



TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL

S.B.Ü. ANKARA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

2020 / Cilt 53 / Sayı 1
2020 / Volume 53 / Number 1
ISSN:1304-6187



**S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIP DERGİSİ**

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

Cilt / Volume: 53

Sayı / Number: 1

Yıl / Year: 2020

ISSN:1304-6187

Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tübitak Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR Dizin) Dizinlenmektedir.



Editörden / Editorial

Değerli Okuyucularımız,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'nin 53. Cildinin ilk sayısıyla karşınızdayız. Her ne kadar başlangıcı çok güzel olmasa da 2020 yılının herkese mutluluklar getirmesini dileriz. Tüm dünyada olduğu gibi Ülkemizde de Coronavirüs salgını ile baş edilmeye çalışılan bu zor günlerde Dergimizin ilk sayısını vaktinde yayımlayabilmek için büyük bir emek sarfettik.

Bu zor günlerde bilimsel içeriği yüksek ve doyurucu bir sayı ile karşınızda olmak istedik.

Yeni yıla birlikte Dergimizin de listelendiği TR Dizin yeni kurallarını açıkladı. Bu çerçevede özellikle çalışmaların etik kurul onayları ve çalışmalarda kullanılan kaynakların TR Dizin değerlendirme kurulu tarafından daha dikkatli değerlendirileceği bizlere iletildi.

Bizler de Dergimize çalışmalarını gönderecek siz değerli yazarlarımıza etik kurul onayı alımında hassasiyet göstermelerini ve kaynak kullanımında Dergimizin yazım kurallarına mutlaka uymaları gerektiğini bir kez daha önemle hatırlatıyoruz.

Keyifli okumalar dileriz.

Doç. Dr. M. Recep PEKÇİCİ
Editör

YAYIN SAHİBİ

S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına
Prof. Dr. Rahmi KILIÇ / Başhekim

EDİTÖR / EDITOR

Doç. Dr. Mevlüt Recep PEKÇİCİ¹

EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSOCIATE EDITORS

Doç. Dr. Ayşe ÖZCAN²

Doç. Dr. Medine Aysin TAŞAR³

Doç. Dr. Gökhan KOCA⁴

Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ⁵

Uz. Dr. Mustafa Sırrı KOTANOĞLU²

YAYIN KURULU / PUBLICATION COMMITTEE

Prof. Dr. Hülya BAŞAR²

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ⁶

Prof. Dr. Murat KEKİLLİ⁷

Doç. Dr. Zeynep KAPTAN⁸

Doç. Dr. Salih CESUR⁹

Yayın Sekreteri

Mehmet YILMAZ

Yazı İşleri Müdürü

Uz. Dr. Mehmet Onat ÇAKIT

Yayın Adı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi
Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Yayın Türü /Yayın Şekli

Yaygın Süreli Yayın /4 Aylık Türkçe - İngilizce

İletişim Adresi:

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Sakarya Mah. Ulucanlar Cad. No:89 06340
Altındağ / Ankara / TÜRKİYE

Tel: +90 312 595 30 69

Faks: +90 312 363 33 96

E-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com

S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

¹ Genel Cerrahi Kliniği Eğitim Görevlisi

² Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Eğitim Görevlisi

³ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi

⁴ Nükleer Tıp Kliniği Eğitim Görevlisi

⁵ İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi

⁶ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji BD. Öğretim Üyesi

⁷ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD Öğretim Üyesi

⁸ KBB Kliniği Eğitim Görevlisi

⁹ Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2020 Yılı; 53.Cilt, 1.Sayısı Mart 2020 tarihinde yayımlanmıştır.
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'nde yayımlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar editörün izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla kaynak gösterilmek şartı ile özetleme ve alıntı yapılabilir.

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

- M. Akif ACAR, Ankara, Türkiye
Didem ADAHAN, Karabük, Türkiye
A. Kudret ADILOĞLU, Ankara, Türkiye
Koray AĞRAS, Ankara, Türkiye
Züleyha Y. AKKAYA, Ankara, Türkiye
M. Ali AKKUŞ, Ankara, Türkiye
C. Nuri AKTEKİN, Ankara, Türkiye
K. Bahadır ALEMDAROĞLU, Ankara, Türkiye
Bülent ALİOĞLU, Ankara, Türkiye
Yalçın ARAL, Yozgat, Türkiye
Necmi ARSLAN, Ankara, Türkiye
Bülent BALTACI, Ankara, Türkiye
Oya BALTALI, İzmir, Türkiye
M. Akif BAYAR, Ankara, Türkiye
Gülden BİLGİN, Ankara, Türkiye
Betül BOZKURT, Çorum, Türkiye
Ayşe BURCU, Ankara, Türkiye
Esmâ CECELİ, Ankara, Türkiye
Türkan ÇAKAN, Ankara, Türkiye
Burcu D. ÇAKIT, Ankara, Türkiye
Muzaffer ÇAYDERE, Ankara, Türkiye
N. Turgut ÇAVUŞOĞLU, Ankara, Türkiye
Evrîm C. ÇELİK, İstanbul, Türkiye
Hatice ÇELİK, Ankara, Türkiye
İbrahim E. ÇELİK, Ankara, Türkiye
Mustafa ÇELİK, Ankara, Türkiye
B. Gökçe ÇOKAL, Ankara, Türkiye
Cavit ÇULHA, Ankara, Türkiye
Şule DEMİRCİ, Ankara, Türkiye
A. Hakan DEMİREL, Ankara, Türkiye
Burcu DEMİRKAN, Ankara, Türkiye
Gülizar DEMİROK, Ankara, Türkiye
Bedîa DİNÇ, Ankara, Türkiye
Soykan DİNÇ, Yozgat, Türkiye
Nermin DİNDAR, Kırıkkale, Türkiye
Engin DOĞANTEKİN, Ankara, Türkiye
Mustafa DURAN, Ankara, Türkiye
Murat DURANAY, Ankara, Türkiye
İbrahim ECE, Ankara, Türkiye
Beray S. EKİOĞLU, Konya, Türkiye
H. Meral EKŞİOĞLU, Ankara, Türkiye
F. Şebnem ERDİNÇ, Ankara, Türkiye
Serap EREL, Ankara, Türkiye
Elif ERGÜN, Ankara, Türkiye
Günay ERTEM, Ankara, Türkiye
Sibel EYİGÖR, İzmir, Türkiye
Levent FİLİK, Ankara, Türkiye
Hakan GENÇ, Ankara, Türkiye
R. Cankon GERMİYANOĞLU, Samsun, Türkiye
Arife U. GÖKÇEOĞLU, Ankara, Türkiye
F. Dilek GÖKHARMAN, Ankara, Türkiye
Asutay GÖKTUÇ, Ankara, Türkiye
Neşe E. GÜLÇELİK, Ankara, Türkiye
Selda K. GÜLER, Ankara, Türkiye
Osman GÜLER, Kastamonu, Türkiye
Y. Kemal GÜNAYDIN, Ankara, Türkiye
Yasemin GÜNDÜZ, Sakarya, Türkiye
H. Nalan GÜNEŞ, Ankara, Türkiye
Gül GÜRSOY, Ankara, Türkiye
Çiğdem A. HATİPOĞLU, Ankara, Türkiye
Dicle HAZIROLAN, Ankara, Türkiye
Sema HÜCÜMENOĞLU, Ankara, Türkiye
Serkan İLTAR, Ankara, Türkiye
L. Ertuğrul İNAN, Yozgat, Türkiye
Nurgül A. İNCEL, Mersin, Türkiye
Dilek KAHVECİOĞLU, Ankara, Türkiye
Zeynep KAPTAN, Ankara, Türkiye
Fatih KARAAHMET, Ankara, Türkiye
Hatice KARADAŞ, Ankara, Türkiye
A. Esra KARAKOÇ, Ankara, Türkiye
Aylin KARALEZLİ, Muğla, Türkiye
Yetkin KARASU, Ankara, Türkiye
S. Fehmi KATIRCIOĞLU, Ankara, Türkiye
Burak KAVLAKOĞLU, İstanbul, Türkiye
Cemil KAYALI, İzmir, Türkiye
H. Ayhan KAYAOĞLU, Bursa, Türkiye
Çetin KAYMAK, Ankara, Türkiye
H. Levent KESKİN, Ankara, Türkiye
Bülent KILIÇOĞLU, Kastamonu, Türkiye
Sami KINIKLI, Ankara, Türkiye
Kemal KISMET, Konya, Türkiye
Fatma A. KOCAOĞLU, Ankara, Türkiye
Uğur KOÇER, Ankara, Türkiye
H. Belma KOÇER, Sakarya, Türkiye
Melîha KORKMAZ, Ankara, Türkiye
P. Nergis KOŞAR, Ankara, Türkiye
Serkan İLTAR, Ankara, Türkiye
S. Namık MURAT, Ankara, Türkiye
Barış NACIR, Ankara, Türkiye
Mehmet OKUMUŞ, Ankara, Türkiye
Güner ÖNEY, Ankara, Türkiye
Firdevs ÖRNEK, Ankara, Türkiye
N. Nebi ÖZCAN, Ankara, Türkiye
Ali ÖZDEK, Ankara, Türkiye
B. Cem ÖZGÜR, Ankara, Türkiye
M. Yaşar ÖZKALKANLI, İzmir, Türkiye
Ahmet ÖZMERİÇ, Ankara, Türkiye
Pınar T. ÖZTAŞ, Ankara, Türkiye
Pelîn S. ÖZTEKİN, Ankara, Türkiye
İ. Cengiz ÖZTÜRK, İzmir, Türkiye
Rukiye SAÇ, Ankara, Türkiye
Selda SARIKAYA, Zonguldak, Türkiye
Feray SOYUPEK, Isparta, Türkiye
Emrah ŞENEL, Ankara, Türkiye
Mehmet ŞENEŞ, Ankara, Türkiye
Deniz SOMER, Ankara, Türkiye
Gülten SUNGUR, Ankara, Türkiye
Suna A. TAKMAZ, Ankara, Türkiye
Ayhan TEKİNER, Ankara, Türkiye
Mesut TEZ, Ankara, Türkiye
A. Osman TOKAT, Yozgat, Türkiye
Salih TUNCAL, Ankara, Türkiye
Figen TUNCAY, Kırşehir, Türkiye
Yasemin TURAN, Aydın, Türkiye
M. İhsan USLAN, Sakarya, Türkiye
Hale Y. UYSAL, Ankara, Türkiye
Özlem UZUNLAR, Ankara, Türkiye
Bülent ÜNAL, Eskişehir, Türkiye
Nurten ÜNLÜ, Ankara, Türkiye
Yusuf ÜSTÜN, Ankara, Türkiye
Emine VEZİR, Ankara, Türkiye
Zahide YALAKI, Ankara, Türkiye
Mikail YARLOĞLUEŞ, Ankara, Türkiye
Resul YILMAZ, Konya, Türkiye
Hasan YİĞİT, Ankara, Türkiye
Doğan YÜCEL, Ankara, Türkiye
Dilek YÜKSEL, Ankara, Türkiye
Sema ZERGEROĞLU, Ankara, Türkiye

İçindekiler / Contents

Özgün Çalışma / Original Article

SYF /PAGE 1-5

GESTASYONEL TİROTOKSİKOZUN PERİNATAL SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ, RETROSPEKTİF KOHORT
PERINATAL OUTCOMES OF GESTATIONAL THYROTOXICOSIS: SINGLE CENTER EXPERIENCE, RETROSPECTIVE COHORT

Nazlı GÜLSOY KIRNAP, Sanem KAYHAN

SYF /PAGE 6-11

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNİN NEONATAL KARDİYAK ANOMALİ SIKLIĞI VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ
THE EFFECT OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY ON THE FREQUENCY OF NEONATAL CARDIAC ANOMALY AND LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS

Ahmet ÖKTEM, Fatih ATİK

SYF /PAGE 12-19

UZAK METASTAZLI REKTUM KANSERLERİ (EVRE IV) İNVAZİV TÜMÖR SINIRINDA E KADHERİN'İN DOKU EKSPRESYONUNDA AZALMA GÖSTERMEKTEDİR
RECTUM CANCERS WITH DISTANT METASTASES (STAGE IV) SHOW DECREASED TISSUE EXPRESSION OF E CADHERIN AT THE INVASIVE TUMOR FRONT

Mehmet ZENGİN, Pinar ATASOY

SYF /PAGE 20-24

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE MORTALİTE SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
EVALUATION OF MORTALITY RATE AND RISK FACTORS IN INTENSIVE CARE UNIT

Esra ÇAKIR, Gül Meral KOCABEYOĞLU, Özlem GÜRBÜZ, Sevil Baltacı ÖZEN, Nevzat Mehmet MUTLU, Işıl ÖZKOÇAK TURAN

SYF /PAGE 25-28

YÜKSEK RAKIMDA YAŞAYAN BEHÇET HASTALARINDA HEMATOKRİT YÜKSEKLİĞİNİN VASKÜLER TUTULUMA ETKİSİ
THE EFFECT OF HEMATOCRIT ELEVATION ON VASCULAR INVOLVEMENT IN BEHÇET PATIENTS LIVING AT HIGH ALTITUDE

Hamit KÜÇÜK, Özlem KUDAŞ

SYF /PAGE 29-35

OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUKTA BİLİŞSEL HATALARIN PSİKİYATRİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ
THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE ERRORS AND PSYCHIATRIC SYMPTOMS IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Mehmet Hamdi ÖRÜM

SYF /PAGE 36-43

DUYGUSAL, DIŞSAL VE KISITLAYICI YEME BOZUKLUKLARININ METABOLİK SENDROM GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ
THE EFFECT OF EMOTIONAL, EXTERNAL AND RESTRAINT EATING DISORDERS ON THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME

Emel BAYRAK, Rüştü SERTER, Sedat IŞIKLI

SYF /PAGE 44-50

PANKREAS KANSERLERİNDE LAPAROSKOPİK VE AÇIK WHIPPLE PROSEDÜRÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI:
TEK MERKEZ SONUÇLARI
LAPAROSCOPIC VERSUS OPEN WHIPPLE PROCEDURE FOR PANCREATIC ADENOCARCINOMA: A SINGLE-
CENTER EXPERIENCE

Bayram COLAK, Serdar YORMAZ, İlhan ECE, Huseyin YILMAZ, Husnu ALPTEKİN, Ertugrul KAFALI, Mustafa SAHİN

SYF /PAGE 51-56

KRONİK TEMPOROMANDİBULAR EKLEM DİSFONKSİYONUNDA ALEKSİTİMİ VE SANTRAL SENSİTİZASYON
İLİŞKİSİ
THE RELATIONSHIP BETWEEN ALEXITHYMIA AND CENTRAL SENSITIZATION IN CHRONIC TEMPOROMANDIBULAR
JOINT DYSFUNCTION

Başak MANSIZ KAPLAN, Seçil PERVANE VURAL

SYF /PAGE 57-60

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ÜREMİK KULAK KAŞINTISI: PREVELANS ve ŞİDDET ANALİZİ
UREMIC OTOPRURITUS AMONG HEMODIALYSIS PATIENTS: PREVALENCE and SEVERITY ANALYSIS
Selda KARGIN KAYTEZ, Ramazan ÖÇAL, Hatice ÇELİK, Gülin Gökçen KESİCİ, Ayşe Zeynep BAL

Derleme / Review Report

SYF /PAGE 61-67

KONTRAST AJANLAR; FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, GENEL ADVERS REAKSİYONLARI VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ
CONTRAST AGENTS; PHARMACOLOGICAL PROPERTIES, GENERAL ADVERSE REACTIONS AND DRUG INTERACTIONS
Özlem ÇELİK AYDIN, Sonay AYDIN, Hakkı Zafer GÜNEY

SYF /PAGE 68-72

ACİL OBSTETRİK SAĞLIK HİZMETLERİNİN DAHA ETKİN VERİLMESİNDE SİMÜLASYONA DAYALI EĞİTİMİN ROLÜ
THE ROLE OF SIMULATION BASED EDUCATION IN PROVIDING MORE EFFECTIVE EMERGENCY OBSTETRIC CARE
Yasemin ÖZTÜRK, Nebahat ÖZERDOĞAN

Olgu Sunumu / Case Report

SYF /PAGE 73-75

YENİ MUTASYON SAPTANAN GM1 GANGLİOSİDOZ OLGUSU
GM1 GANGLIOSIDOSIS CASE WITH NEW MUTATION
Zahide YALAKİ, Gizem ER AKPINAR, Abdüllatif BAKIR

PERINATAL OUTCOMES OF GESTATIONAL THYROTOXICOSIS: SINGLE CENTER EXPERIENCE, RETROSPECTIVE COHORT

GESTASYONEL TİROTOKSİKOZUN PERİNATAL SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ, RETROSPEKTİF KOHORT

Nazlı GÜLSOY KIRNAP¹, Sanem KAYHAN²

ABSTRACT

PURPOSE: Gestational thyrotoxicosis may lead to adverse maternal and fetal events. In this study, the aim was to compare the gestational thyrotoxicosis cases with the control group in terms of their differential diagnoses, clinical observation and gestational follow-up outcomes.

MATERIAL AND METHODS: Pregnant patients with subclinical or overt thyrotoxicosis who were followed up in Endocrinology outpatient clinic between December 2009-September 2019 were included in the study. Patients were grouped according to the diagnosis of gestational transient thyrotoxicosis (GTT), Graves' disease, toxic nodular goiter (TNG), and intra-group comparisons and comparisons with the control group were made in terms of the presence of perinatal complications during the gestational period, delivery week, and birthweight.

RESULTS: A total of 115 patients were divided into GTT group, which had 50 patients, Graves' group, which had 14 patients, TNG group, which had 1 patient, and control group, which had 50 patients. The prevalence of hyperemesis gravidarum was the highest in GTT group, with 40%. Eclampsia was found in 2 (14.2%) of the pregnant women with Graves' disease and was not found in other groups (p=0.01). Neonatal death was found in 3 (21.4%) of the pregnant women with Graves' disease, and 1 (2%) of the pregnant women with GTT (p=0.01). There was a significant positive correlation between delivery week and TSH (p=0.001, r:0.64), and a significant negative correlation with ft3 (p=0.04 r:-0.3). A significant positive correlation was detected between birthweight and TSH and delivery week (p=0.03 r:0.32 and p<0.001 r:0.41, respectively).

CONCLUSION: Gestational transient thyrotoxicosis does not affect birthweight and perinatal complications, whereas the prevalence of low birthweight and maternal eclampsia is higher in Graves' disease.

Keywords: Gestational transient thyrotoxicosis; low birthweight; perinatal complications

ÖZET

AMAÇ: Gestasyonel tirotoksikoz maternal ve fetal advers olaylara neden olabilir. Bu çalışmada gestasyonel tirotoksikoz vakalarının ayırıcı tanılarını, klinik izlemine ve gestasyonel takip sonuçlarını kontrol grubuna göre karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Aralık 2009-Eylül 2019 tarihleri arasında Endokrinoloji polikliniğinde takipli subklinik ya da aşikar tirotoksikoz olan gebe hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar gebeliğin geçici tirotoksikozu (GGT), Graves hastalığı, toksik nodüler guatr (TNG) tanılarına göre gruplandırılarak gestasyonel süreçte perinatal komplikasyonların varlığı, doğum haftası, doğum ağırlığının gruplar arasında ve kontrol grubuna göre farklı olup olmadığı karşılaştırıldı.

BULGULAR: Toplam 115 hastanın 50'si GGT, 14'ü Graves hastalığı, 1 tanesi TNG ve 50'si kontrol grubuna ayrıldı. Hiperemesis gravidarum %40 oranla en sık GGT'de görülmüştür. Eklampsi Graves hastalığı olan gebelerin 2 (%14,2)'sinde olup diğer gruplarda görülmemiştir (p=0,01). Neonatal ölüm Graves hastalığı olan gebelerin 3 (%21,4)'ünde, GGT'nin 1 (%2)'inde görülmüştür (p=0,01). Doğum haftası ile TSH arasında anlamlı pozitif korelasyon (p=0,001 r: 0,64), st3 ile anlamlı negatif korelasyon (p=0,04 r: -0,3) vardı. Doğum ağırlığı ile TSH ve doğum haftası arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırası ile p=0,03 r: 0,32 p<0,001 r: 0,41) vardı.

SONUÇ: Gebeliğin geçici tirotoksikozu doğum ağırlığına perinatal komplikasyonları etkilemezken, Graves hastalığında düşük doğum ağırlığına annede eklampsi oranı daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Gebeliğin geçici tirotoksikozu, düşük doğum ağırlığı, perinatal komplikasyonlar

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

²Department of Internal Medicine, University of Health Sciences Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi / Submitted : Şubat 2020 / February 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020 / March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Nazlı GÜLSOY KIRNAP

Başkent Üniversitesi Hastanesi Yukarı Bahçelievler, Mareşal Fevzi Çakmak Cd. No:45, 06490 Çankaya/Ankara

Phone: +90 312 304 11 18 Gsm: +90 505 238 09 83 Fax: +90 312 304 27 00

E-mail: kirnappnazli@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Nazlı GÜLSOY KIRNAP (ORCID : 0000-0001-7103-9963),

Sanem KAYHAN (ORCID: 0000-0001-7736-2681) E-mail: drkayhansanem@yahoo.com

This study was approved by Başkent University Institutional Review Board (Project No: KA 19/429 Date: 24/12/2019).

PURPOSE

According to incidence data, the risk of hyperthyroidism during pregnancy is theoretically low, with 0.05%(1). Thyroid autoimmunity tends to improve during pregnancy (2). However, increased hCG levels during pregnancy may lead to disrupted thyroid function tests. During peak hCG concentrations (10 to 12 weeks), serum T4 and T3 concentrations usually slightly increase within the reference range and serum TSH concentrations decrease accordingly. Thus, in some women, high serum hCG concentrations in early pregnancy may lead to subclinical or slightly overt hyperthyroidism characterized by slightly low serum TSH concentrations and high-normal or slightly high serum free T4 concentrations. This phenomenon is called gestational transient thyrotoxicosis (GTT) (3). The two most common causes of gestational hyperthyroidism are GTT and Graves' disease(4,5).

The causes of thyrotoxicosis other than the gestational transient thyrotoxicosis (Graves' disease, toxic adenoma, toxic multinodular goiter) may lead to adverse maternal and fetal events (6,7). Thus, differential diagnosis in the early stage is important. There are limited data on the follow-up and outcomes of gestational thyrotoxicosis cases. In this study, the aim was to share our center experience in which we compared thyrotoxicosis cases diagnosed during pregnancy with the control group in terms of differential diagnosis, clinical observation and gestational follow-up outcomes.

MATERIAL AND METHODS

Pregnant patients who had subclinical or overt thyrotoxicosis according to their thyroid function test results and who were admitted to Endocrinology and Metabolic Diseases clinic between December 2009-September 2019, were included in the study. Patient data were obtained retrospectively from the electronic database. Patients with a known history of thyroid disease, patients with chronic diseases that may affect delivery week and patients who were diagnosed with diabetes during follow-up were excluded from the study. Final diagnoses of gestational thyrotoxicosis were evaluated and compared with the healthy pregnant control group who had no known diseases and who completed the pregnancy without complications. The patients were grouped according to GTT, Graves' disease, and TNG diagnoses and intra-group comparisons and comparisons with the control group were performed in terms of presence of gestational complications in the perinatal outcomes during the gestational process, delivery week, birthweight. Serum TSH (0.35-4.94 mU/L), ft4 (0.7-1.48 ng/dl), ft3 (1.71-3.71 ng/L) were measured using electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method. Subclinical hyperthyroidism was defined as having serum TSH levels below the reference range, and ft3 and ft4 levels within the reference range. Overt hyperthyroidism was defined as having low serum TSH levels, and having either one or both of the ft3 and ft4 levels high. The differential diagnosis of GTT and Graves' disease was based on the

patient's clinical and laboratory follow-up. If a positive TRAb was detected in thyrotoxicosis cases, the patients were diagnosed with Graves' disease. However, patients who had overt hyperthyroidism, ft3 dominance, increased blood supply to thyroid gland in thyroid ultrasonography and were prone to persistent thyrotoxicosis according to the laboratory results in the follow-up, even in the absence of a positive TRAb, were followed-up with the diagnosis of Graves' disease. Patients who initially did not have overt hyperthyroidism and had hyperemesis gravidarum, were followed up without medication and entered spontaneous remission in the first trimester were classified as GTT during follow-up.

This study was approved by Başkent University Institutional Review Board (Project No: KA 19/429 Date: 24/12/2019). All patients provided informed consents for the procedure and allowed use of their medical information for research purposes at the time of admission.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Version 25. Normality distribution analysis of the data was performed by using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Data that did not fit to normal distribution were presented as median (interquartile range, 25-75%). Non-normally distributed data were expressed as the median values and compared using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U-test. Chi-square test was used to analyze categorical variables. Correlation analysis was performed using Spearman's rank correlation coefficient; $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

A total of 115 patients were divided into GTT group, which had 50 patients, Graves' group, which had 14 patients, TNG group, which had 1 patient, and control group, which had 50 patients. Demographic and gestational characteristics and laboratory data of the patients were shown in Table 1. The groups were similar in terms of patient age, mode of conception (spontaneous, in vitro fertilization-IVF/intrauterine insemination-IUI), type of pregnancy (single/multiple). TSH level was lower than GTT and ft3 and ft4 levels were higher in Graves' disease ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$, respectively). Hyperemesis gravidarum was the most prevalent in GTT, with 40%, which was significantly higher than Graves' disease and control groups ($p = 0.016$, $p = 0.03$, respectively). The gestational week thyrotoxicosis was detected was similar in GTT and Graves diseases ($p = 0.43$) (Table 1).

All groups were similar in terms of the rate of mode of delivery (vaginal/cesarean) rates ($p = 0.33$). All groups were similar in terms of delivery week ($p = 0.27$). Birthweight was significantly lower than the GTT and control groups in Graves' disease group ($p = 0.03$ and $p = 0.004$, respectively), and was similar in GTT and control groups ($p = 0.44$) (Table 2).

Table 1 Demographic, clinical, radiological data of patients by groups

Patients	GTT n:50	Graves'Disease n:14	TNG n:1	Control n:50	p
Age (year), median (%25-%75)	32 (28-34)	34.5 (27.5-37.25)	32	32 (30-35.25)	0.73
Mode of conception					0.06
Spontaneous, n (%)	40 (80)	14 (100)	1 (100)	48 (98)	
IVF/IUI, n (%)	10 (20)	-		1 (2)	
Type of pregnancy					0.16
Single, n (%)	42 (84)	12 (85.7)	1 (%100)	50 (100)	
Multiple, n(%)	8 (16)	2 (14.3)	-	-	
Type of hyperthyroidism					<0.001*
Overt hyperthyroidism, n (%)	9 (18)	10 (71.4)	1 (100)		
Subclinical hyperthyroidism, n(%)	41 (82)	4 (28.6)			
TSH mU/L, median (%25-%75)	0.06 (0.17-0.18)	0.005 (0.001-0.007)	0.002	1.9 (1.75-2.2)	<0.001*
ft3 ng/L, median (%25-%75)	3.31 (2.91-3.66)	4.84 (4.22-8.3)		3.1 (3-3.4)	<0.001*
ft4 ng/dl, median (%25-%75)	1.25 (1.06-1.45)	1.61 (1.44-2.43)		1.1 (0.98-1.23)	0.003*
Hyperemesis gravidarum, n(%)	20 (40)	2 (14.2)	-	7 (14)	0.016* 0.003**
Thyrotoxicosis week, median (%25-%75)	9 (8-12)	8 (6-14.5)			0.43

p*:Difference between GTT and Graves' **: Difference between GTT and control group IUI: Intrauterine insemination
IVF: In vitro fertilization ft3: free triiodothyronine ft4: free tetraiodohydrone TNG: Toxic nodular goiter
TSH: Thyroid stimulating hormone

Table 2 Perinatal characteristic and complications of patients by groups

Patients	GTT Median n:50	Graves'Disease Median n:14	TNG n:1	Control n:50	p
Delivery type					0.33
Normal vaginal, n (%)	17 (35.1)	3 (21.4)		13 (26)	
Cesarean, n(%)	33 (64.9)	11 (79.6)	1(100)	37 (74)	
Birthweight, gr median (25-75%)	3155 (2950-3605)	2600 (2470-3000)	2900	3300 (3025-3592)	0.03* 0.004** 0.44***
Delivery week, median (25-75%)	38.6 (38-39.3)	38.35 (33.75-39)	36.2	38.5 (38.2-39)	0.27
Preterm activity	6 (12)	5 (35.7)	-	3 (6)	0.1
Maternal HT, n (%)	3 (6)	2 (14.2)		2 (4)	0.77
Preeclampsia, n (%)	-	-	-	-	
Eclampsia, n (%)	-	2 (14.2)	-	-	0.01
Plasental abruption, n (%)	-	-	-	2 (4)	0.53
Neonatal death n (%)	1 (2)	3 (21.4)	-	-	0.001* 0.001**

p*:Difference between Graves' and GTT **: Difference between Graves' and control group***: Difference between GTT and control group GTT: Gestational transient thyrotoxicosis HT: Hypertension TNG: Toxic nodular goiter

When perinatal complications were evaluated; it was found that the groups were similar in terms of preterm activity and maternal hypertension (p=0.1 and p=0.77, respectively), and none of the patients included in the study had preeclampsia. Eclampsia was observed in 2

(14.2%) of the pregnant patients with Graves' disease, and was not found in other groups (p=0.01). Placental abruption was found in 2 (4%) pregnant women in the control group. Neonatal death was observed in 3 (21.4%) of the pregnant patients with Graves' disease,

and this rate was significantly higher than the GTT group (n:1, 2%) and control group (n:0, 0%) ($p=0.001$, $p=0.001$, respectively) (Table 2).

There was a significant positive correlation between delivery week and TSH ($p=0.001$ $r:0.64$), and a significant negative correlation between delivery week and ft3 ($p=0.04$ $r:-0.3$) (Table 3). A significant positive correlation was detected between birthweight and TSH and delivery week ($p=0.03$ $r:0.32$, $p<0.001$ $r:0.41$, respectively) (Table 4).

During the time of diagnosis, 82% (n:41) of the patients in GTT group had subclinical hyperthyroidism, and there was overt hyperthyroidism in 71.4% (n:10) of the patients in Graves' disease group ($p<0.001$) (Table 1). Median remission time in GTT was 2.5 months (interquartile range 1.5-4.2 months). GTT subgroups with overt or subclinical hyperthyroidism were similar in terms of remission time (median: 2 months, median: 2 months, respectively, $p=0.1$).

Table 3 Correlation between delivery week and parametric data

Patients n:	r	p
Age	-0.07	0.39
TSH	0.64	0.001
ft3	-0.3	0.04
ft4	-0.08	0.58
Birthweight	0.41	<0.001

ft3: free triiodothyronine ft4: free tetraiodothyronine
TSH: Thyroid stimulating hormone

Table 4 Correlation between birthweight and parametric data

Patients n:	r	p
Age	-0.12	0.25
TSH	0.32	0.03
ft3	-0.29	0.07
ft4	-0.07	0.64
Delivery week	0.41	<0.001

ft3: free triiodothyronine ft4: free tetraiodothyronine
TSH: Thyroid stimulating hormone

DISCUSSION

In our study, the most common thyroid function disorder during gestation was GTT. This was followed by Graves' disease, and more rarely, by TNG. Gestational transient thyrotoxicosis occurs due to aberrant hCG secretion. It is the most commonly found form of hyperthyroidism during the first three months of pregnancy (8,9). Toxic nodular goiter is usually found in those aged 40 and above in iodine-deficient areas (10). This can be the reason behind the low TNG prevalence during reproductive

period. The data in our study on thyrotoxicosis prevalence during pregnancy is in line with the literature (1,8). In gestational transient thyrotoxicosis, abnormal thyroid functions are typically transient (1). However, in real hyperthyroidism, thyrotoxicosis continues. In our study, thyroid functions revert to normal after a median time of 2 months during the follow up of GTT.

Hyperemesis gravidarum prevalence was marked in GTT. There are limited number of reports on thyroid function disorder in patients with hyperemesis gravidarum. Since thyroid stimulating hormone and hCG have a similar α subunit, hCG can bind TSH receptor and increase T4 secretion and slightly suppress TSH (11). Previous studies have shown a negative correlation between hCG levels and TSH (12). Since more laboratory tests might have been performed in pregnant women with hyperemesis gravidarum, the prevalence of thyroid function disorder could be found higher in these patients. However, when isolated patients with thyroid function disorder were analyzed in our study, hyperemesis gravidarum prevalence was significantly higher in GTT than the control group and Graves' disease group. As TRAb are responsible for the pathophysiology of Graves' disease, hCG is not the cause of hyperthyroidism in these patients, which could be why hyperemesis gravidarum prevalence was found to be much lower than GTT prevalence. This indirectly explains why hyperemesis gravidarum rather depends on hCG levels than TSH, ft3 and ft4 levels. In our study, hCG levels at the time of thyrotoxicosis detection were not analyzed. Studies which simultaneously analyze hCG levels in Graves' disease and GTT will be enlightening.

In our study, although all groups were similar in terms of gestational week, birthweight in Graves' disease patient group was notably low. There was a negative correlation between TSH levels and delivery week and birthweight. There are reports of low birthweight in Graves' disease in the literature (13). It is not always easy to distinguish between gestational transient thyrotoxicosis and Graves' disease. Thyroid receptor antibody (TRAb), which is specific for Graves' disease, may not be positive at all times (1). Orbitopathy can be found in Graves' disease, but orbitopathy is rarely observed in patients under 40 (14) and since our patient group comprised patients of reproductive age, patients under 40 constituted the patient group. Laboratory tests can be helpful to distinguish Graves' disease from GTT. In our study, majority of those with Graves' disease had overt hyperthyroidism at the time of diagnosis, and the majority of those with GTT had relatively mild subclinical hyperthyroidism. Patients with overt hyperthyroidism at the time of diagnosis should be carefully evaluated for Graves' disease.

According to the literature, toxic nodular goiter during pregnancy is very rare (less than 1-2 cases in 100,000 per annum) (15). In our study, only one patient was diagnosed with TNG. Our data is in line with the literature.

In our study, perinatal complications were the most common in Graves' disease group. In Graves' disease, hyperthyroidism is not only found in the mother and the fetus can also have this condition, and the pregnancy might be lost (6). In maternal Graves' disease, TRAb can cross the placenta and stimulate the fetal thyroid. This is not observed in thyrotoxicoses other than Graves' disease. Thus, the risk of fetal loss is high (6,16,17). Thereported rates of fetal death and stillbirth in treated or untreated pregnant patients with Graves' disease were 5% to 6% (7). There are studies reporting a 5-fold increase in the rate of preeclampsia and 10-fold increase in the rate of low birthweight in pregnant patients with Graves' disease who were poorly controlled and untreated (7). In our study, preeclampsia was not observed in any of the groups, including the Graves' disease group. This can be attributed to the number of patients in our study. It can also be attributed to the fact that patients with Graves' disease were followed-up in a tertiary healthcare institution and the necessary multidisciplinary approach was being used. In line with the literature, our study found that the rate of low birthweight was higher in patients with Graves' disease. Therefore, in order to prevent perinatal complications, it is important to perform the differential diagnosis of thyrotoxicosis in pregnant women in the earliest stage.

CONCLUSION

Gestational thyrotoxicosis is rarely observed during the course of pregnancy. Its most common cause is gestational transient thyrotoxicosis. There are no negative perinatal complications in gestational transient thyrotoxicosis. However, Graves' disease detected during pregnancy is associated with increased perinatal complications.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Department of Endocrinology and the Department of Obstetrics and Gynecology

Conflict of interest: The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript. Authors are those who have contributed to the conception and design of the article, the acquisition of data, or the analysis and interpretation of data, as well as the writing of the article or the revision of its content; and have read and approved the final version of the article before submission.

Financial support: This study did not receive any financial funding and was performed as part of the employment duties of the authors.

Data Availability: This study has been approved by Başkent University's Medical Sciences Ethics Committee, and therefore performed per the ethical standards laid down by the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

REFERENCES

- 1.)Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):238-49.
- 2.)Amino N, Kuro R, Tanizawa O, et al. Changes of serum anti-thyroid antibodies during and after pregnancy in autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol.* 1978;31(1):30-7.
- 3.)Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *JCEM.* 1990;71(2):276-87.
- 4.)Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endoc Rev.* 2010;31(5):702-55.
- 5.)Lo JC, Rivkees SA, Chandra M, Gonzalez JR, Korelitz JJ, Kuzniewicz MW. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid.* 2015;25(6):698-705.
- 6.)Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(1):63-70.
- 7.)De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *JCEM.* 2012;97(8):2543-65.
- 8.)Yeo CP, Khoo DH, Eng PH, Tan HK, Yo SL, Jacob E. Prevalence of gestational thyrotoxicosis in Asian women evaluated in the 8th to 14th weeks of pregnancy: correlations with total and free beta human chorionic gonadotrophin. *Clin Endocrinol.* 2001;55(3):391-8.
- 9.)Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2007;110(3):695-703.
- 10.)Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):13-27.
- 11.)Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid.* 1995;5(5):425-34.
- 12.)Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid.* 2009;19(8):863-8.
- 13.)Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol.* 1994;84(6):946-9.
- 14.)Laurberg P, Berman DC, Bulow Pedersen I, Andersen S, Carle A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *JCEM.* 2012;97(7):2325-32.
- 15.)Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 899-905.
- 16.)McNab T, Ginsberg J. Use of anti-thyroid drugs in euthyroid pregnant women with previous Graves' disease. *Clin Invest Medicine Med.* 2005;28(3):127-31.
- 17.)Smith C, Thomsett M, Choong C, Rodda C, McIntyre HD, Cotterill AM. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. *Clin Endocrinol.* 2001;54(3):371-6.

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNİN NEONATAL KARDİYAK ANOMALİ SIKLIĞI VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY ON THE FREQUENCY OF NEONATAL CARDIAC ANOMALY AND LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS

Ahmet ÖKTEM¹, Fatih ATİK²

ÖZET

AMAÇ: Doğal üreme yöntemleriyle bebek sahibi olamayan aileler yardımcı üreme tekniklerine (IVF) başvurumaktadırlar. Bu çalışmada IVF ile doğan bebeklerle, spontan gebelik sonucu doğan bebeklerin kardiyak fonksiyon ve anomali açısından iki grup arasındaki farklılıklar araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya çocuk kardiyoloji polikliniğinde takip edilen, IVF ile doğan 50 ve spontan gebelik ile doğan 77 olgu olmak üzere toplam 127 olgu alındı. Ekokardiyografi ile tüm olgular konjenital anomali ve sol ventrikül fonksiyonları açısından değerlendirildi. Sol ventrikül duvar kalınlıkları, ventrikül çapı, ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 127 hastada; IVF bebeklerin yaş dağılımında ortalama değeri 7 ay (0-50 ay) spontan gebeliklerin yaş dağılımında ortalama değeri 4 ay (0-23 ay) idi (p=0,06). IVF bebeklerin 25'i kız (%50), 25'i erkek (%50); spontan gebelik ile doğan bebeklerin 36'sı kız (%46,7), 41'i erkek (%53,3) idi (p=0,09).

Çalışmada, spontan gebelik ile doğanların 18'inde (%23) , IVF ile doğanların ise 10'unda (%25) kardiyak anomali saptandı (p=0,11).

Sol ventrikül duvar kalınlıkları değerlendirildiğinde spontan gebelik ile doğan olgularla IVF ile doğan olgular arasında fark bulunmamıştır (p>0,05). Sol ventrikül sistol sonu çapı IVF ile doğan olgularda, EF ve FS değerleri spontan gebelik ile doğan olgularda tüm yaş gruplarında istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001).

SONUÇ: Son yıllarda IVF ile doğan bebeklerde doğumsal anomali sıklığının spontan gebelik sonucu doğan bebeklerle benzer olduğunu destekleyen yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda doğumsal kardiyak anomali açısından bu verileri destekler niteliktedir. Ancak sol kalp fonksiyonları yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerde daha düşük tespit edilmiş olmakla birlikte bu bebeklerin belirli aralıklarla daha uzun süre izlenmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: IVF gebelikler, spontan gebelikler, neonatal kardiyak anomali, sol kalp fonksiyonları

ABSTRACT

PURPOSE: Families who cannot have babies with spontaneous pregnancy resort to assisted reproductive techniques (ART). The aim of this study was to investigate the differences of cardiac function and anomaly between babies born with ART and babies born as a result of spontaneous pregnancy.

MATERIAL AND METHODS: A total of 127 cases examined in pediatric cardiology polyclinic, including 50 cases born with ART and 77 cases born with spontaneous pregnancy, were included in the study. All patients were evaluated for congenital anomaly and left ventricular function by echocardiography. Left ventricular wall thickness, ventricular diameter, ejection and shortening fractions were calculated.

RESULTS: 127 patients included in the study; The median age of ART babies was 7 months(0-50 months); The median age of the babies born with spontaneous pregnancy was 4 months(0-23 months) (p=0,06). 25 were female (50%) and 25 were male (50%) in ART group; 36 were female (46.7%) and 41 were male (53.3%) in spontaneous pregnancy group(p=0,09).

18 (23%) cardiac anomalies were detected in spontaneous pregnancy group and 10 (25%) cardiac anomalies were detected in ART group(p=0,11).

When the left ventricular wall thicknesses were evaluated, no difference was found between the cases born with spontaneous pregnancy and ART (p>0.05). In all age groups, left ventricular end-systolic diameter was found to be significantly higher in ART group, EF and FS values were found to be significantly higher in spontaneous pregnancy group (p=0,001).

CONCLUSION: Recent studies suggest that the prevalence of congenital anomaly in infants born with ART is similar to those born with spontaneous pregnancy. Our study supports these data about congenital cardiac anomaly. However, although left heart functions were found to be lower in babies born with ART, it was shown that these babies should be monitored for longer periods at regular intervals.

Keywords: Pregnancy with ART, spontaneous pregnancy, neonatal cardiac anomaly, left ventricular functions.

¹S.B.Ü Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

²S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020 / March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ahmet ÖKTEM

Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Altındağ, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 532 588 71 82

E-posta: kidsdr.ahmetoktem@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Ahmet ÖKTEM (ORCID : 0000-0001-7209-6732),

Fatih ATİK (ORCID : 0000-0003-4435-556x) Gsm: +90 532 584 57 66 E-posta: dratik@yahoo.com

Ankara Üni. Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 19.07.2010 tarih ve 14-314 sayılı etik kurul onayı ile yürütülmüştür.

GİRİŞ

Doğal üreme yöntemleriyle bebek sahibi olamayan aileler yardımcı üreme tekniklerine başvurmaktadır. Yardımla üreme teknolojisi (ART: Assisted Reproductive Technology; IVF: In Vitro Fertilizasyon), overden oositlerin elde edilmesinisağlayan tüm teknikleri içermektedir (1). Bu tekniklerin kullanılmaya başlandığı günden bugüne kadar pek çok çalışmada yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerde doğumsal anomalilerin sıklığı araştırılmıştır. Kardiyovasküler sistemin anomalileri doğum öncesi veya sonrasında tanımlanabilen, yapısal ya da fonksiyonel bozukluklarla seyreden değişken bir grup anomali olup sıklığı tüm canlı doğumlarda yaklaşık %0,5-0,8'dir (2, 3). Patent Duktus Arteriozus (PDA) özellikle preterm doğumlarda sık karşılaşılan bir anomalidir. Bunun dışında septasyon anomalileri (ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt), endokardiyal yastık defektleri (parsiyel ya da komplet atriyoventriküler septal defekt), semilunar kapak anomalileri (aort ve pulmoner kapağa ait darlık ve yetersizlikler), büyük damarlara ait seyir anomalileri ve darlıkları (büyük damar transpozisyonu, aort koarktasyonu, kesintili arkus aorta, pulmoner venöz dönüş anomalileri, vs.) görülebilmektedir. Anomali sıklığı gebelik tekniği dışında annenin genetik özellikleri, kronik hastalıkları, gestasyon haftası, kullandığı ilaçlar gibi pek çok faktörden de etkilenmektedir (2-6).

Kardiyak anomali kadar fonksiyonel bozuklukların da erken dönemde saptanması özellikle neonatal dönemde karşılaşılabilecek sorunları öngörme ve etkin yaklaşım açısından değerlidir. Fonksiyonel bozukluklar açısından bakıldığında sağ ve sol ventrikül kontraksiyonu- relaksasyonu ve bu fonksiyonlar üzerine etkili olabilecek faktörler yenidoğan döneminde karşımıza dolaşım bozukluğu, solunum problemleri ile çıkabilmektedir (3).

Özellikle ART gebelik sonucu daha sık karşılaşılan erken doğumlarda hipoksemi ve buna bağlı pulmoner vasküler direnç yüksekliği karşımıza pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetersizliği ve persistan fetal dolaşım olarak tanımlanan sağ sol şantların devam etmesi ve siyanozla karakterize bir tablo olarak çıkabilmektedir. Sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma ise düşük kalp debisi, buna bağlı sistemik dolaşım yetersizliği, yetersiz renal kan akımına bağlı oligo-anüri, dokularda perfüzyon bozukluğu sonucu metabolik asidoz, koroner kan akımının yetersizliği sonucunda miyokardiyal iskemi ve yetersiz kontraksiyon, atriyoventriküler kapaklara ait kordalarda zedelenme sonucu kapak yetersizlikleri ve tüm bunların katkıda bulunduğu kalp boşluklarında dilatasyon hastaların klinik tablosunun hızla ve geri dönüşsüz bozulmasına yol açabilmektedir. İskemi – hipoksemi – kardiyak dilatasyon kısır döngüsü gelişmeden erken dönemde etkin tedavi yaklaşımları mortalite ve morbidite üzerine etkili olduğundan kardiyak fonksiyonların yakın izlenmesi önerilmektedir (3 – 5).

Bu çalışmada, IVF ile doğan bebeklerle, spontan gebelik sonucu doğan bebeklerin kardiyovasküler anomali

ve sol ventrikül fonksiyonları arasındaki farklılıklar araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran 127 olgu değerlendirilmeye alındı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 19.07.2010 tarih ve 14-314 sayılı etik kurul onayı alınmış olup, aileler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır. Tüm olguların gebelik haftaları, ayrıntılı prenatal özgeçmişi ve fizik inceleme bulguları kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan olgular; IVF ile doğan (50 olgu) ve spontan gebelik ile doğan (77 olgu) bebekler olarak gruplandırıldı. Gebelik öncesi ve sırasında süregelen hastalığı olan (diabetes mellitus, hipotiroidi, preeklampsi, trombofili, vs.), ilaç ya da sigara kullanan annelerin bebekleri çalışmaya dahil edilmedi.

Toplam 127 olgu standart ekokardiyografik inceleme ile anomali açısından tarandı ve sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi. Sol ventrikül duvar kalınlıkları, ventrikül iç çapı sistolde ve diyastolde ayrı ayrı ölçüldü; ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları hesaplandı. Gruplar arasında hastaların yaş dağılımları benzer olmadığı için, olguları kendi yaş aralığındaki ölçümlere göre değerlendirmek amacıyla, yaşlarına göre 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 ay üzeri olarak sınıflandırıldı.

Ekokardiyografik inceleme iki boyutlu (2D), M-Mode, renkli ve pulse doppler özellikli VIVID 7 PRO Ekokardiyografi Cihazı (GE, Vingmed, Norway) ve 8S/12S sektör prob kullanılarak yapıldı. 2D ve renkli doppler ekokardiyografi ile standart dört boşluk, uzun eksen, parasternal, subcostal ve suprasternal pencereler kullanılarak kardiyovasküler anatomi belirlendi. Doppler imleci akımlara paralel ya da en fazla %20 insonasyon açısı ile devamlı akım doppler (CW) ve pulse doppler (PW) kullanılarak akım özellikleri belirlenerek kapak yetersizlikleri ve darlıkları, damar darlıkları açısından hastalar tarandı. M Mode ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede LVIDd ve LVIDs (diyastol ve sistol sırasında sol ventrikül iç çapları), IVSd ve IVSs (diyastol ve sistol sırasında interventriküler septum kalınlığı), LVPWd ve LVPWs (diyastol ve sistol sırasında sol ventrikül posterior duvar kalınlığı) ölçümleri yapılarak ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler, Microsoft Windows tabanlı çalışan Statistical Package for Social Sciences version 18.0 (SPSS inc. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik istatistikler yapıldı.

İki grup arasındaki farkın anlamlılığı her gruptaki çalışma parametrelerinin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile saptandı. Veriler, normal dağılıma uygunluk gösterdiği durumda parametrik bir test olan Independent t-testiyle, normal dağılıma uygunluk göstermeyen karşılaştırmalar

da Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Kategorik değerler için Ki-Kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık için eşik değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 127 hastanın; 50'si (%39,4) IVF gebelik sonucu doğan bebek, 77'si (%60,6) doğal gebelik ile doğan bebeklerdi. IVF bebeklerin yaş dağılımında ortanca değeri 7 ay (0-50 ay) spontan gebeliklerin yaş dağılımında ortanca değeri 4 ay (0-23 ay) idi ($p=0,06$). IVF bebeklerin 25'i kız (%50), 25'i erkek (%50); spontan gebelik ile doğan bebeklerin 36'sı kız (%46,7), 41'i erkek (%53,3) idi ($p=0,09$). IVF bebeklerin 36'sı ikiz gebelik sonucu doğum iken, spontan gebelik ile doğan bebeklerde ikiz gebelik bulunmamaktaydı. Her iki grup arasında anne yaş ortalaması, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 1**).

Çalışmada, spontan gebelik ile doğanların 18'inde (%23), IVF ile doğanların ise 10'unda (%25) kardiyak anomali saptandı ($p=0,11$) (**Tablo 2**). 127 olgunun 7'sinde PFO (patent foramen ovale) (%5,5), 5'inde ASD (atriyal septal defekt) ve yine 5'inde PDA (patent duktus arteriozus) (%3,9) tespit edilmiştir. PFO; olgularda izole defekt olarak değil, 5 vakada PDA ile, 1 vakada VSD ile ve 1 vakada pulmoner darlık ile birlikte tespit edilmiştir.

M Mode ekokardiyografi ile yapılan IVSd, IVSs, LVPWs ölçümleri değerlendirildiğinde spontan gebelik ile doğan olgularla IVF ile doğan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). LVIDd, LVPWd değerleri IVF ile doğan olgularda daha yüksek bulunmuştur (sırası ile; $p=0,001$; $p=0,003$) (**Tablo 3**).

Olgular yaşlarına göre 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 ay üzeri olarak sınıflandırılmış ve bu sınıflandırmaya göre tekrar değerlendirilmiştir (**Tablo 4**). LVIDd değerlerinin her iki grupta birbirine benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). LVIDs değeri IVF ile doğan olgularda, EF (ejeksiyon fraksiyonu) ve FS (fraksiyonel kısalma) değerleri spontan gebelik ile doğan olgularda tüm yaş gruplarında istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Tablo 1: Çalışma gruplarının genel özellikleri (ortalama \pm SD)

	Spontan Gebelik (n=77)	IVF Gebelik (n=50)	p
Anne yaşı	29,2 \pm 4,4	29,8 \pm 4,9	0,150
Gestasyonel yaş	38,4 \pm 1,0	36,6 \pm 2,0	0,110
Doğum kilosu (gr)	3368 \pm 409,8	2989,5 \pm 550,3	0,080
Doğum boyu (cm)	50,3 \pm 1,5	48,7 \pm 1,9	0,090
Doğumda baş çevresi (cm)	34,9 \pm 0,9	34,8 \pm 0,9	0,120

(SD: Standart Sapma)

Tablo 2: Çalışma gruplarının kardiyak anomali yönünden karşılaştırılması

	Spontan Gebelik (n=77) (%)	IVF Gebelik (n=50) (%)	Spontan + IVF gebelik n=127 (%)
PFO	3 (3,9)	4 (8)	7 (5,5)
ASD	4 (5,2)	1 (2)	5 (3,9)
PDA	4 (5,2)	1 (2)	5 (3,9)
VSD	2 (2,5)	2 (4)	4 (3,1)
BAV	3 (3,9)	1 (2)	4 (3,1)
AK	1 (1,3)	1 (2)	2 (1,5)
PS	1 (1,3)	0 (0)	1 (0,8)
Toplam	18 (23)	10 (20)	28 (22)

PFO: Patent foramen ovale, ASD: Atrial Septal defekt, VSD: Ventriküler Septal defekt, BAV: Biküspit aortik kapak, PS: Pulmoner stenoz, AK: Aort koarktasyonu, PDA: Patent duktus arteriozus

Tablo 3: Çalışma grubunun sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması

	IVSd (cm)	LVIDd (cm)	LVPWd (cm)	IVSs (cm)	LVIDs (cm)	LVPWs (cm)	EF (%)	FS (%)
IVF gebelik (n = 50)	0,47 \pm 0,10	2,43 \pm 0,48	0,46 \pm 0,09	0,64 \pm 0,14	1,63 \pm 0,35	0,72 \pm 0,15	68,06 \pm 7,16	37,34 \pm 6,54
Spontan gebelik (n= 77)	0,46 \pm 0,10	2,14 \pm 0,33	0,41 \pm 0,10	0,64 \pm 0,15	1,25 \pm 0,23	0,67 \pm 0,14	74,87 \pm 5,86	41,48 \pm 5,32
p Değeri*	0,544	0,001	0,003	0,998	0,001	0,062	0,001	0,001

IVSd: Diyastolde İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVIDd: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVPWd: Diyastolde Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, IVSs: Sistolde İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVIDs: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LVPWs: Sistolde Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS: Fraksiyonel Kısalma.

