental and qualitative studies should be increased in order to determine caregiver burden in chronic mental diseases..

Keywords: Caregiver burden; psychiatric diagnosis; chronic mental disorder

Cite this article as: İcel S, Aydoğan A. Kronik Ruhsal Hastalıklarda Bakım Veren Yükünün Gözden Geçirilmesi. YIU Sağlık Bil Derg 2022;3:15-20.

Giriş

Kronik ruhsal hastalıklar; öz bakım, sosyal ilişkiler, iş hayatı ve boş zaman faaliyetlerinde işlevselliğin bozulmasına yol açan şizofreni, şizoafektif bozukluk ve diğer psikotik bozukluklar, majör depresyon, bipolar bozukluk ve süregenleşmiş obsesif kompulsif bozukluk tanımlı hastalıkların tümüdür (1,2). Kronik ruhsal hastalıklar, kişilerde bilişsel zararlara yol açarak yeti yitimine, sosyo-ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Ayrıca , ailede ve toplumda beklendi rolleri yerine getiremediklerinden ve aile dışında alternatif yaşam alanları bulunmadığından birey aile bakımı ve desteği almaya mecbur kalmaktadır (3,4,5,6,7,8) .

Günümüzde hastayı toplumda ve kendi ortamı içinde tedavi etme yaklaşımının benimsenmesi, hasta yakınlarının birincil bakım verici konuma gelmesine yol açmıştır. Bu durum ailenin sorumluluklarının ve sorunların artmasını beraberinde getirmiştir (6,7,8) .

Ailesiyle yaşayan hastaların çoğu tüm gününü evde geçirmekte, aileden en az bir kişi hasta bakımı nedeni ile sosyal yaşam ve üretim sürecinden uzak kalmakta ve aileler fiziksel, ruhsal, duygusal, sosyal ve ekonomik sorunlar yaşamaktadır (4, 9, 10,

11). Yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bakım verenlerin yaşadıkları bu zorluklar “bakım veren yükü” kavramını gündeme getirmektedir (8, 10,11).

Bakım veren yükü, kronik ruhsal hastalığa sahip bir bireyin yakınlarının yaşadığı fiziksel, psikolojik, toplumsal, maddi sorunların hepsini kapsamaktadır (12, 13, 14, 15). Bakım veren yükü literatürde özellikle sürengenlik gösteren çoğu hastalık için incelenen bir kavram olup hastada gelişen yeti yitimine karşı aile üyelerinin fiziksel, duygusal, sosyal veya ekonomik anlamda yaşadığı güçlüklerin bütünü olarak tanımlanmaktadır (13, 14, 15). Karşılanmamış pek çok gereksinimi olan ya da yük yaşayan bir bakım veren, hastasına bakım verme gibi rolleri de içeren fonksiyonlarını yerine getirmekte güçlük yaşamaktadır. Bakım verenlerde algılanan yük, iyilik düzeyini, bakım memnuniyetini, diğer kişilerle eşle, olan ilişkilerini ,algılanan hastalık şiddetini (16, 17, 18, 19) ve hatta doğrudan bakımı altındaki hastayı da etkilemektedir (12, 19, 20, 21, 22). Yükün belirlenmesi, bakım verenlerin ve bakım alanların ihtiyaçlarının giderilerek, her iki grubun yaşam kalitesinin artmasını sağlayacaktır (22). Bakım verenin yükünü azaltmadaki en önemli adım öncelikle algılanan yükün belirlenmesidir (17). Kronik ruhsal hastalığı olan bireylere bakım verenlerin yükünü belirlemek amacıyla yapılan çalışmaları inceleyerek değerlendirmek, bakım verenlerin ihtiyaçlarını saptayıp en uygun girişimleri planlayabilmek açısından çok önemlidir. Bu sistematik derleme, ülkemizde kronik ruhsal hastalığı olan bireylerin bakım verenleriyle yapılan çalışmaları belirlemek, bakım verenlerin algıladığı yükü ve yükü etkileyen faktörleri saptamak ve bu alanda ne tür çalışmalara gereksinim olduğunu ortaya çıkarmak amacıyla yapılmıştır (7, 8, 9).

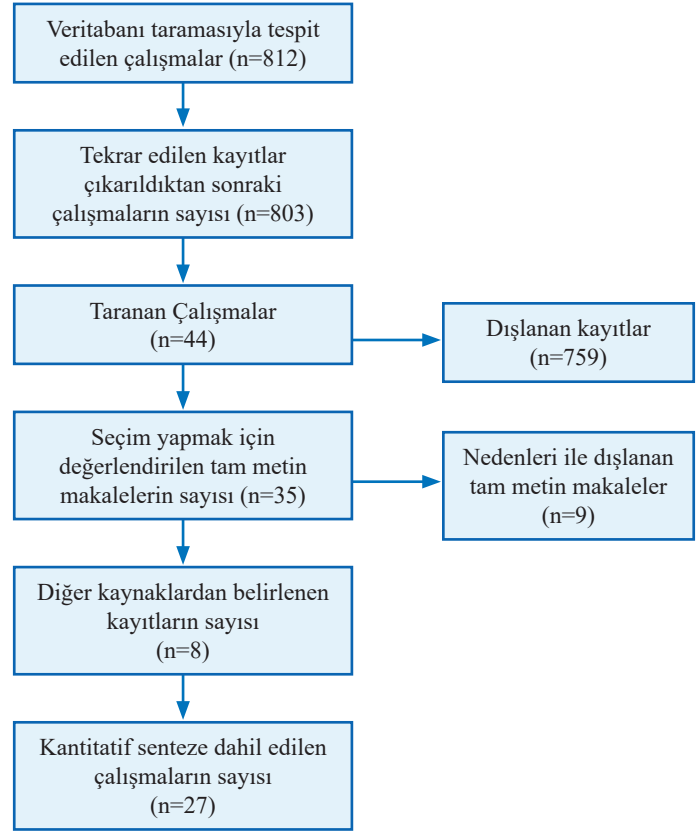
Metod

Literatür taraması öncesi, bakım yükü (burden of care, care burden), bakım veren yükü (caregiver burden), bakım veren külfeti (caregiver burden) ve aile yükü (family burden), kronik ruhsal hastalık (chronic psychiatric disorder) anahtar sözcükleri kullanılarak Türk Psikiyatri Dizini, Türk Tıp Veri Tabanı, Türk Medline, YÖK Ulusal Tez Merkezi ve Pubmed veri tabanları taranmıştır. Çalışmaya, kronik ruhsal hastalığı olan yetişkin bireylerin aileleri ile yürütülen çalışmalar, online olarak tam metnine ulaşılabilen ve Türkiye’de yapılan Türkçe ve İngilizce çalışmalar dahil edilmiştir. Online tam metnine ulaşamayan, Türkiye’de yapılmayan çalışmalar, derlemeler, ölçek çalışmaları, kronik ruhsal hastalığı olan çocukların aileleri ile yürütülen çalışmalar ve kronik ruhsal hastalığı olmayan bireylerin aileleri ile yürütülen çalışmalar ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaların Seçimi ve Araştırmaların Değerlendirilmesi

Araştırma için belirlenen anahtar sözcükler ve bu sözcüklerin eş anlamlılarının taranması sonucu Türk Psikiyatri Dizini (10), Türk Tıp Veri Tabanı (15), Türk Medline (13), YÖK Ulusal Tez Merkezi (63) ve Pubmed (702) olmak üzere toplam 803

çalışmaya ulaşılmıştır. Bunlarda çalışmaya dahil etme ve dışlama ölçütleri açısından tekrar değerlendirilerek sonuçta toplam 27 çalışmaya ulaşılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. (PRISMA) Akış Şeması (29)

Bulgular

Araştırmaların Genel Özellikleri

Araştırmalar 2007 ve 2019 yılları arasında yapılmış olup, dokuzu tez çalışmasıdır. Araştırmaların 23’ü tanımlayıcı, beşi ise yarı deneysel desenedir. Yarı deneysel araştırmalardan üçünde ön test- son test tasarımı, birinde randomize kontrollü ön test son test tasarımı kullanılmıştır. Yapılan 17 araştırmanın örneklemi şizofreni, dördünü karma, ikisini demans, birini obsesif kompulsif bozukluk ve üçünü bipolar bozukluk hastasına bakım verenler oluşturmaktadır. Araştırmaya dahil edilen tanımlayıcı çalışmalarda Çetinkaya ve Karadakovan (2012) tarafından yapılan araştırmanın 305 bakım verenle en büyük örneklemeye sahip olduğu görülmüştür (9, 20, 23). Son yıllarda yapılan tanımlayıcı çalışmalar incelendiğinde; Hancı ve ark (2018) tarafından iki uçlu bozukluk-I ve şizofreni hastalarının bakım verenleri ile yaptıkları çalışmada da 62 bakım veren, Atar (2018) tarafından şizofreni hastalarına bakım veren yakınlarının yükü, tükenmişlik ve sosyal uyum düzeylerinin saptanması için yapılan çalışmada 106 bakım veren ve Başaran(2018) tarafından, şizofreni hastalarının bakım veren yükü ve hasta cinsiyetinin bakım veren yüküne etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada 100 bakım veren

örneklem büyüklüklerini oluşturmuştur. Deneysel çalışmaların örneklem büyüklüğü incelendiğinde, 62 bakım verenle Özkan ve ark. (2013) tarafından yapılan araştırma en büyük örneklemle sahip çalışmalardır (Tablo 1) (23, 24, 25).

Kullanılan Ölçüm Araçları ve Bakım Yükü Puan Ortalamaları
İncelemeye alınan araştırmalarda bakım verenlerin yükünü belirlemek amacıyla çeşitli ölçüm araçları kullanılmıştır. Bu ölçüm araçları; Zarit Bakıcı Yük Ölçeği (ZBYÖ), Algılanan Aile

