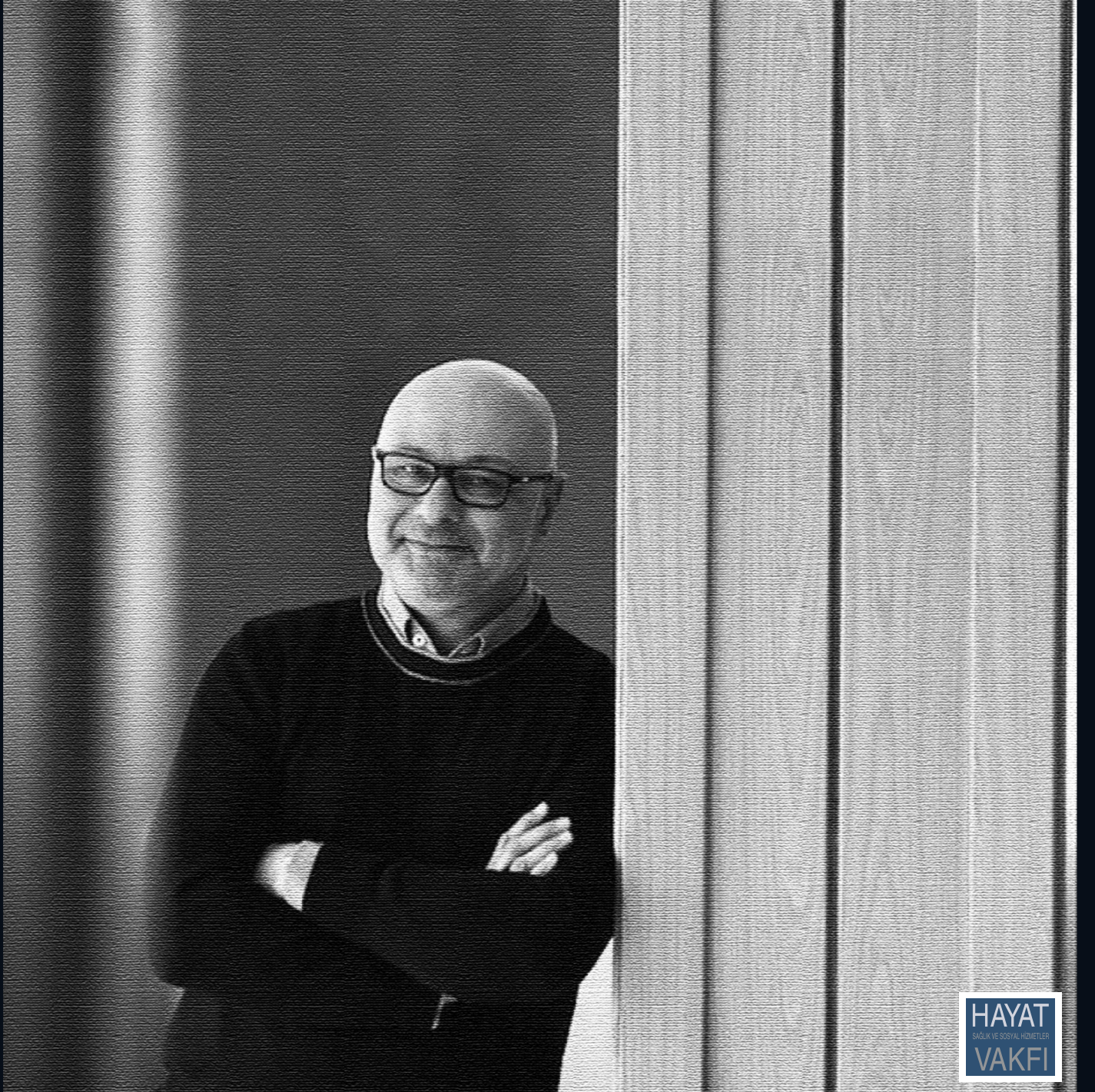
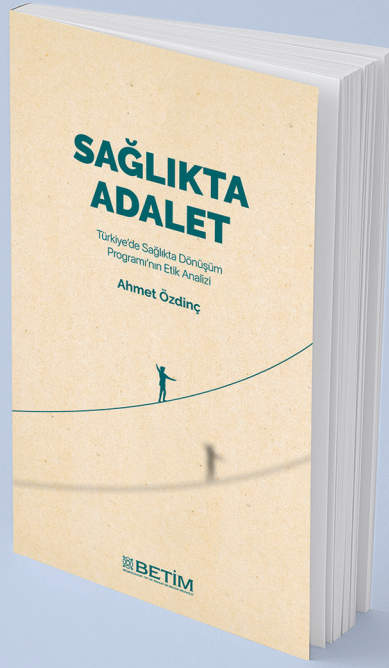


Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences
Anadolu Kliniği
Tıp Bilimleri Dergisi





SAĞLIKTA ADALET

Türkiye'de Sağlıkta Dönüşüm
Programı'nın Etik Analizi

Dr Ahmet Özdiç

Sağlığın sadece bir tıp problemi olarak görülmediği günümüzde, tıp etiği konusu büyük bir önem kazanmıştır. Sosyal güvenlik kapsamında ve devletin kontrolünde yürütülen sağlık hizmetleri, adalet ve etiğin konusu haline gelmiştir. Devlete karşı yükümlülüklerini yerine getiren bireylerin sosyal güvencenin bir parçası olan sağlık taleplerine hukukî bir zemin oluşturulmaktadır. Bu organizasyonda devlet, sağlık hizmetlerini imkânları en iyi şekilde değerlendirip vatandaşlarına dağıtmakla sorumludur. Yine bu zeminde hastalarla hekimlerin hak ve sorumlulukları da devletin güvencesi ve denetimi altındadır. Planlamadan uygulamaya kadar yürütülen bütün faaliyetler, oldukça kapsamlı bir etik tartışmasını da beraberinde getirmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences
Anadolu Kliniği
Tıp Bilimleri Dergisi

Anatolian Clinic
The Journal of Medical Sciences

Mayıs 2021; Cilt 26, Sayı 2
May 2021; Volume 26, Issue 2

Mayıs 2021; Cilt 26, Sayı 2
May 2021; Volume 26, Issue 2

Sahibi / Owner

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on
Behalf of the Hayat Foundation for Health and Social
Services
Ahmet Özdemir, Dr.