* $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4: Yaş gruplarına göre sol ventrikül ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

SOL VENTRİKÜL ÖLÇÜMLERİ	YAŞ								
	0 - 5 ay			6 - 12 ay			12 ay ve üzeri		
	IVF Gebelik	Spontan Gebelik	p Değeri	IVF Gebelik	Spontan Gebelik	p Değeri	IVF Gebelik	Spontan Gebelik	p Değeri
LVIDd (cm)	2,04±0,37	2,01±0,25	0,140	2,34±0,16	2,35±0,27	0,130	2,80±0,36	2,57±0,30	0,090
LVIDs (cm)	1,44±0,42	1,19±0,19	0,040	1,61±0,13	1,32±0,24	0,030	1,80±0,27	1,50±0,22	0,030
IVSd (cm)	0,43±0,07	0,45±0,11	0,110	0,47±0,08	0,46±0,09	0,150	0,51±0,12	0,51±0,07	0,170
IVSs (cm)	0,58±0,12	0,61±0,15	0,140	0,65±0,15	0,68±0,08	0,110	0,70±0,13	0,78±0,16	0,080
LVPWd (cm)	0,40±0,08	0,40±0,10	0,160	0,47±0,04	0,40±0,09	0,090	0,51±0,08	0,48±0,09	0,120
LVPWds (cm)	0,68±0,11	0,63±0,14	0,100	0,66±0,11	0,70±0,08	0,080	0,79±0,18	0,81±0,14	0,150
EF (%)	69,55±8,33	74,13±5,49	0,040	65,90±4,72	77,28±7,02	0,030	67,81±7,06	75,40±5,68	0,030
FS (%)	37,88±7,49	40,6±4,84	0,040	37,1±6,74	44±6,26	0,030	37±5,87	42,6±5,62	0,040

IVSd: Diyastolde İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVIDd: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVPWd: Diyastolde Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, IVSs: Sistolde İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVIDs: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LVPWs: Sistolde Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS: Fraksiyonel Kısılma.

TARTIŞMA

Yardımla üreme teknolojisi gebelikleri genellikle çoğul gebeliklerle sonuçlanmakta ve doğan bebeklerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve ölüm riski artmaktadır (7-9). Friedler ve arkadaşlarının (10) İsrailde 1982-1989 yılları arasında yaptıkları bir araştırmada, ART gebeliklerden doğan 1475 bebek incelenmiş, %23,6'sında çoğul gebelik ve %28,6'sında erken doğum eylemi saptanmıştır. Bebeklerin %23,8'inin doğum kilosu 2500 gramın altında ölçülmüştür. Bu sonuçlarla çoğul gebeliklerin fazlalığına dikkat çekilerek sınırlı embriyo transferinin gerekliliği bildirilmiştir (8, 9).

IVF sikluslarında fertilize olmayan oositlerin sitogenetik analizlerinden elde edilen kanıtlar, artan yaşla birlikte oosit anöploid oranının arttığını göstermektedir. Bununla birlikte, yaklaşık 35 yaşına kadar anöploid oosit sıklığı düşük ve değişiklik en az düzeyde iken (yaklaşık %10), 40 yaşında %30, 43 yaşında %50 ve 45 yaşından sonra yaklaşık %100'e yükselmektedir (11). Bizim çalışmamızda yardımcı üreme teknikleriyle doğan olguların annelerinin yaşları 22 ile 41 arasında olup (29,86±4,91 yıl), spontan gebelik ile doğan infantların anne yaşları ise 19 ile 40 arasındaydı (29,18±4,47 yıl). Olguların annelerinin yaş ortalaması arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Bu nedenle eski çalışmalarda bildirilen IVF gebeliklerde daha yüksek oranda doğumsal anomali görülme sıklığı 2005 yılından sonraki çalışmalarda desteklenmemiş ve bizim çalışmamız da bu bulgularla benzerlik göstermektedir. ART ile gerçekleşen gebeliklerde genellikle anne yaşlarının ileri olması, ebeveynlerin genetik yapılarıyla ilgili sorunlar, kullanılan teknik de anomali riskini artırıcı faktör olarak rol oynayabilmektedir. Hansen ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanmış çalışmada 4916 kadından 240 tanesine intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, 676 kadına IVF uygulanmış, intrasitoplazmik enjeksiyon ve IVF ile gerçekleştirilen gebeliklerde doğumsal anomali prevalansı sırasıyla %8,6 ve

%9,4 tespit edilmiş, ancak normal gebeliklerde bu oran %4,5 bulunmuştur. Doğumsal anomali nedenlerinin de önemli bir kısmının kas iskelet sistemi ve kromozomal bozukluklardan kaynaklandığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada kardiyovasküler anomali prevalansı intrasitoplazmik enjeksiyon yapılan gebeliklerde %1,3, IVF gebeliklerde %1,8 olarak belirtilmiştir (7). Bonduelle ve arkadaşları (9) tarafından 2005 yılında yayınlanan ve geçmiş kayıtlara dayalı oldukça geniş olgu grubuyla yapılan çalışmada IVF gebeliklerde doğumsal anomali riskinin hafif arttığı ancak istatistiksel anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada 1805 IVF gebelikte doğumsal anomali 107 olguda tespit edilmişken 8422 normal gebelikte 369 olarak raporlanmıştır.

Wennerholm ve arkadaşlarının (12) yayınladığı çalışmada, İsveç'te ART ile doğan 736 tek, 200 ikiz ve 1 üçüz toplam 1139 olgu değerlendirilmiş, ART ile çoğul gebelik ve prematürite arasında yakın ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise IVF ile doğan grupta 18 ikiz (36 olgu) bulunurken, spontan gebelikte doğan grupta ikiz bulunmamaktaydı. IVF ile doğan olgularımızın doğum ağırlığının, spontan gebelik ile doğan bebeklere göre daha düşük olduğu görülmüştür. IVF grubunda 17 olgu düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) tespit edilmiştir. Spontan gebelik ile doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı bulunmamaktadır. Çalışmamızda, IVF ile doğan bebeklerde gebelik haftasının daha kısa olduğu görülmüştür (p<0,05). IVF ile doğan bebeklerde prematürite (<37 hafta) 22 olguda mevcutken, spontan gebelik ile doğan bebeklerde 2 olgu ile sınırlı kalmıştır. Bizim çalışmamızda da ART gebeliklerin bir kısmının erken doğum eylemi ve prematürite ile sonuçlandığı görülmüş ancak 2005 yılından önce yapılan çalışmalarda bildirildiği oranda bulunmamış, bu durumun teknolojik gelişmeler, daha iyi prenatal ve antenatal izlem ve bakım olanaklarından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu nedenle 2005 yılından önceki çalışmalara bakıldığında

gerek mortalite gerekse morbidite oranlarının ART gebeliklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir(7-9).

Doğumsal kalp anomalilerinden PDA sıklığı preterm doğum ile artmaktadır (13). Wennerholm ve arkadaşlarının (12) yayınladığı çalışmada ART ile doğan 1139 olguda PDA tespit edilmiş ve prematürite ile arasında yakın ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda IVF ile doğan olgularımızın sadece birinde duktus açıklığı tespit edilmiştir. Preterm bebeklerde PDA daha yüksek oranda görülürken bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda bu oranın düşük saptanması hastaların yenidoğan döneminde değil de daha ileri yaşlarda değerlendirilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Doğumsal kalp hastalıklarına neden olabilecek risk faktörlerini araştıran geniş kapsamlı çalışmalardan Baltimore-Washington (BWIS) araştırmasına göre, çevresel faktörlerle konjenital kalp hastalıkları arasında ilişkili bulunmuştur (14,15). Çalışmamızdaki her iki grupta annesinde kronik hastalık ve çevresel teratojen olabilecek faktörlere maruz kalan hastalar çalışma dışında bırakılarak yanlılık engellenmiştir.

Literatürde spontan gebelikte doğan bebekler ile yardımcı üreme teknikleriyle doğan bebekleri kardiyak anomaliler dahil olmak üzere diğer konjenital malformasyonlar açısından değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Koivurova ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada 304 IVF gebelik ile 569 olgunun bulunduğu kontrol grubu karşılaştırılmış, konjenital kardiyak anomali insidansı açısından fark bulunamamış, kardiyak defektlerin multifaktöriyel genetik ve çevresel etkene bağlı gelişebileceği belirtilmiştir. Danimarka ve Hollanda merkezli yapılan çalışmalarda IVF gebeliklerde düşük doğum ağırlığı tespit edilirken konjenital kardiyak anomali prevalansı açısından fark bulunmamıştır (17,18). Benzer bir çok çalışmalarda konjenital kardiyak anomali insidansı normal popülasyon ile aynı bulunmuş, kardiyak anomalilerin genetik ve çevresel faktörler olmak üzere multifaktöriyel olabileceği çoğul gebelik, prematürite ve düşük doğum ağırlığının etkileri ifade edilmiştir (19-24).

Cambridge Üniversitesi'nden yayınlanan, atlarda yapılan bir çalışmada embriyo transferi yapılan atların taylarında kardiyak fonksiyonların normal gebelik sonucu doğan taylara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (25). Bunun dışında literatürde yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerin kardiyak fonksiyonlarını araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Guo ve arkadaşlarının (26) yayınladığı bir çalışmada, normal gebeliklerle karşılaştırıldığında yardımcı üreme tekniği ile doğan bebeklerde diyastolik fonksiyonların suboptimal olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ART ile doğan bebeklerin kan basınçlarının ve damar kalınlıklarının daha fazla olduğu saptanmış, bu durumun nedeni olarak da lipid metabolizmalarının adölesan yaşa doğru erken bozulması öne sürülmüştür.

Çalışmamızda VSD hem spontan gebelik hem de yardımcı üreme teknikleri ile doğan olguların ikisinde gö-

rülmüştür. Aort koarktasyonu da benzer şekilde spontan gebelik ve yardımcı üreme teknikleri ile doğan olguların 1'inde saptanmıştır. Pulmoner darlık, spontan gebelik ile doğan olgulardan 1'inde tespit edilirken, yardımcı üreme teknikleri ile doğan olgularda tespit edilmemiştir. Konjenital kardiyak anomali açısından spontan gebelik ile doğan olgularla IVF ile doğan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Araştırmamızda olguların sol ventrikül duvar kalınlıkları ve fonksiyonları değerlendirilmiş, IVSd'nin yardımcı üreme teknikleriyle doğan bebekler ile spontan gebelikte doğan bebekler arasında farklı olmasına karşın yaşa göre dağılım yapıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Yaşa ve ağırlığına göre z skorları normal olsa da her iki grup arasındaki bu fark yenidoğan döneminde yoğun bakımda izlenmiş ve inotropik ajan desteği almış olmalarından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. Bir başka neden de ART gebeliklerden doğan bebeklerin yenidoğan döneminde normal gebeliklere göre kan basınçlarının yüksek olması, buna bağlı ventrikül hipertrofisi görülmesi olabilir, ancak hasta grubumuz yenidoğan olmadığı ve yenidoğan dönemindeki kan basıncı verilerine ulaşamadığımız için çalışmamıza kan basıncı ölçümlerini dahil etmedik. Uzun dönem izlem ve tekrar karşılaştırma yapılması bu hipotezi doğrulamada yararlı olacaktır.

LVIDs'nin yardımcı üreme teknikleriyle doğan bebeklerde yüksek olmasına karşın EF ve özellikle FS değerlerinin yüksek beklenirken düşük tespit edilmesi, bu bebeklerin çoğunluğunun prematüre olmasına, vücut oranlarında olduğu gibi sol ventrikül fonksiyonlarında da yaşatlarını henüz yakalayamamış olmasından kaynaklanabilmektedir. Uzun dönem izlemlerle bu bebeklerin sol kalp boşluklarının ve sol ventrikül fonksiyonlarının doğal üreme yöntemleriyle gerçekleşen gebelik sonucu doğan yaşatlarıyla karşılaştırılması yararlı olacaktır.

Tüm ölçümlerin aynı yaş aralığında yapılamamış olması, çalışmanın süresinin bu hastaların adölesan dönemine kadar olan izlemlerini içermemesi, sağ ventrikül fonksiyonları ve diyastolik fonksiyonlar ile kan basıncı ölçümü gibi sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyen faktörleri içermemiş olması çalışmamızın sınırlayıcı özelliklerindedir. Bu etkileri azaltmak amacıyla hastaların verileri yaşlarına göre gruplandırılmıştır, ancak hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle global kardiyak fonksiyon parametrelerini de içerek şekilde, geniş kapsamlı kohortlarda verilerin desteklenmesi gerekmektedir. Özellikle kontrol grubundaki hastaların çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalardan değil de farklı merkezlerden sağlam çocuk merkezlerine başvuran hastalardan seçilmesi özellikle doğumsal anomali oranlarının daha doğru belirlenmesini sağlayacağından yararlı olabilirdi.

SONUÇ

Sonuç olarak literatürde yardımcı üreme teknikleriyle doğan bebeklerde eski yıllarda yapılan çalışmalarda doğumsal anomali prevalansının yüksekliği ile doğrudan

bir ilişki bildirilmesine karşın son yıllarda anlamlı bir fark olmadığına ait yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda doğumsal kardiyak anomali açısından bu verileri destekler niteliktedir. Ancak sol kalp fonksiyonları yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerde daha düşük tespit edilmiş olup, bu bebeklerin belirli aralıklarla daha uzun süre izlenmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Teşekkür:Bu çalışmanın önerisi ve planlanması sürecinde verdiği tüm destekler için merhum Sayın Prof. Dr. Enver Ekici'ye teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1.)Leon Speroff, Marc A. Fritz. Yardımla üreme teknolojileri. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Yedinci Baskı Türkçe Çevirisi. Philadelphia: USA, 2007:1215-1275.
- 2.)Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. United States of America: Saunders; 2004: 1499-1554.
- 3.)Candan İ, Oral D.Kardiyoloji. Ankara: Antip AŞ-Baran ofset, 2002: 1065-1084.
- 4.)Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. Rudolph's Pediatrics.20th ed. The United States of America: Prentice Hall International, 1996: 1457-1471.
- 5.)Mone SM, et al. Effects of Environmental Exposures on the Cardiovascular System: Prenatal Period Through Adolescence. Pediatrics, 113. 2004; 4: pp. 1058-1069.
- 6.)Kallen K, Maternal smoking and congenital heart defects. Eur J Epidemiol 15 (1999), pp. 731-737.
- 7.)Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Bower C. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. Hum Reprod. 2009 Sep;24(9):2321-2331.
- 8.)Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. Hum Reprod. 2010 Apr;25(4):1026-1034.
- 9.)Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Hum Reprod. 2005 Feb;20(2):413-419.
- 10.)Friedler S, Mashiach S, Laufer N. Births in Israel resulting from in-vitro fertilization/embryo transfer, 1982-1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research. Hum Reprod. 1992 Sep;7(8):1159-1163.
- 11.)Pellestor F, Andréo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. Hum Genet. 2003 Feb;112(2):195-203.
- 12.)Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Källén B. Incidence of congenital malformations in

- children born after ICSI. Hum Reprod. 2000 Apr;15(4):944-948.
- 13.)Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G, Andersen AN. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. Hum Reprod. 2004 Feb;19(2):435-441.
- 14.)Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villansenor AC, et al. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations. The Baltimore- Washington infant study: 1981-1989. Armonk NY: Futura 1997.
- 15.)Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, et al. Epidemiology of congenital heart disease: The Baltimore- Washington infant heart study: 1981-1989. Mount Kisco, NY: Futura 1993.
- 16.)Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod. 2002 May; 17(5):1391-1398.
- 17.)Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National In- Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. Hum Reprod. 1999 Jul;14(7):1896-1902.
- 18.)Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JP, Willemsen WN, Visser GH. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch university hospitals. Hum Reprod. 2000 Apr;15(4):935-940.
- 19.)Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Hum Reprod. 2002 Mar;17(3):671-694.
- 20.)Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. Hum Reprod. 2003 Jun;18(6):1234-1243.
- 21.)Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. Hum Reprod. 2001 Mar;16(3):504-509.
- 22.)Halliday JL, Ukoumunne OC, Baker HW, Breheny S, Jaques AM, Garrett C, Healy D, Amor D. Increased risk of blastogenesis birth defects, arising in the first 4 weeks of pregnancy, after assisted reproductive technologies. Hum Reprod. 2010 Jan;25(1):59-65.
- 23.)Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DD, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. Hum Reprod. 2002 Aug;17(8):2089-2095.
- 24.)Bonduelle M, Legein J, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC, Liebaers I. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1996 Jul;11(7):1558-1564.
- 25.)Giussani DA, Forhead AJ, Gardner DS, Fletcher AJ, Allen WR, Fowden AL. Postnatal cardiovascular function after manipulation of fetal growth by embryo transfer in the horse. J Physiol. 2003 Feb 15;547(Pt 1):67-76.
- 26.)Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, Huang HF. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):622-631

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : 6-11

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 19.07.2010 tarih ve 14-314 sayılı etik kurul onayı ile yürütülmüştür.

UZAK METASTAZLI REKTUM KANSERLERİ (EVRE IV) İNVAZİV TÜMÖR SINIRINDA E KADHERİN'İN DOKU EKSPRESYONUNDA AZALMA GÖSTERMEKTEDİR

RECTUM CANCERS WITH DISTANT METASTASES (STAGE IV) SHOW DECREASED TISSUE EXPRESSION OF E CADHERIN AT THE INVASIVE TUMOR FRONT

Mehmet ZENGİN¹, Pınar ATASOY¹

ABSTRACT

PURPOSE: Rectal cancers (RC) are one of the most important causes of death worldwide. Survival of patients is mainly associated with the TNM stage. However, patients characterized by the same tumor stage often have prominent distinct survival. This is particularly a clinical challenge and new biomarkers are needed. In this research, we analyzed the prognostic role of E-cadherin (EC) in stage IV RC.

MATERIAL AND METHODS: Eighty-five stage IV RC patients operated at Kırıkkale University between 2001 and 2015 were included in this retrospective study. EC was scored using model A on immunohistochemical (IHC) stained sections. The relationship between the results and the clinicopathological characteristics was analyzed.

RESULTS: EC percentage was significantly downregulated in RCs classified as advanced pT (p=0.005), angiolymphatic invasion (p=0.034), stage IVb (p=0.006), high number of metastatic lymph nodes (p=0.039) and high grade (p=0.014). In univariate analysis, low EC patients had worse 5-year survival (RFS: 28.3%, p<0.001; OS: 41.2%, p<0.001). Multivariate analyzes confirmed that low EC is an independent worse survival parameter for RFS (Hazard ratio [HR]: 1.33 [1.15-3.46], p=0.001) and OS (HR: 1.57 [1.09-4.32], p=0.002).

CONCLUSION: Our study confirmed the prognostic significance of low EC in stage IV RCs. Therefore, we suggest that this parameter may be an indicator of worse prognosis in RCs. This biomarker can be easily defined on IHC stained slides and can use a molecular agent in RC therapy.

Keywords: E cadherin, rectal cancer, prognostic markers, stage IV

ÖZET

AMAÇ: Rektal kanserler (RK) dünya genelinde en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Hastaların sağkalımı temel olarak TNM evresi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, aynı tümör evresi ile karakterize edilen hastalar sıklıkla belirgin farklı sağ kalımlara sahiptir. Bu özellikle klinik bir çelişkidir ve yüksek riskli hastaları ayırt etmek için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu araştırmada, stage IV RK'da E cadherin (EC) 'nin sağ kalımdaki rolünü analiz ettik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi'nde 2001-2015 arasında cerrahi girişim uygulanan seksen beş RK hastası dahil edildi. EC, immünohistokimyasal (İHK) boyanmış kesitlerde model A kullanılarak skorlandı. Sonuçlar ve klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki analiz edildi.

BULGULAR: EC yüzdesi, ileri pT (p=0,005), anjiyolenfatik invazyon (p=0,034), evre IVb (p=0,006), yüksek lenf nodu metastazı sayısı (p=0,039) ve ileri grade (p=0,014) olan RK'larda anlamlı derecede düşüktü. Tek değişkenli analizde, düşük EC'li hastalar 5 yıllık kötü sağkalıma sahipti (RFS: % 28,3, p <0,001; OS: %41,2, p<0,001). Çok değişkenli analizler, düşük EC'nin RFS (Hazard ratio [HR]: 1,33 [1,15 - 3,46], p=0,001) ve OS (HR: 1,57 [1,09 - 4,32], p=0,002) için bağımsız bir kötü hayatta kalma parametresi olduğunu doğruladı.

SONUÇ: Sonuçlarımız stage IV RK'larda düşük EC' nin prognostik önemini doğruladı. Bu nedenle, bu parametrenin RK'larda kötü prognozun bir göstergesi olabileceğini öneriyoruz. Bu biyobelirteç, İHK boyalı lamalar üzerinde kolaylıkla tanımlanabilir ve RK tedavisinde bir moleküler ajan olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: E cadherin, rektal kanser, prognostik belirteçler, stage IV

¹Kırıkkale University, Department of Pathology, Kırıkkale, Turkey.

Geliş Tarihi / Submitted : Mayıs 2019 / May 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Kasım 2019 / November 2019

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mehmet ZENGİN

Kırıkkale University, Department of Pathology, Kırıkkale, Turkey

Gsm: +90 505 522 27 85

E-mail: mz1379@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Mehmet ZENGİN (ORCID : 0000-0003-1937-2771),

Pınar ATASOY (ORCID : 0000-0002-5603-8265) Gsm:+90 533 238 46 94

E-mail: pinara33@hotmail.com

This study was approved by the Health Research Ethics Committee of Kırıkkale University (approval date and number: 26.06.2019 / 2019.05.19).

PURPOSE

In the western world, rectal cancers (RC) are the second most common cause of tumor death and the third most frequently carcinoma [1]. Despite advances in adjuvant therapy and surgery, 5-year survival rates remain below 20% in stage IV disease [2]. Tumor-Node-Metastasis (TNM) staging is the gold standard in the prognosis of RC patients. However, some patients with equal stages of the disease have a worse prognosis. Therefore, there is a great need to identify these cases in which different treatment options can be tried.

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is defined as one of the methods of metastasis such as local invasion, rupturing from main cancer and migration to distant sites. The differentiation of an epithelial cell into a mesenchymal cell is the main method of EMT, which is common in the normal inflammatory process [3]. Also, EMT can be considered as a physiological mechanism characterized by the proliferation of cancer cells, loss of tumor cell polarity and migration to the loco-regional area [4, 5]. Therefore, one of the first steps in the metastatic process can be considered as EMT. Several well-known molecular EMT agents of EMT have been described in the literature, but downregulation of E cadherin (EC) in tumor cells is considered to be a typical finding of EMT [6]. EC is a transmembranous protein with tumor suppressor activity that binds cells together. In the structure of the EC, this cell-cell adhesion is supported by forming a complex connection with the cell skeleton. However, the relationship between the cancer environment and EMT remains unclear [7, 8].

In the present study, we aimed to examine the prognostic value of EC to predict high-risk patients in stage IV RC.

MATERIAL AND METHODS

Study Design

The study was approved by the Health Research Ethics Committee of Kirikkale University (2019.05.19). In this study, all procedures were consistent with 1964 Helsinki declaration and the ethical standard of the national/institutional research committee and the. Informed consent was obtained from the patients individually. The authors did not have appropriate financial involvement and did not report a conflict of interest.

In this study, patients who were surgically resected for stage IV RC between 2001-2015 (n=85) in Kirikkale University hospital were identified. This database included retrospectively collected data such as information on age, pT, size, number of metastatic lymph nodes, neural and vascular invasion, grade, stage and survival. RCs were categorized according to the following criteria: age (mean age 76, <76 and ≥76), pT (pT1/pT2 and pT3/pT4), size (mean size 5.5 cm; ≥ 5.5 cm and < 5.5 cm), metastatic lymph node number (<7 and ≥7), angiolymphatic invasion (no and yes), perineural invasion (no and yes), stage (stage IVA and stage IVB) and grade (High grade

and Low/Moderate grade). All cases were re-evaluated according to American joint committee on cancer classification, 7th [9].

Processing of Tissues

Paraffin-embedded archival tumor samples were obtained from all patients. A tumor block showing the deepest invasively area was chosen from each patient. Cases were accepted only when there was sufficient tissue in the paraffin block for future studies. Two 4 micron thick sections (n = 85) were taken from each block and stained with hematoxylin & eosin (H&E) and EC. An experienced pathologist evaluated all sections.

Estimates of EC

EC was semi-quantitatively estimated on Immunohistochemical (IHC) stained sections according to Model A [22]. Model A recommends using the hot spot area, deepest invasive block, and invasive margin for pathological evaluation. Firstly, the area of the invasive margin was subjectively screened in an x10 magnification on IHC sections. The percentage of EC immunopositivity was scanned in all directions at invasively tumor margin in an x20 magnification to subjectively determine the low (<50%) EC and high (≥50%) EC area described by He [11]. The EC ratio was then noted in 10 high power fields (HPF) using an x20 magnification (0.785 mm²) (**Figure 1**). EC staining was noted positive when the staining was completely around the cytoplasmic membrane of the cell as described by Dass [10]. If cancer cells did not show a blue-stained nucleus on IHC stained sections, these cells were excluded from the number to avoid the counting of brown cytoplasmic artefacts.

Immunohistochemical Study

A 4 µm (n = 85) section was taken from all blocks and a platinum-plated slide was placed (Dako). We used the Pt link (Dako) to apply the pretreatment methods. We obtained the heat-induced retrieval epitope by the target retrieval solution (Dako) at 97 ° C, pH 9 for 20 minutes. Staining was performed according to Autostainer link 48 (Dako). Peroxidase-blocking reagent (Dako) was used to blocked endogenous peroxidase activity. The mouse monoclonal EC (Clone Nch-38, 1: 50, Dako) was the primary antibody and we diluted with antibody diluent (EnVision Flex, Dako, S2022). We incubated the primary antibody for 30 minutes at room temperature and amplification was performed by Mause linker (Dako) for 20 minutes. Hrp reaction (Dako) was used to detect bound antibody, chromogen-diluted Dab reaction (Dako) in substrate buffer (Dako) was used for visualization. Meyer's hematoxylin (Germany, Darmstadt Merck) was used for counterstain and the slides were coverslipped by Pertex (Gothenburg, Sweden, Histolab).

Patients Follow-up

In this study, survival rates were considered in terms of outcome measures. Information about survival was obtained from archival records. The primary surgery

day was taken as the basis for calculating the endpoint time. The follow-up period was fourteen years in order to make a more reliable decision about the outcome of the patients. Recurrence-free survival (RFS) was defined as the time between primary surgery day and death for any reason and distant or local-regional

recurrence. Overall survival (OS) was defined as the period between the primary surgery day and the day of death or the last follow-up for any reason. All patients whose last follow-up date was more than sixty months and all events after sixty months follow-up were censored at sixty months.

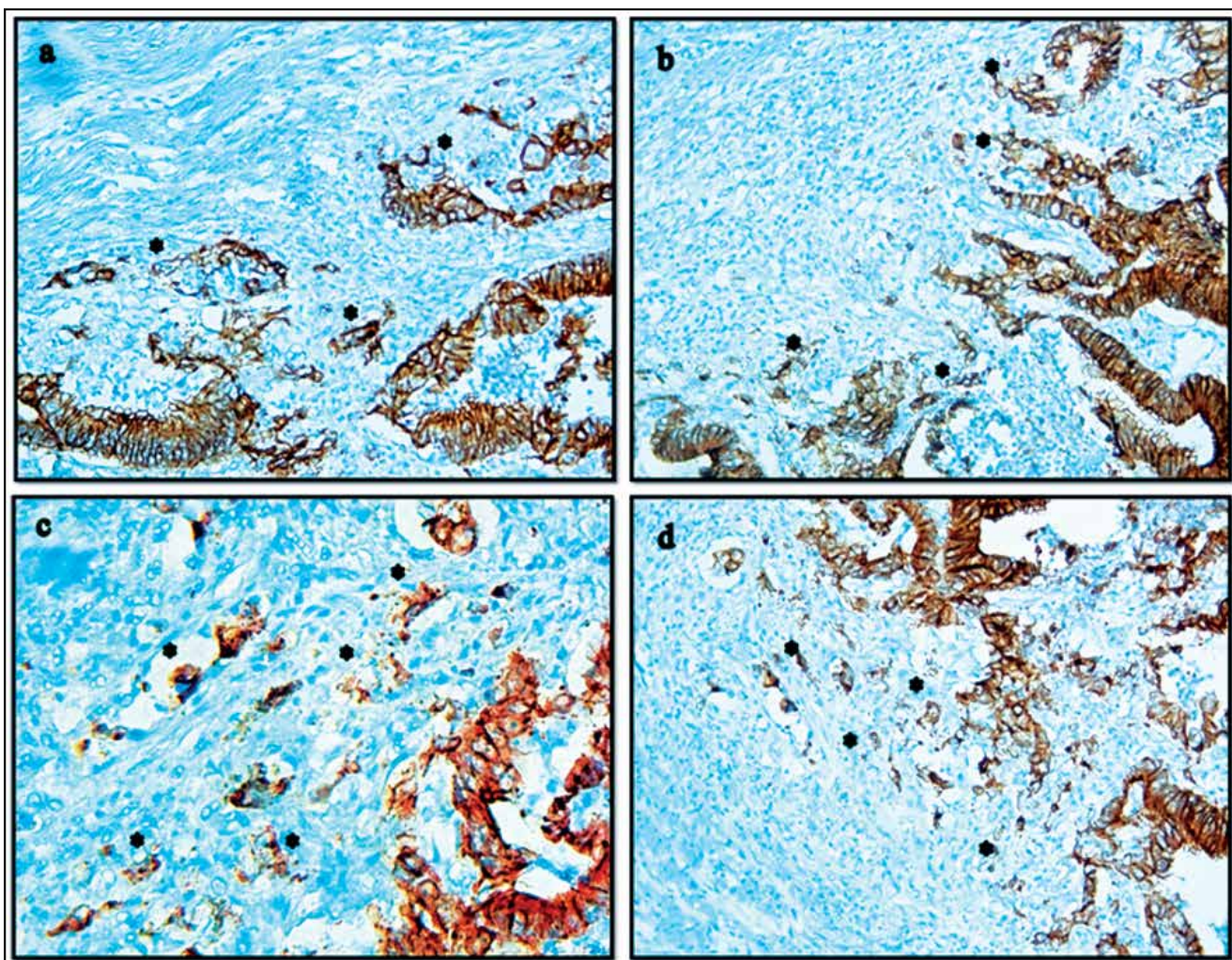


Figure 1 Representative example of E cadherin (EC) counting. First, all the sections were examined for EC intensity at an x10 magnification. Immunopositivity of the EC percentage (asterisk) was searched in both directions along the invasive tumor margin using an IHC stained section to subjectively determined the high ($\geq 50\%$) (a-b) and low ($< 50\%$) (c-d) EC area. Then, EC was counted in 10 HPFs using an x20 objective field (0.785 mm^2).

Statistical Evaluation

Descriptively data were listed using frequencies and percentages for categorical data and standard deviation, means, and ranges for continuous data. Chi-Square test was used to analyze the relationships between clinicopathological and categorical variables of EC, and Fisher's Exact test was used when the Chi-Square test was not applied. Kaplan-Meier method was used to present survival curves and the Log-rank test was used to evaluate significant differences between univariate survival groups. Cox-regression model with a hazard ratio (HR) of 1.0 as a reference and a 95% confidence interval (CI)

was used to analyze the multivariable survival groups. SPSS 21.0 (North Castle, IBM institute, ABD) was used for the analyses. All tests were two-sided and p-values less than 0.05 level were noted as significant.

RESULTS

Patients

Eighty-five cases that were surgically resected for RC were included in the study. 30 (35.3%) of the cases were male and 55 (64.7%) were female. The mean of age and size were 76.08 ± 7.45 (range: 37-86) and 5.72 ± 1.85 (range: 3-10), respectively. 36 (42.3%) of the cases were

detected as PT1/PT2, 49 (57.7%) as PT3/PT4, and 45 (53.0%) of the tumor was poorly differentiated and 40 (47.0%) was low/moderately differentiated.

Assessment of EC

EC was scored on IHC stained sections according to model

A mentioned above. Sections were examined at low power magnification and the EC staining distribution was not homogeneous in the slides. A suitable block was selected from each tumor showing the deepest invasive front and good staining homogeneity. The tumors were divided into two groups with a cut-off of 50% described by He [11].

Table 1 The relationship between EC and prognostic factors (n=85)

		E cadherin (n=85) (%)		
		≥50%	<50%	P-value
PT-stage	pT3/pT4	15	21	0.005*
		41.6%	58.4%	
	pT1/pT2	35	14	
		71.4%	28.6%	
Age	≥76	20	18	0.297
		52.6%	47.4%	
	<76	30	17	
		63.8%	36.2%	
AL invasion	Positive	17	20	0.034*
		45.9%	54.1%	
	Negative	33	15	
		68.7%	31.3%	
Size	≥5.7 cm	21	19	0.264
		52.5%	47.5%	
	<5.7 cm	29	16	
		64.4%	35.6%	
PN invasion	Positive	22	20	0.233
		52.3%	47.7%	
	Negative	28	15	
		65.1%	34.9%	
LN Status	≥7	16	19	0.039*
		45.7%	54.9%	
	<7	34	16	
		68.0%	32.0%	
Grade	High grade	18	22	0.014*
		45.0%	55.0%	
	Low/Moderate grade	32	13	
		71.1%	28.9%	
Stage	Stage IVB	14	20	0.006*
		41.1%	58.9%	
	Stage IVA	36	15	
		70.5%	29.5%	

*. The significant limit for Chi-square test was 0.05. Significant results are in italics. **Abbreviations:** EC: E-cadherin, PT-stage: Pathological tumor stage, PN: Perineural invasion, LN: Lymph Node, AL: Angiolymphatic invasion.

Statistical results were as follows: The mean and median percentage of EC was 51.75% \pm 9.50% (range 15%-75%) and 50%, respectively. Thirty-five (41.1%) of cases was low EC (<50%) and significant association was determined with advanced pT (p=0.005), angiolymphatic invasion (p=0.034), high metastatic lymph node number (p=0.039), stage IVb (p=0.006) and high grade (p=0.014). The relationship between EC and clinicopathological characteristics is listed in **Table 1**.

Table 2 Univariate and multivariate survival analysis of EC (n=85)

Univariate survival analysis (n=85) (%)					Multivariate survival analysis (n=85) (%)				
		OS		RFS		OS		RFS	
		5-year (%)	P-value	5-year (%)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-Value
PT-stage			0.185		0.108		NC		NC
	pT3/pT4	37		46		-		-	
	pT1/pT2	62		53		-		-	
Age			0.824		0.683		NC		NC
	\geq76 cm	45		58		-		-	
	<76 cm	54		41		-		-	
AL invasion			0.564		0.455		NC		NC
	Yes	50		53		-		-	
	No	49		46		-		-	
Size			0.368		0.277		NC		NC
	\geq5.7 cm	43		50		-		-	
	<5.7 cm	56		49		-		-	
PN invasion			0.247		0.195		NC		NC
	Yes	40		47		-		-	
	No	59		52		-		-	
LN Status			0.124		0.045*		0.324		0.092
	\geq7	35		44		1		1	
	<7	64		55		2.64 (0.77-5.47)		2.72 (0.91-5.46)	
Grade			0.033*		0.029*		0.069		0.048*
	High grade	32		43		1		1	
	Low/Moderate grade	67		56		3.28 (0.78-5.34)		1.49 (1.04-3.27)	
Stage			0.008*		0.003*		0.016*		0.009*
	Stage IVa	27		40		1		1	
	Stage IVb	72		59		1.58 (1.12-2.68)		1.53 (1.11-2.58)	
EC			<0.001*		<0.001*		0.002*		0.001*
	Low	28		41		1		1	
	High	71		58		1.57 (1.09-4.32)		1.33 (1.15-3.46)	

*. The significant limit for Chi-square test was 0.05. Significant results are in italics. **Abbreviations:** EC: E-cadherin, PT-stage: Pathologic tumour stage, PN: Perineural invasion, LN: Lymph Node, AL: Angiolymphatic invasion, NC: Not calculable, CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, OS: Overall survival, RFS: Relapse-free survival

Follow-up

In the follow-up period of fourteen years, all of the patients died (100%; n=61 in low EC, n=24 in high EC), and seventy-six patients had relapsed (89.4%; n=50 in low EC, n=26 in high EC). The 5-year OS and RFS ratios were 28.3% and 41.2% in low EC cases, versus 71.7% and 58.8% in high EC patients, respectively (Table 2).

Survival Analyses

In univariate analysis, significant differences between survival groups were observed for RFS (p<0.005), OS (p<0.001). Lymph nodes status, grade and stage were associated with adverse outcomes for RFS and OS. In multivariate analysis, low EC was an independent poor prognostic parameter for RFS (HR=1.33 [1.15-3.46], p=0.001), OS (HR=1.57 [1.09-4.32], p=0.002). Grade and stage were the other parameters significantly associated with survival groups (Table 2, Figure 2).

DISCUSSION

The potential impact of EC in stage IV RC patients was investigated in our retrospective study. Our results suggest that there is a significant relationship between low EC and worse prognostic parameters and that EC plays an important role in the metastasis of cancer cells. If this result is confirmed in further clinical researches, EC may be preferred as a predictive marker in RC.

In recent years, RC has been described as one of the most common cancers not only in the Western world but in Northwest Asia. The sporadic disease has the majority of cases developing RC [12]. Molecular and biologic processes in RC play a significant role despite the researches of physiologic and etiologic elements [13]. All of the large intestine lumens are covered by colonic epithelial cells. These epithelial cells are separated from the epithelial layer by several phenotypic alterations called EMT [14]. EMT usually develops in embryogenesis, also in several pathological processes such as interstitial fibrosis of kidney, adhesion of endometrium and cancer.

In recent studies, cancer progression, chemotherapy resistance, and metastasis-like properties have been associated with changes in EMT [15].

EC is a subtype of transmembrane proteins 1, plays a significant role in cell-cell adhesion, and is named EC when present in epithelial tissue [7, 8]. The invasion of surrounding tissues by tumor cells occurs as a result of reduced or lost EC which provides the connection between neighbouring cells, and this is a good example of EMT [15]. Cell migration and mobility in metastasis are supported by the loss of cellular integrity resulting from the appearance of mesenchymal properties during EMT. EMT-related features have been identified not only in RC [16] but in many human tumors, including gastric, oesophageal, breast and ovarian carcinomas [17-20].

Several markers such as N-cadherin, EC, Snail, and vimentin have been described as indicators of EMT [21]. However, according to literature, EC is the best-defined molecular biomarker of EMT, and the most specific feature of EMT was the loss of EC [21]. Therefore, EC may be a useful marker of poor differentiation, malignant phenotype, and invasiveness in RC. But, there is currently no consensus on the assessment of EC expression in RC patients. He et al. [11] examined 549 studies in a meta-analysis and unfortunately found significant differences in primary antibody dilution rates, clinical factors, number of patients, gender and age, and IHC methods. However, it is not clear in the literature whether the survival values of EC are different in RCs with these different parameters. In this study, we investigated a population of patients resected only for stage IV RC and performed pathological evaluation according to model A [22] to ensure standardization. In other words, unlike other studies, our patient population was quite homogeneous and standardization was high in our method.

In our analyses, downregulation of EC expression has

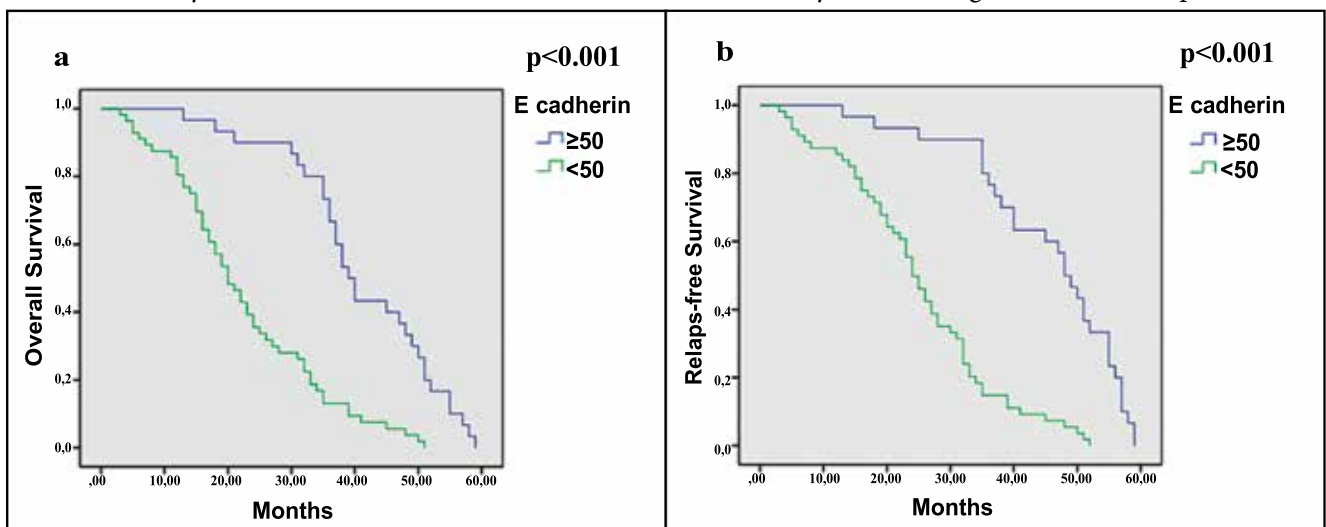


Figure 2 Survival curves of E cadherin. Kaplan-Meier survival curves were used for Overall survival (a) and Relapse-free survival (b). P-value is significant at the 0.05 level.

a poor survival in stage IV RC, which is in agreement with most previous studies. He et al. conducted a meta-analysis of 2730 colorectal cancer patients and found a significant association between decreased E-cadherin expression and prognosis [11]. In the subgroup analysis of this study, low E-cadherin expression was found to be significantly associated with poor prognosis in Asian countries rather than European countries. Also, E-cadherin was found to be associated with non-small cell lung cancer and gastric cancer in Asians in the literature, and this finding was not found in Europeans [23]. These findings suggest that there may be racial differences in E-cadherin expression in terms of prognostic factor. In our study, the fact that low EC expression is related to survival and that our country is from Asian countries supports the opinion that EC expression may contain racial differences.

The percentage of EC expression in RC ranges from 5% to 90% in the literature [11]. There are different opinion on the cut-off value of low E-cadherin expression. This may reflect no consensus on the evaluation of EC expression. He et al. reported that low E-cadherin was more associated with prognosis when the cut-off value was >50% [11]. In this study, we also used >50% as the cut-off value. We found that 41.1% of tumors had low EC expression, and low EC expression was significantly associated with survival. Therefore, we recommend that future studies use 50% as the cut-off value for EC.

As in our study, there was a significant correlation between E-cadherin expression and clinicopathologic features related to prognosis such as degree of differentiation, stage and lymph node status in the literature [11, 12]. These clinicopathological features also include perineural infestation and size [12]. However, our data showed decreased membranous EC expression in perineural invasive and large tumors, but this was not statistically significant. Although reported studies have shown that EC expression in perineural invasion and large-size RC significantly decreased, there are contradictory studies that have not reported such a connection [11]. In this study, we estimated the percentage of EC in 10 HPFs, and the final percentage of ECE may have changed by this multiple-area counting method. Also, only an identifiable cancer cell nucleus was calculated in our study, so the ratio we calculated may have changed for this calculation method.

In this study, there are several limitations. There is a major limitation in the nature of the retrospective analysis. For example, it is impossible to overcome sampling bias because of the nature of retrospective research. Because the cases examined were previously sampled and used for diagnostic purposes. Also, the cases were treated before 2015 by previous methods that revealed the distinction between RC-treated studies today. We investigated EC using a block and a section that symbolize only a small portion of the entire tumor. Nevertheless, this study has been the largest EC study in Turkey.

CONCLUSION

EC expression decreased significantly in stage IV RCs and associated with poor prognostic features. Therefore, this marker can be a good prognostic parameter in patients who underwent curative surgery for RC. Adding this useful marker to the risk situation should be beneficial for good stratification for RC treatment.

Acknowledgements: We would like to thank Kırıkkale University, Department of Pathology for their help and contributions.

Funding: The author has no financial involvement or relationship with any organization that has a significant interest in the subject or material discussed in the article.

Conflict of interests: The authors do not report any conflict of interest.

REFERENCES

- 1.) Kulaylat AS, Rivet EB, Hollenbeak CS, Stewart DB. Palliative therapy for stage IV rectal adenocarcinoma: how frequently is it used? *J Surg Res.* 2017;218:1-8.
- 2.) Huh JW, Kim HC, Park HC et al. Is Chemoradiotherapy Beneficial for Stage IV Rectal Cancer? *Oncology.* 2015; 89(1): 14-22.
- 3.) Liu R, Li J, Xie K et al. FGFR4 promotes the stroma-induced epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer, *Cancer Res.* 2013; 73: 5926-35.
- 4.) Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009; 119: 1420-8.
- 5.) Yamaguchi H, Wyckoff J, Condeelis J. Cell migration in tumors. *Curr Opin Cell Biol.* 2005; 17: 559-64.
- 6.) Valcz G, Sipos F, Krenacs T et al. Increase of alpha-SMA(+) and CK (+) cells as an early sign of epithelial-mesenchymal transition during colorectal carcinogenesis. *Pathol Oncol Res.* 2012; 18: 371-6.
- 7.) Sudo T, Iwaya T, Nishida N et al. Expression of mesenchymal markers vimentin and fibronectin: the clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 324-35.
- 8.) Saito N, Nishimura H, Kameoka S. Clinical significance of fibronectin expression in colorectal cancer. *Mol Med Rep.* 2008; 1: 77-81.
- 9.) Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer.* 2010; 116(22): 5336-9.
- 10.) Dass SD, Cheah PL, Ong DB, Teoh KH, Looi LM. E-cadherin downregulation at the infiltrating tumor front is associated with histological grade and stage in colorectal carcinoma of Malaysians, *Malays J Pathol.* 2015; 37(1): 19-24.
- 11.) He X, Chen Z, Jia M, Zhao X. Downregulated E-cadherin expression indicates worse prognosis in Asian patients with colorectal cancer: evidence from meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(7): e70858.
- 12.) Oliphant R, Nicholson GA, Horgan PG, Molloy RG, McMillan DC, Morrison DS. Deprivation and colorectal cancer surgery: longer-term survival inequalities are due to differential postoperative mortality between socioeconomic groups, *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 2132-9.
- 13.) Kong D, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-phenotypic cells: are they cousins or twins? *Cancers (Basel).* 2011; 3: 716-29.
- 14.) Sipos F, Galamb O. Epithelial-to-mesenchymal and mesenchymal-to-epithelial transitions in the colon. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 601-608.

- 15.)Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9: 265-73.
- 16.)Kouso H, Yano T, Maruyama R et al. Differences in the expression of epithelial-mesenchymal transition related molecules between primary tumors and pulmonary metastatic tumors in colorectal cancer. *Surg Today*. 2013; 43: 73-80.
- 17.)Zhong YC, Zhang T, Di W, Li WP. Thrombin promotes epithelial ovarian cancer cell invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition. *J Gynecol Oncol*. 2013; 24: 265-72.
- 18.)Yang X, Liu S, Yan Q. Role of fucosyltransferase IV in epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells. *Cell Death Dis*. 2013; 4: 735.
- 19.)Kim HP, Han SW, Song SH et al. Testican-1-mediated epithelial-mesenchymal transition signaling confers acquired resistance to lapatinib in HER2-positive gastric cancer. *Oncogene*. 2014; 33(25): 3334-41.
- 20.)Sung CO, Park CK, Kim SH. Classification of epithelial-mesenchymal transition phenotypes in esophageal squamous cell carcinoma is strongly associated with patient prognosis. *Mod Pathol*. 2011; 24: 1060-8.
- 21.)Ye J, Wu D, Shen J et al. Enrichment of colorectal cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition via CDH1 knockdown. *Mol Med Report*. 2012; 6: 507-12.
- 22.)Zengin M. Prognostic role of Tumor-infiltrating T lymphocytes in stage IIA (T3N0) colon cancer: A broad methodological study in a fairly homogeneous population. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2019; 41: 69-78.
- 23.)Wu Y, Liu HB, Ding M et al. The impact of E-cadherin expression on non-small cell lung cancer survival: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*. 2012; 39: 9621-8.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : 12-19

This study was approved by the Health Research Ethics Committee of Kırıkkale University (approval date and number: 26.06.2019/2019.05.19).

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE MORTALİTE SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF MORTALITY RATE AND RISK FACTORS IN INTENSIVE CARE UNIT

Esra ÇAKIR¹, Gül Meral KOCABEYOĐLU¹, Özlem GÜRBÜZ¹, Sevil Baltacı ÖZEN¹, Nevzat Mehmet MUTLU¹, Işıl ÖZKOÇAK TURAN¹

ÖZET

AMAÇ: Ulusal ve uluslararası yoğun bakım ünitelerindeki mortalite oranları en güvenilir performans göstergesidir. Ancak, ulusal açıdan geniş kapsamlı mortalite verilerine sahip değiliz. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitemize yatan hastaların mortalite oranları ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 1 Ağustos 2017 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan 18 yaşından büyük tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yatış sırasında yaşları, cinsiyetleri, yatış nedenleri (organ sistemleri, travma, zehirlenme, enfeksiyon gibi), kabul edildikleri servis (acil veya diğer yataklı servisler), komorbid hastalıkları, yatış süreleri ve takip eden mortaliteleri kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya 757 hasta dahil edildi. Toplam mortalite oranı %34,7 olarak bulundu. En yüksek yatış oranı nörolojik sistem nedenli hastalıklar (%27,6) ve en yüksek mortalite oranı (%47,8) kardiyovasküler nedenli yatırılan hastalarda tespit edildi. Erkek cinsiyette mortalite oranı kadın cinsiyetten anlamlı düşük (%45,2 v.s. %60,9) bulundu ($p < 0,001$). Ölen hastaların ortalama yaşı (70,1±16,8 yıl) ve komorbid hastalık oranı (%95,1) yaşayanların ortalama yaşı (66,5±14,9 yıl) ve komorbid hastalık oranından (%83,3) yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0,023$, $p=0,035$).

SONUÇ: Çeşitli hastalık gruplarının takip edildiği yoğun bakım ünitemizde elde edilen mortalite oranları, diğer ünitelerin verileri ile benzer bulunmuştur. Her ünitenin hastane performansı ve hasta bakım kalitesini artırmak için kendi mortalite verilerini değerlendirmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Yoğun Bakım Ünitesi, Mortalite, Yaş, Komorbid Hastalık

ABSTRACT

PURPOSE: Mortality rates in both national and international intensive care units (ICU) are accepted as the most reliable performance indicator. However, we don't have comprehensive national mortality data. In this study, we aimed to determine the mortality rates and risk factors of the patients admitted to our ICU.

MATERIAL AND METHODS: All patients who were over 18 years of age and admitted to our Anesthesia and Reanimation ICU between August 1st, 2017 and December 31st, 2018 were included in this study. Age, sex, diagnosis at hospitalization (organ systems, trauma, poisoning, infection), previous department before ICU admission (emergency or other inpatient department), comorbid diseases, duration of hospitalization and mortality were recorded for each patient.

RESULTS: Seven hundred and fifth seven patients were included in the study. The total mortality rate was 34.7%. The highest hospitalization rate was due to neurological system disorders (27.6%) and the highest mortality rate (47.8%) was found in patients with cardiovascular diseases. The mortality rate in males was found to be significantly lower than females (45.2% vs 60.9%, respectively) ($p < 0.001$). The mean age (70.1 ± 16.8 years) and rates of comorbidity (95.1%) in non-survivors were significantly higher than the mean age (66.5 ± 14.9 years) and rates of comorbidity (83.3%) in survivors ($p = 0.023$, $p = 0.035$, respectively).