Tablo 1. Çalışmada Değerlendirilen Araştırmaların Özellikleri

	Araştırma/ Örneklem (H/BV/SB/SBY)*	Yöntem	Kullanılan Ölçüm Araçları	Elde Edilen Sonuçlar
1	Özlü A, 2007 BV (n=100)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Aile Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 60.5 Tükenmişlik, çaresizlik ve kaderci yaklaşım baş etme yöntemleri ile yük ilişkili
2	Aydın A, Eker SS, Cangür Ş, Sarandöl A, Kırılı S, 2009 H (n=50) BV (n=50)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım veren Külfet Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması yok
3	Depçe AA, 2010 H (n=50 alkol ve madde öyküsü+)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Aile Yük Ölçeği	Alkol-madde kullanımı olan hastalara bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 80.6, alkol-madde kullanımı olmayan hastalara bakım verenlerin ise 63.9 Bakım veren yükü ile yaşam kalitesi, anksiyete düzeyi ilişkili
4	Gülseren L, Çam B, Karakoç B, Yiğit T, Danacı AE, Çubukçuoğlu Z, Taş C, Gülseren Ş, Mete L, 2010 H (n=239) BV (n=239)	Tanımlayıcı çalışma	Algılanan Aile Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 20.9 Bakım veren yükü ile sosyal işlevsellik düzeyi, depresyon ve anksiyete düzeyi ilişkili
5	Akpınar B, Küçükçüçlü Ö, Yener G, 2011 BV (n=192)	Karşılaştırmalı tanımlayıcı çalışma	Bakım veren Yükü Envanteri	Kadın bakım verenlerin toplam yük puan ortalaması (54.6) erkek bakım verenlere (44.6) göre anlamlı olarak daha yüksek
6	Çınar İ, 2011 BV (n=152)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım veren Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 42.5
7	Ak M, Yavuz F, Lapsekili N, Türkçapar MH, 2012 H (n=80) BV (n=80)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım Ölçeği	Hem şizofreni hastalarına ve hem de bipolar bozukluk hastalarına bakım verenlerde bakım yükünün fazla, ancak iki grup arasında anlamlı farklılık yok
8	Arsıantaş H, Adana F, 2012 H (n=72) BV (n=72)	Tanımlayıcı çalışma	Algılanan Aile Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin öznel yük puan ortalamaları 28.9, nesnel yük puan ortalamaları 8.7
9	Çetinkaya F, Karadakovan A, 2012 H (n=305) BV (n=305)	Tanımlayıcı çalışma	Bakım verenlerin Yükü Envanteri	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 30.5
10	Tanrıverdi D, Ekinci M, 2012 BV (n=31)	Ön test- son test yarı deneysel çalışma	Zarit Bakım veren Yükü Ölçeği	Psikoeğitim öncesi yük ölçeği toplam puan ortalaması 57.2 iken, psikoeğitim sonrası 34.3 olup bu fark anlamlı
11	Çetin N, Demiralp M, Oşaz F, Özşahin A, 2013 BV (n=32)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması yok Hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık durumu ile yük ilişkili
12	Çiçek E, Çiçek İE, Kayhan F, Uğuz F, Kaya N, 2013 H (n=40) BV (n=47) SB (n=40) SBY (n=45)	Karşılaştırmalı tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım veren Yükü Ölçeği	Hasta bireylere bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 36.3 iken sağlıklı bireylerin 11.0 Zayıf iç görü yükü ilişkili
13	Kaya Y, 2013 BV (n=130)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakıcı Yük Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 55.8 Hastaların sosyal işlevsellik düzeyleri ile yük ilişkili
14	Özkan B, Erdem E, Demirel Özsoy S, Zararsız G, 2013 H (n=32 deney, n=30 kontrol) BV (n=32 deney, n=30 kontrol)	Randomize kontrollü deneysel çalışma	Zarit Aile Yükü Ölçeği	Deney grubu hasta yakınlarının eğitim öncesi yük ölçeği puan ortalaması 75.7, kontrol grubunun ise 96.5 Deney grubundaki bakım verenlerin aile yükü puan ortalaması eğitim ve telefon izlemi sonrası anlamlı olarak daha düşük
15	Yavaş Ayhan AG, 2013 BV (n=85)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 51.8
16	Yeşildağ Bayrak B, 2013 BV (n=140)	Tanımlayıcı çalışma	Algılanan Aile Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 39.4 Yük ile yaşam kalitesi ilişkili
17	Yıldırım A, Buzlu S, Hacıhasanoğlu AR, Camcıoğlu TH, Erdiman S, Ekinci M, 2013 BV (n=34)	Ön test- son test yarı deneysel çalışma	Algılanan Aile Yükü Ölçeği	Ailelerin eğitimden sonra nesnel (11.8'den 9.8'e), öznel (37.9'dan 32.7'e) ve toplam yük (49.6'dan 42.6'ya) puanları anlamlı olarak daha düşük

Tablo 1 devamı. Çalışmada Değerlendirilen Araştırmaların Özellikleri

	Araştırma/ Örneklem (H/BV/SB/SBY)*	Yöntem	Kullanılan Ölçüm Araçları	Elde Edilen Sonuçlar
18	Durmaz H, Okanlı A, 2014 BV (n=62)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 68.6 Bakım verenlerin yükleri ile öz-yeterlilikleri ilişkili
19	Erten E, Alpman N, Özdemir A, Fıstıkçı N, 2014 H (n=89) BV (n=89)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 45.6 Bakım verenlerin %44.9'unun orta ve şiddetli düzeyde yük algısı
20	Pazvantoğlu O, Sarısoy G, Böke Ö, Alptekin Aker A, Özturan DD, Ünverdi E, 2014 H (n=92) BV (n=92)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakıcı Yük Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 46.2 Hastaların işlevsellik düzeyleri ile yük ilişkili
21	Yıldırım FG, 2014 BV (n=244)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 23.6
22	Türkmen SN, Dirgen Ö, Biçici Y, Uzun M, 2015 BV (n=199)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım Yükü Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 29.0 Ailelerin sosyal desteği arttıkça bakım yükü azalmakta
23	Kızılırmak B, Küçük L, 2016 BV (n=243)	Tanımlayıcı çalışma	Hastalık Yükü Değerlendirme Ölçeği	Bakım verenlerin yük ölçeği toplam puan ortalaması 45.4 Bakım verenlerin yükleri ile ruhsal hastalık riski ilişkili
24	Atar, S. (2018) H (n=106) BV (n=106).	Kesitsel çalışma	Zarit Bakım Yükü Ölçeği	Şizofreni hastalarına bakım verenlerde bakıcı yükü ve tükenmişlik fazla, sosyal uyumları az olarak bulunmuştur.
25	Hancı, N., Sarandöl, A., Eker, S. & Akkaya, C. (2018) H (n=62 şizofreni n=62 bipolar) BV (n=124)	Kesitsel çalışma	Zarit Bakım Yükü Ölçeği	Şizofreni hastalarına bakım verenlerin bipolar duygudurum bozukluğu hastalarına bakım verenlere göre olumsuz etkilenme olasılığı daha fazla bulunmuştur
26	Arabacı, L.B., Büyükbayram, A., Aktaş, Y. & Taşkın, N. (2018) H (n=20 deney, n=20 kontrol) BV (n=20)	Ön test- son test yarı deneysel çalışma	Bakım verenlerin Yükü Envanteri	Kronik ruhsal bozukluğu olan bireylere bakım verenlere uygulanan psikoeğitim, bakım verenler tarafından algılanan sıkıntıyı ve hastalığa psikososyal uyumlarını anlamlı düzeyde etkilememiştir.
27	Başaran, R. (2018) H (n=100) BV (n=100)	Tanımlayıcı çalışma	Zarit Bakım Yükü Ölçeği	Şizofreni hastalarına bakım verenler ciddi olarak bakım yükü ve psikiyatrik morbidite riski taşımakta olup özellikle hasta erkek olduğunda tanımlanan risklerin daha yüksek olduğu bulunmuştur

*H: Hasta; Bzk: Bozukluk; BV: Bakım veren; SB: Sağlıklı birey; SBY: Sağlıklı bireyin yakını

Yükü Ölçeği (AAYÖ), Bakım veren Yükü Envanteri (BYE), Hastalık Yükü Değerlendirme Ölçeği (HYDÖ)'dir (9, 17, 25, 26, 27, 28). Zarit Bakıcı Yük Ölçeği Zarit ve ark. tarafından (1980) geliştirilen ZBYÖ ile yapılan 16 araştırmada, iki farklı Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Bunlardan ilki İnci ve Erdem (2008) tarafından yapılan, ikincisi ise Özlü ve ark. (2009) tarafından yapılan geçerlik güvenilirlik çalışmasıdır (9, 25, 26, 27, 28). Çalışmaların dokuzunda İnci ve Erdem (2008) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılan form kullanılmıştır. Bu çalışmaların sekizi şizofreni hastalarına, dördü karma gruba, biri obsesif ve kompulsif bozukluk tanısı almış hastalara bakım verenlerle yapılmıştır (9, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

Yıldırım (2014) tarafından psikiyatri polikliniğine başvuran 244 ruhsal hastalığa sahip hastaya bakım verenle yapılan çalışmanın yük ölçeği toplam puan ortalaması 23.6 ile en düşük puan ortalamasına sahip olduğu görülmüştür (Arguvanlı vd., 2013; Yesufu-Udechuku vd., 2015; Tel vd., 2010). Durmaz ve Okanlı (2014) tarafından şizofreni tanısı ile evde ve hastanede takip edilen 62 hastanın bakım vereniyle yapılan çalışmada ise yük ölçeği toplam puan ortalaması 68.6 ile en yüksek puan ortalamasına

sahiptir (Arabacı vd., 2018; Yıldırım vd., 2017). Bu çalışmalardan sekizi şizofreni hastalarına, ikisi bipolar bozukluk hastalarına bakım verenlerle yapılmıştır (Depçe, 2010; Yıldırım vd., 2017). Özkan ve ark. (2013) tarafından şizofreni hastalarına bakım verenlerde deneysel olarak yapılan çalışmada kontrol grubu 96.5 ile en yüksek ortalamaya sahip bulunurken, Erten ve ark. (2014) tarafından bipolar I tanısıyla izlenen iyileşme dönemindeki hastalara bakım verenlerle yapılan çalışmada yük ölçeği toplam puan ortalaması 45.6 ile en küçük ortalamaya sahip bulunmuştur (Arabacı vd., 2018; Liberman, 2011; Arslantaş vd., 2011; Yıldırım vd., 2017). Yıldırım ve ark. (2013) tarafından şizofreni hastalarına bakım verenlerde, yarı deneysel olarak yapılan çalışmada aileden aileye destek programı uygulanmış ve yük ölçeği toplam puan ortalaması ön-test 49.6 ile en yüksek puan ortalamasına sahip bulunmuştur (Arabacı vd., 2018; Liberman, 2011; Atar, 2018).

Bakım Veren Yükü Envanteri; Küçükgüçlü ve ark. (2009) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılan BYE, incelemeye alınan çalışmaların ikisinde kullanılmıştır. BYE kullanılarak yapılan çalışmaların her ikisi de alzheimer hastalarına bakım verenlerle yapılmıştır (Yazıcı vd., 2016). Bu çalışmalardan Çetinkaya ve Karadakovan (2012) tarafından

yapılan çalışmada toplam yük puan ortalaması 30.5 olarak bulunurken, Akpınar ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada toplam yük puan ortalaması belirtilmemiştir (ölçeğin toplam puan aralığı 0-100 olup, ölçekten alınan toplam puan arttıkça yük algısı da artmaktadır) (Yazıcı vd., 2016; Tel vd., 2010; Yıldırım vd., 2017). Hastalık Yükü Değerlendirme Ölçeği Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Aydemir ve ark. (2012) tarafından yapılan HYDÖ, Kızılırmak ve Küçük (2016) tarafından 243 bakım verenle yapılan çalışmada kullanılmıştır.

Bakım Veren Yükünü Etkileyen Tanımlayıcı Özellikler

Araştırmaya dahil edilen çalışmaların çoğunda bakım verenlerin yükünü etkileyen tanımlayıcı özelliklerde incelenmiştir bakım veren yükünü etkileyen hastaya ait faktörler genel olarak, hastanın yaşı, cinsiyeti, sosyal güvencesi, medeni durumu, tanısı, semptomları, hastalık süresi ve evresi, tedavi alma durumu, bağımlılık düzeyi ve komorbid tanının varlığıdır (Çetinkaya Duman ve Bademli, 2013; Arslantaş vd., 2009; Yıldırım vd., 2017). Başaran (2018) tarafından, şizofreni hastalarının bakım veren yükü ve hasta cinsiyetinin bakım veren yüküne etkisini incelemek için yapmış oldukları çalışmada; erkek hastalara bakım verenlerde kadın hastalara bakım verenlere kıyasla anksiyete, depresyon ve zarit bakım yükü ölçekleri toplam ve alt ölçek puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre şizofreni hastalarına bakım verenlerin ciddi olarak bakım yükü ve psikiyatrik morbidite riski taşımakta olduğu ve özellikle hasta erkek olduğunda tanımlanan bu risklerin daha yüksek olduğu görülmüştür (Başaran, 2018). Bakım veren yükünü etkileyen bakım verene ait faktörler ise cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu, sosyoekonomik durumu, sosyal destek algısı, hastalıkla ilgili eğitim alma durumu, ruhsal durumu ve sağlık durumu olduğu görülmektedir (Atagün vd., 2011; Chan vd., 2011; Çetinkaya Duman ve Bademli, 2013; Tel vd., 2013; Arabacı vd., 2018; Yıldırım vd., 2017). Ayrıca bakım veren yükünü etkileyen diğer faktörler, bakım veren yükü ile baş etme yöntemleri (Arabacı vd., 2018), depresyon ve anksiyete düzeyleri (Arabacı vd., 2018; Yıldırım vd., 2017) ve ruhsal hastalık riski (Yıldırım vd., 2017). arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunurken, yaşam kalitesi (Arslantaş vd., 2009), öz-yeterlilik düzeyleri (Arabacı vd., 2018) hastaların işlevsellik düzeyleri (Arabacı vd., 2018; Yıldırım vd., 2017) ve sosyal destek düzeyleri (Yıldırım vd., 2017) arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Deneyisel Çalışmaların Sonuçları

İncelemeye alınan araştırmaların dördü ön test-son test yarı deneyisel, biri ise randomize kontrollü deneyisel çalışma olup dördü de şizofreni hastasına bakım verenlerle yapılmıştır. Arabacı ve ark. (2018) tarafından, Kronik ruhsal bozukluğu olan bireylere bakım verenlere psikoeğitim uygulanırken, Tanrıverdi ve İkinci (2012) tarafından yapılan çalışmada hasta yakınlarına psikoeğitim uygulanmış ve Yıldırım ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada aileden aileye destek programı uygulanmış ve her iki çalışmada da eğitimler sonunda bakım verenlerin

yüklerinin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (Depçe, 2010; Liberman, 2011; Özkan vd., 2013; Yıldırım vd., 2017; Başaran, 2018; Hancı vd., 2018; Atar, 2018). Özkan ve arkadaşlarının (2013) hasta yakınlarına psikoeğitim vererek ve telepsikiyatrik takip yaptıkları deneysel çalışmalarında deney grubundaki bakım verenlerin aile yükü puan ortalamalarının eğitim sonrası ve telefon izlemi sonrası anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (Tablo 1) (Özkan vd., 2013).