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan, Doç. Dr.

Başeditör / Editor-in-Chief

Handan Ankaralı, Prof. Dr.

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

M. Kemal Temel, Uzm. Dr.

Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

Baskı-Cilt / Printing-Binding

Pınarbaş Matbaa Ltd. Şti.

☎ 0212 544 5877

İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul
☎ 0212 588 2545 ☎ 0212 697 30 30
✉ hsv.dergipark.gov.tr/anadoluklin
✉ anadoluklinigi@hayatvakfi.org.tr

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak, Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu içeriğin yazar(lar)ına aittir.

© Yayın hakları yayıncıya aittir.

Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences is an international peer-reviewed journal, published triannually (in January, May, September) both in print and electronically. Publication languages are Turkish and English. All responsibility for the submitted and published content rests solely with the author(s). Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933–1954) adı / Previously (1933–1954) named: Anadolu Kliniği

Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

Yer aldığı indeksler / Indexed by

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar, TürkMedline Pleksus, SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, DOAJ, MIAR

Editörlerden

Semere-i Hayat: Prof. Dr. Hakan Ertin'in Hatırasına*

İnsanın karmaşık psikolojisi, somatik fizyolojisi ve yaşadığı sosyal çevrenin sağlık üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, tıbbın uğraş alanı diğer bilimsel branşlarından oldukça farklıdır. Ayrıca tıbbın “özne”si gibi, “nesne”si de insandır. Fakat son yıllarda tıp alanında diyagnostik ve terapötik teknolojilere giderek daha fazla bel bağlanması ve böylece her unsuru teknolojik yöntemlerle değerlendirme eğilimi “insan”a yaklaşımı değiştirmekte, basite indirgemektedir. Bu nedenle, son yirmi yılda “insan” kavramını, “insani” olanı vurgulayan eğitim içerikleri her zamankinden de önemli ve gerekli hale gelmiştir.”

Tam böyle bir zamanda aramızdan ayrıldı, Hakan Ertin Hoca. Makinaya ve teknolojiye karşı “insan” olanı, “insani” olanı daha güçlü savunmak zorunda olduğumuz bir zamanda... Geride sayısız öğrencisi, rehberlikleri, eserleri, savunuları, karşı çıkışları ve yarım kalmış çalışmaları... Etrafındaki hemen herkes, “hocayla bir planımız vardı, bir projemiz vardı yarım kaldı” serzenişiyle uğurladı onu. Çünkü Hakan Hoca'nın öğrencilerine ve meslektaşlarına bıraktığı en büyük miras, birlikte iş yapma kültürüydü ve herkes bu kültürden payını aldı.

1986'da tamamladığı İstanbul Tıp Fakültesi hem kimliği hem gayreti oldu. Gen teknolojilerinin yeni yeni konuşulduğu bir zamanda ortaya çıkan ve çıkacak olan etik sorunları tartıştığı doktora teziyle tıp etiği alanına giriş yaptı. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik kürsüsünden seslendi öğrencilerine 2010'dan itibaren. Akademik çalışmalarını önemseydiği kadar akademik yükselmeyi çok önemsemedi ama orada da kolay bir yolculuğunun olduğunu söylemek zordu. Onlarca indeksli makalesi, ansiklopedi maddesi, kitap bölümü, kitap ve sayısız atıf kaldı geriye. Profesör ünvanını aldıktan sonra bile durmayı değil daha çok çalışmayı seçti. Bu satırların yazarıyla da bir kitap bölümü çalışmasını tamamlanmak üzereydi fakat o sabah atılan son düzeltme mailine cevap gelmedi...

* Bu yazı tüm editörler adına Dr. Ahmet Özdiç tarafından kaleme alınmıştır.

** Ertin H. Modern Tıp ve Etik-I. İstanbul: BETİM Yayınları; 2000. s.6

Sıra dışı bir kişiliğe sahipti. Bugünün ortalama yaklaşımıyla sıra dışı sayılabilecek ama tarihi gelenekte önemli örneklerine rastlanılabilecek tam bir “hoca” kimliğine sahipti. Hakan Ertin’i tavsif edebilecek onlarca müsbet sözün arasından seçilebilecek iki kelime, “rikkat” ve “dikkat”ti. Ailesiyle, dostlarıyla, öğrencileriyle ve meslektaşlarıyla kurduğu ilişkilerdeki hassas tavrı, nezaketli üslubu ve samimi önemseyişi onun günümüzde azalmış olan bu sıra dışı kişiliğinin bir tarafını oluşturuyordu. Onun bu rikkatli tavrını destekleyen en önemli yanı ise dikkati idi. Yazdığı eserlerde, düzenlediği toplantılarda ve gözden geçirdiği çalışmalarda dikkati ondan fevkalade işler neşet etmesine imkân tanıdı. Bir uçak yolculuğu sırasında, bir seminerin kitaplaşması için titizlik ve dikkatle aynı metni defalarca okuyup meşhur renkli kalemleriyle çok sayıda düzeltme yaparak metnin neredeyse hatasız basılmasına vesile olmasının bizzat şahidiyim. İşte bu iki sıfat, rikkat ve dikkat, Hakan Hoca’nın mümtaz tavrını oluşturuyordu.



Hakan Ertin hayallerini gerçekleştirmek için ısrarcıdır. Uzun süre hayalini kurduğu tıbbi ve beşeri bilimler merkezini, BETİM ismiyle Fındıkzade’de kurarak “elektronik teknolojinin işgali altındaki modern tıp ile insana odaklı sosyal bilimler arasındaki ender köprülerden biri olan tıp etiği alanının” teori ve uygulamaları ile gelişmesine katkıda bulunmak istedi. Türkiye’de alanında ilk ve tek olan BETİM; tıp etiği, felsefesi, sosyolojisi ve sair bilimlerini temsilen araştırmacı ve bilim insanlarını ağırlamakla birlikte özellikle sağlık öğrencilerinin İstanbul’daki önemli uğrak mekânlarından biri oldu. İki hakemli dergi ve aktif çalışan bir yayınevi de hocanın hayalinin ete kemiğe büründüğünü gösterir işaretlerdendir.