CONCLUSION: Mortality rates in our ICU, admitting patients with various diagnosis, were similar to those of other units. Each unit should assess its own mortality data for hospital performance and improve the quality of care in ICU.

Keywords: Intensive Care Unit, Mortality, Age, Comorbid Disease

¹SBÜ, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2019 / March 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Şubat 2020 / February 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Esra ÇAKIR

SBÜ, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, Altındağ, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 541 830 70 79

E-posta: pavulonmouse@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Esra ÇAKIR (ORCID : 0000-0002-6992-5744),

Gül Meral KOCABEYOĞLU (ORCID : 0000-0002-7114-2431) E-posta: gmeralhogoren@hotmail.com,

Özlem GÜRBÜZ (ORCID : 0000-0003-3442-6600) E-posta: ozleem_ckr@hotmail.com,

Sevil Baltacı ÖZEN (ORCID : 0000-0002-4111-6072) E-posta: sevil_baltaci@hotmail.com,

Nevzat Mehmet MUTLU (ORCID : 0000-0001-7981-3060) E-posta: utlunm@gmail.com,

Işıl ÖZKOÇAK TURAN (ORCID : 0000-0002-0405-0107) E-posta: isil_ozkocak@yahoo.com

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 08.02.2019 tarih ve E-19-2413 sayılı oluru ile yürütülmüştür.

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ciddi hasta olan ve çok sayıda karmaşık müdahalelere maruz kalan hasta popülasyonuna hizmet etmektedir. Dolayısıyla YBÜ'leri hastanenin diğer bölümlerine kıyasla en yüksek mortaliteye sahiptir (1). Yoğun bakım ünitesinde mortalite oranları altta yatan hastalığa bağlı değişmekle birlikte genellikle hastanenin diğer servislerine göre yüksektir. Özellikle enfeksiyonlar başta olmak üzere, altta yatan hastalık varlığı, hastanın ileri yaşı ve uygulanan girişimsel işlemlerin ağırlığı mortaliteyi artırmaktadır (2,3). Birleşik Devletler'de bildirilen ortalama YBÜ mortalite oranı %8 ile %19 arasında ve yıllık ölüm yaklaşık 500,000 kişi olarak rapor edilmiştir (1). Ülkemizden bildirilen çalışmalarda YBÜ mortalite oranı %20,5-40,2 arasında bildirilmiştir (2). Ancak ulusal YBÜ mortalite verilerine sahip değiliz.

Yoğun bakım üniteleri, hastanedeki yatak sayısının daha az bir kısmını oluşturmalarına rağmen, ciddi hastalık takibine bağlı olarak hastane bütçesine maliyetleri yüksektir (1,4). Bu maliyetler büyük ölçüde YBÜ'ndeki kalış süresi ve müdahalelerle açıklanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, tüm dünyada ölüm ve kaynak kullanımı açısından YBÜ mortalite sonuçlarının ölçülmesine ilgi gösterilmiştir (1). Ayrıca, YBÜ'ndeki mortalite oranları en güvenilir hastane performans belirleyicilerinden biridir (4). Yoğun bakım ünitesinde çalışan hekimlerin, YBÜ hastalarının mortalite oranlarını ve mortalite için risk faktörlerini bilmesi gerekmektedir (3).

Çalışmamızda yoğun bakım ünitemize yatan hastaların mortalite oranları ve mortalite açısından risklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'nde yapıldı. Hasta verileri retrospektif olarak dosya verilerinden elde edildi. 1 Ağustos 2017 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında YBÜ'ne yatan 18 yaşından büyük tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için yerel etik kuruldan (Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı, Tarih: 08/02/2019 Sayı: E-19-2413) onam alındı.

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi. Hastaların yatış anında yaşları, cinsiyetleri, APACHE II skorları, yatış nedenleri, altta yatan hastalıkları [var (diyabetes mellitus, hipertansiyon, tümör vb) ya da yok], kabul edilen servis (acil ya da diğer yataklı servisler), yatış süresi ve mortalite verileri kaydedildi.

Yatış nedenleri sistemlere ve etyolojiye göre sınıflandırıldı [kardiyovasküler sistem (miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği), nörolojik sistem (serebrovasküler iskemi, serebral palsy, konvülsiyonlar, intrakranial kanamalar, bilinç kaybı), solunum sistemi (akut respiratuar distres, aspirasyonlar, solunum yetmezlikleri),

gastrointestinal (ciddi gastrointestinal kanamalar, hepatik yetmezlikler), endokrin sistem (diyabetik ketoasidoz), üriner sistem (akut ve kronik böbrek yetmezliği), postoperatif nedenler (kanama, dolaşım bozukluğu), enfeksiyon hastalıkları (sepsis, menenjit, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu), hematolojik ve onkolojik hastalar (lösemi, lenfoma ve diğer dokulardan kaynaklı tümörler), travma hastaları (multitravma, ateşli silah yaralanması), zehirlenmeler (ilaç veya bitkisel kaynaklı intoksikasyon ve intihar)].

Verilerin Analizi

Kaydedilen veriler bilgisayar ortamına aktararak sayısallaştırıldı. İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 for Windows (SPSS Inc., St. Louis, MO) kullanılarak yapıldı. Ölen ve yaşayan hastalar arasında mortaliteyi etkileyen tek değişkenli analizlerde, değişken kategorik ise ki-kare testi, sürekli ise Student t testi kullanıldı. Tanımlayıcı veriler sayı (yüzde), ortalama \pm standart sapma (SS) ve ortanca (minimum- maksimum) olarak özetlendi. Mortalite risk faktörleri için (hasta yaşı ve komorbid hastalık) düzeltilmiş modele göre olasılık oranı (OR) \pm %95 güven aralığı (%95 CI) hesaplamak için lojistik regresyon analizi yapıldı. Mortalite olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma döneminde yatan 757 hasta çalışmaya dahil edildi. Toplam mortalite %34,7 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların yaşları $69 \pm 11,5$ (ortalama \pm SS) yıl ve yatış süresi $11,4 \pm 10,6$ (ortalama \pm SS) gün olarak bulundu. Yatan hastaların %55,5'i erkek (420/757) %44,5'i kadın (337/757) cinsiyetteydi. En yüksek yatış endikasyonu nörolojik sistem nedeni tanılar (%27,6) ve en yüksek mortalite oranı (%47,8) kardiyovasküler hastalık nedeniyle yatan hastalarda bulundu. Hastaların yatış nedenlerinin sistematik olarak dağılımı **Tablo 1**'de verilmiştir. Kardiyovasküler sisteme bağlı yatan hastaların ortalama yaşları ($78,2 \pm 11,9$ yıl) diğer sistem ya da nedenlerle yatan hastaların ortalama yaşlarına ($68,4 \pm 15,6$ yıl) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). Erkek cinsiyetteki ortalama yaş ($66,4 \pm 15,6$ yıl) kadın cinsiyetteki ortalama yaşa göre ($72,3 \pm 15,1$ yıl) anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$). Mortalite olan hastalarda APACHE II skoru [24 (10-47), (ortanca (minimum – maksimum))], yaşayan hastalardaki APACHE II skoruna [15 (5-32), (ortanca (minimum – maksimum))] göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Acil servisten kabul edilen hastalardaki mortalite oranı (%28,1) diğer yataklı servislerden kabul edilen hastaların mortalite oranından (%41,5) ve acil servisten kabul edilen hastaların ortalama yaşları ($67,1 \pm 17,9$ yıl) diğer yataklı servislerden kabul edilen hastaların ortalama yaşlarından ($71,1 \pm 12,4$ yıl) anlamlı düşüktü ($p < 0,001$). Acil servisten kabul edilen hastalarda komorbid hastalık oranı (%82,3) diğer servisten kabul edilen hastalardaki komorbid hastalık oranı ile karşılaştırıldığında (%97,3) anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım yatış nedenleri ve mortalite oranları

Hastaneye yatış nedeni	Hastalar n (%)	Yaşayan n (%)	Ölen n (%)
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	46 (6,1)	24 (52,2)	22 (47,8)
Nörolojik Sistem Hastalıkları	209 (27,6)	135 (64,6)	74 (35,4)
Solunum Sistemi Hastalıkları	68 (9)	48 (70,6)	20 (29,4)
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	21 (2,8)	14 (66,7)	7 (33,3)
Postoperatif nedenler	67 (8,8)	36 (53,7)	31 (46,3)
Endokrin Sistem Hastalıkları	27 (3,6)	21 (77,8)	6 (22,2)
Üriner Sistem Hastalıkları	35 (4,7)	30 (85,7)	5 (14,3)
Enfeksiyöz Hastalıklar	166 (21,9)	113 (68,1)	53 (31,9)
Onkolojik Hastalar	34 (4,5)	22 (64,7)	12 (35,3)
Travma Hastaları	54 (7,1)	33 (61,1)	21 (38,9)
Zehirlenmeler	30 (3,9)	18 (60)	12 (40)
TOPLAM	757 (100)	494 (65,2)	263 (34,8)

Mortalite olan hastalarda erkek cinsiyet oranı anlamlı olarak düşüktü (%45,2 v.s. %60,9 ($p<0,001$)). Mortalite olan hastalarda ortalama yaş (70,1±16,8 yıl) ve komorbid hastalık oranı (%95,1) mortalite olmayanlardaki yaş (66,5±14,9 yıl) ve komorbid hastalık oranlarına (%83,3) göre anlamlı yüksek tespit edildi (sırasıyla, $p=0,023$, $p=0,035$). Mortalite olan (10,8±8,3 gün) ve olmayan hastalarda (11,7±11 gün) yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,252$).

Lojistik regresyon analizinde; mortalite açısından risk faktörlerine göre regresyon analizi yapıldı. Modellemeye göre mortalite tek başına, hasta yaşı ve komorbid hastalık ile önemli ölçüde ilişkili değildi (OR = 0,40 % 95 CI = 0,23–0,55 $P = 0,07$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, YBÜ mortalite oranı %34,7, yoğun bakım ünitesine en fazla yatış nedeninin nörolojik sistem hastalıkları ve en yüksek mortalitenin kardiyovasküler sistem nedeni yatırılan hastalarda olduğu bulundu. Kadın cinsiyette, ileri yaşta, komorbid hastalığa sahip olanlarda ve yataklı servislerden kabul edilen hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulundu. Ayrıca kadın hastaların ve yataklı servisten yatan hastaların yaşları anlamlı olarak yüksek bulundu.

Farklı ülkelerin verilerine göre mortalite oranları %31,4-44,4 arasında değişmektedir (5-7). Ülkemizdeki farklı yoğun bakım ünitelerinde mortalite oranlarının %20, 5-60,4 aralığında olduğu rapor edilmiştir (2,4,8-13). Yoğun bakım ünitelerinde, takip edilen hastaların farklı klinik tanıları ve farklı yaş gruplarında olması nedeniyle farklı mortalite oranları olabilmektedir (14). Bu çalışmanın yürütüldüğü Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'nde birçok farklı tanısı olan hastaların mortalite oranı %34,7 olup birçok çalışmadaki mortalite oranı ile benzerdi.

Bu çalışmada, kadın cinsiyet ve ilerlemiş yaş mortalite açısından yüksek riskli olarak bulunmuştur. Kollef ve ark., bu çalışmanın sonuçları ile benzer olarak, kadın cinsiyeti mortaliteyi etkileyen bir faktör olarak bulmuşlardır (15).

Yoğun bakım ünitesinde yatan yaşlı hastalar komplike hasta grubunu oluşturmaktadır. Genellikle yaşlı hastalar, altta yatan kronik sağlık sorunlarının veya multiorgan bozukluklarının akut alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatırılır. Dolayısıyla daha yaşlı hastalarda mortalite riski artmaktadır (14,16). Ek olarak, YBÜ'ne yatan hastaların mortalitesinin değişmez göstergesinin yaş olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (4,8,9,15,17-21). Çalışmamızda mortalitesi yüksek kadın cinsiyette ve diğer servislerden kabul edilen hastalarda yaş daha yüksek olup, ileri yaşın mortalite için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (4,8,12,15,16,19-21). Çalışmalarda mortalite oranları değişmektedir ve ilerlemiş yaşın mortalite için bir risk faktörü olduğu söylenebilir (22). Mortaliteyi belirleyen en önemli nedenin yaş olduğu bu çalışmada da görülmektedir. Yaş, yoğun bakım sonuçlarına bakıldığında hem ölçümü hem de karşılaştırması kolay, değiştirilemez bir faktördür. Mortalite oranlarımız, halk sağlığındaki ve önleyici tıptan yararlanan, gelişmiş ülkelerden farklı değildir (19).

Hastanın YBÜ'ne kabulünden önce mevcut genel sağlık öyküsü, inflammatuar ve immün durumu ve fizyolojik rezervi (özellikle kardiyorespiratuar) gibi bileşenleri mortaliteyi belirlemede önemli parametrelerdir. Özellikle kardiyak hastaların düşük kardiyak rezervi ve ileri yaşları nedeniyle mortalite riskinde artış söz konusudur (4,23). Bu çalışmada kardiyovasküler sistem nedeni yatan hastaların yüksek mortalitesi ve daha ileri yaşlı bu bilgileri desteklemektedir.

Yoğun bakım ünitesine başvuran hastaların akut fiz

yolojik durumuna ne kadar ağrılık verilmesi gerektiği ve bir hastanın komorbid hastalığının ne kadar önemli olduğu konusunda tartişmalar vardır. Komorbid hastalık varlığı, kritik hastalıklardan dolayı yatan hastalarda mortaliteye etkisi nedeniyle YBÜ'ne yatışta dikkate alınması gereken önemli bir faktördür (19).

Komorbid hastalığın mortalite ile ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar olsa da, birçok çalışmada bizim sonuçlarımızda olduğu gibi, komorbid hastalık olması mortalite riskinde artışa sebep olabilmektedir. Diğer yataklı servislerden yatırılan hastalarda hem komorbid hastalığın daha yüksek oranda olması hem de daha ileri yaşta olmaları mortalite riskini artırmaktadır (4,8,17,18,21,24,25).

Yatış süresi uzadıkça invaziv girişim oranında, antibiyotik kullanımında, malnütrisyon, sepsis ve pnömoni riskinde artış nedeniyle mortalite riski artmaktadır (26-28). Ancak bu çalışmada yatış süresi ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır (4,8,12,13,18).

Yaşın tek başına yoğun bakımda mortalite için gösterge olmadığı, ayrıca, primer hastalık, hastalığın ciddiyeti ve yoğun bakımdaki komplikasyonların prognozu belirlediği gösterilmiştir (22). Dolayısıyla hastaların mortalite riski değerlendirilirken, sadece hastanın yatış kliniği değil geçmiş öyküsü de detaylı şekilde değerlendirilmelidir.

Ek olarak bu çalışmada APACHE II skoru mortalite olan hastalarda yüksek olarak bulundu. Bu sonuç, literatürde de yer alan APACHE II skorunun YBÜ mortalitesini ön görmede önemli bir belirteç olduğu bilgisi ile uyumludur (29,30).

Bu çalışmada veriler tek merkezli olduğu için diğer YBÜ'lerini temsil etmemektedir. Çalışmanın retrospektif olmasından dolayı bazı verilere (mekanik ventilasyon süresi, kazanılmış enfeksiyon oranları, klinik skorlama sistemleri gibi) kayıtlardan ulaşılamadığı için daha detaylı veri analizi gerçekleştirilememiştir. Ancak multidisipliner yaklaşım gerektiren çeşitli hastalık gruplarının takip edildiği yoğun bakım ünitemizdeki verilerimizin, ölkemizin yoğun bakım ünitelerindeki mortalite oranlarının değerlendirilmesi açısından önemli olduğu kanısındayız.

SONUÇ

Sonuç olarak, ölkemizde YBÜ hastalarındaki epidemiyolojik bilgiler, mortalite ve mortalite ilişkili faktörler konusunda geniş kapsamlı çalışmalara sahip değiliz. Modern yoğun bakımın bir uzmanlık olarak başlatılmasından bu yana, klinisyenlerin hastanın yatışı sırasındaki mortaliteyi tahmin edebilmesine dair istekler daha fazla gündeme gelmiştir. Bu bilgiler, pahalı kaynakları uygun bir şekilde tahsis etmek, hastalara ve hasta yakınlarına riskleri doğru bir şekilde iletmek için kullanılabilir. Ayrıca, farklı yoğun bakım üniteleri arasındaki mortalite oranları hakkındaki bilgiler, tedavi yükü ve başarı oranları ile ilgili veriler, klinisyenlere ka-

rarlarında rehberlik edebilir. Ayrıca, sonuçlarımıza göre yoğun bakım mortalite oranlarının dünya ortalamalarında olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar ölkemizdeki tıbbi tedavilerin güncel bilgiler ışığında verilmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Hem ulusal hem de uluslararası birimlerle mortalite oranlarının karşılaştırılması, kalitenin iyileştirilmesiyle sonuçlanabilir.

KAYNAKLAR

- 1.)Siddiqui S. Mortality profile across our Intensive Care Units: A 5-year database report from a Singapore restructured hospital. *Indian J Crit Care Med.* 2015; 19: 726-7. doi: 10.4103/0972-5229.171401.
- 2.)Altıay G, Tabakoğlu E, Özdemir L, ve ark. Solunum Yoğun Bakım Hastalarında Mortalite Oranları ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi. *Toraks Dergisi.* 2007; 8: 79-84.
- 3.)Arısoy A, Demirkıran H, Günbatar H, Ekin S, Sertoğullarından B. Yoğun Bakımımızda Ölen 38 Hastanın Mortalite Nedenleri. *Van Tıp Dergisi.* 2013; 20: 217-221.
- 4.)Ursavaş A, Ege E, Yüksel EG, ve ark. Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2006; 6: 43-48.
- 5.)Vasiljev S, Schaap RN, Mortensen JD. Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units. An international, multicenter, prospective survey. *Chest.* 1995; 107: 1083-8. doi: 10.1378/chest.107.4.1083.
- 6.)Lühr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1849-61. doi: 10.1164/ajrccm.159.6.9808136
- 7.)Behrendt CE. Acute respiratory failure in the United States: incidence and 31-day survival. *Chest.* 2000; 118: 1100-5. doi: 10.1378/chest.118.4.1100.
- 8.)Ceylan E, İtil O, Arı G, Ellidokuz H, Uan ES, Akkolu A. İ hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi.* 2001; 2: 6-12.
- 9.)Uun İ, Metintaş M, Moral H, Alataş F, Bektaş Y, Yıldırım H. Malıgn patolojisi olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastanın belirlenmesi. *Toraks Dergisi.* 2003; 4: 152-157.
- 10.)Erođlu F, Aslan Ü, Yavuz L, Ceylan B, Erođlu E, Heybeli N. Yoğun bakım ünitesinde mortalite üzerine SAPSII ve MPM II skorlama sistemlerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi.* 2010; 27: 161-166.
- 11.)Celik S, Sahin D, Korkmaz D, ve ark. Potential risk factors for patient mortality during admission to the intensive care units. *Saudi Med J* 2014; 35: 159-164.
- 12.)Colpan A, Akinci E, Erbay A, Balaban N, Bodur H. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: a prospective study from a referral hospital in Turkey. *Am J Infect Control.* 2005; 33: 42-7.
- 13.)evik MA, Yılmaz GR, Erdin Fř, Uler S, Tölek N. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite ile İlişkili Faktörler ve Nozokomiyal İnfeksiyonla Mortalitenin İlişkisi. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2001; 1: 47-55.
- 14.)Unal AU, Kostek O, Takir M, Caklılı O, Uzunlulu M, Oguz A. Prognosis of patients in a medical intensive care unit. *North Clin Istanbul.* 2015; 2: 189-195. doi: 10.14744/nci.2015.79188
- 15.)Kollef MH, O'Brien JD, Silver P. The impact of gender on outcome from mechanical ventilation. *Chest.* 1997; 111: 434-41. doi: 10.1378/chest.111.2.434.
- 16.)Uysal N, Gündoğdu N, Böreki ř, ve ark. Prognosis of Patients in a Medical Intensive Care Unit of a Tertiary Care Centre. *Yoğun Bakım Derg.* 2010; 1: 1-5.

- 17.)Orban JC, Walrave Y, Mongardon N, et al. Causes and Characteristics of Death in Intensive Care Units: A Prospective Multicenter Study. *Anesthesiology*. 2017; 126: 882-889. doi: 10.1097/ALN.0000000000001612.
- 18.)Mukhopadhyay A, Tai BC, See KC, et al. Risk factors for hospital and long-term mortality of critically ill elderly patients admitted to an intensive care unit. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 960575. doi: 10.1155/2014/960575
- 19.)Docking RI, Mackay A, Williams C, Lewsey J, Kinsella J, Booth MG. Comorbidity and intensive care outcome — a multivariable analysis. *Journal of the Intensive Care Society*. 2014; 15: 205-212. doi: 10.1177/175114371401500306
- 20.)Schönhofer B, Euteneuer S, Nava S, Suchi S, Köhler D. Survival of mechanically ventilated patients admitted to a specialised weaning centre. *Intensive Care Med*. 2002; 28: 908-16. doi: 10.1007/s00134-002-1287-5.
- 21.)Boersma WG. Assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1999; 14: 103-14.
- 22.)Doğan S, Can H, Doğan N, Gönüllü M. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan 65 Yaş ve Üzeri Hastalar ile 65 Yaş Altı Hastaların Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2013; 33: 1408-13.
- 23.)Bion JF. Susceptibility to critical illness: reserve, response and therapy. *Intensive Care Med*. 2000; 26 Suppl 1: S57-63. doi: 10.1007/s001340051120.
- 24.)Lipshutz AK, Feiner JR, Grimes B, Gropper MA. Predicting mortality in the intensive care unit: a comparison of the University Health Consortium expected probability of mortality and the Mortality Prediction Model III. *J Intensive Care*. 2016; 4: 35. doi: 10.1186/s40560-016-0158-z
- 25.)Dahmash NS, Arora SC, Fayed DF, Chowdhury MN. Infections in critically ill patients: experience in MICU at a major teaching hospital. *Infection*. 1994; 22: 264-70. doi: 10.1007/bf01739913.
- 26.)Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995; 274: 639-44.
- 27.)Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 1994; 22: 55-60. doi: 10.1097/00003246-199401000-00013.
- 28.)Ponce de León-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vázquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Crit Care Med*. 2000; 28: 1316-21. doi: 10.1097/00003246-200005000-00010.
- 29.)Karip CS, Akgun FN, Ar AY, ve ark. Is Apache II Efficient Enough at Mortality Prediction for III'rd Step Intensive Care Unit? *Bosphorus Med J*. 2014; 1: 49-53.
- 30.)Lee Y, Kim SJ, Kim YS, et al. The usefulness of the SOFA and APACHE II scoring systems for the early prediction of mortality in patients with dapsone poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2019; 38: 280-287. doi: 10.1177/0960327118806647.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : 20-24

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 08.02.2019 tarih ve E-19-2413 sayılı oluru ile yürütülmüştür.

YÜKSEK RAKIMDA YAŞAYAN BEHÇET HASTALARINDA HEMATOKRİT YÜKSEKLİĞİNİN VASKÜLER TUTULUMA ETKİSİ

THE EFFECT OF HEMATOCRIT ELEVATION ON VASCULAR INVOLVEMENT IN BEHÇET PATIENTS LIVING AT HIGH ALTITUDE

Hamit KÜÇÜK ¹, Özlem KUDAŞ²

ÖZET

AMAÇ: Behçet hastalığı tanısıyla izlenen hastalarda deniz seviyesinden 1890 m de yaşamının vasküler tutulum ve trombüs ile ilişkisi incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Yüksek rakımda yaşamakta olan (ortalama 1890 metre) bir eğitim araştırma hastanesinde takip edilen Behçet hastalığı tanısı konulmuş olan hastalar ile 890 metrede yaşayan Behçet hastalarının vasküler patoloji ve trombüs açısından klinik ve demografik verileri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: İki grubun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Vasküler tutulum ve tromboembolik olaylar açısından her iki grupta benzer tutulum gözlemlendi.

SONUÇ: 1890 metre yükseklikte yaşayanlarda, yüksek rakım nedeniyle oluşmuş olan hematokrit yüksekliği Behçet hastalarında vasküler tutulum ve vaskülitte bağlı trombüs için ilave bir risk oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Yüksek rakım, Hematokrit, Trombüs, Vaskülit

ABSTRACT

PURPOSE: We investigated the relationship between vascular involvement / thrombotic events and living at high altitude (1890 m above sea level) in patients with Behçet's disease.

MATERIAL AND METHODS: The frequency of vascular involvement / thrombotic events in Behçet patients living at high (1890 m) and lower (890 m) altitudes was compared retrospectively.

RESULTS: There was no statistically significant difference between the two groups in terms of mean age and gender distribution. Similar frequency of vascular involvement and thromboembolic events was observed in both groups.

CONCLUSION: In patients with Behçet's disease, elevated hematocrit levels due to living at high altitude do not pose an additional risk for vascular involvement and thrombotic events.

Keywords: Behçet's disease, High altitude, Hematokrit, Thrombus, Vasculitis

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

²Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Aralık 2019 / December 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Şubat 2020 / February 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Hamit KÜÇÜK

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi, Romatoloji Polikliniği, Yeni Batı Mah 2026. Caddesi, 2367. Sokak No: 4, 06370 Batıkent / Yenimahalle / Ankara

Tel: +90 312 587 20 00 / 2540 Gsm: +90 530 608 97 99

E-posta: drhamitkucuk@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Hamit KÜÇÜK (ORCID : 0000-0003-1206-4725),

Özlem KUDAŞ (ORCID : 0000-0001-9010-0176) Tel: +90 442 232 55 55 Gsm: +90 530 345 30 93
E-posta: ozlemkudas@gmail.com

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/11-98 sayılı onayı ile yürütülmüştür.

GİRİŞ

Behçet hastalığı oral aft, genital aft, üveit, eklem bulguları ve vasküler tutulum ile giden bir sendromdur (1). Behçet hastalığında vasküler tutulum, mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Behçet hastalarında %8-40 kadarında vasküler tutulum olmaktadır (2-4). Behçet hastalığında erkeklerde vasküler tutulum daha sık gözlenmekte ve daha kötü prognoz gözlenmektedir (5). Venöz tutulum arter tutulumuna göre daha sık gözlenir. Değişik ülkelerde vasküler tutulum oranları farklılık göstermektedir. Vasküler tutulum olanlarda relaps gelişme oranı da oldukça yüksektir. Herhangi bir vasküler olayın tekrar ortaya çıkması için kümülatif riskin 5 yılda %38 olduğu gösterilmiştir. Vasküler tutulumun birkaç türü birlikte de gözlenebilir (6,7).

Hemokonsantrasyon trombüs oluşumunu etkileyen nedenlerden birisidir. Polisitemia vera ve kronik myeloid lösemili hastalarda hemokonsantrasyona bağlı trombüs artmaktadır. Ayrıca yüksek rakımda yaşamın tromboembolik olaylara yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (8-10). Çalışmamızda yüksek rakım dolayısıyla gerçekleşebilen hematokrit ve hemoglobinin yüksekliğinin Behçet hastalığının vasküler tutulumuna üzerine olabilecek etkisini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Yüksek rakımda Erzurum şehrinde yaşamakta olan (ortalama 1890 metre) bir eğitim araştırma hastanesinde takip edilen, uluslararası Behçet hastalığı tanı kriterlerini karşılayan, Behçet hastalığı tanısı konulmuş olan 98 hasta ile deniz seviyesinden 890 metre yükseklikte Ankara şehrinde yaşayan 92 hastanın klinik ve demografik verileri dosyalarından not edildi (5). Eksik bilgiler telefonla ulaşılarak kaydedildi. Yüksek rakım nedeniyle gelişen hematokrit yüksekliğinin trombüs üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığı retrospektif olarak araştırıldı. Malignitesi olan hastalar, 18 yaşından küçük olanlar, trombofilisi olanlar ve travma sonrası immobilizasyon gibi nedenlerle trombüs gelişen hastalar çalışmaya alınmadı. Vasküler olay geçiren behçet hastaları ayrıca değerlendirildi. Sinüs ven trombüsü, alt ve üst ekstremitelerde derin ven trombüsleri, kardiyak trombüs gibi tüm tromboembolik olaylar dosyalarından ve bilgisayar sisteminden araştırıldı. Arteriyel oklüzyonlarda vasküler tutulum olarak kaydedildi. Yüzeysel tromboflebitler ve eritema nodosum gibi yüzeysel vasküler patoloji olduğu düşünülen cilt bulguları vasküler olay olarak kabul edilmedi. Tanı anındaki hemoglobinin ve hematokrit değerleri karşılaştırıldı. Hastalardan en az 3 ay bu rakımda yaşamış olanlar çalışmaya alındı. Çalışma için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 2018/11-98 karar nolu onam alındı.

İstatistik

İstatistik için SPSS 17. Paket programı kullanıldı. Gruplar student T, Ki kare testi ve mann whitney u testi ile

karşılaştırıldı. Doğrusal dağılım gösteren bazı veriler ortalama \pm standart sapma [mean \pm standard deviation (SD)] olarak verildi. Doğrusal dağılım olmayan verilerde ortanca (min-max) olarak verildi. Tüm istatistikî karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grupta yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, beden kitle indeksi açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1 Behçet hastaları yüksek ve düşük rakım grubu demografik verilerinin karşılaştırılması

	Yüksek rakım (n=98)	Düşük Rakım (n=92)	p
Yaş, ortalama \pm Standart Sapma (SS)	37,77 \pm 9,69	35,40 \pm 9,55	0,512
Cinsiyet, % kadın	43 (%43.88)	40 (%43.48)	0,588
Beden kitle indeksi \pm SS	28,3 \pm 6,11	29,5 \pm 7,31	0,721
Başlangıç yaşı (en düşük-en yüksek)	24(18-41)	22(18-43)	0,434

n: Hasta sayısı

Diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi öyküsü ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Behçet hastalığı tanısı aldığı andan bu yana geçen süre açısından her iki grup benzerdi. Behçet hastalığının tanı anında vasküler tutulumla prezente olma oranları benzerdi. Hemoglobin değeri yüksek rakımda yaşayan hastalarda 14,67g/dL \pm 1,67 olup, düşük rakımda yaşayan hastalarda 13,12 g/dL \pm 1,51'di ($p < 0,01$). Hematokrit değeri yüksek rakımda yaşayan hastalarda 43,64 \pm 4,86 olup düşük rakımda yaşayan hastalarda 39,31 \pm 4,53'dü ($p < 0,001$) (Tablo 2). Her iki hasta grubu arasında vasküler olay sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu ($P = 0,559$) (Tablo 3).

Tablo 2 Behçet hastaları yüksek ve düşük rakım grubu, laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Yüksek Rakım (n=98)	Düşük Rakım (n=92)	p
ESR, mm/saat, ortanca (en düşük-en yüksek)	32 (1-114)	26,5 (4-71)	0,121
CRP, mg/l ortanca (en düşük-en yüksek)	7,75 (1-74,6)	6,16 (1-40,9)	0,345
Hematokrit %, ortalama \pm SS	43,64 \pm 4,86	39,31 \pm 4,53	<0,001
Hemoglobin g/dL ortalama \pm SS	14,67 \pm 1,67	13,12 \pm 1,55	<0,001

n: Hasta sayısı

Tablo 3 Behçet hastaları yüksek ve düşük rakım grubu klinik verilerinin karşılaştırılması

	Yüksek rakım (n=98)	Düşük Rakım (n=92)	p
Hiperlipidemi n, (%)	16 (16,32)	12 (13,04)	0,333
Diyabetes mellitus n, (%)	1 (1,02)	1 (1,08)	0,964
Hipertansiyon n, (%)	8 (8,16)	7 (7,60)	0,887
Kronik obstruktif akciğer hastalıkları n, (%)	2 (2,04)	2 (2,17)	0,949
Sigara n, (% kullanan)	43(43,88)	39(42,39)	0,836
Behçet takip süresi, ay (en düşük- en yüksek)	82 (6-122)	94 (10-164)	0,296
Vasküler tutulum n, (%)	22 (22,44)	24 (25,00)	0,559
Başlangıçta vasküler tutulum n, (%)	7 (7,14)	8 (8,69)	0,902

n: Hasta sayısı

TARTIŞMA

Behçet hastalığında vasküler tutulum hastalık mortalitesi ve morbiditesi açısından oldukça önemlidir (5). Genç erkek hastalarda hastalığın erken dönemlerinde vasküler tutulumla bağlı komplikasyonların ve mortalitenin gelişme olasılığı daha yüksektir. Anevrizmaya bağlı kanamalar ya da trombüs nedeniyle, birçok ciddi klinik durum gelişebilmektedir (11). Enflamasyonun tetiklemiş olduğu trombüs oluşumunda geleneksel risk faktörlerine ek olarak platelet aktivasyonu da rol almaktadır. Behçet hastalığında trombüs oluşumunda temel suçlanan mekanizma inflamasyona bağlı gelişen damar oklüzyonudur. Diğer konvansiyonel risk faktörlerinin birlikte olması trombüs oluşumuna bir yatkınlık oluşturabilir. Sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi antifosfolipid sendrom, trombofili gibi diğer risk faktörleri de trombüs oluşumuna katkıda bulunabilir.

Uçakta ya da dağcılık yapanlarda yüksek irtifaya maruz kalmanın pıhtılaşmaya bir yatkınlık oluşturduğu ve böylece tromboembolik olaylara neden olduğu görülmüştür (12). Bir dağcıda 8068 metre yükseklikte meydana gelen, tırmanma sırasında gelişen sinüs ven trombüsü bildirilmiştir. Haftalarca yüksek irtifalarda kalan dağcılarda kırmızı kan hücreci sayısı ve hemogloblin konsantrasyonları, hipobarik ortamda oksijen taşınmasını sağlamak için artar. Tırmanma sırasında büyük miktarda vücut su kaybına rağmen, su alımı zorluğu ile sıvı alımı sınırlandırılmıştır. Bu koşullar dolaşımdaki kanda hiperviskoziteyi indükler. Yüksek irtifada serebrovasküler olayların arttığını gösteren çalışmalar vardır (10,13). Daha önce yapılan birkaç çalışma, yüksek rakımlı koşulların protrombotik bir ortam oluşturmaya katkıda bulunduğunu öne sürmesine rağmen, yayınlanan raporlar çelişkilidir ve asıl mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (14-16).

Yüksek rakım çalışmalarından elde edilen sonuçlar ayrıca, hipoksi, dehidratasyon, hemokonsantrasyon, düşük sıcaklık, dolaşımı olumsuz etkileyen dar giysilerin kullanımı ayrıca soğuk maruziyeti ve zorlu hava koşullarına maruz kalma gibi çevresel koşulların, trombotik bozuklukların oluşumunu destekleyeceğini göstermektedir. Virchow triad'ın üç ana faktörü, yani venöz staz, hiperkoagülabilité ve damar duvarı hasarının hepsi Yüksek rakımda yaşayanlarda da mevcut görünmektedir. Yapılan çalışmalar yüksek rakım kaynaklı tromboembolik bozuklukların tek bir nedeninin bulunamayabileceğini, bu olayın karmaşık veya çok yönlü olarak görülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (16).

Behçet hastalığında genç erkek hastalarda ve tanı anından itibaren ilk 5 yıl içinde vasküler olay gelişme riski daha fazladır. Daha önce vasküler olay geçirmek bilinen bir risk faktörüdür (17). Bizim çalışmamızda 1890 metrede yaşayan Behçet hastalarında yaş ve erkek cinsiyet oranı açısından, 890 metrede yaşayan Behçet hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Ayrıca hastalık başlangıç süreleri de benzerdi. Başlangıçtaki vasküler tutulum oranları her iki merkezin kendi bölgelerinin en iyi merkezleri olması ve 3. Basamak sağlık hizmeti vermesi nedeniyle (Erzurum ve Ankara) mukokutanöz Behçet oranı düşük olup, vasküler Behçet oranı her ikisinde de yüksekti. Vasküler Behçet hastalığı oranı açısından bir fark yoktu.

Bizim çalışmamızda 1890 metre yükseklikte yaşayan Behçet hastalarında yüksek rakımın etkisiyle hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artış olmasına rağmen, 890 metre yükseklikte yaşayan Behçet hastalarına göre vasküler tutulum ve tromboembolik olaylar açısından fark bulunamamasının sebebi trombüsün gözlemlendiği yukarıdaki çalışmaların büyük çoğunluğunun 3000 metre ile 8000 metre arasında olması bu nedenle soğuk ve dehidratasyonun getirdiği ilave riskleri taşımaması olabilir. Muhtemeldir ki rakım yüksekliği arttıkça hemokonsantrasyon ve hematokrit farkı artacağı için risk faktörleri artabilir. Deniz kenarında yaşayan hastalar ile 3000 metre yükseklikte yaşayan hastalar arasında fark olup olmadığına bakılabilir.

Sigara içenlerde ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım hastalarında hipoksiye sekonder hemokonsantrasyon ve hiperviskozite olabilir. Bu nedenle iki grup arasında sigara içme oranlarının farklı olması durumunda hemokonsantrasyon etkilenmiş olabileceği düşünülebilir. Fakat bizim hastalarımızın her iki grubunda da sigara içme oranları istatistiksel olarak birbirine benzerdi. Ayrıca astım ve KOAH hastaları açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark izlenmedi. Bu nedenle hemokonsantrasyon farklılığı sigara ya da kronik akciğer hastalıklarına bağlı değil, yüksek rakıma bağlı olarak farklı olduğu düşünülebilir (18,19).

Çalışmamızın limitasyonlarından birisi Faktör V Leiden mutasyonu ve diğer trombofili paneli testleri ve antifosfolipid antikor testleri verileri çoğu hastada ol-

madığı için iki grup arasında trombofili ve antifosfolipid sendrom açısından tam bir fark olup olmadığı bilinmemektedir (20,21). İki büyük şehirdeki hastaların karşılaştırıldığı bu çalışmadaki limitasyonların birisi de hastaların bir kısmının tatil yörelerine seyahatinin olması, geçici sürelerde de olsa farklı rakımlarda yaşamış olabilecektir.

SONUÇ

1890 metre yükseklikte yaşamak nedeniyle oluşmuş olan hematokrit yüksekliği, Behçet hastalarında vasküler tutulum ve tromboz için 890 metreye göre ilave bir risk oluşturmamaktadır. Tromboz oluşumunu etkileyen birçok faktör olduğu için diğer geleneksel risk faktörlerinin göz önünde bulundurulduğu randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.)Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:245-261
- 2.)Seyahi EK, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center *Medicine*, 2003;82:60-76
- 3.)Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis.* 2010 Oct;13(4):367-73
- 4.)Chen Y, Cai JF, Lin CH, Guan JL. Demography of vascular Behçet's disease with different gender and age: an investigation with 166 Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Apr 29;14:88
- 5.)Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62:2806-12
- 6.)Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2013-2014 literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S112-22
- 7.)Yazıcı H, Seyahi E. Behçet syndrome: the vascular cluster. *Turk J Med Sci.* 2016 Nov 17;46(5):1277-1280

- 8.)Bahbahani H, Aljenaee K, Bella A. Polycythemia vera presenting as acute myocardial infarction: An unusual presentation. *J Saudi Heart Assoc.* 2015 Jan;27(1):57-60
- 9.)Lizarraga WA, Dalia S, Reinert SE, Schiffman FJ. Venous thrombosis in patients with chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010 Jul;21(5):431-5
- 10.)Fujimaki T, Matsutani M, Asai A, Kohno T, Koike M. Cerebral venous thrombosis due to high-altitude polycythemia: case report. *J Neurosurg.* 1986; 64:148-150
- 11.)Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yilmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (Baltimore).* 2015 Feb;94(6):494
- 12.)Saito S, Tanaka SK. A case of cerebral sinus thrombosis developed during a high-altitude expedition to Gasherbrum I. *Wilderness Environ Med.* 2003 Winter;14(4):226-30
- 13.)Jha SK, Anand AC, Sharma V, Kumar N, Adya CM. Stroke at high altitude: Indian experience. *High Alt Med Biol.* 2002; 3: 21-27
- 14.)Dickinson J, Heath D, Gosney J, Williams D. Altitude-related deaths in seven trekkers in the Himalayas. *Thorax.* 1983; 38: 646-656
- 15.)Hull CM, Rajendran D, Barnes AF. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in a Mountain Guide: Awareness, Diagnostic Challenges, and Management Considerations at Altitude *Wilderness Environ Med.* 2016 Mar;27(1):100-6
- 16.)Gupta N, Ashraf MZ. Exposure to high altitude: a risk factor for venous thromboembolism? *Semin Thromb Hemost.* 2012 Mar;38(2):156-63
- 17.)Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Management of vascular Behçet's disease. *Int J Rheum Dis.* 2019 Jan;22 Suppl 1:105-108
- 18.)Hirsjarvi E, Vihavainen M, Koikkalainen K. Polycythemia in Chronic Respiratory Anoxia. *Ann Acad Sci Fenn A.* 1964;106:1-13
- 19.)Dintenfass L. Elevation of blood viscosity, aggregation of red cells, haematocrit values and fibrinogen levels with cigarette smokers. *Med J Aust.* 1975 May 17;1(20):617-20
- 20.)Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 May 24; 378(21): 2010-2021
- 21.)Dautaj A, Krasi G, Bushati V, et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed.* 2019 Sep 30;90(10-S):44-46

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : 25-28

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/11-98 sayılı onayı ile yürütülmüştür.

OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUKTA BİLİŞSEL HATALARIN PSİKİYATRİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE ERRORS AND PSYCHIATRIC SYMPTOMS IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Mehmet Hamdi ÖRÜM¹

ÖZET

AMAÇ: Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), tekrarlayan girici düşünceler ve dürtüler ile bunlara bağlı sıkıntıyı azaltmaya yönelik açık veya gizli davranışlarla karakterize nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Çalışmalar, OKB belirtilerini spesifik bilişlerle ilişkilendirmiştir, ancak kişilerarası ilişkiler ve kişisel başarılarla ilişkili bilişsel hatalar ile OKB belirtileri arasındaki ilişki yeteri kadar araştırılmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: OKB ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri bir psikiyatrist tarafından belirlendi. Bu çalışmada bozukluk belirtileri Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL), Belirti Tarama Testi-90-Revize Edilmiş Hali (SCL-90-R) ile değerlendirildi. İşlevsellik, global değerlendirme ölçeği (GAS) ve klinik global izlenim ölçeği (KGİÖ) ile değerlendirildi. Düşünce Özellikleri Ölçeği (DÖÖ) bilişsel hataları değerlendirmek için kullanıldı.

BULGULAR: Hem hasta, hem kontrol grubu 41 olgudan oluşuyordu. Yaş ve eğitim süreleri her iki grupta benzerdi ($p>0,05$). Hastalık başlangıç yaşı ortalama $23,12\pm 4,62$ yıldır. MOKSL, SCL-90-R, DÖÖ, KGİÖ ve GAS puanları hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti. MOKSL ile SCL-90-R alt ölçekleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunurken, MOKSL ile CDS alt ölçekleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

SONUÇ: Bu çalışma OKB'ye ek psikiyatrik belirtilerin eşlik ettiğini, bu belirtilerin OKB belirtileri ile ilişkili olduğunu, OKB'de bilişsel hata düzeyinin yüksek olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. OKB belirti türlerinin bilişsel hata türleri ile ilişkisinin ortaya konulması için ilerleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obsesif-kompulsif bozukluk, bilişler, bilişsel hata, belirti alt tipleri

ABSTRACT

PURPOSE: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a neuropsychiatric disorder which is characterized by recurrent intrusive ideas and impulses along with overt or covert behaviors aimed at reducing the distress. The studies have linked OCD symptoms to specific OCD cognitions, however no study has investigated sufficiently the relationship between cognitive errors of interpersonal relationships, personal achievements and OCD symptoms.

MATERIAL AND METHODS: Patients with OCD and control group's sociodemographic characteristics were determined by a psychiatrist. In this study, disorder symptoms were assessed via the Maudsley Obsessive Compulsive Inventory (MOCI), Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R). Functionality was assessed via the global assessment scale (GAS) and the clinical global impression scale (CGI). The cognitive distortions scale (CDS) was used to evaluate cognitive errors.

RESULTS: Both patient and control group consisted of 41 cases. Age and duration of education were similar in both groups ($p>0,05$). The mean age of disorder onset was 23.12 ± 4.62 years. MOCI, SCL-90-R, CDS, CGI and GAS scores were significantly higher in the patient group compared to the control group. While there were significant positive correlations between MOCI and SCL-90-R subscales, no correlation was found between MOCI and CDS subscales.

CONCLUSION: This study is important in terms of showing that OCD is accompanied by additional psychiatric symptoms, these symptoms are associated with OCD symptoms and the level of cognitive error is high in OCD. Further studies are needed to reveal the relationship between OCD symptom types and cognitive error types.

Keywords: Obsessive-compulsive disorder, cognitions, cognitive error, symptom subtypes

¹Kahta Devlet Hastanesi, Psikiyatri Polikliniği, Adıyaman, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020 / March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mehmet Hamdi ÖRÜM

Kahta Devlet Hastanesi, Psikiyatri Polikliniği, Kahta, Adıyaman, Türkiye, 02100

Tel: +90 416 216 10 15 / 1186

E-posta: mhorum@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Mehmet Hamdi ÖRÜM (ORCID : 0000-0002-4154-0738)

GİRİŞ

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) genel nüfusun %2-3'ünü etkileyen, tüm gelişmelere rağmen tedavisi zor olan ve yeti yitimine en fazla neden olan psikiyatrik bozukluklardan biridir (1, 2). Genellikle girici ve istenmeyen düşünceler, dürtüler ve görüntülerle ilgili sıkıntıyı azaltmak için girilen tekrarlı, zaman alan ve ritüel haline gelmiş hareketlerle karakterizedir (3). En yaygın görülen obsesyonlar kirlenme, şüphe, düzen, simetri, dini düşünce ve cinsel görüntülerdir. Kompulsiyonlar, obsesyonlardan kaçınmak veya onları etkisizleştirmek amacıyla yapılan davranışlardır. Sık karşılaşılan kompulsiyonlar arasında yıkamak, kontrol etmek, sıralamak, saymak ve tekrarlamak sayılabilir (4). Limbik sistem, ilişkili kortikal bölgeler ve bazal gangliyonlar OKB ile en sık ilişkilendirilen yapılarıdır (5, 6). OKB'deki patolojik düşünce, obsesif anksiyete ve kompulsif davranışlardan bu yapılar ve aralarındaki ilişkilerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte OKB patofiziolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır (1).

OKB'nin etiyolojisi çok iyi anlaşılammış olsa da bu hastalığın ortaya çıkmasını ve sürdürülmesini açıklamada bilişsel modeller büyük ölçüde kabul görmüştür. OKB'nin bilişsel teorileri, OKB'ye yatkınlıkta bazı işlevsiz inançların kritik olduğunu öne sürmüşlerdir. Obsesyonlara bağlı tehdit algılamaları ve bu tehdidi ortadan kaldırmaya yönelik başa çıkma davranışlarının, işlevsiz inançlara dayandığı düşünülmektedir (7, 8). Hataların cezalandırılması gerektiği düşüncesi, mükemmellik gereksinimi, büyüsel düşünceler, düşüncelerin davranış haline gelme de bazı kötü sonuçlara yol açabileceği inancı ve belirsizliğe dayanamama OKB'de en sık saptanan işlevsiz inançlardır (7).

Bilişsel yapıda yer alan işlevsiz inançlar bireyin düşüncesini biçimler ve psikopatolojiye özgü bilişsel hatalara yol açarlar. Hep ya da hiç tarzı düşünme, duygudan sonuç çıkarma, felaketleştirme, zihin okuma ve aşırı genelleme bilişsel hatalardan bazılarıdır (9). OKB hastalarındaki bilişsel hataların ortaya konulması için nöropsikolojik süreçleri irdeleyen çalışmalar yapılmıştır. Nöropsikolojik süreçler, OKB'nin klinik belirtileriyle nörobiyolojisi arasında yer alan bir ara fenotip olarak düşünülmektedir. OKB tedavisinde belirtilerin altında yatan nöropsikolojik durumun değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirmenin yapılması bilişsel iyileştirmeyi içeren tedavilerin başarısını artıracaktır (7). Literatürde, OKB'deki bilişsel süreçleri ve ilişkili hataları inceleyen çok fazla çalışma bulunmakla birlikte kişilerarası ilişkiler ve kişisel başarılarla ilişkili bilişsel hataları ayrı ayrı değerlendiren çalışmalar yeterli değildir. Bu daha çok bu bilişsel hataları ayrı ayrı değerlendiren bir psikometrik ölçme aracının eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Düşünce Özellikleri Ölçeği (DÖÖ, Cognitive Distortions Scale) bilişsel hataları değerlendiren, kişilerarası ilişkiler ve kişisel başarılarla ilişkili bilişsel hataları ayrı ayrı elde edebildiğimiz, dilimize yakın zamanda çevrilmiş bir ölçektir (10). Literatür taramamıza göre ülkemizde OKB'deki bilişsel hataları

kişilerarası ilişkiler ve kişisel başarılar şeklinde ayrı ayrı değerlendiren, bu bilişsel hataların da OKB hastalık şiddeti ve psikiyatrik belirtilerle ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada OKB tanılı kadınların OKB belirtileri, ek psikiyatrik belirtileri, bilişsel hataları, OKB özelliklerini ve bunların birbirleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

Bu kesitsel çalışmada hastanemizde Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'nın Beşinci Baskısına (DSM-5) (11) göre OKB tanı kriterlerini karşılayan, 41 kadın olgu çalışmaya dâhil edildi. Ruhsal durumlarını doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebilecek tiroit, karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Geçirilmiş tiroit ameliyatı olan bir kişi çalışmaya dâhil edilmedi. Yaş, cinsiyet, eğitim, çalışma durumu gibi sosyodemografik verileri elde edildi, hastalık karakteristikleri sorgulandı ve ölçekler konusunda aynı kişi (MHÖ) tarafından katılımcılara bilgi verildi. Çalışma ile ilgili görüşme yapılırken sedasyon etkisi olan bir ilaç etkisi altında olmamalarına dikkat edildi. Görüşmeler ikili olarak psikiyatrik muayeneye uygun bir ortamda gerçekleştirildi. Görüşmeler sırasında eksik bilgi veren kişiler çalışmaya dâhil edilmedi. Bu şekilde 8 kişi çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubu olarak hastane personeli içerisinde eğitim ve yaş olarak hasta grubuna benzer olacak şekilde aynı sayıda kişi çalışmaya alındı. Katılımcıların tamamından çalışmaya katılmak istediklerine dair aydınlatılmış onam alındı ve bu çalışma için Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onamı alındı (2019/8-15).

Ölçüm Araçları

Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL)

MOKSL, sağlıklı kişiler ve psikiyatrik hasta gruplarında obsesif ve kompulsif belirtilerin türünü ve yaygınlığını ölçmek amacıyla kullanılan, Hodgson ve Rachman (12) tarafından geliştirilmiş bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçeğin orijinalinde kontrol etme, temizlik, yavaşlık ve kuşku alt boyutları varken, Türkçe formuna Erol ve Savaşır (13) ruminasyon alt boyutu da eklenmiştir. Ölçek doğru ve yanlış şeklinde cevaplanacak 37 sorudan oluşmaktadır. MOKSL'dan 0-37 arasında puan alınabilmekte ve puan arttıkça obsesif kompulsif belirtilerin görülme sıklığı artmaktadır.

Belirti Tarama Listesi-90- Düzenlenmiş (Symptom Checklist, Revised, SCL-90-R)

Psikolojik belirti örüntülerini yansıtmak için tasarlanmıştır. Somatizasyon (SOM), obsesif-kompulsif (O-C), kişilerarası duyarlılık (I-S), depresyon (DEP), anksiyete (ANX), düşmanlık (HOS), fobik endişe (PHOB), paranoyak düşünme (PAR), psikotizm (PSY), ek maddeler (AD) ve global şiddet indeksi (GSI) gibi alt parametreleri vardır. Yaklaşık olarak 15 dakika içerisinde doldurulabilmektedir ve 90 maddelik bir öz bildirim

belirti envanteridir. “Bugün dâhil olmak üzere son 7 gün” zaman referansı ile birlikte mevcut psikolojik belirti durumunun bir ölçüsüdür. Dokuz faktörün her biri için puanlar, o faktörün belirtilerine verilen ortalama derecelendirmedir. Kalan yedi madde herhangi bir belirli faktörü ölçmez, ancak niteliksel olarak değerlendirilir. Üç “global” puan da elde edilmiştir. GSI, tüm 90 maddeye verilen ortalama derecelendirmedir. Sıfırdan dörde kadar olan bir puanlama aralığı vardır. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kılıç (14) tarafından yapılmıştır.