Sonuç

Ülkemizde Kronik ruhsal hastalığı olan bireylere bakım verenlerin yükünü belirlemeye yönelik ülkemizde yapılan çalışmaların sistematik olarak incelendiğince araştırmaların çoğunluğunun tanımlayıcı özellikte olduğu ve bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunun şizofreni hastalarının bakım verenleriyle yapıldığı görülmektedir. İncelenen çalışmalarda, bakım veren yükünü belirlemek için farklı ölçüm araçlarının kullanıldığı ve bakım verenlerin yük algılarının genellikle orta ve şiddetli seviyede olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizdeki bakım verenlerin yükünü belirlemeye yönelik yapılan deneysel çalışmalar çok yetersizdir. Bu noktada farklı örneklem gruplarıyla çalışılmış yeni deneysel ve niteliksel çalışmalara ihtiyaç vardır. Önemli olan bir diğer konuda ruhsal hastalığı olan bireylere bakım verenlerin yaşadıkları bu yükün çözülmesidir. Bu amaçla bakım verenlere yönelik verilen aile müdahale uygulamalarının artırılarak geliştirilmesi ve ruh sağlığı sistemi içinde yer alması gerekmektedir. Bununla birlikte yapılacak olan yasal düzenlemelerle, hastalara ve bakım verenlere yönelik bu tür psikoeğitim programları standardize edilerek yaygınlaştırılabilir. Böylece ruh sağlığı hizmetlerinin kalite ve niteliğinin artırılmasına katkı sağlanabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Sİ; Tasarım - Sİ, AA; Denetleme - Sİ, AA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi -Sİ; Analiz ve/veya Yorum - Sİ, AA; Literatür Taraması - Sİ, AA; Yazıyı Yazan - Sİ; Eleştirel İnceleme - AA.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Sİ; Design - Sİ, AA; Supervision -Sİ, AA; Data Collection and/ or Processing - Sİ; Analysis and/or Interpretation - Sİ, AA; Literature Search - Sİ, AA; Writing - Sİ; Critical Reviews - AA.

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Yazıcı A, Saatçioğlu Ö, Coşkun S, Yanık M. Structuring of the Bakırköy rehabilitation form for patient with chronic mental illness. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010;47:183–195.
2. Ak M, Yavuz F.K, Lapsekili N, Türkçapar M.H. Evaluation of burden in a group of patients with chronic psychiatric disorders and their caregivers. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2012;25: 330–337.
3. Saunders J.C. Families living with severe mental illness: a literature review. *Issues Ment Health Nurs* 2003;24:175–198.

4. Atagün MI, Balaban ÖD, Atagün Z, Elagöz M, ve ark. Caregiver burden in chronic diseases. *Current Approaches in Psychiatry* 2011;3: 513-552. doi: 10.5455/cap.20110323
5. Chan SW. Global perspective of burden of family caregivers for persons with schizophrenia. *Arch Psychiatr Nurs* 2011;25:339-349. doi: 10.1016/j.apnu.2011.03.008.
6. Çetinkaya Duman Z, Bademli K. Families of chronic psychiatric patients: a systematic review. *Current Approaches in Psychiatry* 2013;5:78-94. doi:10.5455/cap.20130506
7. Tel H, Ertekin Pınar Ş. Investigation of the relationship between burnout and depression in primary caregivers of patients with chronic mental problems. *Journal of Psychiatric Nursing* 2013;4: 145-152.
8. Shah AJ, Wadoo O, Latoo J. Psychological distress in carers of people with mental disorders. *BJMP* 2010;3: 327.
9. Arabacı LB, Büyükbayram A, Aktaş Y, Taşkın N. Kronik ruhsal bozukluk tanısı alan hastaların bakım, verenerine verilen psikoeğitimin yaşadıkları güçlük ve psikososyal uyumlarına etkisi. *Journal of Psychiatric Nurs* 2018;9:175-185. doi:10.14744/phd.2018.88700
10. Arguvanlı Çoban S, Özkan B, Medik K, Saraç B. The quality of life of people with bipolar disorders and their caregivers. *Journal of Psychiatric Nurs* 2013;4:61-66. doi: 10.5505/phd.2013.58070
11. Yesufu-Udechuku A, Harrison B, Mayo-Wilson E, Young N, Woodhams P, Shiers D, et al. Interventions to improve the experience of caring for people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2015;206:268-274.
12. Yazıcı E, Karabulut Ü, Yıldız M, Tekeş SB, Inan E, Çakır U ve ark. Burden on caregivers of patients with schizophrenia and related factors. *Nöro Psikiyatri Arşivi* 2016;53:96.
13. Yıldırım A, Buzlu S, Hacıhasanoğlu Aşlar R, Camcıoğlu T ve ark. The effect of family-to-family support programs provided for families of schizophrenic patients on information about illness, family burden and self-efficacy. *Türk Psikiyatri Derg* 2014;25: 31-37.
14. Arslantas H, Sevinçok L, Uygur B, Balcı V, Adana F. Impacts of Psychoeducation Among the Caregivers of Schizophrenic Patients to Both Clinical Course of the Illness and to the Level of Expressed Emotion in Caregivers. *Meandros Medical And Dental Journal* 2009;10:3-10.
15. Alataş G, Kahiloğulları AK, Yanık M. Ulusal Ruh Sağlığı Eylem Planı:2011-2023, Ankara.
16. Gülseren L. Şizofreni ve aile: güçlükler, yükler, duygular, gereksinimler. *Türk Psikiyatri Derg* 2012;13:143-151.
17. Magliano L, Fiorillo A, Malangone C, De Rosa C, Maj M. A memorial tribute: patient functioning and family burden in a controlled, real-world trial of family psychoeducation for schizophrenia. *Psychiatric services* 2006;57:1784-1791.
18. Tel H, Saraç B, Günaydın Y, Medik K, Doğan S. Psikiyatrik hastalık tanılı hastaların primer bakım vericilerinin sosyal destek durumunun belirlenmesi. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2010;1:103-107.
19. Depçe A. Erkek Şizofreni Hastalarında Bakım Veren Yüklü Açısından Alkol ve Madde Kullanımı Varlığının Etkisi. (Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi). Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2010.
20. Arslantas H, Adana F, Dereboy F, Altınyazar V, İnal S, Ildırlı GS ve ark. Algılanan Aile Yüklü Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arşivi* 2011;48.
21. Liberman RP. Yeti Yitiminden İyileşmeye: Psikiyatrik İyileştirim El Kitabı. Yıldız M. (Çev.). İstanbul: Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği 2011.
22. Özkan B, Erdem E, Özsoy SD, Zararsız G. Effect of psychoeducation and telepsychiatric follow up given to the caregiver of the schizophrenic patient on family burden, depression and expression of emotion. *Pak J Med Sci* 2013;29:1122-1127.
23. Aydemir O, Dikici DS, Akdeniz F, Kalaycı F. Reliability and validity of the Turkish version of the burden assessment scale. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2012;49:276-281. doi:10.4274/npa.y6179
24. Durmaz H, Okanlı A. Investigation of the effect of self-efficacy levels of caregiver family members of the individuals with schizophrenia on burden of care. *Arch Psychiatr Nurs* 2014;28:290-294.
25. Yıldırım S, Yalçın N, Güler C. Caregiver burden in chronic mental illness: a systematic review. *Journal of Psychiatric Nursing* 2017;8:165-171.
26. Başaran R. Şizofreni hastalarının bakım veren yükü ve hasta cinsiyetinin bakım veren yüküne etkisi, Uzmanlık tezi, Konya 2018.
27. Hancı N, Sarandöl A, Eker S, Akkaya C. İki uçlu bozukluk-I ve şizofreni hastalarının bakım verenlerinin yük düzeylerinin karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2018;19:451-458. doi: 10.5455/apd.290636
28. Atar S. Şizofreni hastalarına bakım veren yakınlarının yükü, tükenmişlik ve sosyal uyum düzeylerinin saptanması, Uzmanlık tezi, Hatay 2018.
29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;72:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Covid-19'da Geç Dönem Kardiyovasküler Olaylar *Late Cardiovascular Events in Covid-19*

Aytun ÇANGA

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Post-Akut COVID-19 Sendromu (PACS), COVID-19'un başlangıcından >3-4 hafta sonra kalıcı semptomlarla tanımlanır. Bu kalıcı semptomların mekanizması, yüksek insidansına rağmen tam olarak anlaşılmassa da akut COVID-19'dan farklıdır. PACS'de göğüs ağrısı ve çarpıntı gibi kardiyovasküler semptomlar sıklıkla görülür, ancak semptomların altında yatan neden nadiren bilinir. Otopsi çalışmaları şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2'nin (SARS-CoV-2) nadiren doğrudan miyokard hasarına neden olduğunu gösterse de, miyokardit, perikardit ve Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu gibi çeşitli sendromlar PACS'de suçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Covid-19, kardiyovasküler belirtiler, pandemi, PACS

ABSTRACT

Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) is defined by persistent symptoms >3-4 weeks after onset of COVID-19. The mechanism of these persistent symptoms is distinct from acute COVID-19 although not completely understood despite the high incidence of PACS. Cardiovascular symptoms such as chest pain and palpitations commonly occur in PACS, but the underlying cause of symptoms is infrequently known. While autopsy studies have shown that the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) rarely causes direct myocardial injury, several syndromes such as myocarditis, pericarditis, and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome have been implicated in PACS.

Keywords: Covid-19, cardiovascular symptoms, pandemic, PACS

Cite this article as: Çanga A. Covid-19'da Geç Dönem Kardiyovasküler Olaylar. YIU Sağlık Bil Derg 2022;3:21-25.

Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SarsCoV-2)'nin yol açtığı bir viral enfeksiyondur. İlk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edildi ve küresel bir sağlık krizine yol açtı. COVID-19'un aritmilere, kalp yetmezliğine kadar geniş spektrumda kalp hastalıklarıyla yakından ilişkili olduğu, gerek akut dönemde gerekse uzun vade de etkilenimde bulunduğu, aynı zamanda da var olan kardiyovasküler hastalıkların COVID-19'un morbidite ve mortalitesini belirgin derecede artırdığı izlendi.

COVID-19 akut dönemde birçok semptoma yol açmakla birlikte, multisistem etkilenim yaparak yatarak tedavi ihtiyacı oluşturmakta ve komplike olgularda ölüme yol açabilmektedir. Akut dönem bittikten sonra yol açtığı uzamış etkiler nedeniyle uzamış-COVID Sendromu tanımlanmıştır.

- Akut COVID-19: 4 haftaya kadar semptom ve bulguların olması

- Uzamış semptomatik dönem: 4-12 hafta arasında devam eden semptom ve bulguların varlığı
- Post-COVID-19 sendromu: COVID-19 enfeksiyonu sonrası semptom ve bulguların 12 haftadan daha uzun sürmesi, bu durumu açıklayacak başka nedenlerin dışlanması olarak kabul edilir.