Hocanın modern tıp ve alternatif tıp ile ilgili görüşleri mutlaka derli toplu bir şekilde ortaya konması gerekir. Fakat bu kısa yazımızda değinmeyi unutsak eksik kalacağına inandığımız bir husus var: Hakan hoca tıbbın, taşıdığı değerlerle bir sanat olduğunu, belirli bir sistem ve metot içinde ilerlediğini vurgulardı. Alternatif tıp yönelimlerinin en tehlikeli uçlarından biri olarak “şarlatanlık”ı sürekli dikkat çekti. Özellikle öğrencilerini bu tür tehlikeli alanlara karşı uyarır, onları bu tür tahrifatlara karşı çok çalışmaya ve açık fikirli olmaya teşvik ederdi.

Bu yazı Hakan Ertin Hoca’yı her yönüyle anlatan bir biyografi denemesi değildir. Belki bunun için çok ciddi çalışmalar yapılacaktır. Ama son editörlüğünü yaptığı dergide, vefatının ardından çıkacak ilk sayıda hatırasına hürmeten okurlara birkaç satırın ulaşması arzu edildi.

Öğrenciyken kaldığı yurdun ilk başışçısı olan İbnülemin’in yıllar sonra kendisine seslendiği bir sözü ile bitirelim:

“Semere-i hayat, hayırla yâd olunmaktır.”

Değerli Yazar, Okur ve Akademisyenler; Rahmetli Hakan Hocamızın yeniden hayat verdiği dergimizin 26. cilt, 2. sayısında yazı türlerimizin dağılımı; 1 editöre mektup, 9 orijinal araştırma makalesi ve 2 vaka sunumu şeklindedir. Hakan Hocamızın çok değer verdiği dergimiz ile ilgili hedeflerini gerçekleştirmek için üzerimize düşen görevi hakkıyla yerine getirmek amacıyla vermiş olduğunuz katkı ve destekleriniz için teşekkür eder saygılar sunarız.



MODERN TIP VE ETİK I

HAKAN ERTİN

Tıp alanının "özne"si gibi "nesne"si de İNSAN'dır. İnsanın karmaşık psikolojisi ve somatik fizyolojisi ve yaşadığı sosyal çevrenin sağlığın belirleyicisi oluşu tıbbi diğer bilimsel branşlardan ayırmaktadır. Ayrıca son yıllarda artarak tıbbın içine giren yüksek teknoloji insan kavramı üzerinde aşındırıcı/farklılaştırıcı bir değişimin kapılarını zorlamaktadır. Bu eğilimler son iki dekatta tıp eğitimi içinde "insan" ögesini öne çıkaran eğitim içeriklerini zorunlu kılmaktadır. Tıbbın teknik tarafı ile sosyal bilimler arasındaki nadir köprülerden biri de etik branşıdır. Bu kitapta tıbbın tartışmalı bazı alanlarına etik yaklaşımların nasıl olabileceğine dair yaklaşımları bulacaksınız.

BETİM KİTAPLIĞI

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

- 141** **Contact Tracing in Turkey's Struggle with COVID-19: Its Scope, Components, and Stages**
Türkiye'nin COVID-19 Mücadelesinde Filyasyon: Kapsam, Bileşen ve Aşamaları
Melek Nur Aslan, Abdullah Ucar

ORJİNAL ARAŞTIRMA / ORIGINAL RESEARCH

- 143** **Multipl Skleroz Tanılı ve Sağlıklı Kadınların Alt Üriner Sistem Semptomlarının Karşılaştırılması**
A Comparison of the Lower Urinary System Symptoms of Women with Multiple Sclerosis and Healthy Subjects
Gözde Tekin, Nuriye Özengin, Şule Aydın Türkoğlu, Handan Ankaralı, Yeşim Bakar
- 155** **Small Bowel Resection in Malignancy**
Malignitede İnce Bağırsak Rezeksiyonu
Fatih Dasiran, Ahmet Akbas, Hasan Dagmura, Emin Daldal, Faik Alev Deresoy, Ismail Okan
- 159** **The Relationship of Anxiety Level to Marital Adjustment and Sexual Satisfaction in Pregnant Women**
Gebelerde Kaygı Düzeyinin Evlilik Uyumu ve Cinsel Doyum ile İlişkisi
Tugba Gurbuz, Neslihan Ersahin Soylemez, Ibrahim Soylemez
- 165** **Breath-holding Spells: Etiological Factors, Laboratory Findings, and Rates of Response to Iron Therapy**
Katılma Nöbetleri: Etiyolojik Faktörler, Laboratuvar Bulguları ve Demir Tedavisine Yanıt Oranları
Fatma Hanci, Sevim Turay, Omer Faruk Tirink, Nimet Kabakus
- 173** **Primer Alt Oblik Hiperfonksiyonu Olan Hastalarda Dezinsersiyon, Miyektomi, Öne Transpozisyon ve Geriletme Cerrahilerinin Karşılaştırılması**
A Comparison of the Disinsertion, Myectomy, Anterior Transposition, and Recession Surgeries in Patients with Primary Inferior Oblique Hyperfunction
Emine Savran Elibol, Ece Turan Vural, Nejla Tükenmez Dikmen, Ahmet Fazıl Nohutcu
- 180** **A Comparison of the Clinical and Laboratory Characteristics of Influenza A and B Infections in Children**
Çocuklarda İnfluenza A ve B Enfeksiyonlarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması
Hayrettin Temel, Mehmet Gunduz, Gokce Nur Koprulu, Sumeyye Karaman, Merve Celebi, Mehmet Sait Dogan, Ayse Istanbulu Tosun, Mesut Okur
- 187** **An Evaluation of the Mechanisms of Isolated Orthopedic Injuries in Farm Accidents**
Çiftlik Kazalarında İzole Ortopedik Yaralanma Mekanizmalarının Değerlendirilmesi
Ali Yuçe
- 194** **An Evaluation of Tp-e Interval and its Associations with Electrolyte Imbalances in the Electrocardiography of Elderly Patients on Hemodialysis**
Yaşlı Hemodiyaliz Hastalarının Elektrokardiografisinde Tp-e Aralığının ve Elektrolit Bozuklukları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi
Mustafa Candemir, Mehmet Emin Demir, Burcu Candemir, Serdar Gokhan Nurkoc
- 201** **Does Sphenoid Pneumatization Affect the Angle of the Eustachian Tube?**
Sfenoid Sinüs Pnömatizasyonu Östaki Tüpü Açısını Etkiliyor mu?
Fakih Cihat Eravci, Gulsum Kubra Yildirim, Kursat Murat Ozcan, Mustafa Colak, Selcuk Parlak, Mehmet Fatih Karakus, Suleyman Emre Karakurt, Aykut İkinçioğullari, Hacı Huseyin Dere
- 207** **Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor, Hypoxia-inducible Factor 1-Alpha, and Bacterial Plaque Composition in Periodontal Health and Disease, with or without Bruxism: A Non-Randomized Clinical Study**
Bruksizm Varlığında ve Yokluğunda, Periodontal Sağlık ve Hastalıkta Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1-Alfa ve Bakteriyel Plak Kompozisyonunun Değerlendirilmesi: Randomize Olmayan Klinik Çalışma
Nihat Akbulut, Ozkan Karatas, Hatice Balci Yuçe, Sibel Akbulut, Ahmet Altan, Mehmet Murat Taskan