Düşünce Özellikleri Ölçeği (DÖÖ, Cognitive Distortions Scale, CDS)

Özdel ve arkadaşları (10) tarafından 2014 yılında Türkçeye çevrilmiş her bir bölümünde 10 madde olan, iki ayrı bölümden oluşan 20 maddelik bir ölçektir. On farklı maddede on farklı düşünce tarzı (zihin okuma, felaketleştirme, hep ya da hiç tarzı düşünme, duygudan sonuç çıkarma, etiketleme, zihinsel filtreleme, aşırı genelleme, kişiselleştirme, -meli -malı ifadeleri, olumluyu küçültme ya da yok sayma) bulunmaktadır. Öncelikle her düşünce tarzının ne olduğu açıklanmaktadır. Daha sonra her bir düşünce tarzının daha iyi anlaşılması amacıyla iki örnek durum anlatılır. Anlatılan bu iki durumdan bir tanesi sosyal ilişkilerle (IP, arkadaş, eş ve aile gibi) diğeri ise kişisel başarılarla ilgilidir (PA, bir sınavı geçmek ya da işte başarısız olmak gibi). Bu kurgu örneklerinin amacı her bir düşünce tarzının gerçek hayatta nasıl olabileceğini ölçeceği dolduran kişinin anlamasını kolaylaştırmaktır. Ölçeği dolduran kişinin başta bu tanımlanan düşünüş tarzını anlaması ve bu düşünüş tarzını ne sıklıkta kullandığını 1 (asla)’den 7 (her zaman)’ye kadar olan likert tarzı puanlamaya yansıtması istenmektedir.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ)

Klinik çalışmalardaki hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecinde tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemlenmek amacıyla geliştirilmiş, gözlemci tarafından puanlandırılan bir ölçektir. KGİÖ, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren üç bölümden oluşur (15).

Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)

Psikopatolojideki değişimleri tüm yönleriyle (psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevsellik) içine alan, çok kısa bir değerlendirme ölçeğidir. Sıfır ile 100 arasında puanlama yapılabilmektedir. Endicott ve arkadaşları (16) tarafından 1976 yılında geliştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde Windows SPSS 22.0 programı (Statistical Package for the Social Sciences Inc.) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin dağılımını incelemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi, sürekli değişkenleri değerlendirmek için Mann-Whitney

U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm değerler için $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubu 41 kadın, kontrol grubu 41 kadın olgudan oluşuyordu. Hasta grubunun yaş ortalaması $31,51 \pm 7,75$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $33,47 \pm 8,52$ yılı ($p=0,152$). Hasta grubunda ortalama eğitim süresi $10,73 \pm 4,07$ yıl, kontrol grubunun ortalama eğitim süresi $11,85 \pm 4,41$ yılı ($p=0,258$). Hasta ve kontrol grupları evlilik durumları açısından benzerdi ($p=0,206$). Hasta grubunda 12 (%29,3) olgunun, kontrol grubunda 2 (%4,9) olgunun ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü mevcuttu ($p=0,009$) (Tablo 1).

Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ortalama $23,12 \pm 4,62$ yılı. Hastaların 21 (%51,2)’inde hastalık başlangıç belirtisi ruminasyon; hastaların 18 (%43,9)’inde başlangıç belirtisi temizlik obsesyonu; 2 (%4,9)’inde başlangıç belirtisi kuşku obsesyonuydu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre düzenli bir işe sahip olma durumu anlamlı olarak düşüktü ($p=0,011$). Hastaların hiçbirinde yatarak psikiyatrik tedavi alma öyküsü yoktu. Hastaların 21 (%51,2)’i daha önce herhangi bir psikotrop ilaç kullanmıştı (Tablo 1).

MOKSL açısından hasta grubunun total puanı $16,68 \pm 7,96$ iken, kontrol grubunun total puanı $6,63 \pm 2,52$ idi ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol grubu arasında hem total puan hem de kontrol etme, temizlik, yavaşlık, kuşku ve ruminasyon alt ölçekleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 2).

KGİÖ puanı hasta grubunda $8,17 \pm 2,31$ iken, kontrol grubunda $3,21 \pm 0,41$ olarak bulundu ($p < 0,001$). GAS puanı hasta grubunda $66,14 \pm 8,25$ iken, kontrol grubunda $85,82 \pm 4,31$ olarak bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 2). SCL-90-R açısından hasta grubunun GSI puanı $1,52 \pm 0,75$, kontrol grubunun GSI puanı $0,11 \pm 0,02$ olarak saptandı ($p < 0,001$). SCL-90-R’nin tüm alt ölçekleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar vardı ($p < 0,001$) (Tablo 2).

DÖÖ açısından gruplar değerlendirildiğinde, hasta grubunun DÖÖ-IP puanı $38,85 \pm 9,11$, kontrol grubunun DÖÖ-IP puanı $25,29 \pm 2,31$ olarak ($p < 0,001$); hasta grubunun DÖÖ-PA puanı $39,58 \pm 10,04$, kontrol grubunun DÖÖ-PA puanı $24,70 \pm 2,78$ olarak ($p < 0,001$); hasta grubunun DÖÖ-T puanı $78,43 \pm 18,59$, kontrol grubunun DÖÖ-T puanı $50,00 \pm 3,39$ olarak saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Korelasyon analizine göre, eğitim durumu ile SOM ($r = -0,549$, $p < 0,001$), ANX ($r = -0,378$, $p = 0,015$), PHOB ($r = -0,618$, $p < 0,001$) arasında ilişki saptandı. MOKSL ile SCL-90-R alt ölçekleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunurken, MOKSL ile DÖÖ alt ölçekleri arasında korelasyon tespit edilmedi. Korelasyon analizine ait veriler Tablo 3’de gösterildi.

Tablo 1 Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Sosyodemografik Veriler

		Hasta (N=41)	Kontrol (N=41)	p
Yaş		31,51±7,75 (yıl)	33,47±8,52 (yıl)	0,152
Eğitim Durumu		10,73±4,07 (yıl)	11,85±4,41 (yıl)	0,258
Çalışma Durumu	Düzenli İşi Var	9 (%22,0)	20 (%48,8)	0,011*
	Düzenli İşi Yok	32 (%78,0)	21 (%51,2)	
Medeni Durum	Evli	25 (%61,0)	25 (%61,0)	0,206
	Bekâr	12 (%29,3)	16 (%39,0)	
	Boşanmış	2 (%4,9)	0 (%)	
	Dul	2 (%4,9)	0 (%)	
Ailede Psikiyatrik Başvuru	Var	12 (%29,3)	2 (%4,9)	0,009*
	Yok	29 (%70,7)	39 (%95,1)	

*p<0,05, Bağımsız Örneklem t Testi, Ki-Kare Testi uygulandı.

Tablo 2 MOKSL, DÖÖ, SCL-90-R ve Bunların Alt Parametrelerine Ait Veriler

	Hasta (N=41) (Ortalama±SS)	Kontrol (N=41) (Ortalama±SS)	p
MOKSL Total	16,68±7,96	6,63±2,52	<0,001*
MOKSL-Kontrol	3,78±2,13	0,97±0,96	<0,001*
MOKSL-Temizlik	4,21±2,66	0,75±0,73	<0,001*
MOKSL-Yavaşlık	2,92±1,61	1,31±0,81	<0,001*
MOKSL-Kuşku	3,51±2,15	0,95±0,99	<0,001*
MOKSL-Ruminasyon	5,85±2,47	1,04±0,49	<0,001*
KGİÖ	8,17±2,31	3,21±0,41	<0,001*
GAS	66,14±8,25	85,82±4,31	<0,001*
SOM	1,39±0,85	0,15±0,11	<0,001*
ANX	1,62±1,07	0,21±0,10	<0,001*
O-C	1,61±0,75	0,15±0,06	<0,001*
DEP	1,75±1,02	0,11±0,02	<0,001*
I-S	1,60±0,98	0,10±0,02	<0,001*
PSY	1,22±0,66	0,00±0,00	<0,001*
PAR	1,55±1,00	0,00±0,00	<0,001*
HOS	1,83±1,30	0,00±0,01	<0,001*
PHOB	0,89±0,42	0,01±0,04	<0,001*
AD	1,64±0,84	0,16±0,07	<0,001*
GSI	1,52±0,75	0,11±0,02	<0,001*
DÖÖ-IP	38,85±9,11	25,29±2,31	<0,001*
DÖÖ-PA	39,58±10,04	24,70±2,78	<0,001*
DÖÖ-T	78,43±18,59	50,0±3,39	<0,001*

*p<0,05, Bağımsız Örneklem t Testi uygulandı.

Kısaltmalar: MOKSL: Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi; DÖÖ: Düşünce Özellikleri Ölçeği; SCL-90-R: Belirti Tarama Listesi, Revize Edilmiş; IP: Kişilerarası; PA: Bireysel Başarı; T: Total; SOM: Somatizasyon; O-C: Obsesif-Kompulsif; I-S: Kişiler Arası Duyarlılık; DEP: Depresyon; ANX: Anksiyete; HOS: Düşmanlık; PHOB: Fobik Endişe; PAR: Paranoyak Düşünme; PSY: Psikotizm; AD: Ek Maddeler; GSI: Global Şiddet İndeksi; SS: Standard Sapma

Tablo 3 Çeşitli Değişkenler Açısından Pearson Korelasyon Analizi Verileri

	MOKSL Total (r, p)	GSI (r, p)	DÖÖ-IP (r, p)	DÖÖ-PA (r, p)	DÖÖ-T (r, p)
MOKSL Total	1	0,582**, <0,001	0,308*, 0,050	0,201, 0,207	0,260, 0,101
SOM	0,403**, 0,009	0,779**, <0,001	0,486**, 0,001	0,263, 0,097	0,380*, 0,014
ANX	0,300, 0,057	0,847**, <0,001	0,574**, <0,001	0,387*, 0,012	0,491**, 0,001
O-C	0,750**, <0,001	0,933**, <0,001	0,574**, <0,001	0,395*, 0,011	0,495**, 0,001
DEP	0,509**, 0,001	0,770**, <0,001	0,623**, <0,001	0,630**, <0,001	0,646**, <0,001
I-S	0,554**, <0,001	0,881**, <0,001	0,651**, <0,001	0,676**, <0,001	0,684**, <0,001
PSY	0,633**, <0,001	0,842**, <0,001	0,587**, <0,001	0,462**, 0,002	0,537**, <0,001
PAR	0,549**, <0,001	0,939**, <0,001	0,727**, <0,001	0,578**, <0,001	0,669**, <0,001
HOS	0,407**, 0,008	0,941**, <0,001	0,650**, <0,001	0,508**, 0,001	0,593**, <0,001
PHOB	0,534**, <0,001	0,599**, <0,001	0,275, 0,082	0,311*, 0,048	0,303, 0,054
AD	0,406**, 0,009	0,858**, <0,001	0,750**, <0,001	0,508**, 0,001	0,642**, <0,001
GSI	0,582**, <0,001	1	0,711**, <0,001	0,572**, <0,001	0,658**, <0,001
DÖÖ-IP	0,308*, 0,050	0,711**, <0,001	1	0,883**, <0,001	0,967**, <0,001
DÖÖ-PA	0,201, 0,207	0,572**, <0,001	0,883**, <0,001	1	0,973**, <0,001
DÖÖ-T	0,260, 0,101	0,658**, <0,001	0,967**, <0,001	0,973**, <0,001	1

*p<0,05, **p<0,01, Pearson Korelasyon Analizi uygulandı.

Kısaltmalar: MOKSL: Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi; DÖÖ: Düşünce Özellikleri Ölçeği; IP: Kişilerarası; PA: Bireysel Başarı; T: Total; SOM: Somatizasyon; O-C: Obsesif-Kompulsif; I-S: Kişiler Arası Duyarlılık; DEP: Depresyon; ANX: Anksiyete; HOS: Düşmanlık; PHOB: Fobik Endişe; PAR: Paranoyak Düşünme; PSY: Psikotizm; AD: Ek Maddeler; GSI: Global Şiddet İndeksi

TARTIŞMA

Bu çalışma OKB tanısıyla takip edilen kadınların bozukluk belirti şiddeti, bilişsel hata ve çeşitli psikiyatrik belirtiler açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahip olduğunu göstermektedir. Sosyodemografik veriler açısından literatür incelendiğinde çalışmamızla benzer bulgular bildirildiği görülmektedir. Demet ve ark. (17) bir üniversite hastanesinin psikiyatri polikliniğinde OKB tanısıyla takip edilen hastaları ele aldıkları çalışmada ortalama hastalık başlangıç yaşını 23,89 yıl olarak bildirmiştir. Karamustafalıoğlu ve ark. (18), bir eğitim ve araştırma hastanesinin psikiyatri polikliniğinde gerçekleştirdikleri çalışmada, OKB hastalarının ortalama yaşını 32,3 yıl, ortalama eğitim süresini 8,7 yıl olarak bildirmiştir. Demet ve ark. (17) hastaların %60,4'ünün evli olduğunu bildirirken, Karamustafalıoğlu ve ark. (18) bu oranı %67,8 olarak bildirmiştir.

OKB her ne kadar obsesyon ve kompulsyonlarla karakterize bir bozukluk olarak alınsa da birçok farklı psikiyatrik belirtiyi ya da bozukluğun OKB'ye sıklıkla eşlik ettiği bilinmektedir. İlk dönemlerde depresyonun bir alt boyutu olarak kabul edilen ve "anankastik depresyon" olarak ifade edilen OKB'ye yaklaşım 1980'lerden sonra değişikliğe uğramıştır. DSM-5'te bu durum değişimle beraber OKB uzun bir süre anksiyete bozukluğu sınıfında değerlendirilmiştir (19). OKB'nin altında yatan

dopamin, glutamat, noradrenalin ve gamma aminobütirik asit gibi nörotransmitter sistemler OKB'nin etiyolojik olarak heterojen bir bozukluk olabileceğine dair düşüncelere yol açmıştır (20). Denys ve ark. (21) genel nüfusa göre OKB hastalarında major depresif bozukluk (MDB) görülme prevalansının 10 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Çalışmalar, OKB hastalarının %60-80'i yaşamları boyunca en az bir defa depresif epizot yaşadıklarını, üçte birinin de OKB açısından değerlendirildikleri sırada MDB tanısını da karşıladıklarını göstermiştir (19). Son yıllarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, OKB hastalarına yaşam boyu bipolar bozukluk eşlik etme oranının %21,5'e kadar çıktığını bildirmiştir (19, 22). Benzer durum OKB ve şizofreni birlikteliği için de geçerlidir (23). OKB ve diğer anksiyete bozuklukları arasındaki yaşam boyu komorbidite spesifik fobi için %22, sosyal anksiyete bozukluğu için %18, panik bozukluk için %12 ve yaygın anksiyete bozukluğu için %30 olarak belirlenmiştir (24, 25). Bizim çalışmamız da OKB tanılı hastaların sağlıklı kontrole göre paranoid belirtiler, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik belirtilere anlamlı olarak daha yüksek oranda sahip olduklarını göstermektedir.

Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi OKB'de de bilişsel hatalara sık rastlanmaktadır. Son yıllarda literatürde OKB fenomenolojisinde bilişlerin rolü hakkında

önemli tartışmalar olmuştur. OKB'nin bilişsel-davranışçı kuramı, obsesif düşüncenin kökenlerinin niteliksel olarak farklı olmasından değil, normal zorlayıcı düşüncelerden kaynaklandığı varsayımı üzerine kuruludur. Yani obsesif düşünceler toplumun büyük çoğunluğunda bulunur. Patolojiyi ortaya çıkaran durum obsesif hastaların zorlayıcı düşünceleri, zarar ve zararın önlenmesinden sorumlu olabileceklerinin göstergesi olarak yorumlamalarıdır (4). Çalışmamız, OKB tanı hastalarının bilişsel hata düzeyinin sağlıklı kontroller göre belirgin bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. OKB'nin bilişsel yönü ile birlikte düşünüldüğünde bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte MOKSL puanı ile DÖÖ puanları arasında belirgin bir korelasyon saptanamamıştır. Bunun olası nedeni, MOKSL'nin kapsadığı soruların farklı alt ölçeklere ait olmasıdır. Obsesyon ve kompulsiyon türlerine göre bilişsel hataların farklılaşabildiği bilinmektedir. Yine, SCL-90-R ile elde edilen psikiyatrik belirtilerin bilişsel hatalarla çeşitli korelasyonlar gösterdiği saptanmıştır. SCL-90-R ile elde edilen psikiyatrik belirtilerin doğrudan ya da dolaylı olarak bilişlerle ilişkili olduğu düşünüldüğünde bu durumun olası nedenleri anlaşılabilir. Yine MOKSL ile SCL-90-R arasında çeşitli korelasyonlar tespit edilmiştir. Eğitim seviyesi arttıkça somatik belirtilerin azaldığı görülmektedir. Yine SCL-90-R'den elde edilen somatik belirti düzeyi ile DÖÖ'nin kişilerarası ilişkileri sorgulayan alt ölçeği arasında anlamlı ilişki bulunurken DÖÖ'nin bireysel başarı alt ölçeği arasında ilişki saptanamamıştır. ANX ve O-C alt ölçekleri ile DÖÖ-IP arasında da DÖÖ-PA'ya göre daha belirgin bir korelasyon saptanmıştır. Bu durum bize aynı bilişsel hataların yaşamın farklı alanlarında farklı şiddette etkisi olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışma DÖÖ ölçeği vasıtasıyla OKB'li bireylerin kişiler arası ilişkileri ve bireysel başarıları ile ilgili bilişsel hatalarını araştıran ve sonuçların sosyodemografik değişkenler, psikiyatrik belirtiler ve OKB özellikleri ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda, OKB belirgin ek psikiyatrik belirti ve yüksek bilişsel hata düzeyi ile ilişkili bulundu. Çalışmamızdaki anlamlı bulgulara rağmen çeşitli kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlerleyen dönemlerde örneklem sayısının artırılması ve erkek cinsiyetin de yer aldığı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. OKB belirti türüne bağlı olarak ortaya çıkan psikiyatrik belirtilerin farklılaşabileceği varsayımıyla OKB belirti türlerine ait bilişsel hataların araştırıldığı çalışmaların yapılması önerilmektedir. Kişilik özelliklerinin psikiyatrik bozukluklar üzerine olası etkisinin bir ölçek aracılığıyla belirlenmesi faydalı olabilir. Ölçek çeşitliliği artırılarak, sosyodemografik veriler genişletilerek, OKB öyküsü ayrıntılandırılarak sonuçların daha iyi değerlendirileceği düşünülmektedir.

Finansman: Herhangi bir finansal çıkar bildirilmedi

Çıkar Çatışması: Hiçbir çıkar çatışması beyan edilmedi.

Açıklamalar: Finansman kuruluşlarının çalışmanın

tasarımında, verilerin toplanmasında ve analizinde, yayınlama kararında veya makalenin hazırlanmasında hiçbir rolü yoktu.

Yazar Katkısı: MHO: Konsept, tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, analiz ve yorumlama, çalışmanın yazımı.

KAYNAKLAR

- 1.)Benzina N, Mallet L, Burguière E, et al. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18(9):80.
- 2.)Özen ME, Kalenderoğlu A, Çelik M, et al. Obsesif kompulsif bozukluk güçlendirme tedavisinde aripiprazol, klomipramin ve buspironun etkinliği: Retrospektif bir araştırma. *Adıyaman Üni Sağlık Bilimleri Derg* 2019;5(1):1293-1302.
- 3.)Tibi L, van Oppen P, van Balkom AJLM, et al. The relationship between cognitions and symptoms in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 2018;225:495-502.
- 4.)Snorasson I, Beard C, Peckham AD, et al. Transdiagnostic dimensions in obsessive-compulsive and related disorders: associations with internalizing and externalizing symptoms. *Psychol Med* 2020;1-9. doi:10.1017/S0033291720000380.
- 5.)Polosan M, Droux F, Kibleur A, et al. Affective modulation of the associative-limbic subthalamic nucleus: deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* 2019;9(1):73.
- 6.)Kubota Y, Sato W, Kochiyama T. Corticostriatal-limbic correlates of sub-clinical obsessive-compulsive traits. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2019;285:40-46.
- 7.)Pisgin I, Sirvanli-Ozen D. Faulty appraisals and belief domains in obsessive compulsive disorder from childhood to adulthood. *Current Approaches in Psychiatry* 2010;2(1):117-131.
- 8.)Salkovskis PM. Cognitive-behavioural factors and the persistence of intrusive thoughts in obsessional problems. *Behav Res Ther* 1989;27:677-682.
- 9.)Örüm MH, Kara MZ, Kuştepe A, et al. Bilişsel hatalar ve dikkat-eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtilerinin madde kullanım özellikleri ile ilişkisi. *Bağımlılık Dergisi-Journal of Dependence* 2019;20(2):47-60.
- 10.)Özdel K, Taymur I, Guriz SO, et al. Measuring cognitive errors using the cognitive distortions scale (CDS): Psychometric properties in clinical and non-clinical samples. *PLoS ONE* 2014;9(8):e105956.
- 11.)American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- 12.)Hodsgon RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res Ther* 1977;15:389-395.
- 13.)Erol N, Savaşır I. *Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi*. XXIV. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bildiri Kitabı, Ankara, GATA Basımevi, s.107-114, 1988.
- 14.)Kılıç M. Belirti Tarama Listesi (SCL-90-R)'nin geçerlilik ve güvenilirliği. *Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi* 1991;1(2):45-52.
- 15.)Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, National Institute of Mental Health, s.76-338, 1976.
- 16.)Endicott J, Spitzer RL. *Psychiatric Rating Scales*. In: Kaplan HI, Sadock BJ editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 5th ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, pp.2391-2409, 1989.
- 17.)Demet MM, Devci A, Deniz F, et al. Obsesif kompulsif bozuklukta sosyodemografik özellikler ve fenomenoloji. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6:133-144.
- 18.)Karamustafaloğlu O, Cengiz-Ceylan Y, Bakım B, et al. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında sosyodemografik özellikler ve komorbidite. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2009;43:112-116.

- 19.)Pallanti S, Grassi G, Sarrecchia ED, et al. Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assessment and therapeutic implications. *Front Psychiatry* 2011;2:70.
- 20.)Angst J, Gamma A, Endrass J, et al. Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci* 2005;255:65-71.
- 21.)Denys D, Tenney N, van Megen HJ, et al. Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*2004;80:155-162.
- 22.)Graat I, van Rooijen G, Mocking R, et al. Is deep brain

- stimulation effective and safe for patients with obsessive compulsive disorder and comorbid bipolar disorder? *J Affect Disord* 2020;264:69-75.
- 23.)Kokurcan A, Safak Y. Assessment of obsessive-compulsive disorder comorbidity and obsessive-compulsive symptom dimensions in patients with schizophrenia. *Saudi Med J*2020;41(3):275-282.
- 24.)Alevizos B, Papageorgiou C, Christodoulou GN. Obsessive-compulsive symptoms with olanzapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:375-377.
- 25.)Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, et al. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. *J Clin Psychiatry* 1994;55:15-32.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : 29-35

Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nu 19.11.2019 tarih ve 2019/8-15 sayılı onayı ile yürütölmüştür.

DUYGUSAL, DIŞSAL VE KISITLAYICI YEME BOZUKLUKLARININ METABOLİK SENDROM GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF EMOTIONAL, EXTERNAL AND RESTRAINT EATING DISORDERS ON THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME

Emel BAYRAK¹, Rüştü SERTER², Sedat IŞIKLI³

ÖZET

AMAÇ: Aşırı yeme bozuklukları olarak tanımlanan, duygusal, dışsal ve kısıtlayıcı yeme bozuklukları ile Metabolik Sendrom (MS) ve Metabolik Sendrom parametreleri arasındaki ilişkiyi saptamak.

GEREÇ VE YÖNTEM: İç Hastalıkları Polikliniğine ardışık olarak başvuran 169'u kadın, 58 i erkek, toplam 227 hasta alındı. Okuma yazma bilmeyen, mental geriliği olan, malignitesi bulunan ve herni, asit, karın içi kitle veya gebelik gibi bel çevresi ölçümünü etkileyebilecek faktörleri olan hastalar ile ortopedik anormallikleri olanlar çalışmaya alınmadı. Yeme bozukluklarının değerlendirilmesinde, "Hollanda Yeme Davranışı Anketi" Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılarak kullanıldı. MS tanısı için National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) kriterleri baz alındı.

BULGULAR: Duygusal ve dışsal yeme bozuklukları açısından, MS olan ve olmayan kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Aynı durum, hastalar obez olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldıklarında da benzerdir. Buna karşın; kadınlarda kısıtlayıcı yeme bozukluğu skorları gerek obez, gerekse MS olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

SONUÇ: Kısıtlayıcı yeme bozukluğu kadınlarda MS gelişimi ile ilişkilidir. Obezite ve komplikasyonlarının önlenmesinde karşılaşılan güçlükler, uygulanan benzer tipteki diyet programlarının hastalar tarafından idame ettirilememesi, hastaların aşırı yemeye neden olan yeme bozuklukları açısından değerlendirilmesinin ve öncelikle mevcut yeme bozukluğunun giderilmeye çalışılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom; Yeme Bozuklukları; Kısıtlayıcı Yeme

ABSTRACT

PURPOSE: The objective of this study was to evaluate the association between excessive eating behaviours such as emotional, external and restrained eating with the development of Metabolic Syndrome (MS).

MATERIAL AND METHODS: Study group consisted of 227 individuals consecutively examined at the outpatient clinic of Internal Medicine. Patients with illiteracy, mental retardation, malignancy, factors that may affect waist circumference measurement such as hernia, ascites, intra-abdominal mass or pregnancy, and those with orthopedic abnormalities were excluded from the study. To determine the eating behaviours, Turkish version of Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ) were used after the validity and reliability of the test have been verified. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) was used to diagnose metabolic syndrome.

RESULTS: No statistically significant difference was found between men and women with and without MS in terms of emotional and exogenous eating disorders ($p>0.05$). The same results were obtained when patients were divided into obese and non-obese patients. However, restrictive eating disorder scores were significantly higher in women with metabolic syndrome or obesity than those who were non-obese or did not have metabolic syndrome ($p <0.05$).

CONCLUSION: In women, restrained eating disorder is associated with the development of metabolic syndrome. The difficulties encountered in the prevention of obesity, metabolic syndrome and its complications as well as the inability of the maintenance of similar diet programs by the patients reveals the importance of the evaluation and elimination of eating disorders that may cause these disorders.

Keywords: Metabolic Syndrome, Eating Disorders, Restrained Eating

¹Lösev Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

²Acıbadem MAA Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fulya Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul, Türkiye.

³Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020 / March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Emel BAYRAK

Lösev Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Kızılcaşar Mahallesi, 23 Nisan Caddesi No:20, Gölbaşı, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 505 386 02 56

E-posta: emel.bayrak@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Emel BAYRAK (ORCID : 0000-0001-8003-9391),

Rüştü SERTER (ORCID : 0000-0003-2545-8600) Tel: +90 212 306 42 41

E-posta: rustu.serter@acibadem.com,

Sedat IŞIKLI (ORCID : 0000-0003-0455-7458) Tel: +90 312 297 83 35

E-posta: psysedat@gmail.com

GİRİŞ

Günümüzde, kardiyovasküler hastalıkların başında yer aldığı bulaşıcı olmayan hastalıklar tüm dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. MS, kardiyovasküler hastalık riskini artıran klinik, biyokimyasal ve metabolik faktörlerin bir arada bulunduğu bir klinik durum olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendromun; aile öyküsü, kötü beslenme ve yetersiz egzersiz temelinde insülin direnci ve yağ dokusu disfonksiyonu nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. MS kriterleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir (1). Aşırı yemeye neden olan yeme bozukluklarının artan kalori alımı ile obeziteye neden olarak MS gelişiminde bir etken olabileceğini düşündük. Bu bağlamda, çalışmamızı harcanan kalori miktarı ile kalori alımı arasındaki dengeden doğan fizyolojik açlık hissine yanıt olmaksızın, aşırı yemeye yol açan duygusal, dışsal ve kısıtlayıcı yeme bozukluklarının MS'a neden olup olmadığını araştırmak üzere planladık.

Tablo 1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII) Metabolik Sendrom Kriterleri; 5 kriterden üçünün bulunması metabolik sendrom tanısını koydurmaktadır (1).

Açlık Plazma Glukozu	≥100 mg/dl
Arteriyel Kan Basıncı	≥130/85 mm/hg veya anti hipertansif ilaç kullanımı
Trigliserit	≥150 mg/dl veya trigliserid düşürücü ilaç kullanımı
HDL	kadınlarda < 50 mg/dl erkeklerde < 40 mg/dl
Bel Çevresi	kadınlarda ≥ 88 cm erkeklerde ≥ 102 cm,

Hastalardaki yeme bozukluğunun varlığının ve tipinin tanımlanması Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve abdominal visseral yağ oranında artışla başlayan süreçte MS gelişim nedenlerinin açıklanmasında, tedavisinin yönetiminde ve kalıcılığının sağlanmasında temel bir adımdır. Çalışmamıza, aşırı yemeye yol açan, duygusal, dışsal ve kısıtlayıcı yeme bozukluklarının MS gelişimine etkileri konu edilmiştir. Duygusal yeme bozukluğu, hastanın stress, anksiyete, üzüntü ve endişe gibi duygular karşısında yemeye yönelmesi şeklinde açıklanmaktadır. İlk kez 1957'de Kaplan ve arkadaşları tarafından fazla yeme tutumunun psikosomatik açıdan değerlendirilmesiyle tanımlanmıştır (2). Dışsal yeme bozukluğu ise; yine açlık, tokluk hissinden bağımsız olarak yemeğin kokusu, görüntüsü, başkalarının yemesi gibi dışsal etkilerle yemeye yönelme olarak tanımlanmıştır (3). Kısıtlayıcı yeme bozukluğu, kilo alma kaygısıyla yapılan aşırı kısıtlayıcı diyet; diyetin, anksiyete, depresyon gibi durumlarda bozulup aşırı yemeye yönelme riskini beraberinde taşıyan bir yeme bozukluğu şeklindedir. Herman ve Mack tarafından 1975'te tanımlanmıştır (4). Vücuttan yağ kaybı söz konusu olduğunda kiloyu korumaya yönelik çeşitli fizyolojik

ve psikolojik mekanizmaların devreye girdiği Nisbett tarafından 1972'de söz konusu edilmiştir (5).

Çalışmamızın amacı; hastalarımızda duygusal yeme (emotional eating), dışsal yeme (externality eating) ve kısıtlayıcı yeme (restrained eating) bozukluklarının bulunup bulunmadığı ve söz konusu yeme bozuklukları ile MS ve MS parametrelerinin ilişkisi olup olmadığını ortaya koymaktır. Çalışmamıza konu ettiğimiz yeme bozuklukları, anoreksiya nervoza, bulimia, tıknırcasına yeme gibi, doğrudan semptom ve bulgularla tanı konabilen yeme bozukluklarının aksine bireyleri aşırı yemeye yönelten bir sağlık sorunu olarak görmezden gelinilmekte, obezite tedavisi söz konusu olduğunda da sıklıkla bu anlamda değerlendirilme fırsatı tanınmamaktadır. Beslenme bozuklukları ve fiziksel inaktivite MS gelişiminde önemli risk faktörleridir. Kalori kısıtlamasına rağmen kilo verememe, uygulanan benzer tipteki diyet programlarının idame ettirilememesi, hastaların obezite nedenleri ve aşırı yemeye neden olan yeme bozuklukları açısından değerlendirilmesinin ve öncelikle bu durumun giderilmeye çalışılmasının önemini ortaya koymaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışmaya İç Hastalıkları Polikliniği'ne ardışık olarak başvuran 169'u kadın, 58'i erkek, toplam 227 hasta alındı. Yeme bozukluklarının değerlendirilmesinde, "Hollanda Yeme Davranışı Anketi" kullanıldı. Hastalar çalışma konusu ve anket hakkında bilgilendirilerek katılım onayları alındı. Anketi nasıl doldurmaları gerektiği anlatıldı. Okuma yazma bilmeyen, mental geriliği olan, malignitesi bulunan ve herni, asit, karın içi kitle veya gebelik gibi bel çevresi ölçümünü etkileyebilecek faktörleri olan hastalar ile ortopedik anomalikler olanlar çalışmaya alınmadı. Anamnez ve fizik muayene yapıldıktan sonra "International Biological Programme" ve "Anthropometric Standardization Reference Manual"ın öngördüğü teknikler doğrultusunda bel ve kalça çevresi ölçüldü (6,7). Biyokimyasal parametreler 12 saat açlığı takiben sabah 09.00 ve 11.00 saatleri arasında alındı. Kan basıncı, belirlenmiş standartlara uygun olarak ölçüldü. Hastalar tüm ölçülen parametreleri için NCEP-ATP III MS tanı kriterlerine göre değerlendirildi. Üç veya daha fazla kriteri sağlayanlar MS olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksinin 30'dan büyük olması obezite olarak kabul edildi.

Veri Toplama Aracı

"Hollanda Yeme Davranış Anketi", 1986 yılında Van Strien ve arkadaşları tarafından, obezite nedenlerini ortaya koymak ve kontrol edilmesine katkı sağlamak amacı ile geliştirilmiş bir ankettir (8). Bu ankette; Duygusal Yeme, Dışsal Yeme ve Kısıtlayıcı Yeme tutumları sorgulanmaktadır. Dışsal yeme ve sınırlayıcı yeme bozuklukları için 10'ar soru, duygusal yeme bozukluğu için 13 soru olmak üzere 33 soru içermekte ve hastanın kendisi tarafından okunup doldurulması gerekmektedir.

dir. Tüm sorular; hiçbir zaman (1), nadiren (2), bazen (3), sık (4) ve çok sık (5) olarak yanıtlanmaktadır (Likert tipi tutum ölçeği). Anket sonucunda hastaya her yeme bozukluğuna ait puan verilmektedir. Hastaların sorulara verdikleri yanıtlar ve tüm soruların ölçmek üzere tasarlandığı yeme tutumunu ölçmedeki geçerliliği ile ait olduğu yeme bozukluğu tipindeki sorularla birliktelik sergilemediğinde hasta grubumuz için hangi yeme tutumunu sorgulamaya daha çok katkıda bulunduğu **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Çalışmamız öncesinde anketin Türkçedeki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması tarafımızca yapılmıştır. Likert tipi sorulara verilen yanıtlar puanlanmış, anketin yapı geçerliliğini kontrol etmek için Varimax rotasyonu ile Temel Bileşenler Analizi yapılmış ve sonuçlar **Tablo 2**'de verilmiştir.

Faktör analiziyle hastaların sorulara verdikleri yanıtların genel tutarlılığı, ait olduğu yeme tutumunu değerlendirmedeki geçerliliği ölçülmektedir. Bu anlamda tüm soruların, ölçmek üzere tasarlandığı yeme tutumunu ölçmedeki geçerliliği; anketin orijinal halinde ait olduğu yeme bozukluğu tipindeki sorularla birliktelik sergilemediğinde bizim hasta popülasyonumuz için daha çok hangi yeme tutumunu sorgulamaya katkıda bulunduğu **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Anketin 3. ve 8. soruları orijinal haliyle duygusal yeme bozukluğunu sorgulamak amacıyla tasarlanmış sorular olup hasta grubumuzda duygusal yeme yanında dışsal yeme tutumuna da yüklenmişlerdir. Dışsal yeme tutumunu sorgulamak üzere hazırlanan 21. soruya dışsal yeme yerine kısıtlayıcı yeme tutumu grubuna geçmiştir. Dışsal yeme tutumuyla ilgili bir soru olan 11. soru da hasta popülasyonumuzda dışsal yeme tutumunu sorgulayamamış düşük yüklenmeyle dışsal yeme grubuna geçmiştir. Anketin skorlanması bu düzenlemelerle yapılmıştır.

Anket formunun güvenilirliği için iç tutarlılık kat sayısı olan Cronbach Alfa değerleri hesaplanmış ve sonuçlar **Tablo 2**'de verilmiştir. Bu sonuçlarla, anketin bizim popülasyonumuz için geçerli haliyle orijinal hali arasında güvenilirlik açısından benzerlik olduğu görülmektedir.

Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından 28.11.2007 tarihli 255 nolu toplantıda izin verilmiştir.

Verilerin Analizi

Yeme bozuklukları arasındaki karşılaştırmada normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılması olarak t test; yeme bozuklukları ile MS parametrelerinin korelasyonunun tespitinde, nonparametrik dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılması şeklinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastalarda NCEP ATP III ölçütlerine göre, MS'luların

oranı kadınlarda %33,7, erkeklerde %31,0 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kadınlarda MS tanısına en büyük katkıyı bel çevresi ve HDL verirken erkeklerde en az katkıyı bel çevresinin yaptığı görülmüştür. Hollanda Yeme Davranış Anketi uygulaması ile her iki cins için elde edilen ortalama sonuçlar **Tablo 3**'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre; her iki cins arasında duygusal ve dışsal yeme bozuklukları açısından anlamlı fark bulunmazken kısıtlayıcı yeme davranışı kadınlarda anlamlı olarak daha fazladır. Kısıtlayıcı yeme bozukluğu skoru duygusal yeme bozukluğu skorundan daha yüksek olup dışsal yeme skorundan farklı bulunmamıştır. Dışsal yeme bozukluğu ortalama skoru ise duygusal yeme bozukluğu skorundan yüksektir.

Çalışmaya alınan hastaların cinslere göre yaş dağılımı, antropometrik ve biyokimyasal ölçüm profilleri **Tablo 4**'de gösterilmiştir. Tabloda BMI ve HDL seviyelerinin kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı farkla erkeklerden yüksek olduğu, ortalama TG ve açlık kan şekeri seviyelerininse erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Yaş ortalamaları ve bel çevresi ölçümleri her iki cinsten benzerdir.

Hastalar MS'u olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldıkları zaman elde edilen yeme skorları **Tablo 5**'de gösterilmiştir. Buna göre; duygusal ve dışsal yeme bozuklukları açısından, MS olan ve olmayan kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Aynı durum, hastalar obez olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldıklarında da benzerdir. Buna karşın; kadınlarda kısıtlayıcı yeme bozukluğu skorları gerek obez, gerekse MS olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Erkekler, kısıtlayıcı yeme bozukluğu açısından değerlendirildiğinde ise obez olan ve olmayan ve MS olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

MS parametreleri, obezite ve MS açısından değerlendirildiğinde hastaların yeme bozuklukları skorları ve tanı kriterlerini tek tek karşılayan hastalarla karşılayanlar arasındaki anlamlılık düzeyi **Tablo 5**'de gösterilmiştir. Tabloda kısıtlayıcı yeme bozukluğu skorlarının MS, HT, Bel Çevresi, Bel /Kalça oranı ve Obezite açısından pozitif kriterler taşıyan kadın hastalarda, taşımayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farkla yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Kısıtlayıcı yeme bozukluğu açısından erkek hastalar değerlendirildiğinde kan basıncı 130/85 mmHg üzerinde ya da antihipertansif tedavi altında olan erkek hastalarda kan basıncı normal olan erkek hastalara göre; AKŞ 100 mg/dl'nin üzerinde ya da DM tanısı olan erkek hastalarda olmayanlara göre kısıtlayıcı yeme bozukluğu skorları anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir ($p<0,05$). Aynı zamanda TG seviyesi 150 mg/dl'nin üstünde olan erkek hastalarda olmayanlara göre duygusal yeme bozukluğu skorlarının daha düşük olduğu ve bu istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 2. Anket sorularına yapılan Faktör Analizi ve Cronbach Alfa sonuçları.

Ölçek Maddeleri	Duygusal Yeme	Dışsal Yeme	Kısıtlayıcı Yeme
Duygusal Yeme			
23. İşler iyi gitmezken veya işler ters gittiğinde canınız bir şeyler yemek ister mi?	,81		
28. Canınız sıkıldığında veya kendinizi huzursuz hissettiğinizde canınız yemek ister mi?	,78		
25. Duygusal açıdan sıkıntı hissettinizde yemek ister misiniz?	,77		
20. Gergin, sıkıntılı ve endişeliyken yeme isteği duyar mısınız?	,74		
10. Birisi sizi hayal kırıklığına uğrattığında yeme isteği duyar mısınız?	,72		
32. Hayal kırıklığına uğradığınızda yeme isteği duyar mısınız?	,71		
1. Canınız sıkırken yemek yeme isteği duyar mısınız?	,71		
13. Dargınken yeme isteği duyar mısınız?	,68		
5. Bir şeyler istediğiniz gibi gitmediğinde veya karamsarlığa kapıldığınızda yeme isteği duyar mısınız?	,64		
8. Kendinizi yalnız hissettiğinizde yeme isteği duyar mısınız?	,55		
30. Korktuğunuzda yemek yemek ister misiniz?	,40		
16. Hoşlanmadığınız bir şey olmak üzereyken yeme isteği duyar mısınız?	,33		
Dışsal Yeme			
9. Lezzetli bir şey gördüğünüzde veya kokusunu aldığımızda yeme isteği duyar mısınız?		,69	
12. Lezzetli bir yiyeceğiniz varsa hemen yer misiniz?		,69	
18. Başkalarını yerken gördüğünüzde sizin de canınız yemek ister mi?		,68	
6. Yemeğin kokusu veya görüntüsü güzelse her zamankinden daha çok mu yersiniz?		,66	
24. Bir yiyecek büfesinin veya kafenin önünden geçerken lezzetli bir şeyler satın alma isteği duyar mısınız ?		,59	
2. Yediğiniz lezzetliyse, her zamankinden daha fazla mı yersiniz?		,57	
15. Pastahanenin önünden geçerken lezzetli bir şeyler satın alma isteği duyar mısınız?		,57	
27. Başkalarını yerken gördüğünüzde her zamankinden daha fazla mı yersiniz?		,56	
33. Yemek pişirirken veya hazırlarken bir şeyler yeme eğiliminiz var mıdır?		,49	
3. Yapacak bir işiniz yoksa bir şeyler yemek ister misiniz?		,43	
11. Yemek saatlerinde istediğinizden daha az mı yiyorsunuz?		,31	
Kısıtlayıcı Yeme			
22. Kilo almayacak şekilde yemeğe gayret eder misiniz?			,78
31. Ne yiyeceğinize karar verirken kilonuzu hesaba katar mısınız?			,69
26. Kilo almamak için öğün aralarında yememeğe ne sıklıkta dikgg gayret edersiniz?			,68
19. Çok yediğinizin ertesi gününde daha az yemeğe dikkat eder misiniz?			,68
29. Kilo almamak için akşamları ne sıklıkta yememeğe çalışırsınız?			,63
17. Diyet yiyecekleri yemeğe gayret eder misiniz?			,63
7. Kilo alma endişesiyle ikramları ne sıklıkta reddedersiniz?			,62
4. Kilo aldığımızda daha az mı yersiniz?			,47
14. Tam da ne yediğinize dikkat eder misiniz?			,41
21. Lezzetli şeyleri yememeğe çalışmak zor mu?			,40
Açıkladığı Varyans	%21	%12	%8
Toplam Varyans	%41		
Cronbach Alfa	0.89	0.81	0.80

Tablo 3. Erkek ve kadın hastalarda ortalama yeme bozuklukları skorları

Yeme Davranışı	Cinsiyet	N	Ortalama Skor	p
Duygusal	ERKEK	58	1,58+0,64	>0,05
	KADIN	169	1,77+0,74	
Dışsal	ERKEK	58	2,63+0,70	>0,05
	KADIN	169	2,44+0,75	
Kısıtlayıcı	ERKEK	58	2,29+0,80	<0,05
	KADIN	169	2,65+0,79	

Tablo 4. Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların yaş, BMI ve MS parametrelerinin ortalama değerleri

	Kadın(n=169)	Erkek(n=58)	p
Yaş (yıl)	38,1+12,51	41,6+13,28	>0,05
BMI	28,88+6,91	26,06+5,22	<0,05
Bel Çevresi (cm)	88,55+14,47	91,00+14,15	>0,05
HDL (mg/dl)	50,46+9,93	43,63+8,21	<0,05
TG (mg/dl)	116,38+73,35	140,98+85,50	<0,05
AKŞ (mg/dl)	99,30+36,08	114,28+51,53	<0,05

TARTIŞMA

MS ve MS bileşenleri ile yeme bozuklukları arasındaki ilişkileri saptamayı amaçladığımız çalışmamızın sonuçlarında hasta popülasyonumuzdaki MS sıklığı ülkemizde 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye MS Araştırması) sonuçlarıyla uyumlu oldu. METSAR sonuçlarından 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı, kadınlarda %39,6, erkeklerde %28,0 olarak bulunmuşken hasta grubumuzda bu oranlar sırasıyla %33,7 ve %31,8 olarak saptanmıştır (9). MS açısından iki cins arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken obezite oranı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Yeme davranış durumları karşılaştırıldığında, kısıtlayıcı yeme tutumunun kadınlarda MS ve obezite gelişmesi ile ilişkili olduğu saptanırken erkeklerde bir farklılık gözlenmemiştir. Duygusal ve dışsal yeme bozukluklarının ise MS ve obezite ile bir ilişkisi saptanmamıştır.

Tablo 5. MS olan ve olmayan kadın ve erkeklerde ortalama yeme bozukluğu skorları

Yeme Davranışı	Kadın (n=169)			Erkek (n=58)	
	MS (n=57)	MS olmayan (n=112)	p	MS (n=18)	MS olmayan(42)
Duygusal	1,81+0,79	1,75+0,72	>0,05	1,66+0,61	1,56+0,65
Dışsal	2,41+0,72	2,46+0,77	>0,05	2,42+0,63	2,72+0,71
Kısıtlayıcı	2,91+0,78	2,51+0,77	<0,05	2,53+0,74	2,20+0,81

İnsan vücudu, vücut ağırlığındaki iniş çıkışları dengelemek üzere enerji harcamasını diyet alımındaki değişikliklere göre ayarlama yeteneğine sahip olmakla birlikte bu yanıtlarda bireysel değişkenlik izlenmektedir. Bu değişkenlik kısmen genetik olabilmekte, kilo alımı ve obezite gelişiminde risk faktörü olarak karşımıza çıkabilmektedir (10,11).

Beslenme bozuklukları ve fiziksel inaktivite MS gelişiminde önemli risk faktörleridir. Çevresel, kültürel, sosyoekonomik ve psikolojik etmenler tarafından şekillenen beslenme alışkanlıkları, yeme bozukluklarının gelişiminde, diyet uygulamalarının etkinlik ve sürdürülebilirliğinde belirleyici olmaktadır (12).

Uygulanan benzer tipteki diyet programlarının hastalar tarafından idame ettirilememesi, hastaların aşırı yemeye neden olan yeme bozuklukları açısından da değerlendirilmesinin ve öncelikle bu durumun giderilmeye çalışılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Kalori alımının azaltılması amacıyla uygulanan yeme davranışlarından biri olan kısıtlayıcı diyet uygulamasının kadınlarda neden MS ve obezite ile ilgili olabileceği tartışma konusudur. Kısıtlayıcı yeme bozukluğu olan hastalar, aşırı kalori kısıtlamasıyla giden diyetin, anksiyete, depresyon gibi durumlarda bozulması sonucu aşırı yemeye yönelme riskini beraberlerinde taşırlar. Diyete uyumun bozulup aşırı miktarda fazla kalorili besinlerin tüketilmesi, başlıca bazal metabolik hızın düşürülmesiyle sonuçlanan pozitif kalori dengesi ve defans mekanizmalarının da etkisiyle hızlı kilo alımıyla sonuçlanabilir (13).

Yapılan kontrollü çalışmalarda, kalori kısıtlaması çabalarının yalnızca zaman zaman başarılı olduğu, hastaların bazı dönemlerde diyet hedefinden uzaklaştıkları, erteledikleri ve yüksek kalorili yiyeceklere daha fazla eğilim gösterdikleri, diyet yapmayanlara göre benzer ve zaman zaman daha fazla kalori aldıkları gösterilmiştir (14-19).

Kısıtlayıcı yemenin genel popülasyonda kilo alımı için risk oluşturup oluşturmadığının irdelendiği bir çalışmada bu tür yeme davranışının obez olmayan hastalarda VKİ artışı ile korele olduğu ancak kilo alımına neden olacak bir faktör olarak kabul edilemeyeceği bildirilmiştir (20).

Tablo 6. MS parametreleri, obezite ve MS açısından değerlendirildiğinde hastaların yeme bozuklukları skorları ve tam kriterlerini tek tek karşılayan hastalarla karşılamayanlar arasındaki anlamlılık düzeyi

		n	Duygusal Yeme	p	Dışsal Yeme	p	Kısıtlayıcı Yeme	p
MS	+kadın	57	1,81±0,79	p>0,05	2,41±0,72	p>0,05	2,91±0,78	p<0,05
	-kadın	112	1,75±0,72		2,46±0,77		2,51±0,77	
	+erkek	18	1,66±0,61	p>0,05	2,42±0,64	p>0,05	2,53±0,74	p>0,05
	-erkek	42	1,56±0,65		2,72±0,71		2,20±0,81	
HT	+kadın	56	1,81±0,74	p>0,05	2,36±0,76	p>0,05	2,91±0,73	p<0,05
	-kadın	113	1,79±0,72		2,53±0,78		2,50±0,75	
	+erkek	23	1,66±0,56	p>0,05	2,49±0,69	p>0,05	2,58±0,66	p<0,05
	-erkek	35	1,67±0,69		2,74±0,77		2,09±0,75	
AKŞ	+kadın	43	1,84±0,75	p>0,05	2,38±0,77	p>0,05	2,74±0,72	p>0,05
	-kadın	126	1,79±0,72		2,51±0,78		2,60±0,78	
	+erkek	23	1,87±0,83	p>0,05	2,67±0,81	p>0,05	2,56±0,84	p<0,05
	-erkek	35	1,53±0,43		2,63±0,70		2,10±0,64	
TG	+kadın	32	1,73±0,59	p>0,05	2,47±0,86	p>0,05	2,82±0,82	p>0,05
	-kadın	137	1,82±0,75		2,47±0,76		2,59±0,75	
	+erkek	20	1,47±0,32	p<0,05	2,47±0,76	p>0,05	2,30±0,85	p>0,05
	-erkek	38	1,77±0,73		2,73±0,73		2,27±0,71	
HDL	+kadın	82	1,82±0,73	p>0,05	2,50±0,85	p>0,05	2,56±0,76	p>0,05
	-kadın	87	1,82±0,74		2,44±0,72		2,73±0,79	
	+erkek	22	1,80±0,80	p>0,05	2,47±0,71	p>0,05	2,29±0,76	p>0,05
	-erkek	36	1,62±0,55		2,72±0,71		2,30±0,77	
BEL ÇEVRESİ	+kadın	82	1,84±0,76	p>0,05	2,49±0,81	p>0,05	2,87±0,76	p<0,05
	-kadın	87	1,76±0,69		2,46±0,75		2,42±0,71	
	+erkek	14	1,75±0,59	p>0,05	2,84±0,81	p>0,05	2,21±0,78	p>0,05
	-erkek	44	1,64±0,65		2,58±0,72		2,30±0,75	
BEL/ KALÇA	+kadın	68	1,66±0,70	p>0,05	2,33±0,73	p>0,05	2,80±0,75	p<0,05
	-kadın	101	1,84±0,76		2,52±0,76		2,54±0,08	
	+erkek	31	1,59±0,54	p>0,05	2,74±0,69	p>0,05	2,46±0,87	p>0,05
	-erkek	27	1,58±0,75		2,51±0,70		2,10±0,67	
OBEZİTE	+kadın	69	1,87±0,83	p>0,05	2,50±0,80	p>0,05	2,97±0,82	p<0,05
	-kadın	100	1,70±0,67		2,40±0,73		2,42±0,69	
	+erkek	13	1,54±0,40	p>0,05	2,43±0,63	p>0,05	2,38±0,59	p>0,05
	-erkek	45	1,60±0,70					

Kilo vermeye yönelik diyet uygulayan fazla kilolu ve obez kişilerde fizyolojik defans mekanizmaları hareket geçmekte, verdikleri kiloları hızla geri almaya yol açabilecek metabolik ve hormonal değişiklikler izlenebilmektedir.