Özellikle bu dönemle ilgili patogeneze net olmamakla birlikte persistan hiperinflamatuvar süreç, konak viral rezervuarında devam eden viral aktivite, yetersiz antikor yanıtı ve doku tropizminin uzun dönemdeki sonuçları post-COVID-19 sendromundan sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte organ hasarı varlığı ve boyutu ile beraber tüm organ sistemlerinin iyileşmesi için gereken sürenin değişkenliği, yoğun bakım sendromları, akut dönemdeki COVID-19'a bağlı komplikasyonlar ve kullanılan ilaç yan etkileri de birer etmendir. Ayrıca kondisyonsuzluk, post travmatik stress bozukluğu gibi durumlarda semptomlara sebep olabilir ya da

varolan semptomları arttırabilir. Bunun dışında bu dönemde re-enfeksiyonları ya da ko-enfeksiyonları da gözardı etmemek gerekir.

Post-COVID sendromu ile ilgili bir takım risk faktörleri tanımlanmıştır. Ağır seyirli akut hastalık dönemi, 50 yaş üzerinde olmak, ve altta yatan kronik hastalıklar bu risk faktörlerinin en önemlileridir. Bunun dışında kadınlarda 2 kat daha fazla görülmekle beraber akut COVID sürecinde semptomlardan 5 ya da daha fazlasının bulunması bu hastalarda uzamış COVID gelişme riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir. (1)

Yeni çalışmalar ışığında insidansı %10 ile %60 arasında değişen post-COVID sendromunda yorgunluk, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, azalmış egzersiz toleransı, baş ağrısı, tat ve koku kaybı gibi birçok sistemi ilgilendiren semptomlar olabilir. Bunun dışında çarpıntı, eklem ağrısı, kas ağrısı ve güçsüzlük, uykusuzluk, ishal, döküntü veya saç dökülmesi, denge ve yürüme bozukluğu, hafıza ve konsantrasyon sorunları ve kötüleşen yaşam kalitesi dahil bilişsel sorunlar izlenebilmektedir.(2)

1733 COVID hastasının taburculuk sonrası 6 aylık durumlarının incelendiği bir çalışmada hastaların %66'sında yorgunluk ve kas güçsüzlüğü, %26'sında uyku problemleri, %23'ünde anksiyete ve depresyon izlenmekteyken hastaların %76'sında en az bir semptomun uzun dönemde devam ettiği görüldü. Bu çalışmada kardiyak görüntüleme kullanılmamasına rağmen güçsüzlük ve yorgunluk tarifleyen hastaların bir bölümünde kardiyak olayların eşlik ettiği düşünüldü.(3)

COVID-19 hastalarında sık görülen kardiyak sorunlar arasında labil kalp hızı ve aktiviteye anormal kan basıncı cevabı, miyokardit ve perikardit, mikrovasküler hasara bağlı miyokard akış rezervinde bozulma, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, yaşamı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölüm yer alır. Koroner arter anevrizması, aort anevrizması, hızlanmış ateroskleroz, hayatı tehdit eden pulmoner embolizm dahil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıklar da ortaya çıkabilir.(4)

Koroner Arter Hastalıkları

Koroner arter hastalığı (KAH), COVID-19 hastaları arasında vakaların %2,5 ile %10'u arasında değişen yaygın bir durumdur. (5) Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından bildirilen 72314 COVID-19 vakası arasında, önceden kalp damar hastalığı olan hastalarda vaka ölüm oranı %2,3'ten %10,5'e yükseldiği saptandı.(6) 1252 hastanın incelendiği bir çalışmada 124 hastanın bilinen KAH öyküsü mevcuttu. KAH öyküsü olan COVID-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı ölümün daha çok olduğu görüldü. (7) COVID-19'un kardiyovasküler sistemi doğrudan ve dolaylı olarak etkileyerek, akut koroner sendrom (AKS), miyokardit ve kalp ritm bozukluklarına neden olabilmektedir. KAH olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ölümlerin KAH'a ne ölçüde atfedilebileceği net değildir. Mekanik olarak, KAH

olan hastalarda daha şiddetli bir COVID-19 seyrinin altında yatan patofizyolojik süreçler; trombosit aktivasyonunu, endotel disfonksiyonunu ve protrombotik ortamı destekleyen herhangi bir viral enfeksiyonda ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili olabilir. Akut miyokard hasarı, COVID-19'da en sık tanımlanan kardiyovasküler komplikasyondur.(8) İnsidansı değişkenlik göstermekle birlikte, akut kardiyak hasarın COVID-19 hastalarında güçlü bir negatif prognostik belirteç olduğu sürekli olarak gösterilmiştir. (6-7)

COVID-19 enfeksiyonunda miyokard iskemisine bağlı akut miyokard hasarını açıklayabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. COVID-19 virüsünün neden olduğu proinflamatuvar durum ve sitokin fırtınası plak instabilitesine yol açabilir, ya da akut solunum yetmezliğine bağlı gelişen protrombotik durum ve hipoksi miyokard iskemisini tetikleyebilir. D-dimer, interlökin-6 ve laktat dehidrogenaz gibi diğer inflamatuvar biyobelirteçlerle birlikte troponin düzeyindeki artış, bunun izole miyokard hasarı olmadığını, sitokin fırtınası ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.(9) Öte yandan kardiyak semptomlar, elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, transtorasik ekokardiyografide segmenter duvar hareket kusuruyla karşımıza çıkan bazı vakalarda viral miyokardit, stres kardiyomyopatisi gibi farklı paternler de izlenmiştir. COVID-19 ve akut koroner sendrom (AKS) gelişme sıklığı ile ilgili elimizde yeterli veri olmasa da viral solunum yolu enfeksiyonları ile yatan hastalarda AKS sıklığının arttığı gösterilmiştir. Hiperinflamasyona bağlı gelişen aterosklerotik plak aktivasyonuna (Tip I MI), vazokonstriksiyona veya COVID-19 hastalığına sekonder gelişen hiperkoagulopatiye bağlı mikrovasküler tromboz (TİP II MI) ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.(10-11)

Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %20-30'unda troponin pozitif saptanmış olup bu çok büyük olasılıkla tip2 MI sonucu olmaktadır. Bir çalışmada tip 2 MI olan hasta gurubunun yaklaşık %50'sinde altta yatan bir koroner arter hastalığı olduğu tespit edildi. Fakat yapılan anjiyografilerde koroner darlıklar %50'nin üzerinde değildi ve taburculuk sonrası ortalama 5 ay sürecinde aynı yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörleri eşleşmesi yapıldıktan sonra majör kardiyak olay yaşama olasılığı bu grupta 3 kat daha fazla görüldü.(12)

Özetle yatışı sırasında troponin pozitif hastaları saptamak, subklinik aterosklerozu atlamamak, tip 2 MI olan hastaları belirlemek ve bunların optimal kardiyak tedavisini daha iyi düzenleyip post-COVID uzun dönemde daha yakından takip etmek gerekir.

Aritmiler

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen spesifik bir aritmi tipi tanımlanmamıştır. Bu konudaki çalışmaların yetersiz olmasından dolayı aritmi tiplerinin sıklığı belirsizdir. COVID-19 hastalarında genel olarak en yaygın sinüs taşikardisi görülür, ancak en olası patolojik aritmiler arasında atriyal fibrilasyon,

atriyal flutter ve monomorfik veya polimorfik VT bulunur. Akut aritmilerin gelişimine katkıda bulunduğu bilinen hipoksi ve elektrolit anormallikleri, şiddetli COVID-19 hastalığının akut fazında sıklıkla bildirilmiştir. Çeşitli bölgelerden çalışmalar sonucu elde edilen verilere göre aritmi insidansı değişmekle birlikte %1,9 ile %13 arasında bildirilmiştir. Başka bir çalışmadaki verilere göre hastaların %6-17'sinde ölümcül ventriküler aritmiler (VA) dahil olmak üzere kardiyak aritmiler geliştiği ve yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda daha yüksek prevalansda (%44) görüldüğü kaydedilmiştir.(13)

COVID-19 hastalarında kısa ve uzun dönemde istenmeyen klinik sonuçlarla ilişkili olabilecek önemli aritmi atriyal fibrilasyondur(AF). Bu hastalarda antikoagülasyon tedavisinin başlanması için CHA2DS2-VASc (konjestif kalp yetmezliği [ejeksiyon fraksiyonu <%40], hipertansiyon, yaş >75 yıl, diabetes mellitus, inme veya geçici iskemik atak (TIA), vasküler hastalık (periferik arter hastalığı veya miyokardiyal enfarktüs), 65-74 yaş arası ve kadın cinsiyet) risk skoru hesaplanmalı ve uygun hastalarda antikoagülasyon tedavisi başlanmalıdır.(14) COVID-19 hastalığına bağlı bradikardi veya atriyoventriküler bloklar nadir olup tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi olarak görülebilir.(15) Aritmi oluşumunda patofizyolojik mekanizmalar arasında; enfeksiyona sekonder miyokard hasarı, elektriksel iletim anomalileri, solunum yetmezliği, akut koroner sendromlar, sistemik inflamasyon ve vasküler fonksiyon bozuklukları sayılabilir.

Post-COVID 6. ayda, hastaneye yatırılarak tedavi edilenler ile yataş endikasyonu olmadan tedavi edilenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada yatarak tedavi ihtiyacı olanlarda 1.7 kat daha yüksek aritmi insidansı olduğu görüldü. Bununla birlikte, bunun gerçekten daha yüksek aritmi yükünden mi kaynaklandığı yoksa COVID-19 kohortunda daha yüksek tespit oranı mı olduğu bilinmemektedir.(16)

Bunun dışında postural ortostatik taşikardi sendromundan ayrıca bahsetmek gerekir. Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu (POTS), yatar pozisyonundan dik pozisyona geçerken kan basıncında değişiklik olmaksızın kalp hızında uygun olmayan artıştır ve daha önce kalıcı post-viral semptomatolojiye dahil edilmiştir. Viral enfeksiyon ile ilişkili olduğu düşünülen POTS, vakaların %40'ından fazlasında görülmekle beraber muhtemelen indüklenmiş otoimmünite veya moleküler mekanizmanın taklidi tarafından oluşmaktadır. Tilt table testi ile tanı konulabilen bu duruma yönelik 3 hasta bildirilmiş olup tüm tedavi rejimlerine rağmen hastalar semptomatik kalmışlardır.(17) Bunun dışında biri 28 diğeri 10 hastalık olan vaka serilerinde vakaların %70'i kadın olup hemen hemen hepsinde tedaviye ihtiyaç duyulan otonomik semptomlar akut dönemde başlayıp post-COVID dönemde aylar boyunca devam etmiştir.(17-20)

Sonuç olarak post-COVID hastalarda birçok aritmi türü izlenebilmektedir. Gelişen aritmilerin yaygınlığı ve ciddiyeti ile hastaneye yatırılarak mı ayaktan mı tedavi edileceği konusunda net bir fikir birliği yoktur. Ayaktan monitörizasyon henüz yeterli

değildir. Gelecekte belki giyilebilir cihazlar ve yeni çalışmalar daha fazla bilgi sağlayabilir.

Kalp Yetmezliği

Tüm gelişmelere rağmen kalp yetmezliği (KY) mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.(21) Pandemi döneminde altta yatan KY tanısının varlığı mortalite açısından yüksek riskli olduğu görülmüştür.(22) COVID-19 hastalarında eşlik eden KY tanısı olan hastaların yönetimi ile ilgili özel kılavuz olmayıp tedaviler öneri düzeyindedir. Sıklıkla dekompanse KY hastalarında beklenen kardiyak troponin artışları bu süreçte enfeksiyona sekonder mi ya da KY nedeniyle mi arttığı net olmayıp tedavi sürecini de etkilemektedir. COVID-19 hastalarında mevcut KY'nin mi şiddetlendiği, yoksa yeni bir KY tablosunun mu geliştiği tam belli değildir. Akut akciğer ödemi gelişiminde tek başına kalp sorumlu olabileceği gibi, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili veya karışık sebeplerde bu duruma neden olabilmektedir. Genel olarak bakıldığında COVID-19 hastalarının ileri yaşı olması ve hipertansiyon, diyabet gibi komorbid durumların sık olmasının KY gelişimini tetiklemesi olası gözükmemektedir.