VAKA SUNUMU / CASE REPORT

- 216** **Molecular Genetic Aspects of the Diagnosis of Myeloproliferative Diseases: the Example of Polycythemia Vera**
Miyeloproliferatif Hastalıkların Tanısının Moleküler Genetik Yönü: Polisitemi Vera Örneği
Svetlana Molotkova, Tatyana Volk, Oksana Gurevich, Natalia Dekhlich, Krunal Pandav
- 221** **Radial Artery Pseudoaneurysm as a Rare Complication after Transradial Coronary Angiography**
Transradial Koroner Anjiyografi Sonrası Nadir Bir Komplikasyon Olarak Radyal Arter Psödoanevrizması
Mehmet Kis, Elton Soydan

BAŞEDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF

Prof. Dr. Handan Ankaralı

EDİTÖRLER / EDITORS

Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

Prof. Dr. Seyit Ankaralı

Anabilim Dalı: Fiziyoloji
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: seyitankarali@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-3752-0846

Öğr. Gör. Dr. M. Kemal Temel

Anabilim Dalı: Tıp Tarihi ve Etik
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mkemaltemel@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2533-8641

Prof. Dr. Handan Ankaralı

Anabilim Dalı: Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: handanankarali@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3613-0523

Doç. Dr. Erkan Kılınc

Anabilim Dalı: Fiziyoloji
Kurumu: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: erkankilinc27@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9261-2634

Dahili Tıp Bilimleri / Internal Medical Sciences

Prof. Dr. Fahri Ovalı

Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: fovali@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-9717-313X

Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mgumus@superonline.com
ORCID: 0000-0003-3550-9993

Prof. Dr. Mehmet Ak

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drmehmetak@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1771-5654

Prof. Dr. Mehmet Koç

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: m_koc42@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-1504-2900

Prof. Dr. Mustafa Kanat

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mustafa.kanat@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7361-8181

Doç. Dr. Aynur Görmez

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: aynurdemirel@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8537-9413

Doç. Dr. Cumali Karatoprak

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ckaratoprak@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7902-9284

Doç. Dr. İlker İnanç Balkan

Anabilim Dalı: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: ilker.balkan@istanbul.edu.tr
ORCID: 0000-0002-8977-5931

Prof. Dr. Mustafa Duran

Anabilim Dalı: Kardiyoloji
Kurumu: S.B.Ü. Ankara S.U.A.M
E-mail: mduran2@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7584-3534

Doç. Dr. Kurtuluş Açıksarı

Anabilim Dalı: Acil Tıp
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drkurtulus@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-0749-4651

Diş Hekimliği Bilimleri / Dentistry Sciences

Dr. Öğr. Üyesi Enes Özkan

Anabilim Dalı: Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
E-mail: drenesozkan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8182-9042

Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Medical Sciences

Prof. Dr. Nusret Akpolat

Anabilim Dalı: Patoloji
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: nusret.akpolat@inonu.edu.tr
ORCID: 0000-0002-9138-2117

Doç. Dr. Ahmet Salduz

Anabilim Dalı: Ortopedi Ve Travmatoloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ahmetsalduz@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9448-6416

Doç. Dr. Ahmet Selim Özkan

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: asozkan61@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-4543-8853

Prof. Dr. Ebuzer Aydın

Anabilim Dalı: Kalp ve Damar Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ebuzermd@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9822-0022

Doç. Dr. H. Volkan Kara

Anabilim Dalı: Göğüs Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: volkan_kara@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-7702-9731

Doç. Dr. Sedat Akbaş

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drsedatakbas@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3055-9334

Doç. Dr. Serpil Yazgan

Anabilim Dalı: Göz Hastalıkları
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: serpily80@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6401-6376

Uzm. Dr. Muhammed Fatih Şimşekoğlu

Anabilim Dalı: Üroloji
Kurumu: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
E-mail: m.fatihsimsekoglu@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7577-7955

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

Öğr. Gör. Dr. M. Kemal Temel

Anabilim Dalı: Tıp Tarihi ve Etik
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mkemaltemel@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2533-8641

YAYIN KURULU / ADVISORY BOARD

Prof. Dr. İbrahim Yıldırım

Plastik Cerrahi AD, Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Mehmet Koç

Konya İl Sağlık Müdürü, Radyasyon Onkolojisi AD, Necmettin
Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Prof. Dr. Mehmet Okka

Göz Hastalıkları AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi, Konya

Prof. Dr. Nusret Akpolat

Patoloji AD, İnönü Üniversitesi, Malatya

Prof. Dr. Şükrü Öksüz

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Düzce

Doç. Dr. Ahmet Elbay

Göz Hastalıkları AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Doç. Dr. Aynur Görmez

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Doç. Dr. Davut Akduman

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Lokman Hekim Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Hasan Demirhan

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Medipol Mega Üniversite
Hastanesi, İstanbul

Doç. Dr. İlker İnanç Balkan

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi,
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul

Öğr. Gör. Dr. Muhittin Çalım

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Bezmialem Vakıf
Üniversitesi, İstanbul

Prof. Dr. Mustafa Duran

Kardiyoloji AD, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Doç. Dr. Mustafa Doğan

Göz Hastalıkları AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon

Uzm. Dr. Zeynep İrem Yüksel Salduz

Aile Hekimliği AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,

Üroloji Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Burçak Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

Bülent Özeltay, Uzm. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bülent Zülfiyar, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Cansel Özmen, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Ebuzer Aydın, Prof. Dr.,

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

E. Elif Vatanoğlu-Lutz, Doç. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

Erol Ayaz, Prof. Dr.