Kısıtlama ve kilo kaybı sürecinde ghrelin konsantrasyonunda artış, leptin düzeyinde azalma gibi hipotalamus tarafından yürütülen biyolojik değişiklikler görülebilmekte, pozitif kalori dengesi gelişerek kilo alma eğilimine neden olabilmektedir (21-24). Obez olmayan hastalarda

yapılan bir çalışmada, ghrelin seviyesindeki artışın kısıtlayıcı yeme bozukluğunun düşük, orta ve yüksek oranda oluşuyla pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (21). Monozigot ikizlerle yapılan bir çalışmada, kısıtlayıcı yeme skoru yüksek olan ikiz eşlerinde, plazma ghrelin seviyeleri, en anlamlı yükselme öğün öncesi yüksek kalorili içecek alımını takiben olmak üzere, daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, öğün öncesinde, eşit miktarda yüksek kalorili içecek alımını takiben serbest bırakılan dondurma tüketiminin kısıtlayıcı yeme bozukluğu olan ikiz eşlerinde daha fazla olduğu saptanmıştır (22). Farklı bir çalışmada, 8 hafta süreyle diyet yaparak kilo veren, 32 haftalık takip sonunda kilo kaybının % 10'undan fazlasını geri alan grupta almayanlara göre leptin seviyelerinin daha yüksek, ghrelin seviyelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (23).

İştahın ve yeme davranışının düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli endojen peptidler saptanmıştır. Özellikle mediobazal hipotalamusta yer alan arkuat nükleus, beden ağırlığı ve metabolizmanın ayarlanmasında önemlidir. Nöropeptid Y, mediobazal hipotalamusta yer alan arkuat nükleustan, açlık ve kalori kısıtlaması durumunda salınımı artan, iştahı artırarak yeme davranışının düzenlenmesinde rol oynayan bir nöromedyatördür. Bu geri beslemenin önemli bir kısmı leptin ve insülin ile ilişkilidir. Normal şartlarda kalori alımını baskılayan, iştahı azaltan melanokortin reseptörlerinin, kalori kısıtlaması ile bloke olması kısıtlayıcı diyet uygulayanları kalori alımına yönelen bir diğer faktör olarak karşımıza çıkar (25-26).

İştahı artıran melanin-concentrating hormon (MCH) seviyeleri kalori kısıtlamasıyla artmaktadır (27). MCH nöronlarının kadınlarda daha aktif olduğu, estradiolün kadınlarda MCH ilişkili yeme davranışını etkilediği düşünülmektedir (28,29). MCH antagonistleri uygulanan ratlarda lezzetli yiyeceklere olan eğilimin azaldığı çalışmalar mevcuttur (30).

Bunun dışında; uzamış açlık sırasında hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) ekseninin baskılanması, tiroid hormonlarında düşme ve bazal metabolik hızda yavaşlamaya yol açarak enerji harcamasını azaltmaya yönelik bir cevaptır (31-34). Kalori kısıtlamasına verilen bir yanıt olarak leptin seviyesinin düşmesi, hipotalamus paraventricüler nükleusta TRH baskılanmasına ve tiroid hormon salınımında düşmeye yol açmakta ve enerji harcamasını azaltmaktadır (33). Melanokortin 4 reseptör ve NPY yokluğu yaratılan transgenetik ratlarda, NPY'nin hipotalamusta, hem NPY hem de MCR4'ün karaciğerde T4 metabolizmasına etki ederek açlığa yanıt olarak gelişen TRH düşüşünde rol oynadığı anlaşılmıştır (34). Kalori kısıtlaması sonrasında organizmanın geliştirdiği bu tür savunma reaksiyonlarının hastaların kısıtlama sonrasında aşırı yemelerine neden olabileceği ve kilo verme hedefine olumsuz etkide bulunabileceği düşünülebilir.

Bu nedenlerle, kısıtlayıcı yeme bozukluğu olan hastalar tarafından anksiyete, depresyon gibi nedenlerle diyet uyumun bozulup aşırı miktarda fazla kalorili besin

tüketilmesi kilo alımı ve MS bileşenlerinde kötüleşme ile sonuçlanabilir. Kore'de ikizlerde ve aile üyelerinde yapılmış longitudinal bir çalışmada yüksek kısıtlayıcı diyet skorunun kadınlarda ve erkeklerde MS riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (35).

Çalışmamızın düzeni, yeme davranışı ile MS arasında sebep sonuç ilişkisini kurmaya izin vermemektedir. Kadın hastalarda kısıtlayıcı diyetin MS ve obezite ile ilişkili bulunması başlangıçta obez ve MS'ü olan hastaların bu tür bir yeme davranışına yönelme sıklığını da içinde barındırır ki çalışmamızda kadın hastalarda MS oranı erkeklerle göre daha fazladır. Başka bir ifade ile; fazla kilolu ve obez kişilerin zaman içerisinde kısıtlayıcı diyetle yönelmiş olma olasılıkları vardır ve bu da diyet kısıtlaması ve kilo alma arasındaki ilişkinin bir kısmını açıklayabilecektir. Kadınlarda erkeklerle göre daha düşük olan BMH, daha hızlı kilo almak ve kısıtlayıcı diyetin olumsuz sonuçlarından erkeklerle oranla daha fazla etkileniyor olmakla ilişkili olabilir. Önceki literatürde sözü geçen, yemeyi ve özellikle lezzetli yiyeceklere eğilimi artıran MCH nöronlarının kadınlarda daha aktif oluşu, estradiolün kadınlarda MCH ilişkili yeme davranışını etkiliyor oluşu da yeme tutumu, obezite ve MS gelişiminde cinsiyetler arası farklılıkta etken olabilir (28-30).

Kısıtlayıcı diyetin yeme üzerindeki bilişsel kontrol ile ilişkisi dikkate alındığında bu tür bir diyet uygulamasında kişinin özdenetiminin belirleyici olduğu belirtilmektedir. Diyet kısıtlaması, bazı bireylerde yoksunluk hissine yol açabilmekte ve bu ise aşırı yeme davranışına karşı kişiyi savunmasız bırakarak yeme artışına neden olabilmektedir (36,37). Bu durum kısıtlayıcı diyetin uygulanmasında gerçekçi hedeflerin belirlenmesinin, kişisel iradenin, çevresel ve psikolojik desteğin önemine işaret etmektedir.

Çalışmamızın önemli sınırlılığı olgu sayısının genel bir yorum yapmada yetersizliğidir. Yeme bozuklukları konusunda genel bir yorum ve öneri yapılabilmesi için hasta sayısının fazla olduğu, eş zamanlı olarak psikiyatrist, psikolog, endokrinolog ve iç hastalıkları uzmanlarınca izlenen hastaların dahil olduğu ileri çalışmaların yapılması gereklidir. Ayrıca çalışmanın prospektif olmaması, hastaların besin seçimlerinin ve varsa önceki yeme davranışlarının bilinmemesi de yeme davranış bozukluğu ile MS arasında neden sonuç ilişkisi kurulmasını güçleştirmektedir.

Çalışmamızla sonuç olarak; kısıtlayıcı yeme bozukluğunun kadınlarda MS ve MS parametreleri ile ilişkili olduğunu, kısıtlayıcı diyet uygulayan hastalara, bireysel olarak programlanmış diyet programları ve diyetin sürdürülebilirliği yönünde psikolojik destek önerilmesi gerektiğini, aksi takdirde yapılmaya çalışılan diyetin hedefe ulaşması bir yana aksine sonuçlar verebileceğini belirtebiliriz.

Teşekkür: Çalışma aşamasındaki katkılarından dolayı Dr. Ömer Dönderici'ye teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- 1.)Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17; 106(25):3143-421
- 2.)Kaplan Hı, Kaplan Hs. The Psychosomatic Concept Of Obesity. *J Nerv Ment Dis*. 1957 Apr-Jun;125(2):181-201.
- 3.)Schachter S, Goldman R, Gordon A. Effects Of Fear, Food Deprivation And Obesity On Eating *J Pers Soc Psychol*. 1968 Oct;10(2):91-7.
- 4.)Herman CP, Mack D. Restrained and unrestrained eating. *J Pers*.1975;43:647– 660.
- 5.)Nisbett Re. Eating Behavior And Obesity İn Men And Animals. *Adv Psychosom Med*. 1972;7:173-93.
- 6.)Lohman, T.G., Roche, A.F, Martorel, R., Anthropometric Standardization Reference Manual, Human Kinetics Books Champaign, Illinois, 1988.
- 7.)Weiner JS, John A Lourie. In *Human Biology: A Guide Field Methods*. I.B.P.Handbook No:9, Oxford, Blacwell Scientific Publications 1969
- 8.)Van Strien T., Frijters J. E. R., Bergers G. P. A., Defares P. B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders Volume 5*, p295–315.
- 9.)METSAR, Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması <http://www.metsend.org/pdf/Metsar-metsend.pdf> Ulaşılma tarihi:02.08.2019
- 10.)Theresa Drabsch, Christina Holzapfel A Scientific Perspective of Personalised Gene-Based Dietary Recommendations for Weight Management *Nutrients*. 2019 Mar; 11(3): 617.doi: 10.3390/nu11030617
- 11.)Arkadianos, I., Valdes, A. M., Marinou, E., Florou, A., Gill, R. D., & Grimaldi, K. A. (2007). Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutrition Journal*, 6(1). doi:10.1186/1475-2891-6-29
- 12.)Vardar E. , Erzenğin M. Ergenlerde Yeme Bozukluklarının Yaygınlığı ve Psikiyatrik Eş Tanıları İki Aşamalı Toplum Merkezli Bir Çalışma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2011;22(4):205-12
- 13.)Adams RC, Chambers CD, Lawrence NS. Do restrained eaters show increased BMI, food craving and disinhibited eating? A comparison of the Restraint Scale and the Restrained Eating scale of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire. *Royal Society Open Science* 6 (6) , p. 190174. doi:10.1098/rsos.190174
- 14.)Sin NLY., Vartanian LR. Is counter-regulation among restrained eaters a result of motivated overeating? *Appetite*, 59(2), 488–493. doi:10.1016/j.appet.2012.06.014
- 15.)Abnorm J. Restraint, anticipated consumption, and overeating. *Psychol*.1985;94:547–555.doi:10.1037//0021-843x.94.4.547
- 16.)Beiseigel JM, Nickols-Richardson SM. Cognitive eating restraint scores are associated with body fatness but not with other measures of dieting in women. *Appetite*. 2004 Aug;43(1):47-53. doi:10.1016/j.appet.2004.02.002
- 17.)Stice E, Cooper JA, Schoeller DA, Tappe K, Lowe MR. Are dietary restraint scales valid measures of moderate- to long-term dietary restriction? Objective biological and behavioral data suggest not. *Psychol Assess* 2007; 19: 449–458.doi:10.1037/1040-3590.19.4.449
- 18.)Savage JS, Hoffman L, Birch LL. Dieting, restraint, and disinhibition predict women's weight change over 6 y.*Am J Clin Nutr*. 2009 Jul;90(1):33-40. doi: 10.3945/ajcn.2008.26558.
- 19.)Tucker LA., Bates L. Restrained Eating and Risk of Gaining Weight and Body Fat in Middle-Aged Women: A 3-Year Prospective Study. *American Journal of Health Promotion*, 23(3), 187–194. doi:10.4278/ajhp.07061456
- 20.)Lauzon-Guillain B, Basdevant A, Romon M, Karlsson J, Borys JM, Charles MA; FLVS Study Group. Is restrained eating a risk factor for weight gain in a general population?*Am J Clin Nutr*. 2006 Jan;83(1):132-8.doi:10.1093/ajcn/83.1.132
- 21.)Schur EA., Cummings ED, Callahan HS. and Foster-Schubert K.E, Association of Cognitive Restraint with Ghrelin, Leptin, and Insulin Levels in Subjects Who Are Not Weight-Reduced *Physiol Behav*. 2008 Mar 18; 93(4-5): 706–712. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.11.025
- 22.)Myhre R, Kratz M, Goldberg J et al. A twin study of differences in the response of plasma ghrelin to a milkshake preload in restrained eaters. *Physiol Behav*. 2014 Apr 22;129:50-6. doi:10.1016/j.physbeh.2014.02.008.
- 23.)Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):5037-44. doi: 10.1210/jc.2009-2566.
- 24.)Strohacker K, McCaffery JM, MacLean PS, Wing RR. Adaptations of leptin, ghrelin or insulin during weight loss as predictors of weight regain: a review of current literature. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Mar;38(3):388-96. doi: 10.1038/ijo.2013.118.
- 25.)Hofbauer, K. Molecular pathways to obesity. *International Journal of Obesity*, 26(S2), S18–S27. doi:10.1038/sj.ijo.0802124
- 26.)Loos RJE, Bouchard C, Obesity - is it a genetic disorder? *Journal of Internal Medicine*, 254(5), 401–425. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01242.
- 27.)Naufahu, J., Cunliffe, A. D., & Murray, J. F. (2013). The roles of melanin-concentrating hormone in energy balance and reproductive function: are they connected? *REPRODUCTION*, 146(5), R141–R150. doi:10.1530/rep-12-0385.
- 28.)Fukushima A., Hagiwara H., Fujioka H., Kimura F., Akema T., Funabashi T. (2015). Sex differences in feeding behavior in rats: the relationship with neuronal activation in the hypothalamus. *Frontiers in Neuroscience*, 9. doi:10.3389/fnins.2015.00088
- 29.)Santollo J., & Eckel L. A. (2008). The orexigenic effect of melanin-concentrating hormone (MCH) is influenced by sex and stage of the estrous cycle. *Physiology & Behavior*, 93(4-5), 842–850. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.050
- 30.)Morens C., Nørregaard P., Receveur J.-M., van Dijk G., Scheurink A. J. W. (2005). Effects of MCH and a MCH1-receptor antagonist on (palatable) food and water intake. *Brain Research*, 1062(1-2), 32–38. doi:10.1016/j.brainres.2005.09.005
- 31.)Warren MP. Endocrine Manifestations of Eating Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 333–343. doi:10.1210/jc.2009-2304
- 32.)Bakan S, Tek A.N. Enerji Harcamasının Düzenlenmesinde Hormonların Etkileri *ACU Sağlık Bil Derg* 2018; 9(3):207-212. doi:10.31067/0.2018.33
- 33.)Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RLJ Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):2391-4.
- 34.)Vella K.R, Ramadoss P, Lam SF et al. NPY and MC4R signaling regulate thyroid hormone levels during fasting through both central and peripheral pathways. *Cell Metab*. 2011 Dec 7; 14(6): 780–790. doi: 10.1016/j.cmet.2011.10.009
- 35.)Song YM, Lee K. Eating behavior and metabolic syndrome over time. *Eat Weight Disord*. 2019 Feb 4. doi: 10.1007/s40519-019-00640-9.
- 36.)Polivy J., Herman CP. Restrained Eating and Food Cues: Recent Findings and Conclusions *Curr Obes Rep*. 2017 Mar;6(1):79-85. doi: 10.1007/s13679-017-0243-1.
- 37.)Herman CP, Polivy J. External cues in the control of food intake in humans: the sensory-normative distinction. *Physiol Behav*. 2008 Aug 6;94(5):722-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.04.014.

PANKREAS KANSERLERİNDE LAPAROSKOPIK VE AÇIK WHIPPLE PROSEDÜRÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ SONUÇLARI**LAPAROSCOPIC VERSUS OPEN WHIPPLE PROCEDURE FOR PANCREATIC ADENOCARCINOMA: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE**Bayram COLAK¹, Serdar YORMAZ¹, İlhan ECE¹, Huseyin YILMAZ¹, Husnu ALPTEKİN¹, Ertugrul KAFALI¹, Mustafa SAHİN¹**ABSTRACT**

PURPOSE: The laparoscopic approach for pancreas tumors is not comprehensively approved, due to its technical complexity. The aim of this study was to compare the perioperative and postoperative results, oncological outcomes and survival of patients with a proximal pancreatic tumor who underwent laparoscopic treatment (TLPD) versus an open procedure (TPD).

MATERIAL AND METHODS: A retrospective evaluation was made of the data of patients who underwent pancreatic resection between 2009 and 2017. All patients undergoing total pancreaticoduodenectomy (TPD) or TLPD were included in this study. The patients were followed up for a minimum of 6 months postoperatively and all complications were recorded, and analysed according to the Clavien system categories.

RESULTS: TPD was applied to 62 (80.5%) patients, and TLPD to 15 (19.4%). No significant differences were determined between the groups in respect of patient demographic data. Significant differences were determined in the TLPD group in respect of blood transfusion, blood loss, length of stay in hospital and intensive care unit (ICU), and the number of lymph nodes resected. Operating time was significantly longer in the TLPD group. Post-pancreatectomy hemorrhage was lower in the TLPD group, and there were no differences in respect of other complications.

CONCLUSION: The laparoscopic Whipple procedure is not only feasible but safe, with low morbidity and acceptable complication rates. TLPD is characterized by less blood loss, lower transfusion rates, improved lymph node resection, and less wound infection. However, the laparoscopic Whipple procedure should be applied in selected cases.

Keywords: *Laparoscopic pancreatectomy, open pancreatectomy, whipple*

ÖZET

AMAÇ: Pankreas tümörleri için uygulanan laparoskopik prosedür teknik olarak zor olduğu için yaygın olarak uygulanmamaktadır. Çalışmanın amacı, laparoskopik ve açık yöntemlerle proksimal pankreas tümörleri için ameliyat edilmiş hastaları, ameliyat öncesi bulguları, ameliyat sonrası bulguları, onkolojik sonuçları ve sağ kalım sürelerine göre karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2009 ve 2017 tarihleri arasında pankreatik rezeksiyon yapılmış olan hastaların bilgileri toplandı. Açık (TPD) ve laparoskopik total pankreatikoduodenektomi (TLPD) yapılmış hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Hastalar, ameliyattan sonra en az 6 ay takip edildi ve tüm komplikasyonlar değerlendirildi. Komplikasyonların tümü kaydedildi ve Clavien sistemine göre sınıflandırıldı.

BULGULAR: 62 (%80.5) hastaya TPD, 15 (%19.4) hastaya TLPD uygulandı. hastaların demografik bulgularına göre farklılıkları yoktu. TLPD grubunda, kan transfüzyonu, kan kaybı, hastanede kalış süreleri, yoğun bakımda kalma süreleri, çıkarılan lenf nodu sayıları açısından belirgin farklılıklar tespit edildi. Ameliyat süresi TLPD grubunda belirgin düzeyde uzundu. Pankreatektomi sonrası kanama TLPD grubunda düşüktü. Diğer komplikasyonlar açısından fark yoktu.

SONUÇ: Laparoskopik whipple prosedürü düşük morbidite ve kabul edilebilir düzeydeki komplikasyon oranı ile sadece uygulanabilir değil aynı zamanda güvenli bir yöntemdir. TLPD, düşük kan kaybı, düşük transfüzyon oranı, yüksek sayıda lenf nodu çıkarılması, düşük yara yeri enfeksiyonu riski ile karakterizedir. Buna rağmen TLPD, ancak seçilmiş olgularda uygulanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: *Laparoskopik pankreatektomi, açık pankreatektomi, whipple*

¹Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Selcuk University, Konya, Turkey.

Geliş Tarihi / Submitted : Ekim 2018 / October 2018

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020 / March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Bayram COLAK
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Selcuk University, Konya Turkey.
Gsm: +90 530 116 42 64
E-mail: bayro.99@gmail.com, colakbayram@selcuk.edu.tr

Yazar Bilgileri / Author Information:

Bayram COLAK (ORCID : 0000-0003-1403-6963),
Serdar YORMAZ (ORCID : 0000-0002-6273-3643) Gsm: +90 532 690 05 31
E-mail: serdaryormaz@gmail.com ,
İlhan ECE (ORCID : 0000-0002-6966-7036) Gsm: +90 532 550 28 62
E-mail: ilhanece@yahoo.com ,
Huseyin YILMAZ (ORCID : 0000-0002-6465-1481) Gsm: +90 532 661 52 51
E-mail: yilmazh@gmail.com ,
Husnu ALPTEKİN (ORCID : 0000-0003-0851-9002) Gsm: +90 532 396 99 07
E-mail: halptekin@hotmail.com ,
Ertugrul KAFALI (ORCID : 0000-0002-5724-9857) Gsm: +90 533 410 91 88
E-mail: kafalie@my.net.com ,
Mustafa SAHİN (ORCID : 0000-0002-5107-4101) Gsm: +90 532 355 75 17
E-mail: mustasah@gmail.com

This study was approved by Local Ethics Committee of Selçuk University, Faculty of Medicine (approval date and number: 20.03.2019/ 2019-2)

PURPOSE

The laparoscopic approach has become the gold standard method for the treatment of achalasia, gallstones and gastroesophageal reflux disease. Laparoscopic operations are also performed in tumor surgery. In recent years, significant developments in minimally invasive surgery and laparoscopic technology have encouraged the use of laparoscopy in the treatment of other organs. However, the laparoscopic approach for head of pancreas tumors is not comprehensively approved, due to its technical complexity (1). Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy (TLPD) can be performed on very few patients. Many surgeons use laparoscopy during resection, and then make the reconstructions with mini-laparotomy (1,2). An increasing number of recent studies have demonstrated that proximal pancreatic cancers may be treated with laparoscopic procedures (3). Many comparative studies have also reported the safety and feasibility of laparoscopic pancreaticoduodenectomy (4,5).

The aim of this study was to compare the perioperative and postoperative results, oncological outcomes and survival of patients with proximal pancreatic tumor who underwent laparoscopic treatment versus an open procedure.

MATERIAL AND METHODS

This study was approved by Local Ethics Committee of Selçuk University, Faculty of Medicine (approval date and number: 20.03.2019 / 2019-2). A retrospective evaluation was made of the data of patients who underwent pancreatic resection between 2009 and 2017. The patient demographic data, operative variables, comorbidities, pathological findings, postoperative survival, operating times, estimated blood loss, and complications were retrospectively analyzed. All patients undergoing total pancreaticoduodenectomy (TPD) or TLPD were included in this study. All patients had pancreatic head carcinoma and no vascular invasion observed on preoperative imaging.

The patients were followed up for a minimum of 6 months after surgery and all complications were analyzed. The complications were recorded and categorized according to the Clavien system (6). Pancreatic fistula, delayed gastric emptying and hemorrhage were classified according to standard international consensus definitions (7). There were no objective criteria for the patients applied with TLPD. The selection of TPD or TLPD was based on patient choice after being fully informed about the surgical procedures.

TLPD was performed with the patient in the supine, split-leg position. A 12-mm trocar was entered at the supraumbilicus level and pneumoperitoneum was applied. In the abdominal exploration, another three trocars (1x12-mm, 2x5-mm) were placed. First, the gastrocolic ligament was opened and the transverse colon was mobilized. The distal stomach and duodenum

were lifted and resected with an endoscopic stapler (standard resection). The hepatic artery and portal vein were identified, then common bile duct was surrounded and transected. The superior mesenteric vein (SMV) and portal vein were determined at the inferior of the pancreas, over which a retropancreatic tunnel was constructed. The proximal area of the pancreas was transected. The Kocher manoeuvre was applied and the distal bowel was resected with an endoscopic stapler. The specimen was then removed en bloc through the enlarged trocar incision, and sent to the pathology laboratory for frozen-section examination. Hepaticojejunostomy was performed followed by pancreaticojejunostomy, and finally, gastrojejunostomy. All anastomoses were applied as single layer with non-absorbable sutures. A single drain was placed behind the reconstructed area.

Statistical Analysis

The data collected were recorded on Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA) and analysed using the Statistical Package for the Social Sciences version 20.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). For continuous variables, descriptive statistics were calculated and expressed as mean \pm standard deviation. Categorical variables were presented as number and percentage. Comparisons between the TPD and TLPD patients were made using Fisher's Exact test or the Chi-square test. Continuous variables were evaluated with the Mann Whitney-U test or student's t-test at a level of 0.001 statistical significance.

RESULTS

Of the initial 82 patients, 5 were excluded; 1 due to mucinous cystadenoma, 1 due to leiomyoma, and 3 because of obstruction necessitating conversion to an open surgical procedure. TPD was applied to 62 (80.5%) patients and TLPD to 15 (19.4%). The demographic data of the patients are shown in **Table 1**. Age, gender, body mass index and medical comorbidities were similar in both groups. Operative variables and tumor location and size are given in **Table 2**. Operating times were significantly longer in the TLPD group than in the TPD (median 312 \pm 24 vs 263 \pm 12 min, $p < 0.001$). Median estimated blood loss (median 163 vs 460 mL, $p < 0.001$), and amount of blood transfusion (20 vs 45 %, $p = 0.003$) were lower, and the length of stay in ICU (median 1.28 \pm 1.4 vs 2.3 \pm 2 days, $p = 0.012$), and overall length of stay in hospital (median 9.6 vs 13.3 days, $p < 0.001$) were considerably shorter in the TLPD group than in the TPD group.

Postoperative outcomes for both groups are shown in **Table 3**. The morbidity rate was similar in the TPD and TLPD groups. Mortality was seen in 3 (4.8%) patients in the TPD group and in none of the TLPD group. There were no cases of intraoperative mortality. According to the Clavien Grade classifications, minor complications (grade 1,2) were seen at the rate of 66.6% in the TLPD group and 65.5% in the TPD group. Major

complications(grade 3-5)were seen at similar rates in both groups. Pancreatic fistula (grade B,C), and post-pancreatectomy hemorrhage(grade B) were seen in the TPD group. The rates of delayed gastric emptying were similar in both groups. Re-operation was necessary in 1 patient in the TLPD group because of intra-abdominal abscess, and laparoscopic drainage was applied. In the TPD group, 2 patients underwent reoperation because of abscess and 2 patients who were found to have internal herniation with small bowel obstruction were reoperated on for hernia reduction. A total of 9 (14.5%) patients in the TPD group had intra-abdominal abscessbut not all were reoperated. The patients with no

sepsis signs were not reoperated on. Wound infection was determined at a significantly higher rate in the TPD group($p=0.005$).

The oncological outcomes are presented in **Table 4**. No significant difference was determined between the groups in respect of tumour size, N stage, and R0 resection. In the TLPD group, the number of resected lymph nodes was higher than in the TPD group($p<0.001$). There was no difference between the groups in respect of the mean time from surgery to starting chemotherapy (60 ± 2.4 vs 62 ± 1.8 days). Recurrence was determined in 26.6% of the TLPD group and in 29% of the TPD group.

Table 1: Demographics and comorbidity of patients who underwent open pancreaticoduodenectomy (TPD) and laparoscopic pancreaticoduodenectomy (TLPD)

Variable	TLPD n: 15 (%19.4)	TPD n: 62 (80.5%)	p value
Age*	65.5 \pm 11.3	67.7 \pm 13.4	0.954
BMI*	25.7 \pm 5.13	24.5 \pm 4.01	0.358
Gender [#]			
female	9 (60)	45 (72.5)	0.512
male	6 (40)	17 (27.5)	0.622
Hypertansion [#]	10 (66)	38 (61.2)	0.124
Diabetes mellitus [#]	9 (60)	21 (33.8)	0.754
cardiac disease [#]	4 (26.6)	12 (19.3)	0.156
ASA [#]			
1 and 2	4 (26.6)	18 (29)	0.842
3	10 (66.6)	42 (67.7)	0.958
4	1 (6.6)	2 (3.2)	0.245

ASA, American Society of Anesthesiologist; BMI, body mas index; Datas are expressed as * mean \pm standard deviation, [#] n (%), ^a $p < 0.001$

Table 2: Operative variables and tumor's features of patients who underwent open pancreaticoduodenectomy (TPD) and laparoscopic pancreaticoduodenectomy (TLPD)

Variable	TLPD n: 15 (%19.4)	TPD n: 62 (80.5%)	p value
tumor location [#]			0.224
head	15 (100)	60 (96.7)	
ampulla	0	2 (3.2)	
duodenum	0	0	
preoperative chemotherapy [#]			0.546
yes	1 (6.6)	5 (8)	
no	14 (93.3)	57 (91.9)	
tumor size*	2.4 \pm 1.5	2.6 \pm 1.5	0.916
blood transfusion [#]	3 (20)	28 (45)	0.003
estimated blood loss (mL)*	163 \pm 35	460 \pm 5.2	<0.001 ^a
operative time (min)*	312 \pm 24	263 \pm 12	<0.001 ^a
ICU stay median, day*	1.28 \pm 1.4	2.3 \pm 2	0.012
length of hospitalization day*	9.6 \pm 1.2	13.3 \pm 4.2	<0.001 ^a

ICU: Intensive care unit. Datas are expressed as * mean \pm standard deviation, [#] n (%), ^a $p < 0.001$

Table 3: Postoperative complications of patients who underwent open pancreaticoduodenectomy (TPD) and laparoscopic pancreaticoduodenectomy (TLPD)

Variable	TLPD n: 15 (%19.4)	TPD n: 62 (80.5%)	p value
Complication [#]			0.856
yes	13 (86.6)	54 (87)	
no	2 (13.3)	8 (12.9)	
complication Clavien grade [#]			0.073
none	2 (13.3)	8 (12.9)	
1	4 (26.6)	16 (25.8)	
2	6 (40)	24 (38.7)	
3	2 (13.3)	9 (14.5)	
4	1 (6.6)	2 (3.2)	
5		3 (4.8)	
pancreatic fistula [#]	1 (6.6)	5 (8)	0.646
grade A	1 (6.6)	3 (4.8)	
grade B	0	1 (1.6)	
grade C	0	1 (1.6)	
postpancreatectomy hemorrhagy [#]	0	2 (3.2)	<0.001 ^a
grade A	0	0	
grade B	0	2 (3.2)	
grade C	0	0	
delayed gastric emptying [#]	3 (20)	14 (22.5)	0.741
grade A	2 (13.3)	12 (19.3)	
grade B	1 (6.6)	1 (1.6)	
grade C	0	1 (1.6)	
Reoperation [#]	1 (6.6)	4 (6.4)	0.963
wound infection [#]	2 (13.3)	24 (38.7)	0.005
intra-abdominal abscess [#]	1 (6.6)	9 (14.5)	0.082

Datas are expressed as * mean \pm standard deviation, [#] n (%), ^a p < 0.001

Table 4: Pathologic findings of patients who underwent open pancreaticoduodenectomy (TPD) and laparoscopic pancreaticoduodenectomy (TLPD)

Variable	TLPD n: 15 (%19.4)	TPD n: 62 (80.5%)	p value
tumor stage [#]			0.365
T1	7 (46.6)	25(40.3)	
T2	5 (33.3)	23(37.0)	
T3	3 (20)	14 (22.5)	
T4	0	0	
N stage [#]			0.546
N0	4 (26.6)	22 (35.4)	
N1	11 (73.3)	40 (64.5)	
surgical magrin [#]			0.518
R0	14 (93.3)	57 (91.9)	
R1-2	1 (6.6)	5 (8)	
number of lymph nodes resected [*]	19 \pm 11	11.5 \pm 12	<0.001
recurrence [#]			0.423
yes	4 (26.6)	18 (29.0)	
no	11 (73.3)	44 (70.9)	

Datas are expressed as * mean \pm standard deviation, [#] n (%), ^a p < 0.001

DISCUSSION

Laparoscopic applications have decreased surgical morbidity in several operations, although laparoscopic pancreaticoduodenectomy is a new surgical procedure which has not yet achieved a safe consensus regarding the surgical benefits (8,9). The first case was described in 1994 but laparoscopic pancreaticoduodenectomy has been slow to gain popularity (10). TLPD is a challenging procedure because of the difficulties in reaching and exposing the pancreas, which is localised in the retroperitoneum, hemorrhage control, and reconstruction of pancreatic and biliary remnants. A minimally invasive procedure is usually preferred to open surgery as recovery time is shorter and wound complications are fewer (11).

The current study groups were similar in respect of gender, comorbidities, body mass index, and ASA scores. Previous studies have compared the outcomes of patients who have undergone TPD or TLPD (11,12,13). According to those studies, the TLPD group had a significantly shorter length of stay in hospital, a shorter stay in ICU, less blood loss and need for blood transfusion, and a higher number of lymph nodes removed. However, operating times were significantly longer for TLPD groups, but there was no difference in respect of complications between TLPD and TPD. The current study results are consistent with these findings in literature.

TLPD is associated with a long operating time because there is a substantial learning curve. Surgeons performing TLPD have proposed a staged learning process, with a decrease in performance measures that progress in difficulty as the surgeon's skill improves. For example, mean operating time was reported to be reduced from 9.8 hrs to 6.6 hrs, by Kim et al (14) and from 7.7 hrs to 5.3 hrs by Kendrick et al. (15). In the current study, the mean operating time was 312 mins (range, 300-360 mins) for TLPD, and 263 mins (range, 210-330 mins) for TPD. These operating times were longer in the first operations than in the later ones, and the mean value was shorter than previous reports in literature.

Blood loss and transfusion may have some sequelae, because blood transfusion may leave the host immune system defenceless against recurrence and metastasis of primary tumors (16). A retrospective study showed that 5-year survival was decreased in patients who received 3 or more units of transfused blood (16). A similar negative biological effect of blood transfusion on cancer recurrence has been reported for other gastrointestinal malignancies (17,18). In previous studies, minimally invasive pancreatoduodenectomy has also resulted in decreased blood loss and transfusion requirements (12,19). Decreased intraoperative blood loss and requirement for blood transfusion have also been attributed to the better visualization with a laparoscope (4). Visualization of major and minor vascular tissues facilitates the operation. It has been previously reported that TLPD groups had

less intraoperative blood loss (1.032 vs. 195 cc) (1.452 vs. 841.8 cc) and a lower transfusion requirement (4.7 vs. 0.64 U). (5) In the current study, mean intraoperative blood loss was significantly less in the TLPD group than in the TPD group (163 cc vs. 460 cc).

In the current study, length of stay in hospital and ICU were significantly shorter in the TLPD group (1.28-2.3 days and 9.6-13.3 days). Croome et al. (20) also emphasised the advantages of TLPD, and several studies have shown that duration of hospital stay is shorter in TLPD groups (4,21,22). This shorter stay can be attributed to a decreased wound infection rate, blood loss and transfusion rate, and early recovery after TLPD. Recent meta-analyses and reviews have confirmed these findings (21,22).

With the exception of wound infection and the development of intra-abdominal abscess, there was no significant difference between the current study groups in respect of overall morbidity and mortality rates. Song et al. (23) showed that major complications, including pancreatic fistula and delayed gastric emptying were similar in two groups. The most frequent morbidities of pancreatic transection have been reported to be delayed gastric emptying (19%-23%), anastomotic fistula from the pancreas (9%-18%), abdominal abscess (9%-10%), and intra-abdominal or gastrointestinal hemorrhage (24,25). Pancreatic fistula has been determined at the rate of 18% for TLPD and at 2-30% for TPD (26). Risk factors for pancreatic fistula are soft pancreatic parenchyma (27,28) and pancreatic duct < 3mm in diameter (27,28). In the current study, duct size was not seen to have an impact on the leakage rate, because all the patients had soft pancreatic tissue with 3mm or smaller ducts. There was only 1 grade A pancreatic fistula in the TLPD group. A previous study showed that the risk of pancreatic fistula was low in patients with fibrotic pancreas and dilated duct who were applied duct-to-mucosa anastomosis, whereas end-to-end invagination was safer in patients with non-fibrotic pancreas tissue and a small duct (29). In another series, the incidence of pancreatic fistula rate was 6.25% in the patients who were applied duct-to-mucosa anastomosis, and 19.6% in the invagination group (30). In the current study, end-to-end invagination was applied to both groups. The pancreatic fistula rate was 6.6% in the TLPD group and 8% in the TPD group, which was lower compared to literature. Ultrasound-guided percutaneous drainage was applied to grade A and B pancreatic fistulas, and surgical peripancreatic drainage was applied to a grade C pancreatic fistula patient in the TPD group.

Several studies have shown a higher incidence of delayed gastric empty (DGE) after pylorus preserving operations compared to classic methods (31,32). Operative methods may also impact the rate of DGE, and with the method of reconstruction (antecolic and retrocolic) after pylorus preserving methods for devascularization and denervation of the pylorus, DGE may be associated with pancreatic fistula and peripancreatic collection (33,34,35).

In the current study, there were 14 (22.5%) patients in the TPD group and 3 (20%) patients in the TLPD group with DGE. Intra-abdominal abscess was determined in 14 of these 17 patients (82.3%). This rate of DGE was similar to findings in literature(24,25). This morbidity was resolved with percutaneous drainage of the intra-abdominal abscess. However, Grade C DGE were not treated, and Grade B DGE patients were treated with medical follow-up over a mean period of 6 months.

Tien et al differentiated postpancreatic hemorrhage(PPH) as early (<1 week), and late(>1 week). Postpancreatic hemorrhage may arise from venous or arterial vessels, suture lines of the anastomoses, areas of resection, eroded pseudoaneurysms or hemobilia from endobiliary stents(36). Cullen et al reported hemorrhage in 12% of the patients with anastomotic leakage, whereas no hemorrhage developed in patients without anastomotic leakage(37). Studies have also shown a positive correlation between leakage and hemorrhage(24). In the current study, 2 patients had grade B PPH and these patients had grade B or C pancreatic fistula. A second likely mechanism may be intra-abdominal infection and abscess in the abdomen(38). There were no patients in the current study with this mechanism.

A larger study comparing TPD to TLPD demonstrated increased lymph node harvest (16 vs 23 lymph nodes) (4). In contrast to other studies, there was no difference between the groups in negative resection margin status or the number of positive lymph nodes harvested(4). In the current study, improved lymph node harvest was determined with TLPD compared with TPD (19 vs 11.5 lymph nodes). The technical imaging of TLPD is more appropriate for better visualization, as the lymph node groups posterior to the portal vein and behind the artery, between the SMA and SMV, may be better visualized with TLPD(39).

CONCLUSION

The principle disadvantage of the TLPD procedure is the difficult and lengthy learning curve required. Nevertheless, the laparoscopic Whipple procedure is not only feasible but safe, with low morbidity and acceptable complication rates. TLPD is characterized by less blood loss, lower transfusion rates, improved lymph node resection, and less wound infection. However, the laparoscopic Whipple procedure may be applied in selected cases.

Financial support and sponsorship: No funds were received from any source for this research.

Conflict of interests: The authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1.) Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, Feryn T, Perissat J, Mahajna A. Are major laparoscopic pancreatic resections worthwhile? A prospective study of 32 patients in a single institution. *Surg Endosc* 2005; 19:1028-1034.

- 2.) Dulucq JL, Wintringer P, Mahajna A. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for benign and malignant diseases. *Surg Endosc* 2006; 20:1045-1050.
- 3.) Adam MA, Choudhury K, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Blazer DG. Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for cancer: practice patterns and short-term outcomes among 7061 patients. *Ann Surg* 2015; 262: 372-377.
- 4.) Asbun HJ, Stauffer JA. Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the Accordion Severity Grading System. *J Am Coll Surg* 2012; 215(6): 810-819.
- 5.) Cho A, Yamamoto H, Nagata M, Takiguchi N, Shimada H, Kainuma O et al. Comparison of laparoscopy-assisted and open pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for periampullary disease. *Am J Surg* 2009; 198(3):445-9.
- 6.) Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250:187-196
- 7.) Stauffer JA, Coppola A, Villacreses D, Mody K, Johnson E, Li Z, Asbun HJ. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: long term results at a single institution. *Surg Endosc* 2017; 31: 2233-2241
- 8.) Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Grandrath FA et al. Metaanalysis of laparoscopic vs open cholecystectomy in elderly patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20:17626-17634.
- 9.) Bracale U, Pignata G, Lirici MM, Cristiano GS Hüscheet, Raffaele Pugliese, Giovanni Sgroi et al. Laparoscopic gastrectomies for cancer: The ACOI-IHTSC national guidelines. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2012; 21:313-319.
- 10.) Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994; 8:408-10.
- 11.) Horacio J Asbun, FACS, John A Stauffer. Laparoscopic vs Open Pancreaticoduodenectomy: Overall Outcomes and Severity of Complications Using the Accordion Severity Grading System. *J Am Coll Surg* 2012; 6: 810-819.
- 12.) Kuroki T, Adachi T, Okamoto T. A non-randomized comparative study of laparoscopy-assisted pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2012; 59:570-3.
- 13.) Kuroki T, Eguchi S. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surg Today* 2015; 45:808-12.
- 14.) Kim SC, Song KB, Jung YS, Kim YH, Park DH, Lee SS et al. Short-term clinical outcomes for 100 consecutive cases of laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: improvement with surgical experience. *Surg Endosc* 2013; 27:95-103.
- 15.) Kendrick ML, Cusati D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience. *Arch Surg* 2010; 145:19-23.
- 16.) Yao HS, Wang Q, Wang WJ, Hu ZQ. Intraoperative allogeneic red blood cell transfusion in ampullary cancer outcome after curative pancreatoduodenectomy: a clinical study and meta-analysis. *World J Surg* 2008; 32(9):2038-46.
- 17.) Hyung WJ, Noh SH, Shin DW, Huh J, Huh BJ, Choi SH, Min JS. Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(1):5-12.
- 18.) Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, J T Vetto, P H Sugarbaker, and A E Chang. Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1988; 208(6):679-87
- 19.) Buchs NC, Addeo P, Bianco FM, Ayloo S, Benedetti E, Giulianotti PC. Robotic versus open pancreaticoduodenectomy: a comparative study at a single institution. *World J Surg* 2011; 35:2739-2746.
- 20.) Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, Kendrick ML. Pancreaticoduodenectomy with

- major vascular resection: a comparison of laparoscopic versus open approaches. *J Gastrointest Surg* 2015; 19:189-94; discussion 194.
- 21.)Lei P,Wei B, GuoW, Wei H. Minimally invasive surgical approach compared with open pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis on the feasibility and safety. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24:296–305.
- 22.)Correa-Gallego C, Dinkelspiel HE, Sulimanoff I, Fisher B, Viñuela EF, Kingham TP. Minimally-invasive vs open pancreaticoduodenectomy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg* 2014; 218(1): 129–39.
- 23.)Song KB, Kim SC, Hwang DW, Lee JH, Lee DJ, Lee JW et al. Matched Case- Control Analysis Comparing Laparoscopic and Open Pylorus-preserving Pancreaticoduodenectomy in Patients With Periapillary Tumors. *Ann Surg* 2015; 262:146-55.
- 24.)de Castro SM, Kuhlmann KF, Busch OR, van Delden OM, Laméris JS, van Gulik TM et al, Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery? *Ann Surg.* 2005; 241:85–91.
- 25.)Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J et al, Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005; 138:8-13.
- 26.)Pugliese R, Scandroglio I, Sansonna F, Maggioni D, Costanzi A, Citterio D, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a retrospective review of 19 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2008; 18(1):13-8.
- 27.)Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM. Prevention and management of pancreatic fistula. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009;13(1): 163-173.
- 28.)Lai ECH, Lau SHY, Lau WY. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review. *Archives of Surgery* 2009; 144(11): 1074-1080.
- 29.)Marcus SG, Cohen H, Ranson JHC. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery* 1995; 221(6): 635-648
- 30.)Suzuki Y, Fujino Y,Tanioka Y, Hiraoka K, Takada M, Ajiki T et al. Selection of pancreaticojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size. *Archives of Surgery* 2002; 137(9): 1044-1048.
- 31.)Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2000; 231:293-300.
- 32.)Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandezdel Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001; 136: 391-8.
- 33.)Hartel M, Wente MN, Hinz U, Kleeff J, Wagner M, Müller MW et al. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus- preserving Whipple procedure. *Arch Surg* 2005; 140: 1094-9.
- 34.)Kim DK, Hindenburg AA, Sharma SK, Suk CH, Gress FG, Staszewski H et al. Is pylorospasm a cause of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg Oncol* 2005; 12:222-7.
- 35.)Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; 142:761-768
- 36.)Wente MN, Shrihande SV, Kleeff J, Müller MW, Gutt CN, Büchler MW, Friess H. Management of early hemorrhage from pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 2006; 23: 203-208.
- 37.)Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management. *Am J Surg.* 1994; 168:295-298.
- 38.)Rumstadt B, Schwab M, Korth P, Samman M, Trede M. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 1998; 227:236 –241.
- 39.)Zeh HJ, Zureikat AH, Secrest A, Dauoudi M, Bartlett D, Moser AJ. Outcomes after robotassisted pancreaticoduodenectomy for periampullary lesions. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:864-870.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : 44-50

This study was approved by Local Ethics Committee of Selçuk University, Faculty of Medicine (approval date and number: 20.03.2019/ 2019-2)

KRONİK TEMPOROMANDİBULAR EKLEM DİSFONKSİYONUNDA ALEKSİTİMİ VE SANTRAL SENSİTİZASYON İLİŞKİSİ**THE RELATIONSHIP BETWEEN ALEXITHYMIA AND CENTRAL SENSITIZATION IN CHRONIC TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION**Seçil PERVANE VURAL¹, Başak MANSIZ KAPLAN¹**ÖZET**

AMAÇ: Santral sensitizasyon sendromları içinde yer alan temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMED) hastalarında aleksitimi ile ağrı, depresyon, anksiyete ve santral sensitizasyon skorları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 6 aydan uzun süreli ağrısı olan ve TMED tanısı alan 78 hasta değerlendirildi. Ağrı yoğunluğunu değerlendirmek için vizüel analog skala (VAS); santral sensitizasyonun varlığını değerlendirmek için Santral Sensitizasyon Ölçeği (SSÖ); depresyon ve anksiyete tespiti için Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (HADS); aleksitimi varlığını değerlendirmek için Toronto Aleksitimi Skalası (TAS) kullanıldı.

BULGULAR: 62 hasta (48 kadın, 14 erkek; yaş ortalaması 33,7 ± 7,2 yıl) ile çalışma tamamlandı. HADS değerlerine göre %30,6 (n=19) hastada depresyon, %21 (n=13) hastada anksiyete saptandı. SSÖ'ne göre %53,2 (n=33) hastada santral sensitizasyon gözlemlendi. TAS skoruna göre %32,3 (n=20) hastada aleksitimi vardı. Santral sensitizasyon olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında VAS, HADS ve TAS skorlarında anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0,001). Aleksitimi olan ve olmayan TMED hastaları karşılaştırıldığında VAS, HADS ve SSÖ skorlarında anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0,01). 20 aleksitimi olan TMED hastasının 19'unda (%95) SSÖ ölçeğine göre santral sensitizasyon görüldü. Yapılan çoklu regresyon analizinde TAS skoru ile SSÖ skoru arasında anlamlı ilişki olduğu bulundu (p<0,001).

SONUÇ: Aleksitimi ile santral sensitizasyon arasında ilişki mevcut olup, santral sensitizasyonun şiddeti arttıkça aleksitimi skorları artmaktadır. TMED hastalarında aleksitimi varsa santral sensitizasyon %95 oranında eşlik edebilir.

Anahtar Kelimeler: Santral sensitizasyon sendromları, ağrı, temporomandibular disfonksiyon, aleksitimi, depresyon, anksiyete

ABSTRACT

PURPOSE: Investigate the relationship between alexithymia and pain, depression, anxiety and central sensitization scores in patients with temporomandibular joint dysfunction (TMJD), which is among the central sensitization syndromes.

MATERIAL AND METHODS: 78 patients with pain lasting longer than 6 months were evaluated Visual analog scale (VAS) to assess pain intensity; Central Sensitization Scale (SSS) to assess the presence of central sensitization; Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) for depression and anxiety detection; Toronto Alexithymia Scale (TAS) to evaluate the presence of alexithymia were used.

RESULTS: The study was completed with 62 patients (48 women, 14 men; mean age 33.7 ± 7.2 years). According to HADS values, 30.6% (n = 19) patients had depression and 21% (n = 13) patients had anxiety. Central sensitization was observed in 53.2% (n = 33) patients, according to SSS. According to the TAS score, 32.3% (n = 20) patients had alexithymia. When patients with and without central sensitization were compared, a significant difference was observed in VAS, HADS and TAS scores (p <0.001). When TMJD patients with and without alexithymia were compared, a significant difference was observed in VAS, HADS and SSS scores (p <0.01). Central sensitization was observed in 19 (95%) of TMJD patients with 20 alexithymia on the scale of SSS. In multiple regression analysis, a significant relationship was found between TAS score and SSS score (p <0.001).

CONCLUSION: There is a relationship between alexithymia and central sensitization, and as the severity of central sensitization increases, alexithymia scores increase. If TMED patients have alexithymia, central sensitization may accompany 95%.

Keywords: Central sensitization syndromes, pain, temporomandibular dysfunction, alexithymia, depression, anxiety

¹S.B Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted: Mart 2020 / March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Seçil PERVANE VURAL

Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Ulucanlar Cad. No:89
06340 Altındağ-Ankara

Tel: +90 312 595 42 34 Gsm: +90 532 385 69 88

E-posta: secilvural@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Seçil PERVANE VURAL (ORCID : 0000-0001-7736-7802),

Başak MANSIZ KAPLAN (ORCID : 0000-0002-1008-9470) E-posta: basakmansiz@hotmail.com

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'nun 18.03.2015 tarih ve 587 sayılı onayı ile yürütülmüştür.

GİRİŞ

Temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMED) çene ekleminde ağrı, eklem hareket açıklığında azalma ile giden çiğneme sisteminin fonksiyonel hastalığıdır (1). Prevelansı kadınlarda %5-18.9, erkeklerde %2.4-7.2 olarak rapor edilmiştir (2). Kronik ağrı ile karakterize olan TMED aynı zamanda, kronik yorgunluk sendromu, migren, huzursuz bacak sendromu, irritable barsak sendromu (İBS), gerilim tipi baş ağrısı, fibromiyalji sendromu ve miyofasial ağrı sendromu gibi birçok hastalık ile beraber santral sensitizasyon sendromları içinde yer almaktadır (3). Hatta bazı çalışmalar TMED olan hastaların fibromiyalji sendromu ve İBS'ne göre daha yüksek santral sensitizasyon skorlarına sahip olduğunu ileri sürmektedir (4,5).

Aleksitimi duyguların kognitif işlenmesindeki bozukluk olarak tanımlanır. Aleksitimisi olan kişiler, duygularını tanımlamakta zorluk çekerler. Duygular ile duygusal durumlara eşlik eden bedensel uyarıları ayırt edemezler. Aleksitimi somatik ve mental hastalıklarla beraber görülebilir. Mental hastalıklarda özellikle depresyon ve anksiyete ile birliktelik gösterir (6). TMED hastalarında depresyon ve anksiyete eşlik edebilmektedir (7). Literatürde TMED ve aleksitimi ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda aleksitimi ile ağrılı TMED arasında ilişki olduğu bulunmuştur (7,8). Daha önce yapılan çalışmalarda TMED olan hastalarda aleksitimi ile santral sensitizasyon skorları arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızdaki amacımız TMED hastalarında aleksitimi ile ağrı, depresyon, anksiyete ve santral sensitizasyon skorları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif ve kesitsel olarak planlanan çalışma için öncelikle Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi lokal etik komite onayı alındı (Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu nun 18.03.2015 tarih ve 587 sayılı onayı ile yürütülmüştür.). Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak çalışma yürütüldü. Tüm hastalar için aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Kasım 2016 ile Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran, 6 aydan uzun süreli ağrısı olan, 18-65 yaş arası TMED tanısı olan hastalar dahil edildi. Temporomandibular eklem disfonksiyonu araştırma ve tanı kriterlerine göre RDC/TMD tanısal kategorisi 1a ve 1b olan 78 TMED tanılı hasta değerlendirildi (9). Dışlama kriterleri: (a) baş ve boyun travma öyküsü, (c) inflamatuvar romatolojik eklem hastalığı öyküsü, (c) bilinen kronik sistemik, nörolojik, nöromuskuler, psikiyatrik hastalık varlığı, (d) migren, kronik baş ağrısı, kronik boyun ağrısı olması, (e) bilinen kronik ağrı sendromları içinde yer alan diğer hastalıkların varlığı, (f) temporomandibular eklem osteoartrit, osteoartroz varlığı, (g) TMED için tedavi altında olmak (ortez, oral nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı vb.).

Hastaların demografik özellikleri kayıt edildi. Temporomandibular eklemdaki ağrısı vizüel analog skala (VAS)

ile değerlendirildi. VAS 0 ile 10 arasında likert bir skala olup, ağrı yoğunluğunu değerlendiren bir skaladır. 0 ağrı yok demekken, 10 en şiddetli ağrıdır.

Anksiyete ve depresyon varlığını belirlemek için Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS) kullanıldı. HADS anksiyete ve depresyonu taramak üzere yapılan bir skaladır 7 soru depresyonu, 7 soru anksiyeteyi belirlemek için sorulur ve toplam 14 sorudan oluşur. Her soru 0 ile 3 arasında puanlanır. Depresyon soruları ayrı, anksiyete soruları ayrı toplanır. 0-7 arasındaki puanlar normal, 8-10 arasındaki puanlar sınırlı, 11 ve üstü değerler anormal olarak kabul edilir (10). HADS'ın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (11).