COVID-19 un yol açtığı sessiz fakat ilerleyici miyosit hasarı hem kalp yetmezliği hem de diğer kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu primer tanı ve akut hastalığın şiddetinden bağımsız olarak 100 COVID hastası 3 ay sonraki takiplerinde manyetik rezonans (MR) klavuzluğunda yapılan bir çalışmada değerlendirilmiş ve hastaların %60'ında miyositer inflamasyonun devam ettiği izlenmiştir. Bununla birlikte bu 100 hastanın 76'sında herhangi bir semptom yada bulgu olmamasına rağmen troponin yüksekliğinin de sebat ettiği gözlenmiştir.(23)

Yine başka bir çalışmada 138 post-COVID sağlık çalışanı MR ile 10 hafta sonra incelenmiş ve %38'in de aktif miyokardit bulguları saptanmıştır. Yarıya halen semptomatik olan hastalarda bu durumdan ertelenmiş immün cevabın sorumlu olduğu düşünülmüştür. (24)

Sonuç olarak post-COVID dönemde kalp yetmezliği riski azalarak da olsa asemptomatik olarak devam edebilmektedir. Bu hastalar için 3-6 aylık aralıklarla semptom, kardiyak biyomarker ve ekokardiyografik olarak takip etmek faydalı olacaktır.

COVID-19 ve Miyokardit

Miyokardit farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen, tanısının konulması ve gerçek insidansının belirlenmesi zor olan bir hastalıktır. Ventrikül fonksiyonları normal veya hafifçe bozulmuş, hafif semptomları olan hastalarda miyokardit özel bir tedaviye gerek kalmadan genellikle kendiliğinden düzelir. Olguların %30'unda ise dilate kardiyomiyopati gelişebilir. Dilate kardiyomiyopatiye ilerleyen olguların bir kısmında ventrikül iyileşmesi gerçekleşmezken bir kısmında tedavi ile geri dönüşümlü olabilir. Miyokarditte prognoz değişkendir. Altta

yatan neden önemlidir. Viral enfeksiyonlar en sık miyokardit nedenidir. Viral miyokardit diyebilmek için, histolojik bulguların pozitif viral polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ilişkili olduğunun gösterilmesi gereklidir. COVID-19 hastalarında sıklıkla troponin yükselmesi izlenmektedir, ancak sadece troponin yükselmesi ile miyokardit tanısı koymak doğru değildir. COVID-19 miyokarditinde direkt virüsle ilişkili hasardan çok oluşan immün yanıt ve sitokin fırtınasının miyokarditin altında yatan temel mekanizması olduğu düşünülmektedir(25). Miyokardit tanısını ve etiolojisini belirleyen altın standart tanı yöntemi ise endomiyokardiyal biyopsidir. Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme, biyopsi yapılamayan olgularda miyokardit tanısında kullanılabilir. Miyokardit düşünülen hastalarda Avrupa Kardiyoloji Kılavuzu'nun miyokardit tanı algoritması kullanılmalıdır.

Asıl dikkat edilmesi gereken ise post-COVID asemptomatik hastalarda miyokarditinin sıklığı ve ciddiyetidir. Yapılan bir çalışmada taburculuk sonrası 6. ayda post-COVID hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış ve bu hastaların hiçbirinde kardiyovasküler semptom olmamasına karşın kardiyak MR'da %29 oranında miyokardiyal ödem, %4'ün de ise fibrozis saptanmıştır. Buna karşın 59 atletin dahil edildiği başka bir MR çalışmasında ise bu miyokardit kriterini karşılayan hasta sayısı ise sadece 2 olarak tespit edilmiştir. Yine başka bir çalışmada 145 atlet öğrenciden sadece 2 tanesinde post-COVID aylar sonra hala miyokardit bulgularının mevcut olduğu görülmüştür. Buna benzer birçok çalışma bulguları de benzer olduğundan COVID-19'a sekonder geç vakalarda miyokarditin olduğundan fazla abartıldığı düşünülmektedir. Ayrıca tanı kriterleri arasında troponin pozitifliği, semptomlar, ekokardiyografide sistolik disfonksiyon, EKG anormallikleri, MR'da ödem ve fibrozis gibi bulgular olmakla beraber kesin tanı kriteri yoktur. Bu sebeplerden dolayı COVID sonrası geç dönem miyokardit hastalarının tespitinde daha yüksek doğruluk payı olan kardiyovasküler görüntüleme ve çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

COVID-19 ve Venöz Tromboemboliz

COVID-19 pandemisinde sık olarak görülen komplikasyonlardan biri de tromboembolik olaylardır. Bu durum hem akut hem de geç dönemde gelişebilmektedir. COVID-19 hastalarında koagülasyon anormallikleri sık olarak saptanmaktadır. D-dimer, fibrinojen ve faktör VIII seviyelerinde artma, trombosit sayısında azalma, protrombin zamanında uzama gibi anormallikler laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Solunum yetmezliği, komorbid durumların varlığı, hareketsizlik COVID-19 hastalarında VTE riskini artırır.(26) Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının yarısında D-dimer düzeylerinde artma olduğu ve D-dimer düzeyinin 1 mg/dl üzerinde çıkan olgularda ölüm riskinin 18 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Yine COVID-19 nedeniyle ölen hastaların D-dimer değerleri de daha yüksek bulunmuştur. İleri yaş, düşük lenfosit düzeyleri diğer ilişkili risk faktörleridir. Özellikle komorbiditesi

olan ileri yaştaki hastalarda VTE riski değerlendirilmeli ve önleyici tedaviler yerel yönergelere göre verilmelidir. Ayaktan izlenen komplikasyon gelişmemiş hastalar dışında hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzları uyarınca tromboprofilaksi uygulanmalıdır. (27) Taburculuk sonrası ise rutin profilaksi önerilmemektedir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) Komitesi tüm VTE yüksek risk kriterlerini taşıyan ve hastaneye yatırılan ve düşük kanama riskine sahip COVID-19 hastalarına taburculukta tromboprofilaksi önermektedir.(28) Taburculuk sonrası tromboprofilaksi süresinin 14-30 gün olabileceği, seçilmiş hastalarda 6 haftaya kadar uzatılabileceği bildirilmektedir. (28) Taburculuk sonrası VTE (Venöz Tromboembolizm) profilaksisini kullanma kararı, immobilizasyon, kanama riski ve uygulanabilirlik dahil olmak üzere, hastanın bireysel risk faktörleri dikkate alarak değerlendirilmelidir.

VTE açısından yüksek riskli hastalar Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'ın yüksek riskli hastalarda kabul ettiği iki farklı tedavi rejiminin değerlendirildiği çalışmalarının dâhil edilme kriterleri)

- Modifiye IMPROVE-VTE skoru ≥ 4 veya
- Modifiye IMPROVE-VTE skoru ≥ 2 ve D-dimer seviyesi > normal üst sınırın 2 katı veya
- Yaş ≥ 75 veya
- Yaş > 60 ve D-dimer seviyesi > normal üst sınırın 2 katı veya
- Yaş 40-60, D-dimer seviyesi normal üst sınırın 2 katından fazla ve eski venöz tromboembolik olay öyküsü veya kanser mevcudiyeti.

IMPROVE-VTE skoru

VTE Risk Faktörü	Puan
VTE Öyküsü	3
Bilinen Trombofili	2
Alt ekstremitelerde paralizisi, parezi	2
Kanser Öyküsü	2
Yoğun Bakım yatışı	1
1 gün veya daha fazla tam immobilizasyon	1
Yaş ≥ 60	1

Tromboembolik olay öyküsü olan hastalar, herhangi bir nedenle antikoagülan tedavi altında olan veya tromboembolik komplikasyon düşünülen ancak görüntüleme yapılamayan/yapılmayan hastalara tedavi dozunda antikoagülan tedaviye devam edilir. Tromboproflakside ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurularak tercih düşük molekül ağırlıklı heparin olmalıdır. Mekanik protez kapağı bulunan ya da böbrek yetersizliği hastalarında standart fraksiyone olmayan heparin tercih edilebilir.

Sonuç

COVID-19 da erken ve özellikle geç dönemde birçok organ tutulumu izlenmesine rağmen hala mortalite ve morbiditenin asıl belirleyicisi kardiyak tutulum olarak devam etmektedir.

Bu kardiyak manifestasyonların uzun dönemki etkisi hala belirsizdir. Bu hastaların bir kısmı semptomatik iken önemli bir kısmının asemptomatik olduğu unutulmayıp özellikle akut dönemde hastane ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar muhakkak bir kardiyovasküler incelemeye tabi tutulmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- NabaviNikki. Long covid: how to define it and how to manage it. *BMJ*2020;370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3489>. m3489.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the CovidSymptoms Study App. *medRxiv*; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214494>
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–232, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8).
- Becker RC. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. *J Thromb Thrombolysis* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02107-6>.
- Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205619.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42.
- Loffi M, Piccolo R, Regazzoni V, Di Tano G, Moschini L, Robba D, et al. Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Open Heart* 2020;7:e001428.
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:247–250.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020.
- Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997;349:1391–2.
- Chapman AR, Shah AS, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation* 2018;137:1236–45.
- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1–8. Online ahead of print. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Martínez-Rubio A, Dan GA. Cardiovascular pharmacotherapies focus: Are low doses of direct-acting oral anticoagulants justified and appropriate in patients with nonvalvular atrial fibrillation? *Eur Cardiol* 2016;11:115–7.
- Azarkish M, Laleh Far V, Eslami M, Mollazadeh R. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41:2131.
- Seshadri DR, Davies EV, Harlow ER et al., Wearable sensors for COVID-19: A call to action to harness our digital infrastructure for remote patient monitoring and virtual assessments. Review. *Front. Digit. Health* 2020;2:8 <https://doi.org/10.3389/fdgth.2020.00008>.
- Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep* 2021;3:573–580. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.01.009>.
- Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res* 2021;69:205–211. Erratum in: *Immunol Res* 2021;69:212, <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>.
- Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, Grill MF. COVID-19 dysautonomia. *Front Neurol* 2021;12:624968. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.624968>.
- Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res* 2021;31:385–394. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00803-8>.
- Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17:1439–1444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>.
- Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:627–34.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1265–1273, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
- Eiros R, Barreiro-Perez M, Martín-García A, et al. Pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in healthcare workers. <https://doi.org/10.1101/2020.07.12.20151316>.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39:529–539.
- Khan IH, Zahra SA, Zaim S, et al. At the heart of COVID-19. *J Card Surg* 2020;35:1287–1294.
- Lee AYY, Connors JM, Kreuziger LB, et al. COVID-19 and coagulopathy: Frequently asked questions. (Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. 2020).
- Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):1859–65

Anorektal Fizyolojik Çalışmalar ve Klinik Kullanımdaki Yerleri *Anorectal Physiological Studies and Their Place in Clinical Use*

Ahmet ALYANAK, Merter GÜLEN, Bahadır EGE

Yüksek İhtisas Üniversitesi'ne bağlı Medical Park Ankara Özel Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Dışkılama doğrudan incelenmesi ve analiz edilmesi zor olan karmaşık bir süreçtir. Anorektal hastalıklarda dışkılama fonksiyonu bozulabilir ve sonuçta bununla ilgili inkontinans ve/veya kabızlık gibi semptomlara neden olabilir. Bu nedenle fizyolojik olarak ilgili ve kullanımı kolay teşhis testlerine duyulan ihtiyaç, altta yatan mekanizmaların belirlenmesi açısından önemlidir. Bu amaçla son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalardan derlediğimiz sonuçları sizlerle paylaşmak istedik.

Anahtar Sözcükler: Anal sfinkter gevşemesi, anorektal fizyoloji, defekasyon, anal testler

ABSTRACT

Defecation is a complex process that is difficult to directly examine and analyze. In anorectal diseases, defecation function may be impaired, resulting in associated symptoms such as incontinence and/or constipation. Therefore, the need for physiologically relevant and easy-to-use diagnostic tests is important to identify the underlying mechanisms. For this purpose, we wanted to share with you the results we have compiled from the studies carried out on this subject in recent years.

Keywords: Anal sphincter relaxation, anorectal physiology, defecation, anorectal tests

Cite this article as: Alyanak A, Gülen M, Ege B. Anorektal Fizyolojik Çalışmalar ve Klinik Kullanımdaki Yerleri. YIU Sağlık Bil Derg 2022;3:26-31.