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Ethem Güneren, Prof. Dr.,

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Fahri Ovalı, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Hasan Hüseyin Kozak, Doç. Dr.,

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

İlhan Geçit, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

İnci Kara, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

Kudret Doğru, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Kurtuluş Açıksarı, Doç. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,

Üroloji, Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul

M. Sait Keleş, Prof. Dr.,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

Mehmet Ak, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Mehmet Akif Somdaş, Prof. Dr.,

Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Mehmet Küçüköner, Prof. Dr.,

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

Mehmet Tuğrul İnanç, Prof. Dr.,

Kardiyoloji AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Metin Kaplan, Prof. Dr.,

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

Mohammad Iqbal Khan, MD, Prof. Dr.,

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

Muhammet Ali Kayıkçı, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Murad Atmaca, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Mustafa Samastı, Prof. Dr.,

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul (EMEKLİ)

M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Münire Gündoğan, Prof. Dr.,

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi,
Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

Nesrin Çobanoğlu, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

Nida Taşçılar, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Nil Sarı, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul
Üniversitesi, İstanbul

Orhan Alimoğlu, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet
Üniversitesi, İstanbul

Ömer Faruk Akça, Prof. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakültesi,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Osman Günay, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Osman Hayran, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Perihan Torun, Doç. Dr.,

S.B.Ü. Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, İstanbul

Polat Durukan, Prof. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Rahmi Özdemir, Doç. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AB, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya

Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, New
York, ABD

Recep Öztürk, Prof. Dr.,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp
Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Sani Namık Murat, Doç. Dr.,

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Serdar Çolakoğlu, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,

Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Ankara

Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Sinan Canan, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi,
İstanbul

Şengül Cangür, Doç. Dr.,

Biyoistatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad,
Suudi Arabistan

Temel Tombul, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
İstanbul

Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi,
Şanlıurfa

Vahdet Görmez, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakültesi, İstanbul
Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Vural Kavuncu, Prof. Dr.,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakültesi, Kütahya
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya

Yalçın Büyük, Doç. Dr.,

Adli Tıp Kurum Başkanı, İstanbul

Yasser El Sayed, Prof. Dr.,

Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum
AD, Tıp Fakültesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

Yıldız Değirmenci, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Zafer Özmen, Doç. Dr.,

Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tokat

Contact Tracing in Turkey's Struggle with COVID-19: Its Scope, Components, and Stages

Türkiye'nin COVID-19 Mücadelesinde Filyasyon: Kapsam, Bileşen ve Aşamaları

The first case of COVID-19 and COVID-19-related death in Turkey were reported on March 11th and 17th, respectively. At the time of this letter, 2,147,578 cases and 19,878 deaths were reported (1). In combating the pandemic, countries have used different combinations of nonpharmaceutical interventions, such as contact tracing (CT), quarantine/isolation, school closures, and lockdowns. The experience since the beginning has shown that CT has played a strategic role in these efforts, particularly in Turkey (2–5), where more than 6000 CT teams have reached 99.6% of the cases and their contacts in less than 32 hours, with considerably reduced death rates (3).

The principles of CT in Turkey were described in detail in the 1930 Public Health Act. CT refers to the detection of cases and their contacts in the presymptomatic and infectious periods, their social isolation and remote clinical monitoring for symptoms, and supporting them during the isolation.

The rapid spread of the COVID-19 pandemic has mostly been due to the viral transmission from asymptomatic and presymptomatic individuals (6). Such transmission accounts for 75.9% of all transmissions, and contamination can be reduced by 80% if delays in CT and testing are eliminated and if an ideal level of CT and testing is achieved (7,8).

CT in Turkey has two types of basic components: (i) integrated digital tools and (ii) resources. The five digital tools used in CT are (i) the Public Health Management System (Tr. abbr. *HSYS*), (ii) the Contact Tracing and Isolation Monitoring System (*FİTAS*), (iii) the Laboratory Information Management System (*LBYS*), (iv) the Geospatial Intelligence System (*MİZ*), and (v) the Statistics and Causal Analysis System in Health (*SİNA*). The field teams employed in CT use the *FİTAS* mobile application; local CT coordinators use the *HSYS* and the *MİZ*; central managers use the *SİNA*. The resources used in CT can be classified into four categories: (i) manpower, (ii) transportation, (iii) medical consumables, and (iv) medicines.

The CT works as follows: When a person gives a specimen for testing, the process begins. From the moment the specimen is taken, the person has 4 hours to return home for quarantine until the result is released. Positive test results first appear in the *LBYS* and then are sent to the *HSYS*. Meanwhile, the tested person is informed with an SMS message. The case list created in the *HSYS* is assigned by local coordinators to field teams so that the teams will make a home visit to the persons on the list. The field team, two medical professionals with a chauffeured vehicle, sees the phone number and home address of an assigned case on the *FİTAS*, calls the person prior to the visit, and gets information about the other people whom the person has contacted in the last 48 hours. The people who have contacted the index case are added to the “contacts list” on the *FİTAS*. This list is transferred to the *HSYS*

**Melek Nur Aslan¹,
Abdullah Uçar²**

¹ Doctoral Student in Public Health, Fatih District Health Directorate

² Doctoral Student in Public Health, Istanbul University Institute of Health Sciences

Received/Geliş : 28.12.2020
Accepted/Kabul: 01.01.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.848367

**Corresponding author/Yazışma yazarı
Abdullah Uçar**

Cebeci Mah., Çanakkale Şehitleri Cad. 65,
Sultangazi, İstanbul, Turkey
E-mail: abdullahucar@gmail.com

ORCID

Melek Nur Aslan: 0000-0002-5831-5238
Abdullah Uçar: 0000-0002-0220-3720

and, similarly, is assigned to field teams operating in the locations of the contacted persons. During the home visit at the door, the CT field team confirms that the infected person is at home, provides medication, takes a specimen from symptomatic household members, adds all household members to the contact monitoring list, sends an approval to the Social Security Institution (SGK) for income support during isolation, and then the 10-day isolation period begins. If the team observes that the family needs social support, the municipality also is informed. Afterward, the family physician calls the patient periodically. The addresses of cases and the real-time locations of CT teams are monitored on the *MİZ*. Thus, patients and their contacts are isolated quickly and potential chains of transmission are broken.