Santral sensitizasyon varlığı değerlendirmek için Santral Sensitization Ölçeği (SSÖ) kullanıldı. Kronik ağrı varlığında uygulanabilen SSÖ, TMED'nin de yer aldığı santral sensitizasyon sendromlarında kullanılmaktadır. İki bölümden oluşmaktadır. Ölçeğin A bölümünde sağlık ilişkili semptomları semptomları sorgulayan likert bir skala (0-4 puan) bulunmaktadır. Bu bölüm 0-100 arasında puanlanır ve yüksek sayılar yüksek derecede santral sensitizasyon ile ilişkilidir. 40 ve üzeri puanlar santral sensitizasyon varlığını gösterir. B bölümünde ise daha önce santral sensitizasyon sendromlarından herhangi birinin tanısının alınıp alınmadığını sorgular (12). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması mevcuttur (13).

Toronto Aleksitimi Skalası (TAS) ile aleksitimi varlığı değerlendirildi. 20 sorudan oluşan skalanın 7 maddesi duygularını tanımada güçlüğü (TAS-1), 5 maddesi duygularını ifade etme güçlüğünü (TAS-2), 8 maddesi dışa dönük düşünmeyi (TAS-3) değerlendirmektedir. Her soru 1 ile 5 arasında puanlanır. Yüksek puanlar yüksek aleksitimik seviyeyi gösterir (14). TAS toplam skoru 61 ve üzeri olan hastalar aleksitimik olarak tanımlanır (15). Güleç ve ark. tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (16).

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS version 23.0, IBM, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım değerlendirilmesi için görsel ve istatistiksel metotlar kullanıldı. Nominal değişkenler sayı ve persantil olarak, nicel veriler eğer normal dağılıyorsa ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılmıyorsa ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak verildi. İki grubun karşılaştırılmasında nicel veriler için normal dağılım varsa independent samples t-test ve normal dağılım yoksa Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi uygulandı. Değişkenler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için, normal dağılıma sahip olan verilerde Pearson korelasyon, normal dağılıma sahip olmayan verilerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korele çıkan verileri öngörebilmek için çoklu regresyon analizi yapıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Yetmiş sekiz TMED hastası değerlendirildi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 62 hasta (48 kadın, 14 erkek) ile

çalışma tamamlandı. Hastaların ortalama yaşı 33,7±7,2 yıldı. Hastaların semptom sürelerinin ortalama değeri 10 (ÇAA 8-16) aydı. VAS ile ölçülen ağrı yoğunluklarının ortalama değeri 5 (ÇAA 4-6) idi. HADS-depresyon değerlerine göre %40,3 (n=25) hastada depresyon saptanmadı. %29 (n=18) hastada sınırlı depresyon, %30,6 (n=19) hastada depresyon bulundu. HADS-anksiyete değerlerine göre %50 (n=31) hastada anksiyete saptanmadı. %29 (n=18) hastada sınırlı anksiyete, %21 (n=13) hastada anksiyete bulundu. SSÖ'ne göre santral sensitizasyon %53,2 (n=33) hastada saptandı. Aleksitimi varlığının değerlendirildiği TAS skoruna göre %32,3 (n=20) hastada aleksitimi gözlemlendi.

Yapılan korelasyon analizinde VAS, HADS-anksiyete, HADS-depresyon, SSÖ ve TAS değerlerinde korelasyon gözlenmiştir. **Tablo 1**' de ayrıntılı gösterilmiştir. HADS-anksiyete, HADS-depresyon ve TAS skorları ile SSÖ skorunu tahmin/öngörebilmek/kestirebilmek için çoklu regresyon analizi yapıldı. Varyansın %75'inin açıklandığı

görüldü (p<0,001). SSÖ skoru ile HADS-depresyon ve TAS skoru arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,001; p<0,001) (**Tablo 2**). HADS-anksiyete, HADS-depresyon ve SSÖ skorları ile TAS skorunu tahmin/öngörebilmek/kestirebilmek için yapılan çoklu regresyon analizinde varyansın %53'ünün açıklandığı görüldü (p<0,001). TAS skoru ile SSÖ skoru arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p<0,001) (**Tablo 3**).

SSÖ skoruna göre santral sensitizasyon olan (n=33) ve olmayan (n=29) hastalar karşılaştırıldığında VAS, HADS-anksiyete, HADS-depresyon ve TAS skorlarında anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0,001) (**Tablo 4**). Santral sensitizasyon olan 33 hastanın 19'unda (%57) TAS skoruna göre aleksitimi saptandı. Santral sensitizasyon olmayan grupta ise 1 hastada aleksitimi mevcuttu. TAS skoruna göre aleksitimi olan (n=20) ve olmayan (n=42) hastalar karşılaştırıldı. VAS, HADS-anksiyete, HADS-depresyon ve SSÖ skorlarında anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0,01)

Tablo 1: VAS, HADS-Anksiyete, HADS-Depresyon, SSÖ ve TAS verilerinin korelasyon analizi

	VAS	HADS-A	HADS-D	SSÖ	TAS
VAS		r=0,76 p<0,001 ^a	r=0,87 p<0,001 ^a	r=0,83 p<0,001 ^a	r=0,72 p<0,001 ^a
HADS-A	r=0,76 p<0,001 ^a		r=0,82 p<0,001 ^b	r=0,73 p<0,001 ^b	r=0,52 p<0,001 ^b
HADS-D	r=0,87 p<0,001 ^a	r=0,82 p<0,001 ^b		r=0,80 p<0,001 ^b	r=0,60 p<0,001 ^b
SSÖ	r=0,83 p<0,001 ^a	r=0,73 p<0,001 ^b	r=0,80 p<0,001 ^b		r=0,73 p<0,001 ^b
TAS	r=0,72 p<0,001 ^a	r=0,52 p<0,001 ^b	r=0,60 p<0,001 ^b	r=0,73 p<0,001 ^b	

VAS: Vizüel analog skala, HADS-A: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-anksiyete, HADS-D: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-depresyon, SSÖ: Santral Sensitizasyon Ölçeği, TAS: Toronto Aleksitimi Skalası p^a: Spearman korelasyon testi, p^b: Pearson korelasyon testi

Tablo 2: Santral sensitizasyon ölçeği regresyon analizi

	Standardize edilmemiş katsayılar (B)	SE	Standardize edilmiş katsayılar (Beta)	p değeri	%95 CI
(Sabit)	-6,45	4,39		0,14	(-15,24;2,33)
HADS-A	1,12	0,72	0,17	0,12	(-0,32;2,58)
HADS-D	1,80	0,51	0,42	0,001	(0,76;2,84)
TAS	0,44	0,09	0,37	<0,001	(0,24;0,63)

R²=0,75; CI: B için güven aralığı; SE: standart hata. HADS-A: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-anksiyete, HADS-D: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-depresyon, TAS: Toronto Aleksitimi Skalası

Tablo 3: Toronto aleksitimi skalası regresyon analizi

	Standardize edilmemiş katsayılar (B)	SE	Standardize edilmiş katsayılar (Beta)	p değeri	%95 CI
(Sabit)	23,29	4,24		<0,001	(14,80;31,78)
HADS-A	-0,32	0,86	-0,61	0,70	(-2,06;1,40)
HADS-D	0,34	0,66	0,09	0,60	(-0,98;1,67)
SSÖ	0,60	0,13	0,70	<0,001	(0,33;0,86)

R²=0,53; CI: B için güven aralığı; SE: standart hata. HADS-A: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-anksiyete, HADS-D: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-depresyon, SSÖ: Santral Sensitizasyon Ölçeği

Tablo 4: Santral sensitizasyon olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Santral Sensitizasyon VAR (n=33)	Santral Sensitizasyon YOK (n=29)	p ^a
Semptom süre (ay) ortanca(ÇAA)	10(8-24)	9(8-12)	0,22
VAS ortanca (ÇAA)	6(5-6)	4(3-4)	<0,001
			p ^b
HADS-A (ortalama±SS)	9,6±2,7	6,1±2,5	<0,001
HADS-D (ortalama±SS)	11,7±3,7	5,0±2,8	<0,001
TAS-1 (ortalama±SS)	22,0±5,7	11,8±4,2	<0,001
TAS-2 (ortalama±SS)	13,1±3,7	7,6±2,7	<0,001
TAS-3 (ortalama±SS)	23,5±6,0	13,6±4,4	<0,001
TAS (ortalama±SS)	58,7±12,6	33,2±9,9	<0,001

SD: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası aralık, VAS: Vizüel analog skala, HADS-A: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-anksiyete, HADS-D: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-depresyon, TAS: Toronto Aleksitimi Skalası p^a: Mann-Whitney U test, p^b: independent samples t-test

Tablo 5: Aleksitimi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Aleksitimi VAR (n=20)	Aleksitimi YOK (n=42)	p ^a
Semptom süre (ay) ortanca (ÇAA)	10(6-21)	10(8-12)	0,90
VAS ortanca (ÇAA)	6(5-7)	4(3-5)	<0,001
			p ^b
HADS-A (ortalama±SS)	9,6±3,4	7,1±2,7	0,004
HADS-D (ortalama±SS)	11,5±4,3	7,2±4,2	0,001
SSÖ (ortalama±SS)	54,8±16,2	30,8±16,7	<0,001

SD: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası aralık, VAS: Vizüel analog skala, HADS-A: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-anksiyete, HADS-D: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası-depresyon, SSÖ: Santral Sensitizasyon Ölçeği, p^a: Mann-Whitney U test, p^b: independent samples t-test

(**Tablo 5**). 20 aleksitimi olan TMED hastasının 19'unda (%95) SSÖ ölçeğine göre santral sensitizasyon saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışma ile TMED hastalarında aleksitimi varlığında ağrı, depresyon, anksiyete ve santral sensitizasyon skorlarında yükseklik saptandı. Bunun yanında aleksitimi ile santral sensitizasyon arasında ilişki gözlemlendi. TMED hastalarında aleksitimi varsa %95 oranında santral sensitizasyon eşlik edebilir. Bu çalışma TMED hastalarında aleksitimi ile santral sensitizasyon arasında ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır.

Literatürde TMED olan hastalarda aleksitiminin değerlendirildiği bir çalışmada 49 TMED hastası değerlendirilmiş. Ağrılı TMED ile TAS skorları arasında ilişki saptanmıştır. (8). Bir diğer çalışma fasiyal ağrı, baş ağrısı, migren ve TMED hastalarında aleksitimi araştırılmış. Populasyon temelli bu çalışmada 1494 katılımcının incelenmiş. TAS skoru ile tanımlanan aleksitimi ile baş ile ilişkili bu ağrılar arasında orta-güçlü bir ilişki bulunmuş. TMED bağlı ağrı arttıkça ile TAS skorlarının arttığına işaret etmişler (7). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ağrı yoğunluğunun ölçüldüğü VAS ile aleksitimi skorları arasında ilişki saptandı. Ağrı

yoğunluğu arttıkça TAS skoru puanları yükselmektedir. Aleksitimi olan hastalarda, olmayanlara göre daha ağır yoğunluğu daha yüksek bulundu.

Aleksitimi ile depresyon ilişkisini araştıran 105 depresyon hastasının değerlendirildiği bir çalışmada depresyon skorları ile TAS skorları arasında korelasyon saptanmış (17). Yine depresyon tanısı konulmuş hastalar ile somatoform bozukluğu olan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ortalama TAS skorları depresif grupta 62,5 gibi yüksek bir değerde saptanmıştır (18). Stres ve emosyonel faktörlerin TMED ile olan ilişkisi bilinmektedir. Bunun yanında depresyon ve anksiyetenin varlığı TMED riskini arttırabilmektedir (7). Ağrının yanında sosyal zorlukların olması aleksitimie yol açabilir (19). Bu çalışmada, TMED olan hastalarda HADS skoruna göre %30,6 hastada depresyon, %21 hastada anksiyete bulundu. Depresyon ve anksiyete skorları ile TAS skorları arasında korelasyon saptandı. TMED olan hastalarda depresyon ve anksiyete skorları arttıkça aleksitimi puanları artıyordu. Aleksitimi olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek depresyon, anksiyete puanları vardı.

TMED kronik ağrı ile karakterizedir ve aynı zamanda santral sensitizasyonu sendromları içinde yer al-

maktadır. TMED sıklıkla diğer santral sensitizasyon sendromları ile birlikte görülebilmektedir (20). Santral sensitizasyon, santral sinir sisteminde oluşan nöronal disregülasyon ve abartılı uyarılabilirliğin neden olduğu, ağrılı ve ağrısız uyarılara aşırı duyarlılık ile sonuçlanabilen, anormal ağrı artışı ile karakterize bir durum olarak tanımlanır (12). Santral sensitizasyon sendromları içinde en sık karşılaşılan fibromiyalji sendromunun aleksitimi ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Fibromiyalji hastalarının romatoid artrit hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, fibromiyalji hastalarında anlamlı olarak yüksek aleksitimi skorları bulunmuştur (21). Castelli ve ark. yaptığı başka bir çalışmada fibromiyaljili hastalarda normal popülasyona göre yüksek oranda aleksitimi saptanmıştır (22). Başka bir çalışmada ise fibromiyaljili hastalarda kronik bel ağrısı olan hastalar ve sağlıklı kontrollerle ile karşılaştırıldığında artmış oranda aleksitimi gözlenmiştir (23). Santral sensitizasyon sendromları içinde yer alan bir diğer hastalık olan kronik yorgunluk sendromunda da aleksitimi skorlarında (özellikle duygularını tanımlamada) sağlıklı kontrollerle göre yükseklik saptanmıştır (24). Bir diğer santral sensitizasyon sendromu olan huzursuz bacak sendromu 88 hasta ile yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle göre daha yüksek oranda aleksitimi gözlenmiştir (25). Irritabl barsak sendromu da santral sensitizasyon sendromları içinde yer almaktadır ve aleksitimi ile ilgili araştırmalar literatürde mevcuttur. Bir çalışmada 112 İBS'li hasta sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış %35 gibi yüksek oranda aleksitimi gözlenmiştir (26). Başka bir çalışmada da İBS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek TAS skorları saptanmıştır (27). Bir diğer santral sensitizasyon sendromu olan miyofasial ağrı sendromunda tetik nokta varlığı aleksitimi için prediktif bir faktör olabileceği yönünde görüş mevcuttur (28). Santral sensitizasyon sendromları ile aleksitimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bu kadar çok çalışma olmasına rağmen, santral sensitizasyon varlığında aleksitimi değerlendiren, santral sensitizasyonun şiddeti ile aleksitiminin ilişkisini araştıran çalışma yoktur. Bu çalışmada TMED hastalarında %32,3 oranında aleksitimi saptandı. TAS skorları ile SSÖ skorları arasında pozitif korelasyon bulundu. Yapılan regresyon analizinde de ikisi arasında anlamlı ilişki tespit edildi. TAS skorları arttıkça, SSÖ skorları da artmaktaydı. Santral sensitizasyon olan 33 hastanın 19'unda (%57) aleksitimi saptandı. Aleksitimi olan 20 hastanın 19'unda (%95) santral sensitizasyon vardı. Bu birliktelik dikkat çekicidir. Literatürde TAS'ın özellikle dışa dönük düşünme parametresi ile santral sinir sisteminin orta ve temporal gyrusundaki bölgesel kan akışı ile pozitif korelasyon bulunmuştur (29). Gelecekte, santral sensitizasyon, aleksitimi ilişkine nöro-görüntüleme yöntemlerini kullanan çalışmalar ışık tutabilir.

Çalışmamızın artı yönü TMED hastalarında daha önce bakılmamış bir açıdan bakılması, santral sensitizasyon ve aleksitimi ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olmasıdır. Limitasyonu ise kontrol grubunun olmamasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada TMED olan hastalarda santral sensitizasyon varlığında depresyon, anksiyete ve aleksitimi puanlarının santral sensitizasyonu olmayan hastalara göre yüksek olduğunu, aleksitimi varlığında santral sensitizasyon, depresyon ve anksiyete skorlarının aleksitimi olmayanlara göre yüksek olduğunu gözlemledik. Bu çalışma ayrıca, aleksitimi varlığında %95 oranında santral sensitizasyon olabileceğine ve santral sensitizasyon ile aleksitimi arasında anlamlı ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bu birlikteliği açıklamak için gelecekte nöro-görüntüleme yöntemlerini içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.)Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. N Engl Med. 2008; 359:2693-705.
- 2.)Tuuliainen L, Sipila K, Maki P, Kononen M, Suominen AL. Association Between Clinical Signs of Temporomandibular Disorders and Psychological Distress Among an Adult Finnish Population. J Oral facial pain and headache. 2015; 29:370-7.
- 3.)Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders. The unifying concept of central sensitivity syndromes. Semin Arthritis Rheum. 2007; 36:339-56.
- 4.)R. Neblett, H. Cohen, Y. Choi et al. The central sensitization inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. J Pain. 2013;14:438-45.
- 5.)R. Neblett, MM. Hartzel, H. Cohen, et al. Ability of the central sensitization inventory to identify central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. Clin J Pain. 2015; 31:323-32.
- 6.)Grabe HJ, Schwahn C, Barnow S et al. Alexithymia, hypertension, and subclinical atherosclerosis in the general population. J Psychosom Res. 2010; 68:139-47.
- 7.)Alexithymia and temporomandibular joint and facial pain in the general population. J Oral Rehabil. 2019; 46:310-20.
- 8.)Glaros AG, Lumley MA. Alexithymia and pain in temporomandibular disorders. J Psychosom Res. 2005; 59:85-8.
- 9.)Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. J Craniomandib Disord. 1992; 6:301-5.
- 10.)Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. 1983; 67:361-70.
- 11.)Aydemir O, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and reliability of Turkish version Hospital Anxiety and Depression Scale. Turk Psikiyatri Derg. 1997;8(4):280-87.
- 12.)Neblett R, Cohen H, Choi Y, et al. The central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. J Pain. 2013;14(5): 438-45.
- 13.)Duzce E, Birtane M. Validity and Reliability of the Turkish Version of the Central Sensitization Inventory in Turkish. PM&R Speciality Thesis. Trakya University School of Medicine. Edirne-Turkey. 2017. Unpublished thesis.
- 14.)Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale -II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. J Psychosom Res. 1994; 38:33-40.
- 15.)Franz M, Popp K, Schaefer R, et al. Alexithymia in the German general population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2008; 43:54-62.
- 16.)Güleç H, Köse S, Yazıcı Güleç M ve ark. Yirmi soruluk Toronto Aleksimi Ölçeği'nin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülten. 2009; 19:213-9.
- 17.)Müller J, Bühner M, Ellgring H. Relationship and differential validity of alexithymia and depression: a comparison of the Toronto

- Alexithymia and Self-Rating Depression Scales. *Psychopathology*. 2003; 36:71-7.
- 18.)Duddu V, Isaac MK, Chaturvedi SK. Alexithymia in somatoform and depressive disorders. *J Psychosom Res*. 2003; 54:435-8.
- 19.)Mingarelli A, Casagrande M, Di Pirchio R, et al. Alexithymia partly predicts pain, poor health and social difficulties in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2013; 40:723-30.
- 20.)Monaco A, Cattaneo R, Marci MC, Pietropaoli D, Ortu E. Central Sensitization-Based Classification for Temporomandibular Disorders: A Pathogenetic Hypothesis. *Pain Res Manag*. 2017; 2017:5957076.
- 21.)Sayar K, Gulec H, Topbas M. Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. *Clin. Rheumatol*. 2004; 23:441-8.
- 22.)Castelli L, Tesio V, Colonna F, et al. Alexithymia and psychological distress in fibromyalgia: prevalence and relation with quality of life. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2012; 30:70-7.
- 23.)Tuzer V, Bulu SD, Bastug B, Kayalar G, Göka E, Bestepe E. Causal attributions and alexithymia in female patients with fibromyalgia or chronic low back pain. *Nord. J. Psychiatry*. 2011; 65:138-44.
- 24.)Maroti D, Molander P, Bileviciute-Ljungar I. Differences in alexithymia and emotional awareness in exhaustion syndrome and chronic fatigue syndrome. *Scand J Psychol*. 2017; 58:52-61.
- 25.)Yılmaz O, Şengül Y, Şengül HS, Parlakkaya FB, Öztürk A. Investigation of alexithymia and levels of anxiety and depression among patients with restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14:2207-14.
- 26.)Porcelli P, Zaka S, Leoci C, Centonze S, Taylor GJ. Alexithymia in inflammatory bowel disease. A case-control study. *Psychother Psychosom*. 1995; 64:49-53.
- 27.)Verissimo R, Mota-Cardoso R, Taylor G. Relationships between alexithymia, emotional control, and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Psychother Psychosom*. 1998; 67:75-80.
- 28.)Hasuo H, Kanbara K, Abe T, Fukunaga M, Yunoki N. Relationship between Alexithymia and latent trigger points in the upper Trapezius. *Biopsychosoc Med*. 2017; 11:31.
- 29.)Kano M, Fukudo S. The alexithymic brain: neural pathways linking alexithymia to physical disorders. *Biopsychosoc Med*. 2013; 7:1.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : 51-56

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'nun 18.03.2015 tarih ve 587 sayılı onayı ile yürütülmüştür.

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ÜREMİK KULAK KAŞINTISI: PREVELANS VE ŞİDDET ANALİZİ**UREMIC OTOPRURITUS AMONG HEMODIALYSIS PATIENTS: PREVALENCE AND SEVERITY ANALYSIS**Selda KARGIN KAYTEZ¹, Ramazan ÖÇAL¹, Hatice ÇELİK¹, Gülin Gökçen KESİCİ², Ayşe Zeynep BAL³**ÖZET**

AMAÇ: Kulak kaşıntısı, dış kulak yolunda hissedilen ve çok yaygın görülen bir rahatsızlık hissidir. Bu çalışmada, hemodiyaliz replasman tedavisi alan hastalarda kulak kaşıntısı prevalansını ve şiddetini normal popülasyon ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada toplam 123 hasta değerlendirildi (grup I; (hemodiyaliz hastaları) 71 hasta, grup II; (kontrol) 52 hasta). Hastalara otoskopik muayene yapıldıktan sonra, kulak kaşıntısının varlığı ve şiddeti sözel değerlendirme ölçeğine göre sorgulandı, dış kulak yolunda kserozis varlığına bakıldı, hastaların mevcut klinik ve laboratuvar tetkikleri incelendi.

BULGULAR: Kulak kaşıntısı; grup I'de 13 hastada (%18,3) hafif şiddette, grup II'de 10 hastada (%19,2) hafif şiddette, 2 hastada (%3,8) orta şiddette tespit edildi. Kserozis varlığı sadece grup I'de 2 hastada (%2,8) saptandı. Kulak kaşıntısı prevalansı, şiddeti, ve kserozis varlığı açısından her iki grupta istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (p<0,529, p<0,491, p<0,304). Laboratuvar tetkiklerinden Grup I'de glikoz, kan üre nitrojen, kreatin değerlerinin Grup II'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p<0,001), Ca (p<0,001), hemoglobin (p<0,048) değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı.

SONUÇ: Hemodiyaliz replasman tedavisi alan hastalarda, üremik kaşıntı vücutta çok yaygın olarak gözlenebilmesine rağmen kulakta tespit edilmemiştir. Üremik kaşıntının kulakta gözlenmemesi, dış kulak yolunun kendini temizleyebilmesi ve serumen sekresyonunun dış kulak yolunda koruma ve yağlama yapmasından kaynaklanabilir.

Anahtar kelimeler: Dış kulak yolu, serumen, kronik böbrek yetmezliği, kaşıntı.

ABSTRACT

PURPOSE: Otopruritus is a very common discomfort felt in the external auditory canal. In this study, our aim was to compare the prevalence and severity of otopruritus in hemodialysis patients, with the normal population.

MATERIAL AND METHODS: In this study 123 patients were evaluated (group I; (hemodialysis patients) 71, group II; (control) 52). After otoscopic examination, the presence, time and severity of ear pruritus were questioned with the oral evaluation scale and the external auditory canal was examined for the presence of xerosis, the clinic and laboratory findings of all patients were analyzed.

RESULTS: Otopruritus was present in 13 patients (18,3%) with mild severity in group I as it was present in 10 patients (19,2%) with mild severity and in 2 patients (3.8%) with moderate severity in group II. Xerosis was only found in 2 patients (2,8%) in group I. There was no statistically significant difference between the groups for the prevalence, severity, and presence of xerosis (p<0,529, p<0,491, p<0,304). Among labaroty findings, in group I; it was found that while glucose, blood urea nitrogen and creatin values were significantly high (p<0,001), Ca (p<0,001) and hemoglobin (p<0,048) values were significantly low when compared with group II.

CONCLUSION: Although uremic pruritus can be very common in the body in patients receiving hemodialysis replacement therapy, it hasn't been detected in the ear. The reason why uremic pruritus was not detected in the ear maybe because of the external auditory canal's self-cleaning ability and the lubricant and protective features of the cerumen.

Keywords: External auditory canal, cerumen, chronic renal failure, uremic pruritus.

¹S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.²Y.B.Ü Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.³S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Aralık 2019 / December 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020 / March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Selda KARGIN KAYTEZ

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sakarya Mh. Ulucanlar Cd. No:89

Altındağ / ANKARA

Tel: +90 312 595 30 00 Gsm: +90 505 779 32 18

E-posta: seldakargin@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Selda KARGIN KAYTEZ (ORCID : 0000-0002-8683-7076),

Ramazan ÖÇAL (ORCID : 0000-0002-9087-4806) E-posta: drramazanocal@gmail.com,

Hatice ÇELİK (ORCID : 0000-0001-8951-2755) E-posta: haticecelik66@gmail.com,

Gülin Gökçen KESİCİ (ORCID : 0000-0003-0409-6225) E-posta: gulingocenmd@gmail.com,

Ayşe Zeynep BAL (ORCID : 0000-0002-9237-7619) E-posta: zeynepberki@gmail.com

GİRİŞ

Kulak kaşıntısı, kulak burun boğaz hekimlerinin sık karşılaştığı, dış kulak yolunda hissedilen, kişiyi rahatsız eden ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen bir semptomdur. Etiyolojisinde; otitis eksterna, alerjik rinit, serumen azlığı, dış kulak yolu karsinomu gibi kulak burun boğaz hastalıkları, kontakt dermatit, seboreik dermatit, dermatomikoz gibi cilt hastalıkları ve diyabetes mellitus, karaciğer, böbrek hastalıkları gibi sistemik hastalıklar yer almakta ya da izole kronik kulak kaşıntısı olarak gözlenebilmektedir (1,2).

Kulak kaşıntısı etiolojisinde yer alan kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) kaşıntı çok sık gözlenmekte ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. KBY'ye bağlı gelişen kaşıntı üremik kaşıntı olarak tanımlanmıştır (3). Üremik kaşıntı özellikle yüz, göğüs ve ekstremitelerde gibi bölgesel yerlerde simetrik olabildiği gibi vücutta yaygın olarak da gözlenebilmekte, geçici veya kalıcı, çok rahatsız edici bir durum olarak ortaya çıkabilmektedir (4). Üremik kaşıntının patofizyolojisi, dermo-epidermal bileşmeye yakın yerleşimli myelinsiz C-liflerinde duyarsızlaşma olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Kaşıntının nedenleri ise paratiroid hormonunun fazla salgılanması, elektrolit dengesizlikleri, histamin, alerjik duyarlılık, cilt mast hücrelerinin artışı, demir eksikliği anemisi, deri pH'ındaki anormallikler, yağ ve ter bezlerindeki atrofiye bağlı gelişen deri kuruluğu, nöropati, sitokinler ve nitrik oksit değişiklikleri veya bunların birden fazlasının bir arada olması düşünülmüştür (3-6).

KBY tedavisinde, hemodiyaliz (HD) en sık uygulanan renal replasman tedavi yöntemidir. HD tedavisi ile birlikte kaşıntı sıklığında artış bildirilmiştir (7). Bu çalışmada; KBY tanısı ile hemodiyaliz (HD) replasman tedavisi alan hastalarda kulak kaşıntısı prevelansı ve şiddetini normal popülasyon ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 26.09.2019 tarih ve 61/2019 sayılı onayı ile yürütülmüştür. HD replasman tedavi grubunda, hastanemiz Nefroloji Kliniği'nde 1-31 Ekim 2019 tarihleri arasında KBY tanısı ile düzenli olarak haftada 3 kere aynı tip cihaz ile HD replasman tedavi alan 71 hasta değerlendirilmiştir (Grup I). Kronik kulak hastalığı, aktif kulak enfeksiyonu, buşonu, alerji-astım hastalığı, cilt hastalığı olan, en az bir yıldan daha az süre ile HD replasman tedavisi alan ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma, tüm hastalardan çalışmaya katılım için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınarak, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Grup I hastalarında; diyaliz öncesi kulak muayenesi otoskop ile yapıldıktan sonra, son dört haftada olan kulak kaşıntısının varlığı, sürekli veya aralıklı oluşu ve kaşıntının şiddeti Sözel değerlendirme ölçeği ile (kaşıntı

yok, hafif şiddette kaşıntı, orta şiddette kaşıntı ve şiddetli kaşıntı) sorgulandı, Dış kulak yolunda kserozis varlığı değerlendirildi. Tüm hastalara HD öncesi yapılan laboratuvar tetkiklerinden; glikoz, hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), kan üre nitrojen (BUN), kreatin ve kalsiyum (Ca) değerleri incelendi. Mevcut sistemik hastalıkları tespit edildi.

Sözel değerlendirme ölçeğine göre kaşıntı şiddet sorgulamasında hafif şiddette kaşıntı; ara ara olan, uyku ve işte bölünme yapmayan, orta şiddette kaşıntı; devamlı olup uyku düzensizliği yapmayan ve şiddetli kaşıntı; devamlı olup uyku düzensizliği yapan kaşıntı olarak kabul edildi.

Kontrol grubuna (Grup II), Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde sağlık kurulu raporu için muayene olan, kurul için rutin kan tetkiki yapılmış 50 sağlıklı gönüllü alındı. Kontrol grubuna dahil edilmek için aynı kriterler esas alındı. Otoskopik inceleme yapıldıktan sonra son dört haftada olan kulak kaşıntısı çalışma grubunda olduğu gibi sorgulandı ve sağlık kurulu bünyesinde yapılmış olan laboratuvar tetkiklerinden; glikoz, HGB, HCT, BUN, kreatin ve Ca değerleri incelendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel incelemeler SPSS (SPSS for Windows, version 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kontrol grubu ile HD replasman tedavi grubu arasında yaş farklılığı ve kan sayımı parametreleri student-t testi ile, cinsiyet dağılımı ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Diyaliz süresi ve kulak kaşıntısı arasındaki korelasyon için nokta çift serili test kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada toplam 123 hasta değerlendirildi. Grup I'deki hastaların 45'i erkek, 26'sı kadın, grup II'deki hastaların 26'sı erkek, 26'sı kadın idi. Hastaların ortalama yaşları grup I'de $49,8 \pm 12,86$ (27-72 yıl), grup II'de $36,67 \pm 12,29$ (19-68 yıl) idi.

Grup I'de yer alan hastaların HD replasman tedavi süreleri 1 -17 yıl arasında olup ortalama tedavi süresi 4,8 olarak saptandı.

Çalışmaya alınan Grup I hastaların tamamında sistemik hastalık öyküsü mevcut olup hastalıkların oranları; hipertansiyon %18,1 ve/veya diyabetes mellitus %33,3/%38,9, böbrek hastalığı %9,7 olarak bulundu. Gruplar arasında sistemik hastalık açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$).

Laboratuvar tetkiklerinden, Grup I'de glc, BUN, kreatin değerlerinin Grup II'ye göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0,001$), Ca ($p < 0,001$), HGB ($p < 0,048$) değerlerinin istatistiksel anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (Tablo 1). HCT değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p < 0,138$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta gruplarında klinik ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

Klinik ve laboratuvar	Grup I Ortalama ±SD	Grup II Ortalama ±SD	P
Yaş (yıl)	4.83±12.86	36.67±12.29	p<0.138
Glikoz	122.95±36.01	89.38 ±12.15	p<0.001
Hemoglobin	10.71±1.01	16.72±17.62	p<0.048
Hematokrit	33.33±4.55	42.36±3.93	p<0.138
Kan üre nitrojen	142.45±34.10	31.19±22.03	p<0.001
Kreatin	9.84±2.50	0.98±1.55	p<0.001
Kalsiyum	8.82±1.02	9.58±.43	p<0.001

Kulak kaşıntısının şiddetinin değerlendirilmesinde, grup I'de 13 hastada (%18,3) hafif şiddette, grup II'de 10 hastada (%19,3) hafif şiddette, 2 hastada (%3,8) orta şiddette tespit edildi. Grup I'de 58 hastada (%81,7), grup II'de 40 hastada (% 76,9) kulak kaşıntısı tespit edilmedi (**Tablo 2**). Kaşıntı varlığı ve şiddeti açısından her iki grupta istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı (p<0,529).

Tablo 2. Sözel değerlendirme ölçeğine göre hasta gruplarında kulak kaşıntısı

Kulak Kaşıntısı	Grup I		Grup II	
	Sayı	%	Sayı	%
Kaşıntı Yok	58	81,7	40,00	77,0
Hafif Şiddette	13	18,3	10,00	19,2
Orta Şiddette	-	-	2,00	3,8

Kulak kaşıntısının gün içinde ortaya çıkış intervali değerlendirildiğinde; grup I'de 7 hastada (%9,9) sabah, 4 hastada (%5,6) gün içinde, 2 hastada (%2,8) akşam olduğu, grup II'de 9 hastada (%17,3) sabah, 3 hastada (%5,8) gün içinde olduğu tespit edildi. Gruplar arasında kaşıntının gün içinde ortaya çıkış zamanları açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p<0,491).

Kserozis, Grup I de sadece 2 hastada (%2,8) tespit edildi. Kserozis varlığı açısından her iki grupta istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (p<0,304). Grup 1 de kaşıntı varlığı ve HD replasman tedavi süresi arası istatistiksel değerlendirilmede de anlamlı fark gözlenmedi (p<0,628).

TARTIŞMA

Üremik kaşıntı, son dönem böbrek hastalarının %40-84'ünde çeşitli şiddette ve yaygınlıkta gözlenmektedir (3,8). Üremik kaşıntıda hastaların cilt renklerinin genellikle normal olduğu ancak, %50-80 oranında cilt kuruluğu (kserozis) gözlemlendiği bilinmektedir (12).

Yapılan çalışmalarda kaşıntı şiddetinin diyaliz öncesi gecede en fazla olduğu ve diyalizin ertesi günü ise en az olduğu bildirilmiştir (7,9).

Şiddetli üremik kaşıntı deride lezyon, kanama, yanma ve ağrıya neden olabilmekte, hastaların hayat kalitesi-

ni olumsuz etkilemekte, uyku düzenini bozabilmekte, kronik yorgunluğa, anksiyete ve depresyona neden olabilmektedir (7,8,11).

HD replasman tedavisi ile birlikte kaşıntı prevelansında belirgin bir yükselme gözlenmiştir. Bunun nedeninin diyalize mi bağlı olduğu veya hastaların yaşam sürelerinin artması ile birlikte KBY hastalığının doğal seyri sürecinde mi geliştiği tam olarak tespit edilememiştir (11,12).

Literatür incelememizde, ciltte üremik kaşıntı ile ilgili pek çok çalışma bulunduğunu ancak bu hastalarda kulak kaşıntısı ile ilgili bir çalışma olmadığını tespit edildi (9-12). Bu çalışma ile HD replasman tedavisi alan hastalarda kulak kaşıntısı prevelansı ve şiddeti araştırıldı ve sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldı.

Subjektif bir semptom olan kaşıntının değerlendirilmesinde çeşitli ölçekler kullanılmış olup bunlardan visual analog skala, sayısal değerlendirme ölçeği ve sözel değerlendirme ölçeklerinin kullanılmaları durumunda yüksek güvenilirlik ve eş zamanlı geçerlilik bulunmuştur (13). Bu çalışmada kulak kaşıntısı, Ankhyan ve ark.'nın üremik kaşıntı için kullandıkları sözel değerlendirme ölçeği ile değerlendirildi (14).

Kulak kaşıntısı prevelansını HD replasman tedavi grubunda %18,3, kontrol grubunda %23 olarak bulundu. HD replasman tedavi süresinin kulak kaşıntısı prevelansını ve şiddetini artırmadığı tespit edildi (p<0,628). Kaşıntı şiddeti HD replasman tedavi grubunda hafif iken normal popülasyonda hafif ve orta şiddetli idi. HD replasman tedavi grubunda hastaların tamamında sistemik hastalık mevcuttu (p<0,001). Bu hastaların laboratuvar tetkiklerinden glikoz, BUN, kreatin değerleri kontrol grubuna göre yüksek (p<0,001); Ca (p<0,001), HGB (p<0,048) değerleri kontrol grubuna göre düşük olarak tespit edildi. Çalışmamızda kulak kaşıntısı prevelansı, şiddeti, gün içinde oluş zamanı (sabah, gün içinde) ve kserozis varlığı açısından her iki grupta istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p<0,529, p<0,491, p<0,304).

HD replasman tedavisi alan hastalarda, kulak kaşıntı prevelansında artış olmamasının nedenlerini; dış kulak yolunda serumen bezlerinden salgılanan ancak diğer cilt bölgelerinde bulunmayan serumen tabakasının koruyucu etkisi ve sadece dış kulak yolu cildine has olan santrifugal migrasyonun olası etkilerine bağlı olabileceğini düşündük.

Serumen, dış kulak yolu kıkırdak kısmında bulunan sebace, apokrin ve serumen glandların sekresyonları ile birlikte dökülmüş epitelium, kıl ve yabancı cisimlerin bir karışımıdır. Salgılanan serümen DKY cildini ince bir tabaka halinde kaplamakta, korumakta, nemlendirmekte ve yağlamaktadır. Santrifugal migrasyon sayesinde de dış kulak yolu kendini temizleyebilmektedir (1,15). Literatürde 'itchy ear syndrome' olarak bilinen izole dış kulak yolu kaşıntısının en sık nedeni; uzamış kulak karıştırma sonucunda DKY'nun koruyucu tabakasının kaldırılması ile haptentlerin cilde penetrasyonunda yatkinlik oluşması

ve DKY cildinde inflamasyon gelişmesidir (1). Serumen sekresyonunda azalma ya da olmadığı durumlarda, hastalarda şiddeti değişen kulak kaşınması gözlenmektedir. Bu patogeneze de serumen sekresyonunun kaşınması etyolojisindeki önemini ve koruyucu özelliğini ortaya koymaktadır.

Sistemik hastalık varlığının ve kan parametrelerindeki değişikliklerin (BUN, kreatin artması, Hb, Ca düşmesi) kulak kaşınması prevelansını ve şiddetini etkilemediğini tespit ettik.

Çalışmamızın eksik yönü hasta popülasyonunun az olmasıdır. Daha geniş bir popülasyonda HD replasman tedavisi alan hastalarda dış kulak yolu fizyolojisi araştırılabilir, bu hastalarda kulak kaşınması ve diğer cilt bölgelerinin kaşınması prevelansı karşılaştırılabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada, KBY tanısı ile HD replasman tedavisi alan hastalarda kulak kaşınması prevelansı ve şiddeti normal popülasyon ile mevcut klinik ve laboratuvar tetkiklerine göre değerlendirilmiştir. Sözel değerlendirme ölçeği ile yapılan çalışmada HD replasman tedavisi alan hastalarda kulak kaşınması prevelansı normal popülasyondan farklı izlenmiştir. Üremik kaşınmanın kulakta gözlenmemesi dış kulak yolunun kendini temizleyebilmesi ve serumen sekresyonunun dış kulak yolunda koruma ve yağlama yapmasından kaynaklanabilir. Bu çalışma HD replasman tedavisi alan hastalarda DKY fizyolojisinin etkilerinin belirlenmesi için sonraki çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Finansal Kaynak:Bu çalışma sırasında herhangi bir ticari firmadan, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması:Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, herhangi bir firmada çalışma durumu yoktur.

KAYNAKLAR

1.)Djalilian HR, Memar O. Topical pimecrolimus 1% for the

- treatment of pruritic external auditory canals. *Laryngoscope*. 2006; 116 (10):1809-12. doi:10.1097/01.mlg.0000231562.83733.53
- 2.)Karakuş MF, Arda HN, İkinciogulları A ve ark. Microbiology of the external auditory canal in patients with asteatosis and itching [Article in Turkish]. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2003;11(2):33-8.
- 3.)Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM. Uraemic pruritus--new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(9):1558-63. doi: 10.1093/ndt/17.9.1558
- 4.)Urbonas A, Schwartz RA, Szepietowski JC. Uremic pruritus--an update. *Am J Nephrol*. 2001; 21(5):343-50. doi:10.1159/000046272
- 5.)Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Eng J Med*. 1968; 279(13):697-700. doi:10.1056/NEJM196809262791308
- 6.)Szepietowski JC, Sikora M, Kuzstal M, Salomon J, Magott M, Szepietowski T. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol*. 2002;29 (10):621-7. doi:10.1111/j.1346-8138.2002.tb00191.x
- 7.)Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2008;21(2):161-5.
- 8.)Seyani N, Ateş K, Süleymanlar G. Türkiye'de renal replasman tedavilerinin güncel durumu: Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi 2015 yılı özet raporu. *Türk Neph Dial Transpl*. 2017;26:154-60.
- 9.)Hsu MC, Chen HW, Hwu YJ, Chanc CM, Liu CF. Effects of thermal therapy on uremic pruritus and biochemical parameters in patients having haemodialysis. *J of Adv Nurs*. 2009; 65(11): 2397-408. doi: 10.1111/j.1365-2648.2009.05100.x.
- 10.)Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2709-12. doi:10.1093/ndt/gfh480
- 11.)Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafter U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):842-6. doi:10.1016/s0190-9622(03)02478-2.
- 12.)Swarna SS, Aziz K, Zubair T, Qadir N, Khan M. Pruritus associated with chronic kidney disease: a comprehensive literature review. *Cureus*. 2019; 28;11(7):e5256. doi: 10.7759/cureus.5256.
- 13.)Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):502-7. doi: 10.2340/00015555-1246.
- 14.)Akhyani M, Ganji MR, Samadi N, Khamesan B, Daneshpazhooh M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol*. 2005; 24;5-7. doi:10.1186/1471-5945-5-7.
- 15.)Okuda I, Bingham B, Stoney P, Hawke M. The organic composition of earwax. *J Otolaryngol*. 1991 ;20(3):212-5.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : 57-60

S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 26.09.2019 tarih ve 61/2019 sayılı onayı ile yürütülmüştür.

Derleme / Review Report**KONTRAST AJANLAR; FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, GENEL ADVERS REAKSİYONLARI VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ****CONTRAST AGENTS; PHARMACOLOGICAL PROPERTIES, GENERAL ADVERSE REACTIONS AND DRUG INTERACTIONS**Özlem ÇELİK AYDIN¹, Sonay AYDIN², Hakkı Zafer GÜNEY¹**ÖZET**

Kontrast ajanlar, genel radyoloji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kontrast ajanlar temel olarak iyotlu kontrast ajanlar ve gadolinium bazlı kontrast ajanlar olarak ayrılırlar. Bu derlemede amaç, genel kontrast ajanlarının temel farmakolojik özelliklerini, uygulama sonrasında görülen advers reaksiyonları ve ilaç etkileşimlerini özetlemektir.

Anahtar sözcükler: Radyokontrast, İyot, Gadolinium, Advers Reaksiyon, Derleme

GİRİŞ

Kontrast ajanlar, genel radyoloji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kontrast ajanlar temel olarak iyotlu kontrast ajanlar ve gadolinium bazlı kontrast ajanlar olarak iki gruba ayrılırlar. Bu derlemede amaç, genel kontrast ajanların temel farmakolojik özelliklerini, uygulama sonrasında görülen advers reaksiyonları ve ilaç etkileşimlerini özetlemektir.

İyotlu Kontrast Ajanlar

Biyolojik dokularda elde edilenden daha fazla X ışını tutulumu elde edebilmek için yüksek atom numaralı elementlerin kontrast madde molekülüne dahil edilmesi gerekir. Günümüzde kullanımda en başarılı ve yaygın olarak kullanılan kontrast ajanlar, ilk kez 1950'lerde klinik uygulamaya giren iyotlu kontrast ajanlardır (İKA). Dünya çapında her yıl yaklaşık 75 milyon doz iyotlu kontrast ajan verildiği tahmin edilmektedir (1, 2).

İyotlu kontrast ajanlar genellikle intravenöz yoldan kullanılmakta olup, intraarteriyel, intratekal ve intraabdominal yoldan da kullanımları mevcuttur. İyotlu kontrast

ABSTRACT

Contrast agents are commonly used in general radiological practice. Contrast agents are classified into two main groups: iodinated contrast agents and gadolinium based ones. In this review, we aim to summarize the pharmacological properties of contrast agents, their adverse reactions and drug interactions.

Keywords: Radiocontrast, Iodine, Gadolinium, Adverse reaction, Review

ajanların sık kullanımı göz önünde bulundurulduğunda, hemen hemen her uzmanlık alanından hekimin kontrast ajan alması planlanan veya almış olan hasta ile karşılaşması mümkündür. Genellikle güvenlidirler, advers etkileri hafif ve kendini sınırlayıcıdır. Ancak ciddi ve hayatı tehdit edici olabilirler. Hastanın fizyolojik özelliklerini anlamlı olarak değiştirebilme, immünolojik reaksiyonlar üretme ve hasta sonuçlarını değiştirebilme potansiyeline sahiptirler. Bu nedenle tüm hekimlerin kontrast ajan kullanımının sonuçlarını takip etmesi önemlidir (3).

İyotlu Kontrast Ajanların Temel Farmakolojik Özellikleri

Tüm iyotlu kontrast ajanlar, ortak fonksiyonel bir grup olarak 3 iyotlu benzen halkası içerirler. Benzen, toksik, suda çözünemeyen bir moleküldür. 6 karbonlu benzen halkasının 1. Karbonuna asit grubu eklenerek oluşturulan benzoik asit, tuz ve amidlerin oluşumunu sağlayarak suda çözünürlüğü sağlar. 3 iyotlu benzen halkası (2,4,6-triiodobenzoik asit), benzen halkasının 2, 4 ve 6. pozisyonlarına iyot eklenmesiyle oluşur. İyot, x ışınlarının zayıflatılmasında önemli rol oynar. 3 iyot atomunun benzen halkasına kovalent bağlanmasının

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

²S.B.Ü Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Aralık 2019/December 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020/March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Özlem ÇELİK AYDIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

Tel: +90 312 202 46 99 Gsm: +90 554 465 49 29

E-posta: ozlemclk_89@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Özlem ÇELİK AYDIN (ORCID: 0000-0002-8287-7126),

Sonay AYDIN (ORCID: 0000-0002-3812-6333) Gsm: +90 506 625 91 55

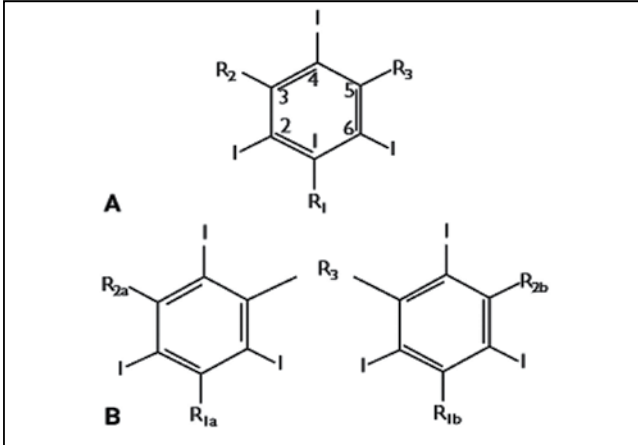
E-posta: sonaydin89@hotmail.com,

Hakkı Zafer GÜNEY (ORCID: 0000-0002-0915-2292) Gsm: +90 535 946 55 42

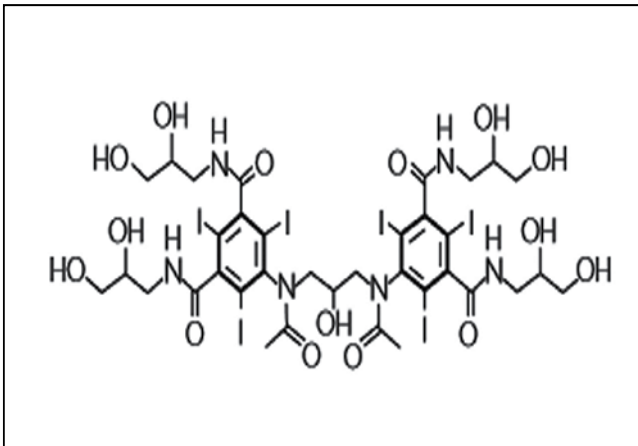
E-posta: zaferguney@yahoo.com

Derleme çalışması olduğundan Etik Kurul Onayı gerekmemektedir.

iki avantajı vardır; 3 büyük iyot atomu moleküler boyutu artırır, böylece uzun dalga boylu X ışınlarını zayıflatır, öte yandan organik fonksiyonel bir gruba kovalent bağlanma serbest iyodürden kaynaklanan advers etki riskini azaltır. Sonuçta oluşan 3 iyotlu benzoik asit daha az toksik ve daha az lipofiliktir. İKA'lar 3 iyotlu benzen halkasını bir veya iki tane içermesine göre monomer veya dimer olarak (**Resim 1A-Monomer, Resim 1B-Dimer**), karboksil grubu içermesine göre iyonik ve noniyonik olarak sınıflandırılırlar. İKA'lar iyonik monomer, iyonik dimer, noniyonik monomer ve noniyonik dimer olmak üzere 4 gruptan oluşurlar. Bu 4 grubun her birinin farklı özellikleri, klinik kullanımları ve toksisite profilleri bulunmaktadır. İyonik türler hücre membranlarının elektiriksel potansiyellerini değiştirerek daha fazla toksisite görülmesine sebep olmaktadır. İyonik monomerler, X ışınlarını zayıflatmada yetersiz oldukları için yüksek konsantrasyonda kullanılmaktadırlar. Bu nedenle, iyonik monomerler (örn. diatrizoate) hiperozmolar ajanlar olarak da isimlendirilmektedir. İyonik dimerler (örn. Ioxaglate) ve noniyonik monomerler (örn. Iohexol, Iopromide) düşük ozmolariteli ajanlardır. Noniyonik dimerler (örn. Iodixanol) ise izozmolarlardır ve kullanımı en kolay-güvenli kontrast madde grubudurlar (**Resim 2**).



Resim 1: İyotlu Kontrast Ajanlarının Temel Yapısal Üniteleri. A, Monomerik Form. B, Dimerik Form.



Resim 2: İyotlu Kontrast Ajanların Noniyonik Dimer Sınıfının Temel Yapısal Ünitesi

İKA'lar plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar, değişmeden böbrekler tarafından elimine edilirler. Normal renal fonksiyonu olan hastalarda eliminasyon yarı ömürleri 90- 120 dakika arasında değişirken, bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda bu süre haftalara uzayabilmektedir. Ciddi bozulmuş böbrek fonksiyonları olan hastalarda ioxanol ve iohexol'un eliminasyon kinetiklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, ioxanol için yarı ömür 23.0 saat, iohexol için ise 27.2 saat olarak bulunmuştur.

İyotlu kontrast maddelerin en sık kullanımı, bilgisayarlı tomografi için intravenöz kontrast uygulanmasıdır. Advers etki riski yüksek olan hastalarda, İKA uygulanma ihtiyacı gözden geçirilmeli gerek olduğu takdirde gadolinyumlu diğer kontrast ajanların kullanımı veya alternatif görüntüleme modaliteleri düşünülmelidir (4, 5).

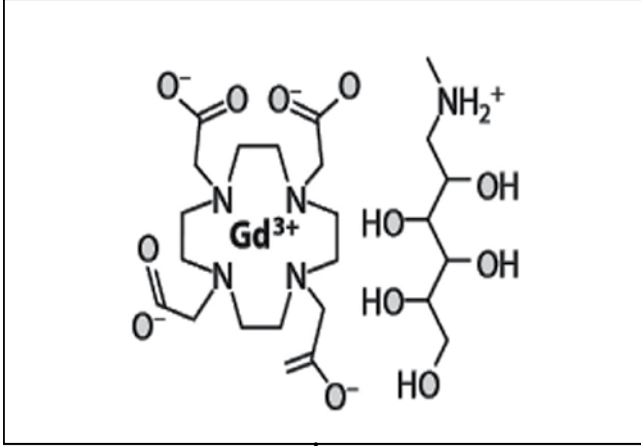
Gadolinyum Bazlı Kontrast Ajan (GBKA) lar

Gadolinyum bazlı kontrast ajan (GBKA) lar, Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesinde kullanılırlar. 1988 yılında kullanılmaya başlanmasıyla MR uygulamaları günümüze kadar dönüşerek devam etmiştir.