Giriş

Anorektal fizyolojinin bozulduğu durumlardan en sık görüleni konstipasyondur. Kronik konstipasyon kadınlarda daha sık görülmekle beraber, hastalar sık olmayan dışkılama, dışkılama ile beraber ıkınma veya her ikisinin beraber olduğu semptomlardan bahsederler. Konstipasyonun, barsak fonksiyonlarına göre birçok alt tipi vardır.

• Normal kolonik geçiş:

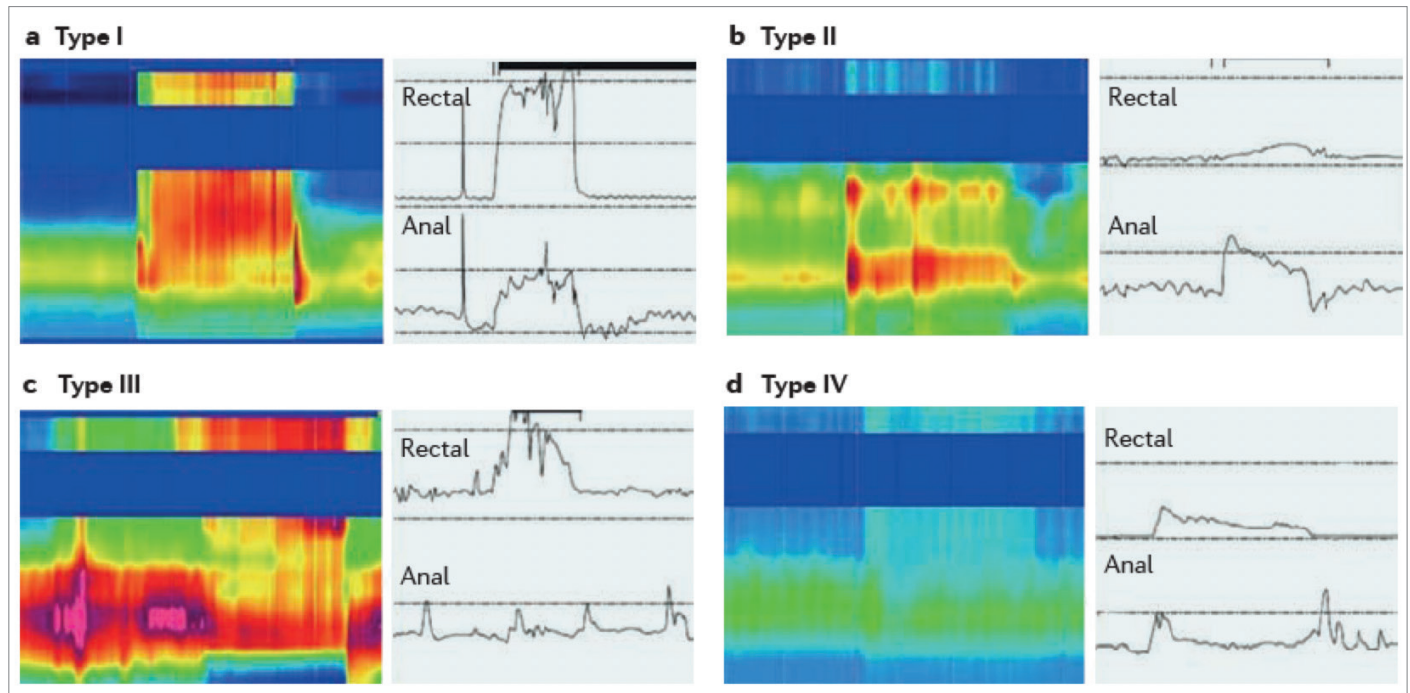
Primer kabızlığın en sık alt grubudur. Dışkılama sayısı az ancak laksatiflere ve diyetle cevabı olmayan bu grup hastaların kolonik geçişleri normaldir. Anorektal bölge fonksiyonları bozulmuştur. Psikososyal stresle beraber şikayetler artabilir. İBS ile karışabilir ayırt edici noktası bu tip kabızlıkta karın ağrısı olmaz.

• Kolonik durgunluk- yavaş geçişli konstipasyon:

Yavaş kolonik geçişi olan hastaların çoğunda kolonik durgunluk vardır. Bu hastalarda radyopak maddenin proximal kolondan geçişi gecikmektedir. Bu hastaların anorektal bölge

fonksiyonları normaldir. Bu tür kabızlık daha çok çocuklarda ve genç kadınlarda görülür. Burada diyet faktörü önemli yer tutmaktadır. Kolonda yüksek amplitüdlü kontraksiyonlar izlenip, dışkının yavaş ilerlemesine ve karında rahatsızlık hissi ile beraber şişkinlik ve nihayetinde tam boşalamamaya yol açar. Bu hastalarda istirahat kolonik motiliteleri sağlıklı bireylerin ki ile aynı olup, yemek sonrası şikayetleri olmaktadır. Etiyolojide kolonik düz kasların disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerden dolayı kolon rezeksiyonu yapılan bazı hastalarda, yapılan patolojik incelemede, myenterik plexusdaki interstisiyel Cajal hücrelerinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bilindiği üzere Cajal hücreleri kolon motilitelerini sağlamada önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (1).

Anorektal bölgenin fonksiyonunun bozulmasına Roma IV konsensüs toplantısında Fonksiyonel Defekasyon Bozukluğu (FDB) isminin verilmesi kararlaştırılmıştır. Anorektal bölge fonksiyonu iki şekilde bozulabilir.



Şekil 1. Dışkılama sırasında anorektal manometri örnekleri. Yüksek çözünürlüklü anorektal manometri (renkli paneller) ve rektum ile beraber anüsteiki konvansiyonel manometri (çizgi grafikler) gösterilmektedir. Normal yanıt anal sfinkterin gevşemesi ile birlikte intrarektal basınçta bir artıştan oluşur. Tip 1 dissinerjik defekasyonda intrarektal basınç uygun şekilde artar, ancak anal sfinkter paradoksal olarak artar. Tip 2’de intrarektal basınç artmaz ve paradoksal bir anal sfinkter kasılması izlenir. Tip 3’de intrarektal basınç artar ancak hiç veya anal sfinkterin yetersiz gevşemesi gözlenir. Tip 4’de intrarektal basınç ve anal sfinkter gevşemesi yoktur veya yetersizdir.(11)

1. Çıkışın gecikmesi- defekasyon itici gücünde yetersizlik; kolondan geçiş normal olup, rektumda barsak hareketleri durgunlaştığı durumdur. Yani ıkınma sırasında rektumun iç basıncı dışkıyı atacak kadar kuvvetli değildir. Bu tablo Hirschsprung hastalığına benzer bir durumdur. Bu hastalarda mega rektum durumu gözlenebilir. Burda pelvik taban kaslarının defekasyona yanıtı anormaldir.
2. Dissinerjik dışkılama- pelvik taban disfonksiyonu; özellikle yaşlılarda ve kadınlarda gözüktür. İzole bir durum olarak görülebildiği gibi, İBS ile veya yavaş kolon transit zamanına bağlı kabızlıkla beraber olabilir. Bu hasta gurubunda puborektal ve external anal sfinkter kaslarında gevşemede ve kasılmada yetersizlikle ilgili olarak efektif olmayan dışkılama gerçekleşmektedir. Burada hasta dışkılama sırasında ıkınırken rektal basınç artar, ancak aynı zamanda anal sfinkter basıncıda arttığı için dışkılama yapılamaz. Yada anal sfinkter yeterince gevşeyemezse yine dışkılama mümkün olamaz. Dissinerjik dışkılamanın manometrik tanısında pelvik tabanın yetersiz kontraksiyonu ve bazal istirahat sfinkter basıncında %20’den az gevşeme görülmektedir (2).

Konstipasyon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, gelişmiş fizyolojik testler kullanılır. Bu yöntemler kabızlığa neden olan anorektal bozuklukları değerlendirme için yararlıdır. Gelişmiş anorektal fizyolojik testler bunları içerir:

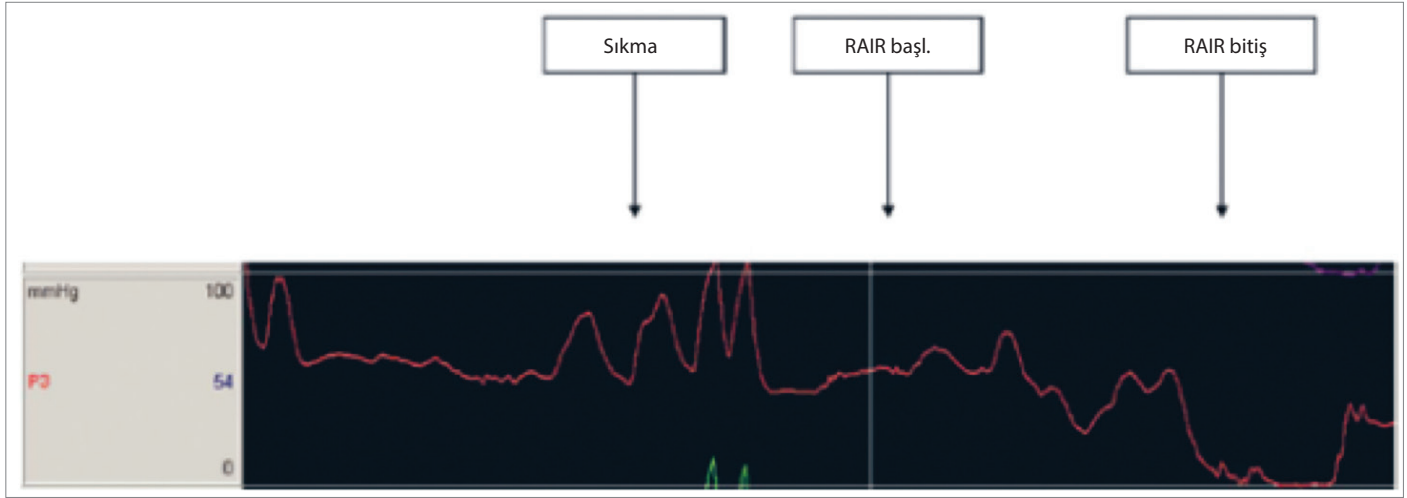
- Anorektal manometri
- Balon ekspulsiyon testi
- Kolonik geçiş çalışmaları
- Defekografi (floroskopik/ magnetik rezonans görüntüleme)

- Radyolojik görüntülemeler (3).
- EMG ve Pudental sinir motor geçiş süresi

Anorektal Manometri

Anorektal manometri dışkılama girişimleri sırasında basınç değişikliklerinin ölçümüne dayalı, iç ve dış sfinkter fonksiyonlarının belirlenmesi, rektal duyu, anorektal refleks ve rektal uyumluluğun gözlenmesi amacıyla yapılır (4). İşlem öncesi hastanın rektumunu boşaltması (gerekirse lavman kullanılabilir) yeterlidir. Hastaya barsak hazırlığı yapılmasına gerek yoktur. İşlem yapılırken sedasyon yapılmasına gerek yoktur. Muayene masası üzerine yan yatırılan hastanın bacaklarını hafifçe karnına çekmesi istenir ve anal kanal inspeksiyonu ve rektal tuşe ile muayenesi yapıldıktan sonra kalibre edilmiş anorektal manometri kateteri kayganlaştırıcı uygulanarak anal kanaldan yerleştirilir. Rektumda internal ve eksternal sfinkter hizasına yerleştirilen balonun taşıdığı sensörlerle istirahat basınçları, daha sonra balon şişirilip ilk hissettiği basınç, dışkılama hissi oluşturan basınç ve tahammül edilen maksimal basınç ölçülür. Rektal duyarlılık ve kompliyans, internal anal sfinkterin gevşemesi ve yalancı dışkılama hissi uyandıran manometrik paternler saptanabilir. Ayrıca hastanın rektum ve anal sfinkterin sıkılması sırasındaki basınçları ölçülür, hastadan ıkınarak balonu atması istenir ve böylece hastanın internal ve eksternal sfinkterinin uyumlu çalışıp çalışmadığı kontrol edilir (5).

Buna göre dissinerjik defekasyonu olan hastalarda, manometrik olarak bozukluğun 4 modeli kaydedilir (6,7,8). Anorektal manometride bahsedilen traseler şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Rektoanal inhibitör refleksi(RAİR): Rektal balon 50 mL'ye kadar kademeli olarak 10'ar mL vücut ısısında sıvı ile şişirildiğinde dinlenim anal kanal basınç trasesinde düşme görülmekte.