The average number of contacts per person increases with the increase in the mobility of individuals, resulting in an exponential increase in the CT burden in that population. The health system capacity, which is a critical threshold in flattening the epidemic curve, should be measured not only by the intensive care capacity, but also by the CT capacity.

It has been seen that countries that started CT promptly, including South Korea, Singapore, and Iceland, have been more successful in the management of the pandemic (9,10). Isolating patients and their contacts in the presymptomatic period is a proactive approach with strategic importance in breaking the chains of transmission (11). Compared to lockdowns and other general measures that are associated with heavy economic and social costs, precision applications such as CT can achieve similar results with much lower costs (12).

Successful CT has been central to the fight against the COVID-19 epidemic in Turkey. Cost-benefit analyses are needed to elucidate the true importance of CT. The amount of resources allocated to CT can determine the fate of the fight against the pandemic.

REFERENCES

1. Uçar A, Arslan Ş, Manap H, Gürkan T, Çalışkan M, Dayıoğlu A, et al. An interactive web-based dashboard for COVID-19 pandemic real-time monitorization in Turkey: TURCOVID19. *Anatol Clin J Med Sci*. 2020;25(special issue):154–5.
2. WHO. Contact Tracing in the Context of COVID-19. WHO (2020). Available at: www.who.int/publications-detail/contact-tracing-in-the-context-of-covid-19 (accessed: 14 December 2020).
3. WHO. Turkey's Response to COVID-19: First Impressions. WHO (2020). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335803/WHO-EURO-2020-1168-40914-55408-eng.pdf> (accessed: 14 December 2020).
4. Guerin O. Coronavirus: how Turkey took control of Covid-19 emergency. BBC (29 May 2020). Available at: www.bbc.com/news/world-europe-52831017 (accessed: 14 December 2020).
5. Crawford A. Coronavirus: Turkey's "COVID detectives" working to keep the pandemic under control. SkyNews (2020). Available at: <https://news.sky.com/story/coronavirus-turkeys-covid-detectives-working-to-keep-the-pandemic-under-control-12041863> (accessed: 14 December 2020).
6. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLOS Med*. 2020;17(9):e1003346.
7. Shi Q, Hu Y, Peng B, Tang XJ, Wang W, Su K, et al. Effective control of SARS-CoV-2 transmission in Wanzhou, China. *Nat Med*. 2020;27(1):86–93.
8. Kretzschmar ME, Rozhnova G, Bootsma MCJ, van Boven M, van de Wijgert JHHM, Bonten MJM. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020;5(8):e452–9.
9. Dighe A, Cattarino L, Cuomo-Dannenburg G, Skarp J, Imai N, Bhatia S, et al. Response to COVID-19 in South Korea and implications for lifting stringent interventions. *BMC Med*. 2020;18(1):321.
10. Bode M, Craven M, Leopoldseder M, Rutten P, Wilson M. Contact tracing for COVID-19: new considerations for its practical application. McKinsey (8 May 2020). Available at: www.mckinsey.com/industries/public-and-social-sector/our-insights/contact-tracing-for-covid-19-new-considerations-for-its-practical-application (accessed: 28 December 2020).
11. WHO. WHO strengthens COVID-19 contact tracing to break the chain of transmission. WHO (6 September 2020). Available at: www.who.int/bangladesh/news/detail/06-09-2020-who-strengthens-covid-19-contact-tracing-to-break-the-chain-of-transmission (accessed: 28 December 2020).
12. Eilersen A, Sneppen K. Cost-benefit of limited isolation and testing in COVID-19 mitigation. *Sci Rep*. 2020;10(1):18543.

Multipl Skleroz Tanılı ve Sağlıklı Kadınların Alt Üriner Sistem Semptomlarının Karşılaştırılması

A Comparison of the Lower Urinary System Symptoms of Women with Multiple Sclerosis and Healthy Subjects

Öz

Amaç: Bu çalışmada, multipl skleroz (MS) tanılı kadınların ve sağlıklı gönüllülerin alt üriner sistem semptomlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya MS'li 48 kadın (ortalama yaş 41,13±10,93 yıl) ile sağlıklı 51 kadın (38,88±10,26 yıl) dahil edildi. Sosyodemografik özellikler kaydedildikten sonra alt üriner sistem semptomları Bristol Kadın Alt Üriner Sistem Semptomları İndeksi (BKAÜSSİ) ile, pelvik taban problemleri Pelvik Taban Distres Envanteri-20 (PTDE-20) ve Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi (GPTRA) ile, aşırı aktif mesane semptomları Aşırı Aktif Mesane Anketi-V8 (AAM-V8) ile, yaşam kalitesi Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi Anketi-54 (MSYKA-54) ile değerlendirildi.

Bulgular: İki grubun BKAÜSSİ depolama, inkontinans ve yaşam kalitesi alt boyut ve toplam puanları arasında anlamlı fark saptandı ($p \leq 0,05$). Üriner inkontinans şikayetleri, mikst üriner inkontinans sıklığı, pelvik taban problemleri ve aşırı aktif mesane semptomları MS'li kadınlarda sağlıklı kadınlara kıyasla daha yaygındı ($p \leq 0,05$). MS'li kadınların ortalama MSYKA-54 bileşik fiziksel ve mental sağlık puanları sırasıyla 58,65±19,08 ve 63,68±20,48 idi, ortalama MSYKA-54 total sağlık puanları ise 122,33±36,2 olarak tespit edildi.