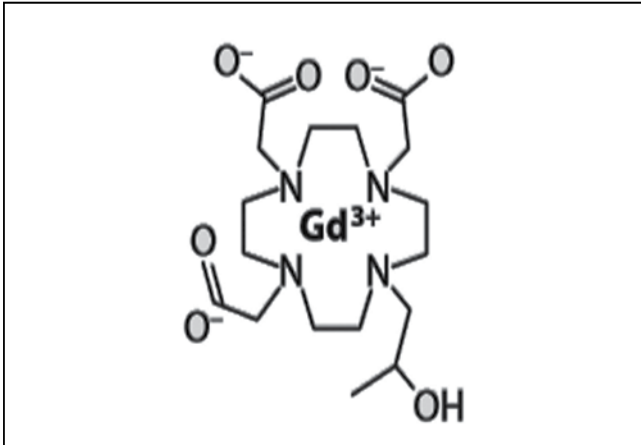
Gadolinyum Bazlı Kontrast Ajan (GBKA) ların Temel Farmakolojik Özellikleri

Gadolinyum iyonik formda (Gd+3) eşlenmemiş 7 elektronu olan ve bu nedenle paramanyetik özelliklere sahip nadir bir elementtir. Gadolinyum gibi manyetik rezonans kontrast ajanları, lokal elektromanyetik alanı değiştirerek indirekt fonksiyon gösterirler. Eşleştirilmemiş elektronlar protonların daha hızlı relaksasyonunu sağlayarak, görüntü kontrastını artırırlar. Bu sayede gadolinyum, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) uygulamaları için uygundur.

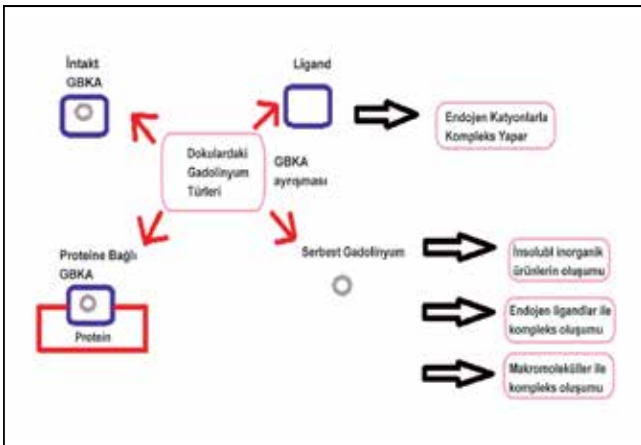
Serbest Gd+3 iyonları oldukça toksiktir ve düşük çözünürlüğe sahiptirler. Polibazik organik maddelerle Gd+3 şelatlaması Gd+3 toksisitesini azaltırken, suda çözünürlüğünü artırır. GBKA'lar suda çözünebilir büyük moleküllerdir ve çoğu vücuttan glomerüler filtrasyon ile kolayca atılmaktadır. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İki GBKA (gadobenat dimeglumin ve gadoksetat disodyum) daha fazla lipofiliktir ve büyük oranda hepatobiliyer sistem ile atılmaktadır. GBKA'lar, lineer veya makrosiklik olma yapılarına göre ve iyonik-noniyonik olma özelliklerine göre ayrılırlar. Lineer ve noniyonik GBKA'lar (gadodiamid ve gadoversetamid) en az stabil olanlardır. Buna karşılık, iyonik veya iyonik olmayan, makrosiklik GBKA'lar (gadoteridol, gadobutrol ve gadotere meglumin), tüm GBKA'ların en stabil olanıdır (**Resim 3,4**). Ara kararlılıktaki GBKA'lar iyonik ve lineer olanlardır (gadopenetat dimeglumin, gadobenat dimeglumin, gadoksetat disodyum ve gadofosveset trisodyum). Gadolinyumun toksisitesinden sorumlu mekanizmalar; voltaj kapılı kalsiyum kanallarının blokajı, inorganik Gd-fosfat çökeltilerinin oluşumu ve doku fibrozisi ile ilişkili sitokinlerin uyarılmasıdır (**Resim 5**) (2, 6-8).



Resim 3: Makrosiklik İyonik Gadolinium Bazlı Kontrast Ajanların Temel Yapısal Ünitesi



Resim 4: Makrosiklik Noniyonik Gadolinium Bazlı Kontrast Ajanların Temel Yapısal Ünitesi



Resim 5: Dokularda bulunan gadolinium türleri ve dokularda birikim mekanizmaları

Kontrast Ajanlara Bağlı Advers Reaksiyonlar

Düşük ozmolariteli iyotlu veya gadolinium bazlı kontrast maddelerinin uygulanmasından sonraki advers reaksiyonların %1'den daha düşük bir insidansa sahip olduğu tahmin edilmektedir. Advers reaksiyonlar fizyolojik reaksiyonlardan daha az yaygındır ve çoğu zaman hafiftir. İyonik olmayan, düşük ozmolariteli iyotlu kontrast maddelere bağlı ciddi veya şiddetli reaksiyonlar %0.04 sıklıkta meydana gelirken, iyonik bileşiklerle yapılan enjeksiyonlarda % 0.4 sıklıkla rapor edilmiştir. Advers reaksiyonların insidansı yüksek ozmolariteli iyotlu kontrast madde kullanımı sonrasında daha yüksektir (yüksek ozmolariteli ajanlarla % 15, düşük ozmolariteli ajanlarla % 3). Bu nedenle, yüksek ozmolariteli ajan kullanımı son yıllarda azalma göstermiştir. Advers reaksiyonların nedenleri multifaktöriyeldir. Direkt kemo-toksisite, iyonik durum (iyonik, noniyonik) veya injekte edilen iyotlu kontrast madde müstahzarının ozmolaritesi nedenler arasındadır (9).

Gadolinium bazlı kontrast ajanları, yaklaşık 10 kat daha düşük advers reaksiyon oranına sahiptir. Baş ağrısı, bulantı, kusma ve vazovagal cevaplar gibi fizyolojik reaksiyonlar genellikle tedavi için en fazla destekleyici önlemleri gerektirir. Diğer yandan, alerjik reaksiyonlar küçük rahatsızlıklardan hayati tehlike oluşturan olaylara kadar değişebilir ve şiddet seviyelerine bağlı olarak ilaç tedavisi gerektirebilir (10, 11).

Acut Kontrast Reaksiyonları
Acut advers reaksiyonlar, kontrast madde kullanımının ardından ilk 1 saat içinde ortaya çıkarlar. Ciddi akut reaksiyonların insidansı uygulanan ajanın sınıfına bağlıdır. Özellikle, iyonik, monomerik, yüksek ozmolariteli ajanlarda, düşük ozmolariteli veya izoozmolariteli ajanlardan yaklaşık 5 kat daha fazla gözlenirler. Acut reaksiyonlarda mortalite 1:13,000 ve 1:169,000 arasında değişmektedir. Bu reaksiyonların ciddiyeti hafiften, ciddi ve hayati tehdit edici forma kadar değişebilir. Genel benign reaksiyonlar enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı- kusma, döküntü ve hemodinamik değişiklikleri içermektedir. Enjeksiyon yerinde ağrı genellikle iyonik monomerlere bağlı görülmektedir. Yüksek ozmolarite ve daha çok iyonik ajanlara bağlı endotelial hasarla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bulantı - kusma İKA alan hastaların % 6.7 sinde ortaya çıkmaktadır ve sıklıkla hiperozmolar iyonik monomerik ajan alan hastalarda görülür. Hipotansiyon ve bradikardi ile karakterize vagal epizodlar görülebilir. Şiddetli akut reaksiyonlar tipik olarak bronkospazm, dispne, hipotansiyon, laringeal ödem ve kardiyovasküler kollapsa ek olarak pruritis ve ürtiker şeklinde de görülür (9).

Acut Kontrast Reaksiyonları

Acut advers reaksiyonlar için risk faktörleri; iyotlu kontrastlara karşı gelişmiş reaksiyon öyküsünün olması, tüm ciddi alerjiler ve reaksiyonların varlığı (ilaçlar ve yiyecekler), astım, bronkospazm ve atopi öyküsünün olması, kardiyak veya renal hastalık öyküsünün olması, bireyin 60 yaş üstü veya 5 yaş altı olması durumlarıdır (12, 13).

Kontrast Ajanlara Karşı Gelişen Gecikmiş Tipte Reaksiyonlar
Gecikmiş tipte reaksiyonlar uygulama sonrası 1 saat sonrasında başlayan ve sonraki 1 hafta içinde görülen reaksiyonlardır. Tipik gecikmeli reaksiyonlar, döküntü,

kaşıntı, bulantı, kusma, ishal ve bazen de hipotansiyon gibi akut reaksiyona benzer belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilirler; Bununla birlikte, deri bulgularının olduğu reaksiyonlar en yaygın olanlarıdır (9).

Kontrastla İndüklenen Nefropati

Kontrastla indüklenen nefropati, iyotlu kontrast ajanlar için tanımlanmış bir advers reaksiyondur. Kontrast ajan uygulaması sonrasında geri dönüşlü renal fonksiyonda azalma olarak tanımlanır. Standart tanı kriteri, diğer olası nedenler göz ardı edildikten sonra bir KA aldıktan sonraki 3 gün içerisinde bazal serum kreatinin konsantrasyonunda %25'den fazla oranda artış olmasıdır. Serum kreatini 3 ila 7 günde pik yapar ve 14 gün içinde bazal değerine döner. Pek çok hastada, neden genellikle benignir ancak, nefropatinin gelişimi hastanede yatışı uzatabilir, diyaliz ihtiyacına sebep olabilir ve genel mortaliteyi artırabilir (4).

Her ne kadar kontrastla indüklenen nefropati en sık iyotlu kontrast ajanlar için tanımlanmış olsa da; gadolinyumlu kontrast ajanlar da hiperozmalar karakterleri ve glomerüler filtrasyonla ekstrakte olmaları sebebiyle kontrastla indüklenen nefropati oluşturabilirler (14).

Renal medüller hipoksi ve renal tübüler epitel hücrelerinde doğrudan toksisite ile sonuçlanan hemodinamik değişiklikler kontrastla indüklenen nefropatiye katkıda bulunan ana faktörler gibi görünmektedir. Kontrast ajanlar renal tübüler epitel hücrelerinde sitotoksik etki gösterirler. Kontrast ajan, adenozin ve endotelinin artmasıyla renal vazokonstriksiyonu indükler ve medulladan kortekse kan akışı bozulur. Sonuç olarak glomerül filtrasyon hızı azalır ve bunu renal medüller iskemi izler. Kan akışındaki azalma oksidatif stres aracılı reaktif oksijen türlerinin salınımı aktive eder. Reaktif oksijen türleri renal mikrosirkülasyonu daraltır ve vazokonstriktörlerin üretimini artırarak ve nitrik oksit gibi vazodilatörlerin üretimini azaltarak renal vasküler tonusu etkiler. Direkt tübüler toksisite sonucu oluşan mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, ROS üretimi ile birlikte apoptoza yol açan membran geçirgenliğini artırarak glomerüler hücrelere zarar verir. KA uygulamasından sonra apoptoz, stres kinazlarının aktivasyonundan ve intrinsik apoptoz yolundan da kaynaklanabilir. Kontrastla indüklenen nefropatiye karşı temel koruma hidrasyon ve antioksidanlar ile sağlanır. Kontrast kaynaklı nefropatiye karşı koruma için çalışılan en yaygın antioksidanlar; sodyum bikorbanat, N-asetilsistein, askorbik asit, statinler ve fosfodiesteraz 5 inhibitörleridir (15, 16).

Kontrastla indüklenen nefropati için en önemli risk faktörü, kontrast uygulanmadan önce renal yetmezliğin seviyesidir. Herhangi bir böbrek fonksiyon seviyesinde Diyabetes Mellitus hastalarında nefropati riski ve ciddiyeti daha yüksektir. Konjestif kalp yetmezliği ve dehidratasyon renal perfüzyonu bozarak nefropati riskini artırır (17).

Kontrast ajan uygulamasından önce kreatinin seviyelerinin ölçülmesi için önerilen endikasyonlar mevcuttur.

İyotlu kontrast ajanlar için; bireyin 60 yaşın üzerinde olması, tümör ve transplant dahil böbrek hastalığı öyküsü olması, ailede böbrek yetmezliği öyküsü olması, insülin veya diğer ilaçlarla tedavi edilen diyabet varlığı, hipertansiyon, paraproteinemi sendromları veya hastalıklarının olması, nefrotoksik ilaçların kullanılması (kemoterapi ajanları, nonsteroid antiinflatuar ilaçların kronik kullanımı) bu endikasyonları oluşturur. Gadolinyum bazlı kontrast ajanlar için; bireyin 60 yaşın üzerinde olması, tümör ve transplant dahil böbrek hastalığı öyküsü olması, tek böbrek varlığı veya geçirilmiş böbrek cerrahisi, insülin veya diğer ilaçlarla tedavi edilen diyabet varlığı, tıbbi tedavi gerektiren hipertansiyon varlığı bu endikasyonları oluşturur (12).

MR Kontrastları (GBKA) ve Gadolinyum Birikimi

1.Nefrojenik Sistemik Fibrozis:

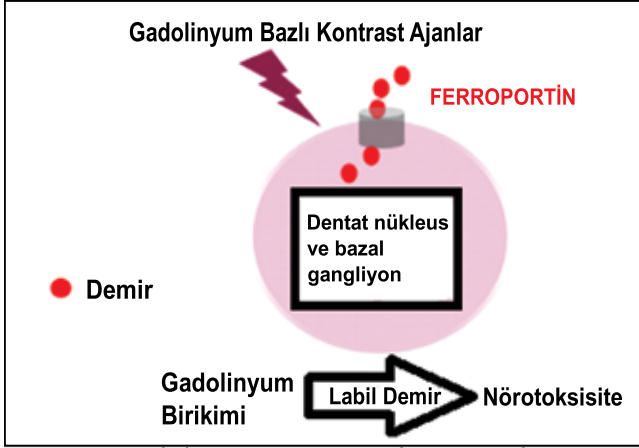
Gadolinyum ağır bir metal olup, dokularda toksik etki yapma potansiyeli vardır. Serbest gadolinyum hepatik nekroz yapabilir, ayrıca retikuloendotelial sistem inhibitörüdür. Gadolinyumun, bir veya birden fazla kullanımında Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF) gelişebilir. Nefrojenik sistemik fibrozisin etyolojisinde en sık kabul gören hipotez, renal fonksiyonları yetersiz olan hastalarda, renal atılımın uzaması ile gadolinyum iyonlarının serbest hale gelmesi ve fosfat gibi anyonlarla birleşerek dokularda çökelti oluşturmasıdır. Ayrıca nefrojenik sistemik fibrozis oluşumunda, GBKA'ların CD163 / ferroportin eksprese eden makrofajlarla etkileşimi ve bunun sonucunda ortaya çıkan labil demir salınımının rol oynadığı düşünülmektedir. Genellikle alt ekstremiteleri tutan, kontraktür ve ağrı ile karakterize mortal seyredilen bir durumdur (18, 19).

İlk olarak 1997'de keşfedilen NSF, başlangıçta 15 diyaliz hastasında tanımlanmış olup belirgin cilt bulguları nedeniyle nefrojenik fibrozis dermatopati olarak adlandırılmıştır. FDA 1980'lerin sonunda manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları için gadolinyumlu kontrast ajanların kullanımını onayladıktan sonra yaygınlığı artmıştır (19).

2.Beyinde Birikim:

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda lineer GBKA'ların yineleyen uygulamaları beyin dokularında gadolinyum rezidülerinin bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli radyolojik çalışmalar ve otopsi çalışmaları beyinde globus pallidus, talamus, caudate nükleus, dentat nükleusta gadolinyum birikimini doğrulamıştır. Bu gri cevher alanları demirden zengindirler. Demir ve manganee birikimi ile ilgili nörodejeneratif hastalıklarda bu beyin bölgeleri etkilendirler. Örneğin Friedreich ataksisinde globus pallidus ve dentat nükleusta demir birikimi olur. Hepatik ensefalopati ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda bazal ganliyonlarda manganee birikimi olmaktadır. Manganee nörotoksiktir ve parkinsonizm ile ilişkilendirilmiştir. Nöronal manganee eksportu da ferroportin tarafından düzenlenir. Ferroportinin indüksiyonu manganee nörotoksitesini sınırlandırır. Gadolinyum, demir ve manganee metabolizmasının regülasyonuna dahil olan ferroportinden zengin beyin bölgelerini hedef alır. GBKA'ların kullanımı ile

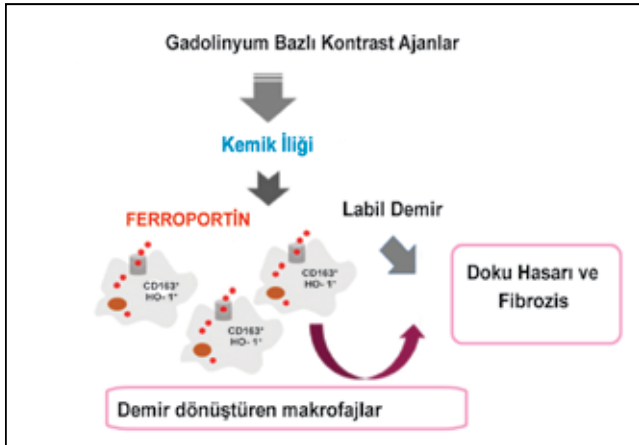
gadolinium birikimi ferropontini hedef alarak labil demir birikimine sebep olarak nörotoksisiteyi kolaylaştırıcaktır (**Resim 6**) (18, 20).



Resim 6: Gadoliniumun Nörotoksisite Mekanizması

3. Kemikte Birikim:

GBKA'ların renal yetmezliği olmayan hastalarda kullanımının güvenli olduğu düşünülmekteydi. 1992 yılında yapılan çalışmalarda; GBKA uygulamasının, farelerin karaciğer ve femurları içinde gadolinium birikintileri ile sonuçlandığı, lineer ajanların, makrosiklik ajanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir birikme oranı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. 2004 yılında çeşitli in vivo çalışmalarla, GBKA kullanımı sonrasında kemik dokuda gadolinium birikimlerinin olduğu saptanmıştır (**Resim7**) (11, 21).



Resim 7: Gadoliniumun Kemikte Birikimi

Kontrast Madde İle İlgili Advers Etki Bildirimi

Diğer tüm farmasötikler gibi, kontrast maddelerle ilgili advers reaksiyonların takip edilmesi de önemlidir. Spontan raporlamalar, farmasötikler onay alıp kullanıma girdikten sonra güvenlik profilini anlamak için en basit yöntemdir. Hindistan Farmakovijilans programının veritabanında Temmuz 2010 ve Eylül 2013 tarihleri arasındaki kontrast ajanlarla ilgili spontan raporların analizleri yapılmıştır. Bu raporların analizine göre; kayıtlı 59,915 vaka raporunun 415 tanesinin kontrast maddelerle ilgili şüpheli advers reaksiyon olarak kayıt-

lı olduğu görülmüştür. Bunların 44 tanesi ciddi olup, 3 tanesi ölümlü sonuçlanmıştır. En çok etkilenen sistem ve organ sınıfları, deri ve uzantılarının hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları ve respiratuvar sistem hastalıklarıdır. Spontan raporların çoğunda hipersensitivite reaksiyonları raporlanmıştır. En fazla raporların bildirildiği ilgili kontrast maddelerin, iohexol (%40.7), iomeprol (%17.8), iopamidol (% 12), diatrizoate (% 12) olduğu görülmüştür (22).

İtalyan spontan gözlem sistemindeki advers reaksiyonlar için yapılan kayıtların Ocak 1990 ve Aralık 2003 tarihleri arasında farklı ilaç sınıfları için incelendiği bir çalışmada radyolojik kontrast ajanlar için kayıtlı 100 anafaksi vakası, 576 diğer advers reaksiyonlar vardır. Anafaksi için sorumlu tutulan kontrast ajanlar Iopramide (n=29), Iomeprol (n=24), Iopamidol (n=15), Iodixanol (n=5) ve Ioversol (n=4) dür. Anafaksi dışı advers reaksiyonlar ise, en çok Iopramide (n=157) ve Iomeprol (n=150) için bildirilmiştir (23).

Japonya'da ülke genelinde yapılan bir çalışmada, yüksek ozmolar iyonik kontrast madde ve düşük ozmolar noniyonik maddelerdeki advers ilaç reaksiyonları prospektif olarak değerlendirilmiştir. Vakaların %50.1'inde iyonik kontrast madde, %49.9'unda noniyonik kontrast madde kullanımı olduğu görülmüştür. İyonik kontrast madde kullanan grupta advers ilaç reaksiyon prevalansı %12.66 iken, noniyonik kontrast madde kullanan grupta ise oran %3.13 bulunmuştur. İyonik maddelerin % 0.22'sinde ve iyonik olmayan kontrast madde incelemelerinin % 0.04'ünde ciddi advers ilaç reaksiyonları görülmüştür(24).

Kore'de bir hastanenin farmakovijilans merkezine yapılan 2010-2012 yılları arasındaki advers etki bildirimlerinin değerlendirmeye alındığı bir çalışmada kontrast ajanlar ile ilgili advers etki bildirimlerinin 240'ı iopramide, 14'ü iodixanol, 11'i gadobutrol, 1 tanesi iohexol ile ilgili olduğu görülmüştür. Bu advers reaksiyonlarda en sık dermatolojik reaksiyonlar görülmüş olup, bunu gastrointestinal ve nörolojik reaksiyonlar izlemektedir(25).

Hamilelik ve Laktasyonda Kullanımı

İKA'nın uygulanmasından sonra mutajenik veya teratojenik etkiler belirtilmemiştir. Anneye uygulanan radyografik kontrast madde içerisindeki serbest iyodür, fetal tiroid fonksiyonunu potansiyel olarak baskılayabilir. Bu nedenle, hamile anneye İKA uygulanmışsa, yenidoğanda tiroid fonksiyonu, doğum sonrası ilk haftada değerlendirilmelidir. İntravenöz kontrast hamilelikte ancak olası faydalar risklerden ağır basarsa kullanılmalıdır. Bu ajanların kullanımını sonrasında emzirmeyi durdurmak gerekli değildir (2, 3, 26).

Gebelikte GBKA'ların kullanımı ile ilgili bilgilerin çoğu hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. GBKA'ların hayvan modellerinde advers etkileri gösterilmiştir ancak insanlarda yapılan çalışmalar sayıca yetersizdir. Potansiyel faydaları potansiyel risklerinden fazla olduğunda kullanılırlar. GBKA'ların yüksek doz ve tekrarlayan kullanımlarında teratojenik olduğu gözlenmiştir.

İnsanlarda, gebelik sırasında GBKA'ların kullanımını değerlendiren bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, hamilelik sırasında GBKA'ların istemeden uygulanmasından sonra teratojenik etki bildirilmemiştir. Yanlışlıkla ilk trimesterde GBKA alan 26 gebe kadının yer aldığı retrospektif bir çalışmada, hiçbir yenidoğanda teratojenite veya mutajenitede bir artış gözlenmemiştir. Kanada'da 2003 ve 2015 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, gadolinyum maruziyeti olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, konjenital anomaliler açısından risk olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar, anneleri herhangi bir zamanda gadolinyuma maruz kalan yenidoğanlarda artmış romatolojik, inflamatuvar, infiltratif cilt durumları raporlamışlardır. Emzirme döneminde GBKA kullanımından sonra gadolinyum atılımı, düşük protein ve bağlanması ve suda çözünürlüğü nedeniyle kısımıdır. Emzirme döneminde GBKA kullanımı sonrasında yenidoğanlardaki veriler kısıtlı olduğundan, 24 saat emzirme yapılmaması gerektiği görüşü vardır. Anne sütündeki GBKA'lardan dolayı herhangi bir olumsuz olay bildirilmemiştir, ancak GBKA uygulamasından sonra emzirmeyi geçici olarak durdurmanın gerekli olup olmadığına karar vermek için her durum anne ile tartışılmalıdır. GBKA yönetiminden sonra emzirmeyi bırakma konusunda farklı bilim toplulukları arasında bir anlaşma vardır. Nihai karar, doz, endikasyon, uygulanan kontrast tipi ve olası advers etkiler görüşüldükten sonra anne tarafından alınacaktır. Anne 24 saat emzirmekten kaçınabilir, ancak bu sürenin değeri yoktur. Beklenti doğrultusunda anne, GBKA'nın uygulanmasından önce bir süt pompası kullanabilir; böylece bırakma döneminde bebeği beslemek için yeterli süt elde edilebilir. (27-29).

İlaç Etkileşimleri

Günümüzde, çeşitli ilaçlar alan çoklu tıbbi problemleri olan birçok yaşlı hasta, kontrast ajanlarının uygulanmasını gerektiren görüntüleme teknikleriyle aktif olarak araştırılmaktadır. Kontrast ajanları farmakolojik olarak yüksek düzeyde aktif olmamakla birlikte, hastaya olası ciddi sonuçlar doğuran diğer ilaçlarla etkileşimler meydana getirebilir. Kontrast ajan uygulanmadan önce hastanın kullandığı ilaçlar konusunda bilgi sahibi olmak önemlidir. Kontrast maddeler, özellikle böbrek yolu ile vücuttan atılan ilaçların farmakokinetik özelliklerini (dağılım, metabolizma, eliminasyon) etkileyebilirler. İyotlu kontrast ajanların böbrek fonksiyonlarını azaltması, böbrek yoluyla atılan ilaçların retansiyonuna sebep olur. Metformin ve kontrast madde arasındaki ilişki buna örnektir. Diyabetik nefropati gibi bir renal hastalık varlığında kontrast ajanlar renal fonksiyonları azaltabilirler. Bu durumda metformin birikimi olacak ve laktik asidoz gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilecektir.

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç'lar gibi nefrotoksik ilaçlar, kontrast ajanın böbrekteki etkilerini artırma potansiyeline sahiptirler. Bu ilaçlar, intrarenal vazodilatör prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, kontrast ajanların renal vazokonstriktör etkisini artırır ve kontrast ajan nefrotoksitesisi gelişimini kolaylaştırabilirler.

Gentamisin, Siklosporin, Sisplatin gibi diğer nefrotoksik ilaçlar da, kontrast ajanların nefrotoksik etkilerini artırabilirler. Asetazolamid, spironolakton, furosemid gibi diüretikler özellikle yüksek ozmolariteli kontrast ajanların diüretik etkilerini artırarak, dehidratasyon, artmış kontrast madde nefropatisi riski ve hipotansiyona sebep olabilirler.

Genel olarak, iyonik olmayan kontrast madde uygulamasından sonra alerji benzeri reaksiyonların oranı çok düşüktür. Beta adrenerjik reseptör blokerleri, interlökinler veya interferon alan hastalar, kontrast madde uygulamasının ardından alerji benzeri reaksiyonlar geliştirme eğilimindedir. Kontrast maddelere karşı oluşan gecikmiş reaksiyonların, interlökin-2 tedavisi alan hastalarda gelişmesi daha olasıdır. Sistemik lupus eritematosus (SLE) benzeri sendromu indükleyebilen hidralazinin tedavisi alan hastalar, iyonik olmayan iyotlu kontrast ajanın intravasküler uygulanmasından birkaç saat sonra kütanöz vaskülit geliştirebilirler. İKA'lara hipersensitivite reaksiyonları da SLE li hastalarda tanımlanmıştır. Hidralazinin alan hastalarda, ciddi reaksiyonlara neden olabileceği için iyotlu kontrast madde enjeksiyonundan kaçınılması gerektiği öne sürülmüştür.

Kontrast ajan kullanımı sonrası gelişen anaflakside adrenalini kullanımı gerekebilir. Beta blokör kullanan hastalarda, β -adrenerjik reseptörlerin seçici olarak bloke olması sonucunda adrenalinin tedavi edici etkisi azalabilmektedir.

Hem iyonik hem de iyonik olmayan (non-iyonik) kontrast maddeler pıhtılaşma süresini uzatabilirler ve anti-koagulan ve antitrombotik ilaçların etkilerini artırır. Kontrast madde verildikten sonra pıhtılaşma testleri yanlış bir şekilde yükselecektir, bu nedenle kontrast madde verildikten 6 saat sonra yapılmalıdır.

Kontrast madde intravasküler kullanımdan önce diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Karıştırılması durumunda ilaçların stabilitesini değiştirebilir. Kontrast madde enjeksiyonu için kullanılan aynı venöz erişim yoluyla başka ilaçların enjekte edilmemesi de tavsiye edilir. Aynı venöz erişim kullanılıyorsa, ilk önce normal salinle yeterli miktarda yıkama yapılmalıdır (30-33).

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamıştır

KAYNAKLAR

- 1.)Christiansen C. X-ray contrast media--an overview. Toxicology. 2005;209(2):185-7.
- 2.)Dickinson MC, Kam PC. Intravascular iodinated contrast media and the anaesthetist. Anaesthesia. 2008;63(6):626-34.
- 3.)Singh J, Daftary A. Iodinated contrast media and their adverse reactions. Journal of nuclear medicine technology. 2008;36(2):69-74; quiz 6-7.
- 4.)Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. Mayo Clinic proceedings. 2012;87(4):390-402.

- 5.)Spampinato MV, Abid A, Matheus MG. Current Radiographic Iodinated Contrast Agents. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2017;25(4):697-704.
- 6.)Boyd B, Zamora CA, Castillo M. Managing Adverse Reactions to Contrast Agents. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2017;25(4):737-42.
- 7.)Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. AJNR American journal of neuroradiology. 2016;37(7):1192-8.
- 8.)Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2012;36(5):1060-71.
- 9.)Todd DJ, Kay J. Gadolinium-Induced Fibrosis. Annual review of medicine. 2016;67:273-91.
- 10.)Ramalho M, Ramalho J. Gadolinium-Based Contrast Agents: Associated Adverse Reactions. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2017;25(4):755-64.
- 11.)Layne KA, Dargan PI, Archer JRH, Wood DM. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae - A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. British journal of clinical pharmacology. 2018;84(11):2522-34.
- 12.)Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2015;35(6):1738-50.
- 13.)Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2004;24 Suppl 1:S3-10.
- 14.)Perazella MA. Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. Current drug safety. 2008;3(1):67-75.
- 15.)Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, Heretis I, Wilks MF, Spandidos DA, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. Pharmacology & therapeutics. 2017;180:99-112.
- 16.)Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. Kidney international. 2005;68(1):14-22.
- 17.)Caschera L, Lazzara A, Piergallini L, Ricci D, Tuscano B, Vanzulli A. Contrast agents in diagnostic imaging: Present and future. Pharmacological research. 2016;110:65-75.
- 18.)Swaminathan S. Gadolinium toxicity: Iron and ferroportin as central targets. Magnetic resonance imaging. 2016;34(10):1373-6.
- 19.)Shah AH, Olivero JJ. Gadolinium-Induced Nephrogenic Systemic Fibrosis. Methodist DeBakey cardiovascular journal. 2017;13(3):172-3.
- 20.)McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. Radiology. 2015;275(3):772-82.
- 21.)Wedeking P, Kumar K, Tweedle MF. Dissociation of gadolinium chelates in mice: relationship to chemical characteristics. Magnetic resonance imaging. 1992;10(4):641-8.
- 22.)Kalaiselvan V, Sharma S, Singh GN. Adverse reactions to contrast media: an analysis of spontaneous reports in the database of the pharmacovigilance programme of India. Drug safety. 2014;37(9):703-10.
- 23.)Leone R, Conforti A, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Meneghelli I, et al. Drug-induced anaphylaxis : case/non-case study based on an italian pharmacovigilance database. Drug safety. 2005;28(6):547-56.
- 24.)Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology. 1990;175(3):621-8.
- 25.)Ryu J, Lee H, Suh J, Yang M, Kang W, Kim E. Differences between Drug-Induced and Contrast Media-Induced Adverse Reactions Based on Spontaneously Reported Adverse Drug Reactions. PloS one. 2015;10(11):e0142418.
- 26.)Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital R. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. European radiology. 2005;15(6):1234-40.
- 27.)Puac P, Rodriguez A, Vallejo C, Zamora CA, Castillo M. Safety of Contrast Material Use During Pregnancy and Lactation. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2017;25(4):787-97.
- 28.)Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. Jama. 2016;316(9):952-61.
- 29.)Fraum TJ, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler KJ. Gadolinium-based contrast agents: A comprehensive risk assessment. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2017;46(2):338-53.
- 30.)Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital R. Contrast media: interactions with other drugs and clinical tests. European radiology. 2005;15(7):1463-8.
- 31.)Kim SH, Lee HK, Han MC. Incompatibility of water-soluble contrast media and intravascular pharmacologic agents. An in vitro study. Investigative radiology. 1992;27(1):45-9.
- 32.)Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. ESUR Contrast Media Safety Committee. European radiology. 1999;9(4):738-40.
- 33.)Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). European radiology. 1999;9(8):1602-13.

Derleme / Review Report**ACİL OBSTETRİK SAĞLIK HİZMETLERİNİN DAHA ETKİN VERİLMESİNDE SİMÜLASYONA DAYALI EĞİTİMİN ROLÜ****THE ROLE OF SIMULATION BASED EDUCATION IN PROVIDING MORE EFFECTIVE EMERGENCY OBSTETRIC CARE**Yasemin ÖZTÜRK¹, Nebahat ÖZERDOĞAN²**ÖZET**

Günümüzde teknolojiye yaşanan gelişmelerin öncülüğünde sağlık personellerinin alanlarında daha etkin olabilmesi için yeni öğrenme metotları geliştirilmektedir. Bu metotlardan biri de simülasyon uygulamasıdır. Simülasyon uygulaması, kişinin deneyim kazanmasını sağlayarak karşılaşacağı olası bir durumda profesyonel bir şekilde vakaya müdahale etmesini sağlayan bir uygulamadır. Acil obstetrik sağlık hizmeti; doğum ve postpartum dönemde meydana gelen, anne ve bebek hayatını tehdit eden, acil müdahale gerektiren durumlarda verilen hizmetlerdir. Bu hizmetlerin hızlı ve nitelikli müdahale ile anne ve bebek sağlığını koruyarak verilebilmesi için simülasyonun obstetride yaygın kullanılması önemli bir unsurdur. Simülasyon eğitimi, multidisipliner bir yaklaşımla obstetrik acil vakalara etkili müdahale becerisini artırarak bu konudaki bilgi düzeyini geliştirir. Gerçek vakaları riske atmadan güvenli bir ortamda bireysel becerileri, bilgi ve tutum ile bütünleştirerek uygulamaları öğrenme ve tekrar etme olanağı sağlar. Böylece, klinik karar verme, öz-yeterlilik, kliniksel iletişim becerileri ile kendine güven düzeyinde iyileşme ve anksiyete düzeyinde ise azalma sağlanır. Ayrıca, simülasyon eğitimi ile obstetrik bir komplikasyonda olayın etyopatogenezi ve yönetimde kullanılan tekniklerin etkinliği de araştırılır. Günümüzde simülasyon eğitimi; servikal dilatasyonun değerlendirilmesi, amniosentez, doğum, makat doğum ve omuz distosisinin yönetimi, umbilikal kord prolapsusu, sezaryen, eklampsi, postpartum kanama, maternal kardiyak arrest gibi acil obstetrik durumların yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı ilgili literatür incelenerek, acil obstetrik sağlık hizmetlerinin daha etkin verilmesinde simülasyona dayalı eğitimin rolünü ortaya koymaktır.

Anahtar kelimeler: Simülasyon eğitimi, obstetri, acil**GİRİŞ**

Bilgi teknolojisinde yaşanan gelişmelerle birlikte öğretim ve öğrenim süreçlerinde kullanılan yeni yöntem ve teknikler eğitim ortamlarını olumlu etkileyerek gelişmesini sağlamaktadır. Usta-çırak ilişkisine dayanan ge-

ABSTRACT

Today, by the developments in technology, new learning methods are being developed for professionals in order to be more effective in the fields of healthcare. One of these methods is simulation application. Simulation practices allow the person to gain experience and intervene professionally in a possible situation. Emergency obstetric care is an emergency intervention that is applied for mother and infant in life-threatening conditions appearing at birth and at the postpartum period. The use of simulation in obstetrics is important in order to provide this care in a fast and a qualified way. Simulation training enhances the level of knowledge by increasing the ability of effective intervention in obstetric emergency cases with a multidisciplinary approach. It creates a safe ambiance without risking real cases and integrates individual skills, knowledge and attitudes and provides the opportunity to learn and repeat applications. Thus; clinical decision making, self-efficacy, clinical communication skills with self-confidence level improves and anxiety level decreases. Furthermore, the etiopathogenesis of the event in obstetric complication and the effectiveness of the techniques used in their management are investigated with a simulation training. Nowadays, simulation training is widely used for the management of emergency obstetric conditions like cervical dilatation, amniocentesis, delivery, breech delivery and management of shoulder dystocia, umbilical cord prolapse, cesarean section, eclampsia, postpartum hemorrhage and maternal cardiac arrest. The aim of this review is to examine the relevant literature and to reveal the role of simulation based education in providing more effective emergency obstetric care.

Keywords: Simulation training, obstetrics, emergency

leneksel eğitim anlayışı günümüzde yerini bilgi, beceri ve yeteneklerin kazandırılarak, klinik bakımda eleştirel düşünme ve karar vermenin geliştirilmesini amaçlayan yenilikçi yaklaşımlara bırakmaktadır (1,2). Bunlardan biri olan simülasyon uygulaması; bir duruma ait gerçek

¹S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye.²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Eskişehir, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Temmuz 2019 / July 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Şubat 2020 / February 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Yasemin ÖZTÜRK

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

Gsm: +90 506 960 23 08

E-posta: ozturkyasemi_n@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Yasemin ÖZTÜRK (ORCID: 0000-0001-5028-4636),

Nebahat ÖZERDOĞAN (ORCID: 0000-0003-1322-046X)

E posta: ozerdogannebahat@gmail.com

koşulları yansıtarak, karşılaşılabilecek olan olası riskleri almadan sanal veya yapay olarak o duruma ait deneyim kazandıran ve multidisipliner bir yaklaşımla sağlığın çeşitli alanlarında kabul gören bir eğitim yöntemi olarak tanımlanmaktadır (1,3).

Simülasyon uygulamasında simülatörlerin gerçeğe uygunluk derecesi, fiziki yapının yanı sıra taşıdığı psikolojik yapı, olaylara ve görevlere verdiği yanıtlar ve gerçekleşme olasılığı bulunan durumlarda kurgulanan olası yollarla nitelikli bir kimliğe bürünmektedir (4). Simülasyonların; uygulayıcıların ekip iş birliği ve iletişimini, kritik karar verme becerilerini ve hasta bakım becerilerini arttırmalarına yardımcı olabileceğine dair güçlü kanıtlar vardır. Geleneksel yöntemler ise bir acil durum sırasında disiplinler arası koordinasyon için gerekli becerileri öğretme ve değerlendirme konusunda daha az etkilidir. Simülasyon uygulaması ise, ekibe karmaşık klinik durumları içeren iyi tasarlanmış senaryolarla beceri edinme ve öğrenme fırsatı sağlar (5).

Acil obstetrik sağlık hizmeti gebelik, doğum ve doğum sonrası ilk 42 gün içinde meydana gelen, anne ve bebek hayatını tehdit eden, acil müdahale gerektiren durumlarda verilen hizmetler olarak tanımlanmaktadır. Obstetrik sorunların çoğunluğu önceden belirlenemediği için komplikasyonların en erken dönemde tespit edilip uygun girişimlerin en hızlı şekilde uygulanması, hayat kurtarıcı olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır (6). Obstetrik simülasyon uygulamasında sadece bir prosedürün öğretilmesi amaçlanmamakta, gelişebilecek bir komplikasyonda olayın etyopatogenezi ve yönetimde kullanılan tekniklerin etkinliği de araştırılmaktadır. Servikal dilatasyonun değerlendirilmesi, amniosentez, doğum, makat doğum ve omuz distosisinin yönetimi, umbilikal kord prolapsusu, sezaryen, eklampsi, postpartum kanama, maternal kardiyak arrest gibi acil obstetrik durumların yönetiminde simülasyon eğitimi yaygın olarak kullanılmaktadır (7,8).

Bu derlemenin amacı ilgili literatür incelenerek, acil obstetrik hizmetlerin daha etkin verilmesinde simülasyona dayalı eğitimin rolünü ortaya koymaktır.

1. Simülasyonun Tanımı

Simülasyon gerçekte var olan görevlerin, ilişkilerin, fenomenlerin, ekipmanların, davranışların ya da bazı bilişsel aktivitelerin taklit edilmesi olarak tanımlanmaktadır (4). Öğrenmedeki yetkinlik ve yeterliliği sağlamak için kullanılan simülasyon başka bir ifadeyle, gerçek dünyanın özelliklerini oluşturmak için düzenlenen bir teknik veya araçtır (9). Simülasyon temelli tıp eğitimi beceri, ekip çalışması ve acil durumlarda nasıl performans gösterileceği konusunda önemli bir eğitim şeklidir (10). Tıp eğitimi bağlamında simülasyon; "hastaları, hastalıklarıyla ilişkili risklere maruz bırakmadan, klinik deneyimin tamamını veya bir kısmını yeniden oluşturarak etkileşimli ve aktiviteye izin veren bir eğitim tekniği" olarak tanımlanmaktadır (11). Tıp eğitiminde simülasyon modellerinin kullanımı hızla yayılmaktadır

ve sağlık hizmetinde kalitenin iyileştirilmesini amaçlamaktadır (12).

2. Simülasyon Kullanımının Amacı

Simülasyona dayalı eğitim, 1980'lerin sonlarında sağlık hizmetinde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte geniş kabul görmüştür (13). Simülasyon uygulamasında günümüzde tercih edilen eğilim, sağlık eğitim programlarında simülasyon yöntemlerinin uygulanmasıdır (14). Simülasyonun sağlık hizmetinde kullanılması; doğrudan algılanması zor, laboratuvar ya da sınıf ortamında gösterilmesi tehlikeli veya pahalı, çok hızlı ve çok yavaş olan bazı materyallerin, olayların ya da durumların canlandırılarak gösterilmesine olanak sağlamıştır (9). Simülasyonun bir diğer kullanım amacı ise sistemin performans açıklarını ve hasta bakımına engel olan sistem sorunlarını ortaya çıkarmaktır (13).

Temel obstetrik komplikasyonlar olan hemoraji, preeklampsi, eklampsi, sepsis, zor doğum eylemi ve abortusu önlemek veya yönetmek için gerekli sağlık hizmetinin kapsamı, acil obstetrik bakım olarak nitelendirilmektedir (15). Obstetride beklenmedik, yaşamı tehdit eden olaylar her an gerçekleşebilir ve obstetrik bakım ekipleri kısa zaman içinde karar vermek zorunda kalabilirler. Bu durum tıbbi hataların yaşanmasına neden olabilir. Tıbbi hataların önemli bir kısmı, iletişim ve takım çalışması gibi teknik olmayan becerilerin eksikliğiyle ilgilidir (16). Teknik beceriler, belirli bir durumda teknik görevi yerine getirmek için gereken bilişsel ve sosyal beceriler olarak tanımlanır. Simülasyonun hem sağlık hizmetleri içerisinde hem de acil obstetride kullanımının birçok amacı bulunmaktadır. Bunlar:

- Simülasyon, gerçek hastaları riske atmadan güvenli bir ortamda bireysel becerileri, bilgi ve tutum ile bütünleştirecek uygulamaları öğrenme ve tekrar etme olanağı sağlar.
- Araştırma ve planlama yaparak yeni bir uygulama tekniğinin test edilmesi ve problem alanlarının tespit edilmesini sağlar.
- Kişinin yeterliliğini sağlamak için çoklu pratik girişimlere izin verir.
- Uygulayıcılar ilk kez bir simülatör kullanarak, belirli bir yeterlilik seviyesine ulaşmak için yeteneklerini ve tekniklerini prova edebilirler. Bu durum, stajyerin daha hızlı öğrenmesine ve ilk hastalarıyla karşılaştıklarında bu becerileri daha emin bir şekilde yerine getirmelerine olanak sağlar.
- Stajyer için simülatör eğitimi, vakum veya forseps doğumları gibi yaygın prosedürlerin uygulanması veya ciddi sonuçlara yol açan olağan dışı senaryolarla (omuz distosisi, maternal resüsitasyon vd.) karşılaşma durumunda yapılması gerekenlerin gösterilmesi için kullanılabilir.
- Uygulayıcılara başarısız olma izni verilir ve kazanılan bu deneyimler, klinik pratikte istenmeyen durumlar ve sonuçların öğrenilmesine katkı sağlar.
- Simülatörler, öğrencilerin performanslarını ayrıntılı olarak değerlendirmelerine olanak sağlayarak performansları hakkında objektif geri bildirim oluştururlar.
- Simülasyon; klinik karar verme, öz-yeterlilik, klinik içi

iletişim becerileri ile kendine güven düzeyinde iyileşme ve anksiyete düzeyinde azalmaya olanak sağlar.

- Simülasyon, psikomotor beceri eğitiminin problem temelli öğrenme ile bütünleşerek, daha iyi bir performans gelişimine olanak sağlar.
- Eğitimci için simülasyon, farklı kursiyerlerin performansının izlenmesine ve karşılaştırılmasına, hatalara dikkat çekmeye, doğru manevraları göstermeye veya öğrenme noktalarını vurgulamaya yeterli zaman ve fırsat sağlar.
- Yeni personelin hangi alanlarda yetkin olduğunun belirlenmesine yardımcı olur (4,11,13,17,18).

3. Obstetri ve Acil Obstetride Simülasyonun Kullanımı ve Önemi

Anne ve yenidoğan ölümlerinin azaltılması, yirmi yıldan beri küresel öncelikler arasında yer almaktadır. Bu alandaki çabalar; altyapıyı geliştirme, obstetri alanındaki sağlık profesyonellerinin eğitimi ve kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda acil obstetrik bakımın iyileştirilmesine odaklanmıştır (19). Obstetri, çeşitli profesyonellerin birlikte çalıştığı ve ortak kararların alınması gereken bir alandır ve eylemler zaman baskısı altında gerçekleşir. Multidisipliner ekip eğitiminin, obstetrideki hataların sayısını azaltacağına inanılmaktadır (12). Doğum gelişmiş dünyada genellikle çok güvenlidir fakat risksiz değildir. Birleşik Krallık'taki altı kadından biri, potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir intrapartum acil durumla karşı karşıya kalmaktadır ve on iki anneden birinde olumsuz anne ve yenidoğana ilişkin problem ortaya çıkabilmektedir. Obstetrik komplikasyonlar, yetenekli sağlık hizmeti sunucularının ve doğum görevlilerinin hızlı bir şekilde harekete geçmesini gerektiren durumlardır. Sağlık hizmetinde yaşanan herhangi bir gecikme ya da sorun, maternal veya fetal mortalite ve morbiditeye yol açabilir (15). Bu nedenle simülasyona dayalı eğitim; acil obstetride çalışanlar için nadir olayların deneyimlenmesine, yeni prosedürlerin öğrenilmesi ve uygulanmasına, becerilerin test edilmesine ve uygulamada hız kazanılmasına olanak sağlaması açısından önemlidir (20).

Sağlık bakım profesyoneli öğrencilerinin eğitiminde çok değerli bir eğitim aracı olarak kabul gören ve sıklıkla kullanılan simülasyon, tıpta ilk defa 16. yy. döneminde 'phantom' adı verilen plastik maketler üzerinde, anne ve bebek ölümlerini azaltmak amacıyla obstetrik becerilerin geliştirilmesi için kullanılmıştır (9,21). Balmumu ve tahtadan figürlerle doğum sürecinin anlatılması ilk defa 19. yüzyılda uygulanmıştır (7). Bir kraliyet ebesi olan Madame de Coudray (1712-1789) ayrıntılı ve öğretici doğum simülatörünü kullanan ilk kişidir (14). Son on yıl içinde ebelik becerilerinin geliştirilmesinde simülasyon uygulaması önemli bir eğitim stratejisi haline gelmiştir (22).

4. Obstetrik Simülasyon Eğitiminde Kullanılan Araçlar ve Uygulamalar

Simülasyon uygulaması, tıp eğitiminin önemli bir unsuru haline gelmiştir ve obstetride kullanımı giderek büyümekte ve gelişmektedir (23). Obstetrik alandaki personel çeşitliliği multidisipliner takım çalışmasını ve eğitimini bir zorunluluk haline getirmektedir (24). Si-

mülasyona dayalı eğitim, ebelik müfredatının ayrılmaz bir parçasıdır ve obstetrik acillerde olduğu gibi nadir olarak meydana gelen vakalar hakkında öğrencilere öğretmek için bir yöntem olarak önerilmektedir. Öğrencilerin bilgi ve becerilerini geliştirmek, hasta güvenliğini sağlamak ve nadiren klinik ortamda ortaya çıkan farklı vakaları uygulamak için ebelik programlarında simülasyon kullanımı vazgeçilmez bir unsurdur (25). Ebelik uygulamalarında simülasyonun kullanılması; öğrencilerin gerçek yaşamda gebe, lohusa ve yenidoğan ile karşılaşmadan önce birçok defa pratik yapmasına ve kendini geliştirmesine olanak sağlar (26). Obstetrik simülasyon eğitiminde, yüksek riskli bir duruma odaklanılarak, hizmet sağlayıcıların becerilerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir (27). Ebelik öğrencilerinin psikomotor ve bilişsel becerilerinin geliştirilmesinde kullanılan simülasyon tekniklerine son beş yıl içinde bilgisayar tabanlı doğum simülatörlerinin girmesi ile beceri eğitimlerinin niteliği, öğrencilerin eğitimden memnuniyeti ve özgüveni oldukça artmıştır (26). Günümüzde birçok acil obstetrik duruma yönelik simülasyon uygulaması yapılmaktadır. Bu acil obstetrik durumlardan bazıları:

4.1. Umbilikal Kord Prolapsusu Simülasyon Uygulaması

Umbilikal kord prolapsusu gebeliği komplike eden ve fetüs üzerine etkileri olan obstetrik acil bir durumdur. Maternal-fetal morbidite ve mortaliteyi artırsa da hızlı tanı almış ve acil müdahale edilmiş olgularda, genellikle iyi prognoz söz konusudur (28). Umbilikal kordun fetüsün prezente olan kısmından kayarak serviks kanalı veya vajinadan dışarı doğru uzanması umbilikal kord prolapsusu olarak tanımlanmaktadır. Umbilikal kordun muayene esnasında görülmesi ya da palpe edilmesi ile tanı konur (29). Umbilikal kord prolapsusu ciddi sekel bırakabilir ve bu duruma bağlı perinatal mortalite oranı %3 olarak bildirilmiştir (30).

Umbilikal kord prolapsusu teşhisi konduğunda, sezaryen ile acil doğum endikedir ve olabildiğince kısa zamanda müdahale esastır. Bu acil obstetrik durum için simülasyon uygulaması çok basit ve kolaydır. Günümüzde mevcut olan doğum maketlerinin hemen hemen hepsi bu senaryo için kullanılabilir niteliktedir (8). Canlı doğum doğumların %0,18'inde görülebilen umbilikal kord prolapsusu, fetal asfiksi ile sonuçlanabilmektedir (30). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, altı yıllık simülasyon programı uygulamasının öncesi ve sonrası değerlendirilmiş, umbilikal kord prolapsusu olgularında tanı koyma süresi karşılaştırılmıştır. Simülasyon eğitimi sonrasında tanı koyma süresinin 25 dakikadan, 14,5 dakikaya düşerek anlamlı bir azalmanın olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, ekiplerin kord sıkışmasını hafifletmek için daha hızlı harekete geçme olasılığının, daha yüksek olduğunu saptamışlardır (8).

4.2. Omuz Distosisi Simülasyon Uygulaması

Omuz distosisi sıklıkla öngörülemez ve önlenemeyen obstetrik acil durum olarak tanımlanır ve doğumların yaklaşık %2'sinde meydana gelir. Omuz distosisi annede doğum sonu kanama ve perineal laserasyonlara

yol açabildiği gibi yenidoğanda fetal brakial pleksus yaralanmaları, klavikula veya humerus kırıkları, hipoksik-iskemik ensefalopati ve ölüm gibi komplikasyonların gelişmesine neden olabilir (31,32). Bu nedenle doğumu gerçekleştiren sağlık personeli omuz distosisinin işaretleri konusunda yüksek düzeyde farkındalığa sahip olmalıdır. Ayrıca, omuz distosisi ile karşılaştığında uygun manevraları gerçekleştirebilecek eğitim ve bilgi düzeyinin mevcut olması gerekmektedir (33,34).