- Model 1; paradoksal bir artışla karakterize edilir. İntrarektal basınç ≥ 45 mmHg
- Model 2; yeterli ekspulsif güç ve baskı üretememe ile karakterizedir.
- Model 3; anal basınçta yetersiz azalma ($< \%20$) ile beraber yeterli itici güç ile karakterizedir.
- Model 4; intrarektal basınç artışı olmadan, yetersiz anal basınçta azalma ile karakterize yeterli itici güç elde edilememesi durumudur (9).

Sağlıklı erişkinlerde anal kanal dinlenim basıncı 40-70 mm Hg arasında değişmektedir; bu değerler kadınlarda ve yaşlılarda daha düşüktür. Dinlenim basıncının $\%50-85$ 'ini internal anal sfinkter, $\%25-30$ 'unu external anal sfinkter, $\%15$ 'ini anal yastıkcıklar oluşturmaktadır. Dinlenim basıncı istemsiz gaz ve gaita kaçırma üzerinde birincil etkilidir. Anorektal manometri incelemesinde dinlenim basıncı ölçümü yapılırken hastanın olabildiğince rahat bir pozisyonda olması ve kendisini sıkmaması önemlidir.

Duyusal ve refleks ölçümleri;

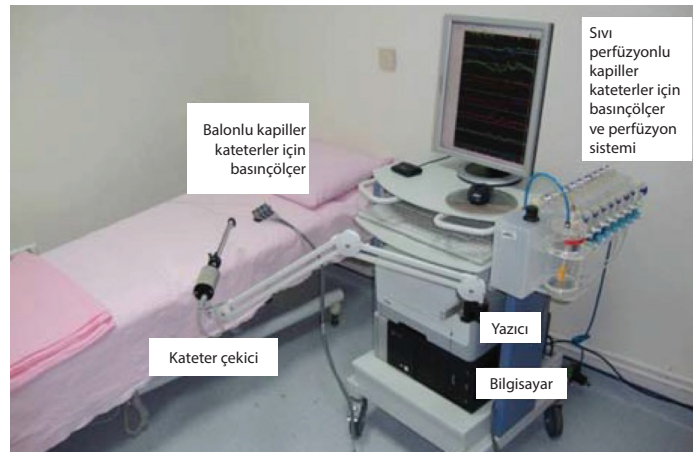
- İlk duyum refleksi, balon şişirilirken hastanın ilk dolgunluk hissettiği hacim kayıt edilir.
- Defekasyon hissi, ilk duyum değeri saptandıktan sonra balon şişirmeye devam edilir ve hastanın ilk defekasyon hissi tanımlandığı hacim kayıt edilir.
- En fazla tolere edilen hacim, balon şişirmeye devam edilir ve bu hacimde kayıt edilir.
- Öksürük refleksi, bu ölçüm ile ani karın içi basınç artışı sırasındaki external anal sfinkter kasılma yanıtı gözlenir.
- Anokutenöz refleksi, perianal derinin uyarılması ile sfinkterdeki kasılma görsel olarak izlenir.
- Rektoanal inhibitör refleksi (RAİR), balon şişirilme sırasında

hastanın balon distansiyonunu hissetmesi önemli değildir. Anal manometri basınç trasesinde dinlenim basıncında $\%25$ ten fazla düşme izlenmesi reflexin pozitif olduğunu gösterir. (şekil 2)(10)

Kolonik Manometri

Kolonun ve rektumun lümen içi basınç aktivitesini, motor aktivitesini ve kolonik motilitenin detaylarını gösterir (12). Hastalar duysal disfonksiyonlarına göre normal, miyopatik veya nöropatik kolon olarak sınıflandırılır. Kronik kabızlıkta kullanımının ek katkı sağladığına dair yeterli kanıt bulunmamakla birlikte pratik kullanımda yeri yoktur. Temel olarak bir anorektal manometri sistemi 4 bileşenden oluşur:

1. Basınç ölçerler “transducer”
2. Anorektal manometri kateteri
3. Veri işleyici
4. Anorektal manometri bilgisayar yazılımı (Şekil 3).



Şekil 3. Anorektal manometri düzeni: Bilgisayar sistemi, sıvı perfüzyonlu ve balonlu kapiller sistemler, kateter çekici. (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Anorektal Fizyoloji Laboratuvarı) (Medical Measurement Systems, Enschede, The Netherlands).

Balon ekspulsiyon testi

Basit bir dışkılamanın fizyolojik değerlendirmesini yapan iyi bir tarama testidir (12,13). Standart bir metodolojisi yoktur. İçine suyla doldurulmuş (genellikle 50 ml) balon kullanılarak yapılır. Ucunda katateri olan balonun lazımlığa dışkılama gayreti ile çıkartılması şeklinde yapılır. Eğer hasta balonu bir dakikadan az sürede çıkartılamazsa, disfonksiyonu gösterir (14). Testin duyarlılığı %88, özgüllüğü %89'dur. Testin normal olması olası dışkılama bozukluğunu dışlamaz. Ayrıca dissinerjik dışkılama ve yavaş geçişli kabızlık vakalarında da örtüşmeler görülebilir. Bu yüzden bu testin sonuçları diğer testlerle de birleştirilmelidir (8). Bu testle ilişkili ayrıca yapılan ancak klinik kullanıma uygun olmayan testlerde mevcut. Bunlardan birisi, rektal barostat testidir. Bu testte rektal duyarlılık, tonus ve kompliyans değerlendirilir. Rektuma uyumu yüksek bir balon yerleştirilerek yapılır. Rektal hiposensitiviteyi değerlendirmede ve megarektumu saptamada yardımcı olur. Kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda rektal hipersensitiviteyi saptayabilir.

Kolonik Geçiş Çalışmaları

Kolonik geçiş çalışmaları, radyoopak kullanılarak gerçekleştirilir. Radyoopak maddenin gastrointestinal sistemden geçişi değerlendirilerek yapılır. Bu konuda birçok yöntem kullanılır. Ancak sintigrafi bunlardan en az olmasına rağmen, kolonun farklı segmentlerindeki geçişi ayrıntılı göstermede daha değerlidir (15).

Bu işlem kolonik geçişin kantitatif değerlendirilmesini sağlar. Teknesiyum 99m kaplı haplar içerilir ve 24 ile 48 saat sonra radyoizotop ölçümleri yapılır. Radyoizotop miktarlarına göre kolonik geçiş zamanları ölçülür.

Bunun yanında hastaya radyoopaklı besinler yedirilerek direkt grafiler kullanılarak yapılan testlerde mevcuttur. Buna göre hastalara günlük 20-30 gr/gün yüksek fiberli diyet verilir ve işlemiden en az 3 gün önce laksatif kullanımı kesilir. Radyoopaklı besinler yutulur ve bunun kolon boyunca ilerleyişi direkt karın grafileri ile takip edilir. Kolonun bütün segmentleri ayrı ayrı gözlemlenir. Normalde hergün karın grafisi çekilmesi icap olurken, hastanın aşırı radyasyona maruz kalmaması açısından, genellikle radyoopak belirteçler yutulduktan sonra 2. ve gerekirse 5. günde grafiler çekilir (16).

Buna göre;

- Sağ ve sol kolonda geçişte uzama olanlar yavaş geçişli kabızlık gurubu olarak düşünülür.
- Radyoopakla işaretli besin proximal kolondan rahat geçip rektumda bekliyorsa, çıkışın geciktiği kabızlık gurubuna girer.

Kronik kabızlığı olan çoğu hasta normal geçiş zamanına sahiptir. Bazı kliniklerin rutin kullanımında, 24 adet işaretli

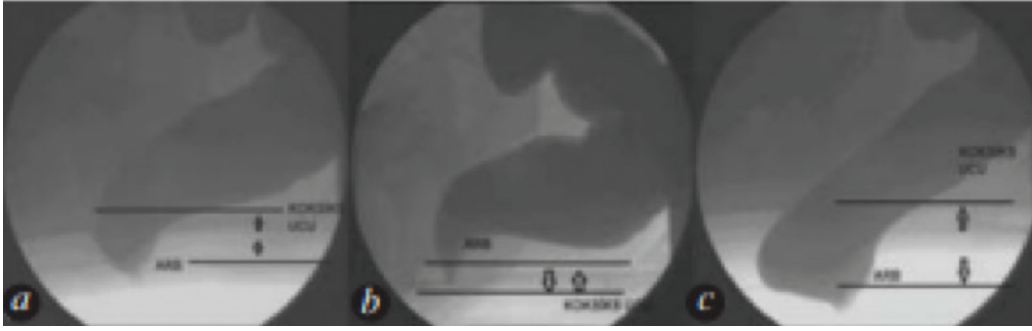
kapsül yutturulup 6 gün sonra düz karın grafisi ile değerlendirme yapılması vardır. Buna göre 6. günde 5 işaretli markerdan fazlası tespit edilirse yavaş geçişli kabızlık tanısı konulur. Retansyon %20'den fazla ise, gecikmeli geçiş var demektir (17). Fakat dissinerjik dışkılamalı hastalarda bu retansiyon olacağı için önce bu grup dışlanmalıdır. Kesin kural olmamakla beraber markerların tüm kolon boyunca ya da sağ kolonda gözlenmesi, yavaş transitli kabızlık lehine yorumlanır. Rektosigmoid bölgede gözlenmesi ise fonksiyonel defekasyon bozukluğu lehinedir. Markerların geçişi sintigrafi ile 24-48 saatte yapılabilirken, direkt grafilerle 5-7 günü bulabilmektedir. Sintigrafi birkaç merkezde kullanılmaktadır. Yutulan radyoizotopların kolon geçiş süreleri ölçümüne dayalıdır. 24-48 saat sonra kolon içindeki ortalama izotop dağılımını gösterir. (18)

Diğer bir geçiş testi; kablosuz motilite kapsülüdür. Bu yöntemle bölgesel olarak mide, ince bağırsak veya kolonik geçiş değerlendirilmesi yapılabilir. Dolayısıyla bu yöntemle tüm gastrointestinal sistem pasajı değerlendirilebilir (19). Bu yöntem laksatiflere dirençli kabızlık vakalarında normal ve yavaş geçiş zamanlı alt tipleri ayırtetmede kullanılabilir. Kolay tolere edilebilen, hasta uyumu yüksek, radyasyon maruziyeti olmayan güvenli bir yöntemdir. Maliyeti diğer yöntemlere göre yüksek ve birçok olguda klinik değeri tartışmalıdır (16).

Defekografi

Anorektumun anatomik ve fonksiyonel değişiklikleri hakkında bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir. Tetkik dışkı kıvamına getirilmiş baryum ile yapılabilir. Fizyolojik defekasyon pozisyonunda baryumun dışkılanması floroskopi ile veya video kaydı ile takip edilir. Özellikle potansiyel anatomik sebepleri (enterosel, intussepsiyon) değerlendirmede yardımcıdır (20). Hastanın rektumuna ıkmaması, öksürmesi sırasında yaklaşık 150 ml baryum verilir. Hastalar özel bir oturağa oturtularak floroskopi eşliğinde bu baryumun görüntülenmesi yapılır. Anorektal yapılar istirahat halinde ve baryumlu içerik dışarı çıkarken değerlendirilir. Pelvik taban dissinerjisi, perinede yetersiz açılma (< 1 cm) ve anorektal açıdan az değişme olması ile (< 15 derece) tanı alır (16). Şekil 4'te örnek bir defekografi gösterilmektedir. Test uygulama aşamaları sırasıyla aşağıdaki şekildedir.

1. Anüs dolu iken istirahat sırasında
2. Anal sfinkter ve pelvis tabanı kaslarının maksimum kontraksiyonu sırasında (hastaya tuvaletini sıkıca tutması söylenir)
3. Dışkılama olmaksızın ıkmama sırasında (hastaya ıkmamasını ancak tuvaletini yapmamasını söyleriz)
4. Dışkılama sırasında (hastaya olabildiğince hızlı bir şekilde ve tek seferde tuvaletini yapmasını söyleriz)
5. Dışkılama sonrası istirahat sırasında skopi ile dinamik olarak görüntüler kayıt ederiz. dışkılama safhası fizyolojik flatlarda 30 saniyeden kısa sürer. Dışkılama sonrası istirahatte alınan görüntü rezidü için belirleyicidir. (21)



Şekil 4. A; istirahatte anorektal bileşkenin koksiks ucuna uzaklığı referans alınarak, B; tutma ve C; ıkınma sırasında pelvis tabanının yükselme ve alçalma mesafesi ölçülebilir.