Sonuç: MS'li kadınlarda alt üriner sistem semptomları daha yaygındır ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Klinik değerlendirmelerde üriner inkontinans problemleri göz ardı edilmemelidir, alt üriner sistem semptomları da incelenmelidir.

Anahtar Sözcükler: demiyelinizan hastalıklar; kadın; multipl skleroz; pelvik taban; üriner inkontinans; üriner semptomlar

Abstract

Aim: In this study, we aimed to compare the lower urinary tract symptoms of women diagnosed with multiple sclerosis (MS) and healthy volunteers.

Methods: The study included 48 women with MS (mean age: 41.13±10.93 years) and 51 healthy women (38.88±10.26 years). Sociodemographic characteristics were recorded. Then, lower urinary tract symptoms, pelvic floor problems, overactive bladder symptoms, and quality of life were assessed by the Bristol Female Lower Urinary Tract Symptom Index (BFLUTSI), the Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) and the Global Pelvic Floor Bother Questionnaire (GPFBQ), the Overactive Bladder Questionnaire-V8 (OAB-V8), and the Multiple Sclerosis Quality of Life Questionnaire-54 (MSQOL-54), respectively.

Results: A significant difference was found between the two groups in terms of their BFLUTSI storage, incontinence, and quality of life subscale and total scores ($p \leq 0,05$). Compared to healthy women, urinary incontinence complaints, mixed urinary incontinence frequency, pelvic floor problems, and overactive bladder symptoms were more common in women with MS ($p \leq 0,05$). The mean MSQOL-54 physical and mental health composite scores of women with MS were 58.65±19.08 and 63.68±20.48, respectively; and their mean MSQOL-54 total health score was found to be 122.33±36.2.

Conclusion: In women with MS, lower urinary tract symptoms are more common and quality of life is negatively affected. In clinical evaluations, urinary incontinence problems should not be neglected and symptoms of the lower urinary tract should also be examined.

Keywords: demyelinating diseases; multiple sclerosis; pelvic floor; urinary incontinence; urinary symptoms; woman

Gözde Tekin¹, Nuriye Özengin², Şule Aydın Türkoğlu³, Handan Ankaralı⁴, Yeşim Bakar⁵

¹ Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü

² Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

³ Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Anabilim Dalı

⁴ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı

⁵ İzmir Bakırçay Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Geliş/Received : 17.08.2020

Kabul/Accepted: 05.12.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.781617

Yazışma yazarı/Corresponding author

Nuriye Özengin

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Gölköy Kampüsü, Bolu, Türkiye
E-posta: ozenginnuriye@yahoo.com

ORCID

Gözde Tekin: 0000-0002-1049-111X
Nuriye Özengin: 0000-0002-2732-983X
Sule A. Türkoğlu: 0000-0001-8616-832X
Handan Ankaralı: 0000-0002-3613-0523
Yeşim Bakar: 0000-0002-5603-2891

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminde (SSS) demiyelinizasyon ve sekonder akson dejenerasyonu ile karakterize (1-3), genellikle genç erişkinlerde ortaya çıkan, otoimmün olduğu düşünülen, enflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır (4,5). Global MS prevalansı 2008 yılında 2,1 milyon iken 2013'te 2,3 milyon olarak bildirilmiştir ve halen artma eğilimindedir (6). MS, kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür ve genellikle üreme çağındaki kadınları etkiler (7). Kronik bir hastalık olup pek çok engelleyici semptomla seyredir. Bu durum bireylerde erken dönemde verimlilik kaybına, ekonomik yüklerle ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Denge ve koordinasyon kaybı, kas zayıflığı, görme bozukluğu, şiddetli yorgunluk, ağrı, mesane disfonksiyonu, kognitif disfonksiyon, duyu semptomları, emosyonel durum değişiklikleri gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Görülen semptomların türü ve şiddeti bireye göre değişebilmektedir (7).

MS plakları/lezyonları beyindeki beyaz cevheri, spinal kordu ve optik sinirleri sıklıkla etkileyen ve aynı zamanda serebral korteksi de kapsayabilen aksonal kayıp ve enflamasyon ile ilişkili demiyelinizasyonun fokal alanlarıdır. SSS'de MS'nin spesifik alanları bulunmaktadır ve tanı da alanda yayılıma göre konmaktadır (2,8,9). MS plağının yeri hastalıkla ilişkili alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) patofizyolojisinde önemlidir. Plakların kesin lokalizasyonu bireydeki alt üriner sistem disfonksiyonunun (AÜSD) özellikleri hakkında bilgi verir (10). MS tanılı bireylerin yaklaşık %80'ninde bulunan ve en yaygın olarak görülen MS plakları servikal spinal kord üzerindedir ve bu plaklar özellikle lateral kortikospinal (piramidal) ve retikülospinal yolda bulunur. Mesane detrusör kası ve eksternal üretral sfinkterin inervasyonundan da bu iki yol sorumlu olduğundan MS'de AÜSD ile sıkça karşılaşmaktadır (11). AÜSS tüm üriner semptomları kapsayan genel bir terimdir. Depolama, boşaltım ve postmiksiyon semptomları olmak üzere 3 gruba ayrılan AÜSS'ler primer MS bulgusu olarak nadiren (%3-10) görülür ve genellikle ilk tanıdan 6-8 yıl sonra ortaya çıkar. MS'li bireylerin neredeyse üçte ikisi hastalığa bağlı olarak orta şiddette ve şiddetli üriner problemler yaşamaktadır. Bunlar bireyde önemli ölçüde morbiditeye ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabilmektedir (10).

AÜSD'nin erken teşhisi; üst idrar yolunu korumak, en etkili tedavi stratejisini belirlemek ve MS'li bireyin yaşam kalitesini artırmak için şarttır. Fakat çoğu inkontinanslı birey ihtiyaç duymasına rağmen utanç, sosyal damgalama ve üriner inkontinansı (Üİ) yaşlanmanın normal bir belirtisi olarak görme nedeniyle sıklıkla yardım aramamaktadır. Bu durumda ise bireylerin yaşam kaliteleri daha da kötüye gitmektedir (12).