Omuz distosisi doğumlarının simülasyonu için kullanılabilen birkaç tür doğum simülatörü vardır (35). Omuz distosisi tedavisi, anterior omuzun simfisis pubisin altından çıkmasına izin veren bir dizi manevra içerir (36). Omuz distosisi simülasyonunda, normal doğum için kullanılan simülatörler kullanılarak genel manevraların çoğunluğu yapılabilir. Alt ekstremitelere sahip tam vücut simülatörleri, Mc Roberts manevrasının uygulanmasına olanak sağlar. Çoğunlukla tüm simülatörler, suprapubik basıncın makul şekilde uygulanmasına izin verecek yapıdadır. Mevcut doğum simülatörleri ile rotasyonel manevralar, arka kol verme ve Zavenelli manevraları da mümkündür. Ayrıca, uygulayıcılar omuz distosisi simülasyonunda ihtiyaç duyulan takım çalışması ve iletişim becerilerini de uygulayabilirler (35).

4.3. Sezaryen Simülasyon Uygulaması

Cerrahi prosedür ile ilgili simülasyon uygulamalarının, gerçek klinik ortamlarda operasyonel performansı geliştirdiğine dair iyi kanıtlar vardır (37). Sezaryen operasyonu çok yaygın bir işlem olmasına rağmen, özellikle önceden geçirilmiş abdominal cerrahi girişim varlığında veya prosedürün acil bir şekilde yapılması durumlarında, komplikasyonlara neden olabilen önemli bir abdominal cerrahi yöntemdir. Sezaryen simülasyonu eğitiminde kullanılan birçok simülatör geliştirilmiştir. Çeşitli firmalara ait bu simülatörler, karın duvarı katmanları ve karın duvarı ile birlikte bir Pfannenstiel insizyonu için kullanılan doğum mankeninden, özellikle sezaryen ameliyatı ve doğum sonu kanamanın operatif yönetimi için tasarlanan maketlere kadar geniş bir yelpazede eğitim olanağı sunar (8).

Anne veya fetus için acil bir durum varlığında, doğum hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Japonya'nın yanı sıra İngiltere ve Amerika gibi çeşitli ülkelerde yayımlanan kılavuzlar, acil bir sezaryen endikasyonu olduğunda doğuma karar verme süresinin 30 dakikayı bulduğunu belirtmektedir. Doğuma karar verme süresinin kısalması; ameliyathaneye transfer, idrar sondasının takılması ve yeterli anestezi sağlanması gibi sezaryen başlangıcından önce birçok işlemin yapılmasını gerektirdiğinden, hastanedeki işleyiş için bir sorun haline gelebilmektedir. Simülasyon eğitiminin sezaryende etkin bir şekilde kullanılması; personel arasındaki iletişim becerilerini geliştirerek doğuma karar verme süresinin kısalmasına ve hastanedeki işleyişle ilgili sorunların çözülmesine katkı sağlayacaktır (38).

4.4. Postpartum Kanama Simülasyon Uygulaması

Postpartum kanama (PPK), yaşamı tehdit eden obstetrik acil bir durumdur (39). Maternal morbidite ve mortalite-

nin en çok görülen ve önlenebilir nedenidir. Postpartum kanamanın erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi, maternal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır (40). Dünya genelinde her dört kadından biri önlenebilir komplikasyonlardan dolayı PPK'dan ölmektedir (8). Postpartum kanamanın önlenmesinin önündeki engeller arasında; tanı gecikmesi, zayıf iletişim, yetersiz ekip çalışması ve eğitimde görülen aksaklıklar yer almaktadır. Simülasyon eğitimi, bu engellerin üstesinden gelmek için yaygın bir strateji olarak ortaya çıkmıştır (41). Ciddi PPK'nın yönetimi; hemşire, ebe, doğum uzmanları ve anestezi ekibini kapsayacak şekilde entegre bir bakımı gerektirir (39). Simülasyon yoluyla, sağlık bakım ekipleri klinik durumlarda nadiren karşılaşılabilecek olaylarda temel iletişim ve teknik becerileri uygulayabilirler. Böylece, gelişmiş ekip iletişimi ile birlikte PPK'da erken tanı koyma, yanıt sürelerinin iyileştirilmesi, daha iyi hasta sonuçlarının elde edilmesi ve anne ölümlerinin azalması sağlanabilir (42).

SONUÇ

Bilimin ilerlemesi ve teknolojinin gelişmesi, obstetri alanında pek çok simülatörün geliştirilmesinin ve kullanılmasının önünü açmıştır. Bugün simülatörlerle eğitim; acil obstetrik hizmetler kapsamında yer alan komplikasyon ve uygulamalara yönelik sağlık personelinin ekip anlayışı ile hareket ederek, bilgi ve yeteneklerini artıracak uygulamalar gerçekleştirmesini mümkün kılmaktadır. Simülasyon uygulamasının acil obstetrik sağlık hizmetlerinde etkin bir şekilde kullanılması; maternal ve fetal hayatın en hızlı şekilde kurtarılabilmesi için gereken güçlü bilgi birikiminin, ileri teknoloji kullanımının, problem çözme ve kritik karar verme becerisinin geliştirilmesine ve daha güvenli anne ve bebek bakımının gerçekleşmesine olanak sağlayacaktır.

*Bu derleme I. Uluslararası II. Ulusal Sağlık Bakım Hizmetleri Kongresi'nde Poster Bildiri olarak sunulmuştur. 2-3 Mayıs 2019, Ankara.

KAYNAKLAR

- 1.)Gündoğdu H, Dikmen Y. Hemşirelik eğitiminde simülasyon: sanal gerçeklik ve haptik sistemler. J Hum Rhythm. 2017; 3(4): 172-76.
- 2.)Şendir M. Kadın sağlığı hemşireliği eğitiminde simülasyon kullanımı. FN Hem Derg. 2013; 21(3): 205-12.
- 3.)Körükçü Ö, Kabukcuoğlu K. Obstetrik acile yönelik beceri geliştirmede etkin bir yöntem: simülasyon temelli eğitim. Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi. 2016; 5(4): 38-43.
- 4.)Göriş S, Bilgi N, Bayındır SK. Hemşirelik eğitiminde simülasyon kullanımı. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2014; 4(2): 25-9.
- 5.)Bracco F, Masini M, Tonetti GD et al. Adaptation of non-technical skills behavioural markers for delivery room simulation. BMC Pregnancy Childbirth. 2017; 17(1): 89. doi: 10.1186/s12884-017-1274-z
- 6.)Göncü S, Yazıcı S. Acil obstetride yoğun bakım gerektiren durumlar. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi. 2016; 20(2): 103-7.
- 7.)Göktoğla Ü, Demir B. Kadın doğum kliniğinde simülasyon. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2010; 7(4): 256- 61.
- 8.)Deering S, Rowland J. Obstetric emergency simulation. Semin Perinatol. 2013; 37(3): 179-88. doi: 10.1053/j.semperi.2013.02.010.

- 9.)Edeer AD, Sarıkaya A. Hemşirelik eğitiminde simülasyon kullanımı ve simülasyon tipleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2015; 12(2): 121-5.
- 10.)Sørensen JL, Navne LE, Martin HM et al. Clarifying the learning experiences of healthcare professionals with in situ and off-site simulation-based medical education: a qualitative study. *BMJ Open*. 2015; 5: e008345. doi:10.1136/bmjopen-2015-008345.
- 11.)Perkins GD. Simulation in resuscitation training. *Resuscitation*. 2007; 73: 202-11. doi: 10.1016/j.resuscitation.2007.01.005
- 12.)Meriën AER, Van de Ven J, Mol BW, Houterman S, Oei SG. Multidisciplinary team training in a simulation setting for acute obstetric emergencies: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(5): 1021-31. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d9f4cd
- 13.)Arafteh JMR. Update simulation-based training. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2017; 31(4): 286-9. doi: 10.1097/JPN.000000000000288
- 14.)Maskálová E, Urbanová E, Bašková M, Kvaltínová E. Experience of lecturers with simulation training in midwifery education in Slovakia. *Midwifery*. 2018; 59:1-3. doi: 10.1016/j.midw.2018.01.001
- 15.)Ameh CA, Broek NVD. Making it happen: training health-care providers in emergency obstetric and newborn care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29: 1077-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.019
- 16.)Ven JVD, Franssen AF, Schuit E, Heijmel PJVR, Mol BW, Oei SG. Does the effect of one-day simulation team training in obstetric emergencies decline within one year? A post-hoc analysis of a multicentre cluster randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 216: 79-84. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.020
- 17.)To WW. Training in emergency obstetric skills: is it evidence based? *Hong Kong Med J*. 2011; 17:141-6.
- 18.)Sarı D, Erdem H. Hemşirelik eğitiminde yüksek gerçekli simülasyon kullanımı: literatür incelemesi. *Journal of Human Sciences*. 2017; 14(4): 3690-707.
- 19.)Fritz J, Walker DM, Cohen S, Angeles G, Lamadrid-Figueroa H. Can a simulation-based training program impact the use of evidence based routine practices at birth? Results of a hospital-based cluster randomized trial in Mexico. *PLoS ONE*. 2017; 12(3): e0172623. doi: 10.1371/journal.pone.0172623
- 20.)Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning. *Simul Healthc*. 2007; 2(2): 115-25. doi: 10.1097/SIH.0b013e3180315539
- 21.)Güven EO, Akyol TN. Endoürolojide simülasyon. *Endoüroloji Bülteni*. 2016; 8: 4-8.
- 22.)Durmaz A, Elem E, Unutkan A, Keskin N. Simülasyonun normal doğum becerilerine ve öz-yeterlilik düzeylerine etkisi. *Journal of Current Researches on Health Sector*. 2017; 7(2): 41-52. doi: 10.26579/jocrehes_7.2.4
- 23.)Kurupa V, Mateia V, Rayb J. Role of in-situ simulation for training in healthcare: opportunities and challenges. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017; 30(6): 755-60. doi: 10.1097/ACO.0000000000000514
- 24.)Goffman D, Colleen L, Bernstein PS. Simulation in maternal-fetal medicine: making a case for the need. *Semin Perinatol*. 2013; 37: 140-2. doi:10.1053/j.semperi.2013.02.002
- 25.)Tavşanlı NG, Kosova F, Bolsay N ve ark. Tam donanımlı doğum simülasyon sisteminin öğrencilerin ders başarısına ve problem çözme yeteneklerine etkisinin değerlendirilmesi. *CBU-SBED*. 2018; 5(2): 22-7.
- 26.)Çalım Sİ, Öztürk E. Ebelik beceri eğitiminde simülasyon kullanımı: sistematik derleme. *Uluslararası Hakemli Kadın Hastalıkları ve Anne Çocuk Sağlığı Dergisi*. 2018; 12: 143-68. doi: 10.17367/JACSD.2018.1.3 27.)Phipps MG, Lindquist DG, McConaughy E, O'Brien JA, Raker CA, Paglia MJ. Outcomes from a labor and delivery team training program with simulation component. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(1): 3-9. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.046
- 28.)Esinler İ, Beishenova D, Akyol D, Önderoğlu L. Umbilikal kord prolapsusu: maternal ve fetal sonuçlar. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*. 2005; 2(3): 192-6.
- 29.)Bayık RN. Umbilikal Kord Prolapsusu ve Yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*. 2016; 9(4): 34-8.
- 30.)Rajakumar C, Garber A, Rao PR, Rousseau G, Dumitrascu GA, Posner GD. Umbilical cord prolapse in a labouring patient: a multidisciplinary and interprofessional simulation scenario. *Cureus*. 2017; 9(9): e1692. doi: 10.7759/cureus.1692
- 31.)Moni S, Lee C, Goffman D. Shoulder dystocia: quality, safety, and risk management considerations. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2016; 59(4): 841-52. doi: 10.1097/GRF.0000000000000228
- 32.)Kordi M, Erfanian F, Fakari FR, Dastfan F, Nejad KS. The comparison the effect of training by means of simulation and oral method on midwives' skill in management of shoulder dystocia. *J Edu Health Promot*. 2017; 6(50): 1-6. doi: 10.4103/jehp.jehp_115_15 33.)Tokmak A, Tekin ÖM, Özcan KN, Erkaya S. Vajinal doğumun korkulan komplikasyonu: omuz distozisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2016; 13(4): 176-83.
- 34.)Crofts JF, Attilakos G, Read M, Sibanda T, Draycotta TJ. Shoulder dystocia training using a new birth training mannequin. *BJOG*. 2005; 112(7): 997-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00559.x
- 35.)Shaddeau AK, Deering S. Simulation and shoulder dystocia. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59(4): 853-8. doi: 10.1097/GRF.0000000000000238
- 36.)Michelotti F, Flatley C, Kumar S. Impact of shoulder dystocia, stratified by type of manoeuvre, on severe neonatal outcome and maternal morbidity. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018; 58(3): 298-305. doi: 10.1111/ajo.12718
- 37.)Vellanki VS, Gillellamudi SB. Teaching surgical skills in obstetrics using a cesarean section simulator-bringing simulation to life. *Adv Med Educ and Pract*. 2010; 1: 85-8. doi: 10.2147/AMEPS14807
- 38.)Litani Y, Tsudaa H, Ito Y et al. Simulation training is useful for shortening the decision-to-delivery interval in cases of emergent cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(23): 3128-32. doi: 10.1080/14767058.2017
- 39.)Phillippi JC, Buxton M, Overstreet M. Interprofessional simulation of a retained placenta and postpartum hemorrhage. *Nurse Educ Pract*. 2015; 15(4): 333-8. doi: 10.1016/j.nepr.2015.02.001
- 40.)Kaya B, Sezer S. Postpartum kanamanın önlenmesi ve yönetimi. *İKSST Derg*. 2017; 9(2): 79-85. doi:10.5222/iksst.2017.079
- 41.)De Melo BCP, Falbo AR, Muijtjens AMM, Van Der Vleuten CPM, Van Merriënboer JJG. The use of instructional design guidelines to increase effectiveness of postpartum hemorrhage simulation training. *Int J Gynecol Obstet*. 2017; 137(1): 99-105. doi: 10.1002/ijgo.12084
- 42.)Marshall NE, Vanderhoeven J, Eden KB, Segel SY, Guise JM. Impact of simulation and team training on postpartum hemorrhage management in non-academic centers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(5): 495-9. doi: 10.3109/14767058.2014.923393

YENİ MUTASYON SAPTANAN GM1 GANGLİOSİDOZ OLGUSU

GM1 GANGLIOSIDOSIS CASE WITH NEW MUTATION

Zahide YALAKI¹, Gizem ER AKPINAR¹, Abdüllatif BAKIR²

ÖZET

GM1 gangliosidoz, gangliosidlerin intralizozomal birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Burada yeni mutasyon saptanan GM1 gangliosidoz olgusu sunuldu. On aylık erkek hasta pnömoni tanısı ile yatırıldı. Fizik muayenesinde; gelişim geriliği, burun kökü basık, kaba yüz görünümü ve düşük kulakları vardı. Her iki gözde beyaz refle, pektus ekskavatum takipne, raller, hepatosplenomegali, tırnaklarda distrofi, ayak birinci parmakta tetik parmağı ve hipotonisitesi vardı. Destekli ve desteksiz oturamıyordu, baş kontrolü yoktu ve katı gıdaları yutamıyordu. Karaciğer enzim testleri yüksek idi, idrar-kan aminoasitleri, idrarda redüktan madde negatif bulundu. Vertebralarda yükseklik kaybı ve kifoz vardı. Katarakt cerrahisinden sonra tekrar bakılan göz muayenesinde 'Japon bayrağı' görünümü saptandı. Genetik incelemesinde daha önce saptanmayan GLB1 geninde homozigot c.1719delT değişimi tespit edildi. Bu olguyu sunarak GM1 gangliosidoz hastalığında yeni mutasyona ve prenatal tanıya dikkat çekmek istedik.

Anahtar kelimeler: *İnfanat, GM1 gangliosidoz, prenatal tanı*

ABSTRACT

GM1 gangliosidosis is a disease characterized by intralysosomal deposition of gangliosides. Here, we present a case of GM1 gangliosidosis in which a novel mutation was detected. A 10-month-old male patient was admitted with pneumonia. In physical examination; growth retardation, nasal root flattened, rough face appearance and low ears. Both eyes had white reflex, pectus excavatum, tachypnea, raller, hepatosplenomegaly, nail dystrophy, hypotonicity and trigger finger in the first toe. He could not sit with or without support, had no head control and could not swallow solid food. Liver enzyme tests were high; urine-blood amino acids and urinary reductants were found to be negative. Vertebrae had loss of height and kyphosis. The eye examination after cataract surgery revealed a 'Japanese flag' appearance. In the genetic examination, homozygous c.1719delT change was detected in the GLB1 gene, which was not previously detected. By presenting this case, we wanted to draw attention to novel mutation and prenatal diagnosis in GM1 gangliosidosis disease.

Keywords: *Infant, GM1 gangliosidosis, prenatal diagnosis*

GİRİŞ

Gangliosidler, herediter geçişli lizozomal depo hastalığıdır ve GM1, GM2 gangliosidoz olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Bu tiplerden birincisi olan GM1 gangliosidoz, lizozomal beta-galaktozidaz enziminin eksikliği sonucu gelişen GM1 gangliosidlerin intralizozomal birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Beta-galaktozidaz enziminin kodlandığı GLBL geninde meydana gelen homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlarla oluşan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İnsidansı 100 000-200 000 canlı doğumda bir olarak saptanmıştır (1-3). Hastalığın infantil, juvenil ve erişkin tipi olmak üzere üç farklı klinik tipi bulunmaktadır. İnfantil formu (Tip 1); doğumla-6 ay arasında hipotoni, santral sinir sisteminde dejenerasyon, hepatosplenomegali ile karakterize hızlı

ilerleyen 1-2 yaşlarında ölümlle sonuçlanan formudur. Juvenil form (geç infantil veya tip 2); 7 ay-3 yaş arasında başlar. Yavaş ilerleme gösteren psikomotor gelişme geriliği, hipotoni, hepatosplenomegali ile karakterizedir. Erişkin tipi ise (tip 3); 3-30 yaş arasında görülür. Yavaş ilerleyen Parkinson bulguları, demans, ekstrapiramidal bulgular, distoni gözlenir. Erişkin tip GM1 gangliosidoz Japon ırkında daha sık bildirilmektedir (4, 5).

Burada yeni mutasyonun saptandığı infantil tipte klinik özellikler gösteren GM1 gangliosidoz olgusu sunuldu.

OLGU

On aylık erkek hasta öksürük ve ateş nedeni ile çocuk acil polikliniğine getirildi. Hastanın muayenesinde ta-

¹S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

²S.B Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Aralık 2019 / December 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020 / March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Zahide YALAKI

S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uluçanlar/ANKARA

Gsm: +90 506 407 98 66

E-posta: dr_zahide@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Zahide YALAKI (ORCID: 0000-0002-3409-9016),

Gizem ER AKPINAR (ORCID: 0000-0002-3351-218x) E-posta: gizemerak@gmail.com

Abdüllatif BAKIR (ORCID: 0000-0002-3931-4168) E-posta: latif225@gmail.com

kipne ve bilateral raller olması nedeni ile çocuk servisine pnömoni tanısı ile yatırıldı. Özgeçmişinde 19 yaşındaki annenin takipli ilk gebeliğinden zamanında normal vajinal yol ile 2600 gr doğduğu, üç aylıkken brid ileus nedeni ile opere edildiği, 5 ve 7 aylıkken pnömoni nedeni ile dış merkez çocuk servis ve çocuk yoğun bakımda yatırılarak izlendiği öğrenildi. Soygeçmişinde; anne ve babanın birinci derece kuzen olduğu, ailede bilinen hastalık olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde; genel durumu iyi, vücut ağırlığı: 5950 gram (<3 p) burun kökü basık, kaba yüz görünümü ve düşük kulakları vardı. Her iki gözde beyaz refle, pektus ekskavatum ve karaciğer 3 cm, dalak 1 cm palpabl, el ve ayak tırnaklarında distrofi, her iki ayak birinci parmakta tetik parmağı ve hipotonisitesi mevcuttu. Destekli ve desteksiz oturamadığı, ayna göre baş kontrolünün olmadığı, katı gıdaları yutamadığı görüldü. Hastanın mevcut pnömonisi için tedavisi başlanırken aynı zamanda eşlik eden gelişim geriliği, atipik yüz görünümü, patolojik bulgularına yönelik olarak ileri tetkikler planlandı. Bakılan biyokimyasal parametreleri içinde AST:203 U/L ALT:200U/L, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri normal idi. Nörometabolik hastalık şüphesi ile idrar-kan aminoasitleri, Tandem Mass Spektrometri (MS), idrarda redükta madde tetkikleri çalışıldı. Tetkikleri normal olarak saptandı. Çekilen kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemenin ve elektroensefalografinin (EEG) normal olduğu görüldü. Yapılan ultrasonografik incelemelerde karaciğer, dalak normal boyutlarda görülüp her iki böbrekte milimetrik kristaloidler saptandı. Skolyoz şüphesi olan hastaya yapılan torakolomber MR'da; L2 vertebra anterior kesiminde yükseklik kaybı, L1-2 düzeyinde kifoz saptandı. Hastanın pnömonisi düzeldikten sonra katarakt nedeni ile opere oldu. Operasyon sonrası yapılan göz dibi muayenesinde 'Japon bayrağı' görüntüsü saptandı. Klinik açıdan GM1 gangliosidoz ile benzerlik gösteren hastada periferik kan örneğinden elde edilen DNA'da yapılan moleküler genetik analizle GLB1 gen mutasyonu araştırıldı. Hastada GLB1 geninde homozigot c.1719delT değişimi tespit edildi (Şekil 1).

Belirlenen değişiklik literatürde daha önce bildirilmemiş olmakla birlikte, çerçeve kaymasına neden olması ve erken stop kodon oluşturması nedeni ile hastalık ile ilişkili (patolojik) varyant olarak değerlendirildi. Genç aileye genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgi verilmek üzere genetik bölümüne yönlendirildi.

TARTIŞMA

GM1 gangliosidoz gelişiminden sorumlu olan beta-galaktozidaz enzimi GLB1 geni ile kodlanmaktadır ve bu enzim hücre lizozomu içinde glikoproteinlerden, sfingolipitlerden ve keratin sülfattan galaktoz rezidülerini ayıran enzimdir. GM1 gangliosidozda enzim aktivitesi azalmıştır. Beyin ve visseral hücrelerin lizozomlarında GM1 gangliosid birikir (5, 6). Beta-galaktozidaz enziminin aktivitesinin derecesi klinik belirtilerin başlama yaşını ve hastalığın şiddetini belirlemektedir (4, 5, 7).

Literatürde infantil tip GM1 gangliosidoz hastalarında rezidüel beta-galaktozidaz enzim aktivitesi %0,07-1,3 bulunurken, juvenil tipte %0,3-4,8, erişkin tipinde ise %9 olarak bulunduğu bildirilmektedir. Enzim aktivitesi ne kadar az olursa klinik de o kadar ağır olmakta ve bulgular daha erken ortaya çıkmaktadır(8).

Bizim hastamızda da anamnezde üç aylıktan sonra başlayan tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, nöromotor gelişme geriliği, hepatosplenomegali, katarakt, lumbal kifoz gibi bulgular olduğu öğrenildi. Ayrıca anne-baba arasında akrabalık bulunması nedeniyle hastada nörometabolik hastalıklar yönünden inceleme yapıldı, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, idrarda mukopolisakarit taramaları normal olarak bulunurken, hastanın patolojik bulguları ve başlangıç zamanı değerlendirildiğinde GM1 gangliosidoz ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Bu nedenle bakılan genetik taramasında da GLB1 geninde yeni mutasyon tanımlandı.

Hastamızda literatürle uyumlu olarak klinik bulgular mevcuttu. Bununla birlikte Yüksel ve ark.(9) belirttiği gibi



Şekil 1. Hastanın genetik inceleme sonucunda GLB1 genindeki mutasyon gösterilmiştir

yaygın mongol lekeleri bulunmamaktaydı. Biyokimyasal incelemesinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik bulunmaktaydı. Kılıç ve ark.(3) infantil gangliosidoz hastalarında AST yüksekliğinin önemli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. Bizim hastamızda da vardı.

İnfantil tipte gangliosidoz hastalarında kaba yüz görünümü, frontal bossing, basık ve geniş burun kökü, düşük kulaklar, dilde hipertrofi, eller kaba, parmaklar kısa olabilmektedir. Torakal kifoz, kifoskolyoz gelişebilmektedir (4, 5). Hastamızda da kifoz, yüz anomalisi, göz bulguları olarak katarakt ve kiraz kırmızısı retina bulunmaktaydı. Yüksel ve ark'nın (10) bildirdiği olguda konvülziyon da eşlik ederken bizim hastamızda konvülziyon yoktu. Yapılan EEG de normal idi. Ancak nöromotor gelişimi ciddi derecede geri idi. Hipotonisite ve baş tutmasının olmaması ile birlikte yutma disfonksiyonu da bulunmaktaydı. Bu nedenle mikroaspirasyonlar olmakta sonuçta sık akciğer enfeksiyonu gelişmekteydi.

Hastalıktan sorumlu enzimi kodlayan GLB1 geni 3.kromozomda bulunmaktadır (9). Bu gende 102 mutasyon tanımlanmaktadır. Bu mutasyonların 78'i missense/non-sense, 10'u splicing mutasyon, 7'i insersiyon ve 7'i delesyon mutasyonları olarak bildirilmektedir (1, 5, 10). Hastamızda ise daha önce bildirilmeyen yeni mutasyon saptanmış olup çerçeve kaymasına neden olması ve erken stop kodon oluşturması hastalık ile ilişkili olarak değerlendirildi. Bu açıdan hastamızın sonucunun klinik tanıyı teyid ettiği düşünöldü.

Hastalığın spesifik tedavisi bulunmamakta ve bu hastaların büyük kısmı iki yaşından önce kaybedilmektedir. Genetik geçişi olan bu hastalığın önlenmesi için daha sonraki gebelik planlamasında aileye genetik danışma verilmesi, taşıyıcılık tespit edilmesi durumunda preimplantasyon genetik tanı (PGT) ile gebelik elde edilmesi önerilmektedir. Preimplantasyon genetik tanı yaptıran hastalarda sağlıklı gebeliğin teyidi için ve

yaptıramayan tüm hastalara da amniosentez/koryonik villüs örneklerinde enzimatik veya genetik analiz yapılarak prenatal tanının konulması önerilmektedir (7).

Makale/olgu sunumu herhangi bir kongrede sunulmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1.)Sinigerska I, Chandler D, Vaghjiani V, et al. Founder mutation causing infantile GM1- gangliosidosis in the Gypsy population. *Mol Genet Metab* 2006; 88 (1): 93-95.
- 2.)Platt FM, Boland B, Spoel AC. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol* 2012; 199(5): 723-34.
- 3.)Kılıç M, Kasapkara ÇS, Kılavuz S, Mungan NÖ, Biberoğlu G. A possible biomarker of neurocytolysis in infantile gangliosidosis: aspartate transaminase. *Metab Brain Dis* 2019; 34(2): 495-503.
- 4.)Vanier MT, Caillaud C, Levade T. Sphingolipidosis. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds) *Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment*, 6 th edn. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016: 556-566.
- 5.)Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab* 2008; 94(4): 391-6.
- 6.)Tessitore A, Martin P, Sano R, et al. GM1-ganglioside-mediated activation of the unfolded protein response causes neuronal death in a neurodegenerative gangliosidosis. *Mol Cell* 2004; 15 (5): 753-766.
- 7.)Pastores GM, Kolodny EH. Lysosomal storage disease. In: Swaiman KF, Ashwall S, Ferriero DM, (eds). *Pediatric Neurology: Principles and Practice*, (4th ed). Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 659-714.
- 8.)Okumiya T, Sakuraba H, Kase R, Sugiura T. Imbalanced substrate specificity of mutant beta-galactosidase in patients with Morquio B disease. *Mol Genet Metab*. 2003; 78 (1): 51-58.
- 9.)Yüksel D, Öksüz Ş, Şenbil N. Yaygın mongol lekelerinin eşlik ettiği GM1 gangliosidosis türü: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50(3): 189-192.
- 10.)Santamaria R, Chabas A, Coll M.J, Miranda C.S, Vilageliu L, Grinberg D. Twenty-one novel mutations in the GLB1 gene identified in a large group of GM1-gangliosidosis and Morquio B patients: possible common origin for the prevalent p.R59H mutation among gypsies, *Hum Mutat*. 2006; 27(10): 1060.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

.../.../20..

Makale Başlığı:

Sayın Editör,

Yayınlanması dileğiyle Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

Bu çalışmanın:

1. Bilimsel etik ve sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Daha önce yurtiçinde veya yurtdışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını
3. Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini
4. Yayın için kabulü halinde tüm yayın haklarının Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

1.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

2.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

3.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

4.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

5.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

6.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

7.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

8.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

9.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

10.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

11.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

12.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

.../.../20..

Article Title:

Dear Editor,

As the authors of the article we sent to Ankara Education and Research Hospital Medical Journal with the hope of publication;

We accept and declare about this study that;

1. Scientific ethics and responsibility belong to us,
2. Previously not published at home or abroad in Turkish or foreign languages
3. Not to be submitted to another publication for publication
4. All publication rights belong to Ankara Education and Research Hospital Medical Journal in case of acceptance for publication.

1.

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

2.

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

3.

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

4.

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

5.

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

6.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

7.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

8.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

9.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

10.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

11.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

12.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....



YAYIN KURALLARI

GENEL BİLGİLER

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nin süreli bilimsel yayın organıdır ve yılda üç sayı olarak yayımlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum / tartışma, editöre mektup, tıbbi kitap değerlendirmeleri ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen bilimsel dergidir.

Dergi yayımladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılar olmaması şartını gözetmektedir. Editörler ve yayın kurulu, reklam amacı ile verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Yayımlanmak üzere gönderilen makalelerde ismi yer alan tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır.

- Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
- Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
- Son halini kabul etmelidir.

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, insan ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin "Gereç ve Yöntemler" bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, etik kurul onayı ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Çalışmada 'hayvan' ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan deneyleri etik kurulu onayı aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" alınmalı ve makale içinde bu durum belirtilmelidir. Kişisel Verilerin Korunması Hakkında Kanun Çerçevesinde onam alınması ve yetkili merciler tarafından talep edilmesi halinde sunulması, yazarların sorumluluğundadır.

Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile hiçbir ticari ilişkilerinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar, vb), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Çalışma için Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; makalenin "Gereç ve Yöntemler" bölümünde onay alınan etik kurulun ismi, onay tarih ve sayısı açık olarak belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

EPİDEMİY OLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel inceleme yapılan tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri dergiye gönderilmeden önce biyoistatistik incelemelerin geçerliliği ve gücü açısından değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Editörler, gerekli gördükleri takdirde istatistiksel inceleme ait ham verileri isteme haklarını saklı tutarlar.



YAYIN KURALLARI

YAZIM PİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya "www.tdk.org.tr" adresi ayrıca Türk Tıbbi Demeklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce İngilizce dil uzmanı ve/veya ana dili İngilizce olan (native speaker) bir kişi tarafından değerlendirilmelidir. Makaleyi, İngilizce yönünden değerlendiren kişi yazarlardan biri değil ise bu kişinin ismi makalenin sonunda bulunan "Teşekkür (Acknowledgement)" bölümünde belirtilmelidir.

Dergimize yayımlanmak üzere gönderilen ve değerlendirme sonucunda yayıma kabul edilen makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından ayrıca düzeltilmektedir. Yazarlar bu düzeltmeleri kabul etmiş sayılırlar.

YAYIN PLATFORMU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, TÜBİTAK-DERGİPARK online bilimsel dergi yayıncılık platformu üzerinden elektronik ortamda yayımlanmaktadır (www.dergipark.gov.tr). Dergiye makale gönderimi ve süreç takibi DERGİPARK sistemi üzerinden yürütülmektedir. Makale gönderebilmek için öncelikle DERGİPARK platformuna üye olunmalıdır. Derginin yayın kurallarına <http://dergipark.gov.tr/iournal/965/announcement> adresinden elektronik olarak ulaşılabilir. Makalenin DERGİPARK'a yüklenmesini takiben, Derginin e-posta adresine de makalenin DERGİPARK ID numarası ve başlığını da içeren bir bilgilendirme e-postası gönderilmesi gerekmektedir. E-posta adresine yayın kurallarının son kısmından ulaşılabilir.

YAYIN HAKKI

Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar, "Yayın Hakları Devir Formu" nu doldurup, makale ile birlikte göndermelidirler. Yayın Hakları Devir Formu olmadan gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır.

YAZI TESİTLERİ

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir.

Editöryel Yorum/Tartışma (Editorial):

Yayımlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından yapılan değerlendirmedir. Dergide makalelerden önce yayımlanır.

Özgün Çalışma (Original Article):

Prospektif, retrospektif her türlü deneysel ve klinik çalışmalar yayımlanabilmektedir. Özgün çalışmalar aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

•**Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 250 kelime içermelidir. Amaç (purpose), gereç ve yöntem (material and method), bulgular (results) ve sonuç (conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır.

•**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, 'Medical Subject Headings (MeSH)' e uygun olarak verilmelidir.

•**Giriş (Purpose):** Çalışmanın kısa ve anlaşılır şekilde amacının açıklandığı kısımdır.

•**Gereç ve Yöntem (Material and Method):** Çalışmada kullanılan gereç, yöntem, istatistik değerlendirme vb nin detaylı şekilde açıklandığı kısımdır. Bilgilendirilmiş rıza ve/veya etik kurul onayı alınmış ise yukarıda açıklandığı üzere açık bir şekilde bu kısımda belirtilmelidir.

•**Bulgular (Results):** Çalışmada elde edilen bulguların detaylı şekilde açıklandığı kısımdır

•**Tartışma (Discussion):** Elde edilen bulguların güncel literatür eşliğinde tartışıldığı kısımdır.

•**Sonuç (Conclusion):** Elde edilen bulgular ve tartışma sonunda yazarların vardığı sonucun açıklandığı kısımdır.

•**Teşekkür (Acknowledgements):** Çalışmaya katkıda bulunmakla beraber yazarlar içinde yer almayan kişilerle çalışmada katkısı olan kurum ve kuruluşların açıklandığı ve kendilerine teşekkür edilen kısımdır.



YAYIN KURALLARI

Çalışmada herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluştan maddi destek sağlanmış ise bu bölümde belirtilmelidir.

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olup olmadığı da bu bölümde açıklanmalıdır.

•**Kaynaklar (References):** Makale içinde geçiş sırasına göre tüm kaynakların verildiği kısımdır.

Derleme (Review Article):

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanır. Yazarın derleme konusu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir. Derleme makalelerinin yapısı aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

•**Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 250 kelime içermelidir. Derleme makalelerin özetlerinde bölüm olması zorunlu değildir)

•**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, MeSH İndeksine uygun olarak verilmelidir.

Temel bölümler ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Alt bölümler 1.1, 1.2 gibi alt başlıklarla belirtilmelidir. Derlemelerin başlıkları içerdikleri konuyu açıklayıcı olmalıdır.

•**Kaynaklar (References):** Makale içinde geçiş sırasına göre tüm kaynakların verildiği kısımdır.

Olgu Sunumu (Case Report):

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık ya da yenilik gösteren olguların sunulduğu makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Olgu sunumlarının yapısı aşağıdaki gibi olmalıdır:

•**Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 150 kelime içermelidir. Bölümsüz olmalıdır.

•**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, MeSH İndeksine uygun olarak verilmelidir.

•**Giriş (Introduction):** Olgunun sunum gerekçesinin kısaca belirtildiği kısımdır.

•**Olgu (Case):** Olgunun, tanı, tedavi, laboratuvar verilerinin detaylı olarak açıklandığı kısımdır.

•**Tartışma (Discussion):** Olgunun tartışıldığı kısımdır.

•**Kaynaklar (References):** En fazla 12 tane olmalıdır.

Olgu sunumunda sunulan hastalardan “Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)” alınmalı ve makale içinde, kaynaklar kısmından önce bu durum belirtilmelidir.

Editöre Mektup (Letter to Editor):

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili olarak, okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf bulunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

Tıbbi Eğitim (Medical Education):

Güncel tıbbi konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Yapısı aşağıdaki gibi olmalıdır:

•**Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 150 kelime içermelidir.

Temel bölümler ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Alt bölümler 1.1, 1.2 gibi alt başlıklarla belirtilmelidir.

•**Kaynaklar (References)**

Tıbbi Kitap Değerlendirmeleri (Book Reviews):

Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirilmeleridir.



YAYIN KURALLARI

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word Programı ile "Times New Roman" yazı formatında, 11 punto büyüklüğünde ve tek satır aralığı verilerek yazılmalıdır.

Editöre Sunum Sayfası:

Makaleden ayrı bir sayfa olarak "editöre sunum" başlığı ile gönderilmelidir. Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri, makale İngilizce ise İngilizce yönünden kontrolünün, araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

Kapak Sayfası:

Makaleden ayrı bir sayfa olarak "kapak sayfası" başlığı ile gönderilmelidir. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlığı, tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, sorumlu yazarın ek olarak; iş telefonu, cep telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir. Daha önce herhangi bir bilimsel toplantıda sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

Özetler:

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

Anahtar Kelimeler:

En az 3, en fazla 5 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Anahtar kelimeler 'Medical Subject Headings (MeSH)' e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Anahtar kelimeler özet sayfasının en alt kısmında yer almalıdır.

Kısaltmalar:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca aynı kısaltmalar kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Özet kısmında kısaltma kullanılamaz.

Herkes tarafından genel kabul görmüş ve kısaltma hali ile kullanılan kelimeler (DNA, RNA vb.) açık hali verilmeden de kullanılabilir.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler:

Şekil, resim, tablo ve grafikler makalede işleniş sırasına uygun olarak numara verilip, kaynaklar kısmından sonra her biri ayrı sayfada olmak üzere gönderilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil ve resimler için altında, tablo ve grafikler için üstünde olacak şekilde açıklamaları eklenmelidir.

Makalenin Word dosyasına eklenecek şekil, resim, tablo ve grafik, 1 MB dan büyük ise, ayrı bir jpg veya gif dosyası olarak da sisteme eklenebilir. Bu durumda, jpg veya gif dosyasına, makalenin word şeklinin içinde geçen numaralara göre isim verilmelidir. Baskı kalitesinde standardın sağlanabilmesi için şekil, resim, tablo ya da grafiklerin en az 300 dpi çözünürlükte hazırlanarak sisteme eklenmesi gerekmektedir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerde kullanılan kısaltmalar ilgili görselin açıklamasında belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafikler, en fazla 16*20 cm, en az 8 cm büyüklükte olmalı ve büyütülerek ya da küçültülerek deforme edilmemiş olarak gönderilmelidir.

Daha önce başka bir yerde basılmış ya da yayımlanmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır. Bu izin şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Makale içerisinde ve eklerinde geçen uzunluk, yükseklik, hacim ölçümleri metrik ünitelerle (metre, kilogram ya da litre) ve bunların ast ve üst katları şeklinde verilmelidir. Sıcaklık ölçümleri derece santigrad (0C), kan basıncı ölçümleri milimetre civa olarak (mmHG) belirtilmelidir. Laboratuvar değerleri International System of Units' e (SI) uygun olarak belirtilmelidir. SI karşılığı olmayan değerler metin içinde açıklanmak kaydıyla kullanılabilir.



YAYIN KURALLARI

Kaynaklar:

Makalede yer alış sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce parantez içinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp Türkçe kaynaklarda “ve ark.”, İngilizce makalelerde “et al” eklenmelidir.

Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmie.org). Yazarlar, kaynakların güncellik ve geçerliliğinden sorumludur. Kongre bildirimleri ve tezler ancak çok zorunlu ise kaynak olarak gösterilebilir. Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar ancak tartışma kısmında kullanılabilir. Kaynak olarak gösterilemez. İnternet adresleri tek başına kaynak olarak gösterilemez (www.hurriyet.com.tr gibi).

Elektronik ortamda yayımlanmış makaleler ilgili makalenin web adresi ve alıntı yapıldığı tarih belirtilerek kaynak gösterilebilir. Elektronik ortamdaki kaynak kitaplar için de aynı kurallar geçerlidir.

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

Makale için;

Yazar (lar) ın soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa numarası belirtilmelidir.

Özcan NN, Özçam G, Koşar P, Özcan A, Başar H, Kaymak Ç. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning. Braz J Anesthesiol. 2016; 66(5): 529-32. doi: 10.1016/j.bjane.2014.05.006

Kitap için;

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

Sözen TH, Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.636-42

Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;

Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds.

Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

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

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C,

Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1997.p.145-210.

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler.

Biyoistatistik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

Kongre bildirimleri için:

Ozsoy MH, Koca G, Dincel E, Yigit H, Fakioglu O, Cavusoglu AT, Sakaogullari A, Korkmaz M. “Surgery and Adjuvant Yttrium-90 Radiosynovectomy in The Treatment of Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis (DPVNS) of The Knee”. 5th Meeting of the European Federation of Associations of Orthopaedic Sports Traumatology (EFOST); 67pp, November 26-30, 2008, Antalya/Turkey

Tezler için:

Karaca G. Kolon Anastomozlannda, Harmonic Scalpel, Bisturi ve Monopolar Elektrokoter Kullanılarak Yapılan Rezeksiyon Sonrası Anastomozlarda, Bu Araçların Anastomoz Sağlığı ve İyileşmesi Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye, 2010.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

YAYIN KURALLARI

Elektronik ortamda yayımlanan makaleler için:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan- Mar (cited 1996 June 5) : 1(1): (24 screens). Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>. Erişim tarihi: 25.09.2018 (Accessed September 25,2018)

Elektronik ortamda yayımlanan kaynak kitaplar için:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 25.09.2018. (Accessed September 25,2018.)

İletişim: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No: 89 06340 Altındağ / Ankara / TÜRKİYE

Tel: +90 312 595 30 69

Faks: +90 312 363 33 96

www.ankarahastanesi.gov.tr

e-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

GENERAL INSTRUCTIONS

The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is the scientific periodical of Ankara Training and Research Hospital which is published thrice a year in order to reach both local and global medical circle.

Retrospective, prospective or experimental trials, reviews, case reports, editorials, commentaries, letters to the editor, medical book reviews relevant to hot topics of medicine are all welcome.

The journal pays regard to the highest ethical and scientific standards and absence of commercial concerns among the articles. Neither the editor (s) nor the publisher guarantees, warrants or endorses any product or service advertized in this publication.

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editor and two or more referees if they are convenient to stylistic rules and published following the revisions made by the authors if needed.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should meet all of the following criteria:

- Planned or performed the study,
- Wrote the paper or reviewed the study,
- Approved the final version

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) and holds that all reported research involving 'Human beings' conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the "Material and Methods" section indicating approval by the ethical review board and affirmation that "Informed Consent" was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the "Material and Methods" section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) and indicate approval by the animal experiment ethical review board.

Case reports should be accompanied by "Informed Consent" whether the identity of the patient is disclosed or not. It is the authors' responsibility to obtain and present the consent to the authorities if requested in accordance with the Personal Data Preservation code.

If the proposed publication has a commercial interest or a funder directly or indirectly, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explain the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. Name of the ethical review board, approval date and number should be indicated in the "Materials and Methods" section if needed for that type of article. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

EPIDEMIOLOGICAL AND STATISTICAL ANALYSIS

All manuscripts (retrospective, prospective or experimental) with statistical analysis are required to undergo biostatistical review in terms of validity and power analysis to ensure appropriate study design, analysis, interpretation and reporting.

LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish Dictionary of Turkish Language Association or online dictionary which belongs to Turkish Medical Foundations must be taken into consideration in Turkish articles. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert or a native speaker prior to submission and his/her name should be indicated in the "Acknowledgements" section in case he/she is not one of the authors. All writing and grammatical mistakes in the articles, which are sent, are corrected by our redaction committee without changing the data presented. Authors are deemed to have accepted these corrections.

PUBLICATION PLATFORM

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is published in electronic form via TÜBİTAK - DERGİPARK online scientific journal publishing platform (www.dergipark.gov.tr). Manuscript submission and process follow-up are carried out through DERGİPARK system. In order to submit an article, you must first to be a member of DERGİPARK platform. The publication rules of the journal are available electronically at <http://dergipark.gov.tr/journal/965/announcement>. Following the upload of the manuscript to DERGİPARK, an e-mail including the DERGİPARK ID number and title of the article should be sent to the journal's e-mail address. The e-mail address can be found at the end of the publication rules.

COPYRIGHT STATEMENT

The publisher owns the copyright of all accepted articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer Form" and peer reviewing will proceed thereafter.

ARTICLE TYPES

The Journal publishes the following types of articles:

Editorial Commentary/Discussion: Usually written by experts other than the authors of a published original article manuscript and published before the manuscripts.

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations are welcome. They should be composed of the following sections:

- Abstract:** Maximum 250 words (in Turkish and English respectively); the structured abstract should contain the following sections: purpose, material and methods, results, conclusion.
- Keywords:** Three to five words in accordance with "Medical Subject Headings (MeSH)", Turkish and English, respectively.
- Purpose:** Brief and clear explanation of the purpose of the study.
- Material and Method:** Material, methods and statistical analyses are explained in detail. Informed consent and ethical approval should be clearly indicated in this section as mentioned above.
- Results:** Findings of the study are presented in detail.
- Discussion:** Findings of the study are discussed in light of the recent literature.
- Conclusions are presented according to the results and discussion sections.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

COVER LETTER

Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

TITLE PAGE

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

ABSTRACT

The abstract should be prepared in accordance with the instructions in the 'Categories of Articles' and placed in the article file.

KEY WORDS

Provide 2-5 key words in English and Turkish. Key words format should conform to that set forth in 'Medical Subject Headings'(MESH). Please consult www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html Key words in Turkish should be the exact translation of MESH terms.

MINI-ABSTRACT

These should be prepared in accordance with the instructions in the "Categories of Articles" section. For original research articles and reviews only.

REFERENCES

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

Format for journal articles: Last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number and inclusive pages.

Example: Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 79:89-91.

Format for books which have authors and editors more than one; last names and initials, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example: Philips Sj, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM: eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995. p.466-78

Format for books which have single author and editor; authors/editor's last name and initial (s), book title, edition, city, Publisher, date and pages.

Example: Em Mufti M. *Surgical Management of Hydatid Disease*. 1 st ed. London: Butterworth; 1989.p.27-30.

Correspondence: THE MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cebeci-06534 Ankara-TÜRKİYE

Phone:+90 (312) 595 30 69

www.ankarahastanesi.gov.tr

aeah.tipdergisi@gmail.com



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

•**Acknowledgements:** Individuals other than authors or institutions with contributions to the study are presented. Funding information and conflicts of interest should be indicated if present.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Review Articles: The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 250 words (in Turkish and English respectively); need not to be structured.

•**Keywords:** Three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)”, Turkish and English, respectively.

•**Principal sections** should be numbered consecutively. Subsections should be indicated with subheadings as 1.1, 1.2 etc. Title should be explanatory.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Case Reports: Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 150 words (in Turkish and English respectively); should not be structured.

•**Keywords:** Three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)”, Turkish and English, respectively.

•**Introduction:** Brief description of the purpose of the case report.

•**Case:** The diagnostic and therapeutic progress of the case and laboratory data are presented here.

•**Discussion:** Case is discussed in the light of previous reports.

•**References:** A maximum of 12 citations are allowed.

“Informed Consent” should be obtained from the patient and explained in the main text before the references section.

Letter to the Editor: Readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal within the last year. It does not include a title and abstract and it should be no more than 500 words. The number of references should not exceed 5. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. Letters may be published together with a reply from the original author or the editor.

Medical Education: Articles about hot topics supported by latest clinical and laboratory practice which give a medical message to the readers. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 150 words (in Turkish and English respectively);

•**Principal sections** should be numbered consecutively. Subsections should be indicated with subheadings as 1.1, 1.2 etc.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Book reviews: Reviews of up-to-date well-known local and global medical books.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in PC compatible computers with Microsoft Word; “Times New Roman” font with 11 puntos and single spacing is essential.

Cover Letter:

Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles and be submitted separately from the main text.

Title Page:

A brief running head should be provided in addition to a concise, informative title (Turkish and English). All authors should be listed with academic degrees and affiliations. In addition, office and mobile phone numbers, e-mail and postal addresses of the corresponding author should be added. If the study was presented in a congress, the author (s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

Abstracts:

The abstract should be prepared in accordance with the instructions in the “Article Types” and placed in the article file.

Keywords:

Located at the bottom of the “Abstract” page, three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)” in Turkish and English should be added.

Abbreviations:

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. The same abbreviation is used in the entire text. “Scientific Style and Format” can be referred for international abbreviations. Abbreviations should not be used in the “Abstract” section. Commonly accepted abbreviations (DNA, RNA etc.) can be used as it is. Figures, Photos, Tables and Graphics: Figures, photos, tables and graphics should be numbered in the order of mentioning in the text and placed after “References” section each on a different page. Citations to figures, photos, tables and graphics should be at the end of the relevant sentence. All figures (at the bottom), photos (at the bottom), tables (at the top) and graphics (at the top) should have explanatory legends. If the figures, photos, tables and graphics to be included in the Word document are larger than 1 MB, they may be submitted as an additional jpg or gif file. In this case, the jpg or gif file should be numbered in accordance with the number of the figure, photo, table or graphic in the text.

In order to ensure standardization of the print quality; figures, photos, tables and graphics should be prepared with at least 300 dpi resolution and submitted separately to the system. Abbreviations used in the figures, photos, tables and graphics should be defined at the legend of the relevant image.

Dimensions of the figures, photos, tables and graphics should be between 8cm x 8cm and 16cm x 20cm without any deformations due to resizing. If an illustration has been previously published, it should be accompanied with permission from the original source and this should be mentioned in the legend.

Length, height, and volume measurements given in the article should be indicated as metric (meter, kilogram, liters) units



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

or their multiples/submultiples. Temperature and blood pressure readings should be given as °C and mmHg respectively. Laboratory data should be presented according to International System of Units (SI). Other values can be given provided that it is explained in the text.

References:

References in the text should be numbered and listed serially according to the order of mentioning before the full comma at the end of the sentence in parenthesis. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three then add the “ve ark” or “et al” for Turkish and English references respectively. Format of references should conform to the style used in the Index Medicus (www.icmje.org). Authors are responsible for the up-to-dateness and availability of the references.

Oral/poster presentations and thesis can be cited as a last resort. Personal experiments and unpublished papers can not be given as references, however they can be used in discussion section. Web pages (www.hurriyet.com.tr etc.) can not be cited solely. Online articles can be cited if the web page and date is added.

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

Format for journal articles;

Last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number and inclusive pages.

Özcan NN, Özçam G, Koşar P, Özcan A, Başar H, Kaymak Ç. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning. Braz J Anesthesiol. 2016; 66(5): 529-32. doi: 10.1016/j.bjane.2014.05.006

Format for books;

Last name(s) and initial(s), chapter title, book title, editor's name, edition, city, publisher, date and pages.

Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.636-42

Format for books which are published other languages than in Turkish;

Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds.

Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

Format for books if the editor and author are the same person;

Last name(s) and initial(s), chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

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

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler.

Biyoistatik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

Format for conference papers;

Ozsoy MH, Koca G, Dincel E, Yigit H, Fakioglu O, Cavusoglu AT, Sakaogullari A, Korkmaz M. “Surgery and Adjuvant Yttrium-90 Radiosynovectomy in The Treatment of Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis (DPVNS) of The Knee”.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

5 th Meeting of the European

Federation of Associations of Orthopaedic Sports Traumatology (EFOST); 67pp, November 26-30, 2008, Antalya/Turkey

Format for theses;

Karaca G. Kolon Anastomozlarında, Harmonic Scalpel, Bisturi ve Monopolar Elektrokoter Kullanılarak Yapılan Rezeksiyon Sonrası Anastomozlarda, Bu Araçların Anastomoz Sağlığı ve İyileşmesi Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye, 2010.

Format for online articles;

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm). Erişim tarihi: 25.09.2018 (Accessed September 25,2018)

Format for e-books;

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 25.09.2018. (Accessed September 25,2018.)

Correspondence: The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No: 89 06340 Altındag / Ankara / TURKEY

Phone: +90 (312) 595 30 69

Fax: +90 312 363 33 96

www.ankarahastanesi.gov.tr

e-mail: ankarahastanesidergisi@gmail.com



**S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIP DERGİSİ**

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tübitak Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR Dizin) Dizinlenmektedir.

www.ankarahastanesi.gov.tr

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1957