Defekografi, ek bir teşhis yöntemidir. Defekasyonunun teşhisinde önemlidir. Kronik kabızlığı olan hastaların %20-81'inde disfonksiyon görülür (22). Defakografi klasik floroskopi veya MRI kullanarak yapılabilir. MRI defekografisinin özelliği, anorektum ve pelvisin yapısını ve işlevini göstermenin yanı sıra kasların ve organların görselini sağlar (22). Ancak bazı hastalarda yanlış sonuca neden olmaktadır. Çünkü MRI yatar pozisyonda çekim yapıldığından bu test fizyolojik değildir. Ayrıca MRI defakografi iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmayı önler. Fakat bu testler pahalıdır ve standart defekografiye ek katkısı olup olmadığı tartışmalıdır (23).

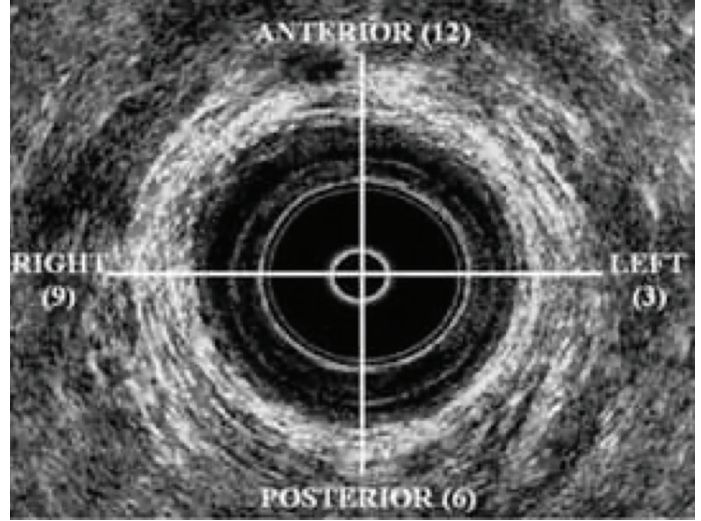
Radyolojik Görüntülemeler

Direkt karın grafileri ciddi dışkı retansyonu ve megakolonu gösterebilir. baryumlu lavman megakolon ve megarektum tanısında kullanılabilir. Aynı zamanda Hirschprung hastalığında agangliyonik distal bağırsak ve proximal kolondaki genişlemeyi gösterebilir. Bununla beraber gastrografin kolonu uyardığı için defekasyona da yardımcı olur. Üst GİS baryumlu grafide hastalardaki özofageal ya da gastrik motilite bozukluğu dışlanabilir. Bunun yanında endorektal ultrasonografi ve endorektal MRI yöntemleride uygulanabilmektedir. Günümüzde 360° görüş açılı 3 boyutlu ultrasonografi problemleri endorektal ultrason (ERUS) incelemesinde standart hale gelmiştir (Şekil 5). ERUS'un en önemli kullanım alanı external anal sfinkterin değerlendirilmesidir. İnternal ve external anal sfinkter dışında puborektal kasta ERUS ile değerlendirilebilir. ERUS ile sfinter defekti gösterilme duyarlılığı %100'e yakındır. Endorektal MR, ERUS ile benzer endikasyonlarda kullanılmaktadır. Genel olarak internal ve external anal sfinkterin değerlendirilmesinde benzer tanısal doğruluk oranlarına sahiptir (24).

Anal Sfinkter EMG (Elektromyografi)

İşlem, eksternal anal sfinktere elektrot batırılarak buradaki elektriksel aktivitenin ölçülmesine dayanır. Anal sfinkter EMG si, anal sfinkterlerin ve motor nöronların sağlıklı işleyip işlemediğini değerlendirmek için uygulanır. Burada sfinkter fizyolojisinden bahsetmek gerekirse; anal kanalda iki sfinkter bulunur. Bunlar internal ve external sfinkterlerdir (25).

İnternal sfinkter; istemsiz çalışır ve anüsün sürekli kapalı olmasını sağlar. Özellikle istemsiz gaz ve sıvı gaita kaçışını



Şekil 5. ERUS ile 360° görüntü elde edilebilir.

engeller.

External sfinkter; istemli çalışır ve gaita geldiğinde istemli olarak dışarı çıkmasını engeller. Böylelikle dışkıyı tutmamızı sağlar (25).

Bu bölgenin innervasyonunu sağlayan motor nöronlar ise, sakral 2-3-4 sinir köklerinden gelen pudendal sinirdir. Bu sinir external sfinkterin motor nöronlarını taşır (25-26).

EMG Endikasyonları;

Sakral 2-4 sinirlerle ilgili olduğu düşünülen, ürolojik, bağırsak ve cinsel problemlerin hepsinde anal sfinkter EMG'si faydalı olabilir.

Anal sfinter EMG nasıl yapılır?

İşlem solyan yatar, litotomi veya diz dirsek pozisyonlarında yapılabilir. İşlem 45-60 dakika sürer. İğne şeklindeki elektrotlar ciltten, eksternal anal sfinktere batırılarak yapılır. Ölçümler istirahat halinde, sıkarken ve ıkınırken yapılır (26).

Pudendal Sinir Terminal Motor Geçiş Süresi "Latency" (PNTML)

İşlem işaret parmağına takılan bipolar St Marks elektrodunun anal kanala rektal tuşe ile yerleştirilmesi sonrası, her iki taraf spina ischiadicumların üzerine dokunularak, non invazv şekilde değerlendirilir. İşlem sonucu, kayıt edici elektrot ile alınan

verilerin osiloskop aracılığı ile çizilerek alınır. Pudendal sinir motor geçiş süresi pudendal sinirin uyarılmasından external anal sfinkterin gevşemesine kadar geçen süre olarak tanımlanır. Pudendal sinirin en sık yaralanma şekilleri vajinal doğum sırasında bebek ile sinir trasesi boyunca temasta olduğu pelvik kemik yapıları arasında sıkışması, uzun süreli ıkınarak dışkılamalıışkanlığı olan kişilerde gerilmeye bağlı yaralanma ve pelvik radyoterapiye bağlı oluşan hasarlardır (27).

Sonuç

Anal inkontinens, kronik konstipasyon, rektosel, rektal prolapsus, anal fistül anal fissür gibi hastalıkların tanısı ve takibinde anorektal fizyolojik testlere sıklıkla başvurulmaktadır. Günümüzde anorektal bölgenin rahatsızlıklarını bütünüyle ele alan tek bir test yoktur. Bu nedenle doğru tanı için, çoğu zaman birkaç testin birlikte yapılması uygun olacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - AA; Tasarım - BE; Denetleme - BE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - AA; Analiz ve/veya Yorum - MG; Literatür Taraması - AA; Yazıyı Yazan - MG; Eleştirel İnceleme - BE.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - AA; Design - BE; Supervision - BE; Data Collection and/or Processing - AA; Analysis and/or Interpretation - MG; Literature Search - AA; Writing - MG; Critical Reviews - BE.

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. He C-L, Burgart L, Wang L, Pemberton J, Young-Fadok T, Szurszewski J, et al. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology* 2000;118:14–21. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70409-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70409-4)
2. Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1510–1518. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.064>
3. Rao SS. Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:910–919. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.06.004>
4. Rao SS, Patcharatrakul T. Diagnosis and treatment of dyssynergic defecation. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:423–435. <https://doi.org/10.5056/jnm16060>
5. Rao SS. Dyssynergic defecation and biofeedback therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:569–586. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2008.06.011>
6. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: a review of literature. *Medicine* 2018;97:e10631. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010631>
7. Rao SS, Pornchai Leelasinjaroen, Amieva-Balmori M, Sharma A, Patcharatrakul T, DeWitt A. Characterization of dyssynergia phenotypes with high resolution anorectal manometry (HRAM). *Gastroenterology* 2016;150:S158–S159. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(16\)30626-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(16)30626-6)

8. Patcharatrakul T, Shaffer N, DeWitt A, Mack A, Rao SS. Does the type of dyssynergia influence the outcome of biofeedback therapy? *J Neurogastroenterol Motil* 2016;28(Suppl 1):18. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/nmo.12881>
9. Grossi U, Carrington EV, Bharucha AE, Horrocks EJ, Scott SM, Knowles CH. Diagnostic accuracy study of anorectal manometry for diagnosis of dyssynergic defecation. *Gut* 2016;65:447–455. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308835>
10. Gowers WR. The automatic action of the sphincter ani. *Proc R Soc Lond* 1878;26:179–184. <https://doi.org/10.1098/rspl.1877.0013>
11. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, et al. chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17095. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.95>
12. Rao SS, Singh S. Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:597–609. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181e88532>
13. Minguez M, Herreros B, Sanchiz V, Hernandez V, Almela P, Añon R, et al. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. *Gastroenterology* 2004;126:57–62. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.10.044>
14. Chiarioni G, Kim SM, Vantini I, Whitehead WE. Validation of the balloon evacuation test: reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2049–2054. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.013>
15. Lundin E, Karlsson U, Westlin JE, Kairemo K, Jung B, Husin S, et al. Scintigraphic assessment of slow transit constipation with special reference to right- or left-sided colonic delay. *Colorectal Dis* 2004;6:499–505. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2004.00694.x>
16. Bengi G, Yalçın M, Akpınar H. Kronik Konstipasyona Güncel Yaklaşım. Ağrı Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir. *Güncel Gastroenteroloji* 2014;18:181–197. <https://guncel.tgv.org.tr/journal/50/pdf/100165.pdf>
17. Vork L, van Avesaat MH, van Hoboken EA, Kruimel JW, Conchillo JM, Keszthelyi D, et al. Normal colonic transit time predicts the outcome of colonic manometry in patients with chronic constipation-an exploratory study. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:1819–1822. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03376-1>
18. Parkman HP. Scintigraphy for evaluation of patients for GI motility disorders the referring physicians perspective. *Semin Nucl Med* 2012;42:76–78. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2011.10.006>
19. Saad RJ. The wireless motility capsule: a one-stop shop for the evaluation of GI motility disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:14. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0489-x>
20. Kim AY. How to interpret a functional or motility test –defecography. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:416–420. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.4.416>
21. Korman U. Anorektal görüntüleme yöntemleri: Defekografi. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg* 2010;3:14–21. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article-tr-anorektal-goruntuleme-yontemleri-defekografi-58826.html>
22. Ghoshal UC, Sachdeva S, Pratap N, Verma A Karyampudi A, Misra A, et al. Indian consensus on chronic constipation in adults: a joint position statement of the Indian Motility and Functional Diseases Association and the Indian Society of gastroenterology. *Indian J Gastroenterol* 2018;37:526–544. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0894-1>
23. Foti PV, Farina R, Riva G, Coronella M, Fisichella E, Palmucci S, et al. Pelvic floor imaging: comparison between MRI and conventional defecography in studying outlet obstruction syndrome. *Radiol Med* 2013;118:23–39. <https://doi.org/10.1007/s11547-012-0840-8>
24. Dobben AC, Terra MP, Slors JF, Deutekom M, Gerhards MF, Beets-Tan RG, et al. External anal sphincter defects in patients with fecal incontinence: comparison of endoanal MR imaging and endoanal US. *Radiology* 2007;242:463–471. <https://doi.org/10.1148/radiol.2422051575>
25. Chawla J. Anal Sphincter Electromyography and Sphincter Function Profiles. *Medscape* 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/1948316-overview>
26. Anal Sphincter EMG (Electromyography). MUSC Health, Medical University of South Carolina. <https://muschealth.org/medical-services/ddc/patients/medical-tests/function-studies/anal-sphincter-emg>
27. Bulut T. Anorektal fizyoloji testleri ve inkontinens. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg* 2010;3(3):8–13. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-anorektal-fizyoloji-testleri-ve-inkontinens-58825.html>