AÜSS'ler, MS'li bireylerde sık görülmesine rağmen büyük ölçüde tedavi edilmemektedir. Mesane ve bağırsak semptomları sıklıkla hastalığın en rahatsız edici semptomları arasındadır ve idrar semptomlarının sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (13). Literatür incelendiğinde MS'li bireylerde spesifik AÜSS tipleri ve prevalansı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. MS'li bireylerin rutin değerlendirmelerinde idrar semptomlarının ne sıklıkta ele alındığı ve tedavi edildiği de açık değildir. Klinikte tedavi olarak hastalık modifiye edici ilaçlar verilir. Tedaviler semptomdan çok hastalık seyrine yöneliktir ve AÜSS de bu seyir içinde gerçekten ihmal edilebilir bir alt başlığı oluşturmaktadır. Bu nedenle, bireye özel ve etkili tedavi programları düzenlenemeyip tedavideki başarı şansı geç müdahale ile azalmaktadır (13).

Bu çalışmanın amacı MS tanısı ile takip ve tedavi edilmekte olan kadınlar ile sağlıklı kadınları AÜSS bakımından kıyaslamak ve bu semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini belirlemektir. Hipotezimize göre sağlıklı kadınlara kıyasla MS tanılı kadınlar yaşam kalitesini düşürecek AÜSS'lerden muzdariptir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Katılımcılar

Araştırma örneklemini, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, uzman doktor tarafından MS tanısı konan kadınlar ile gönüllü sağlıklı kadınlardan oluştu. Araştırmaya katılmaya gönüllü, 18-65 yaş aralığında ve okuryazar olmak, kooperasyon ve anlamayı engelleyecek herhangi bir mental problemi bulunmamak ve MS'li kadınlarda *relapsing-remitting* klinik tipinde MS hastası olmak dahil edilme kriterleri arasındaydı.

Tablo 1. MS'li ve sağlıklı kadınların AÜSS'lerine göre sınıflandırılması

Sınıf	BKAÜSSİ soruları	
SÜİ	Soru 10	Öksürürken, hapşırırken, fiziksel olarak hareketli olduğunuzda idrar kaçırmıyor musunuz?
UÜİ	Soru 8	Tuvalete yetişmeden idrar kaçırdığınız oluyor mu?
	Soru 11	Hiçbir neden yokken ve idrar hissi olmadan (tuvalete gitme isteği hissetmeksizin) idrar kaçırdığınız oluyor mu?
MÜİ	Soru 8	Tuvalete yetişmeden idrar kaçırdığınız oluyor mu?
	Soru 10	Öksürürken, hapşırırken, fiziksel olarak hareketli olduğunuzda idrar kaçırmıyor musunuz?
DÜİ	Soru 11	Hiçbir neden yokken ve idrar hissi olmadan (tuvalete gitme isteği hissetmeksizin) idrar kaçırdığınız oluyor mu?
	Soru 12	Uykuda iken idrar kaçırmıyor musunuz?
Üİ yok	Soru 14	Cinsel ilişki sırasında idrar kaçırdığınız oluyor mu?
		İdrar kaçırma şikayeti yok.

DÜİ: diğer üriner inkontinans; MÜİ: mikst üriner inkontinans; SÜİ: stres üriner inkontinans; UÜİ: *urge* üriner inkontinans; Üİ: üriner inkontinans

Tablo 2. MS'li ve sağlıklı kadınların fiziksel özellikleri

	MS'li kadınlar	Sağlıklı kadınlar	P
	Ort.±SS / Ortan. (min.-maks.)	Ort.±SS / Ortan. (min.-maks.)	
Yaş (yıl)	41,13±10,93 41,5 (18-63)	38,88±10,26 39 (19-59)	0,295
Boy uzunluğu (cm)	155,79±5,73 156 (143-169)	158,59±6 159 (148-172)	0,02*
Vücut ağırlığı (kg)	68,05±13,87 67,4 (47-119)	69,27±13,4 67,3 (41,3-97,7)	0,709
VKİ (kg/m ²)	28,06±5,6 27,34 (19,33-48,90)	27,55±5,58 26,89 (16,34-40,58)	0,647

maks.: maksimum; min.: minimum; MS: multipl skleroz; ort.: ortalama; ortan.: ortanca; SS: standart sapma; VKİ: vücut kütle indeksi
Mann-Whitney U testi, *p≤0,05

İlkin değerlendirilen 60 MS'li kadın içinden 18 yaşından küçük olan (n=1), 100 m yürüyemeyen (n=3), gebe olan (n=1), son 6 ay içinde sezaryen veya vajinal doğum yapmış olan (n=1), jinekolojik cerrahi tedavi görmüş olan (n=1), ve çalışmaya katılmayı reddeden (n=5) kadınlar dışlandı. İlkin değerlendirilen 65 gönüllü sağlıklı kadın içinden ise jinekolojik cerrahi tedavi görmüş olan (n=1), MS harici bir hastalığa bağlı denge kaybı ya da yürüyüş bozukluğu olan (n=3), ve çalışmaya katılmayı reddeden (n=10) kadınlar dışlandı. Böylece çalışma MS'li 48 ve sağlıklı 51 kadın olmak üzere toplamda 99 kadın ile gerçekleştirildi.

Değerlendirme

Katılımcılara 1 kez değerlendirme formu uygulandı. Değerlendirme formu anket soruları, vücut kütle indeksi (VKİ), Geliştirilmiş Yetersizlik Durum Ölçeği (GYDÖ), Bristol Kadın Alt Üriner Sistem Semptomları İndeksi (BKAÜSSİ), Pelvik Taban Distres Envan-

teri-20 (PTDE-20), Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi (GPTRA), Aşırı Aktif Mesane Anketi-V8 (AAM-V8), ve Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi Anketi-54 (MSYKA-54) araçlarından oluştu.

Anket sorularında doğum tarihi, klinik geçmişi, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, menstrüel durum, obstetrik hikaye, MS durasyon ve klinik tipi ile yardımcı cihaz kullanımı sorgulandı.

MS'li kadınların özürülük dereceleri, uzman doktor tarafından GYDÖ uygulanarak tespit edildi. 1983 yılında Kurtzke tarafından geliştirilen GYDÖ, MS ile ilişkili özürülüğün geçerli ve kapsamlı bir değerlendirmesini sunmaktadır ve halen altın standart bir ölçek olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (14). SSS'nin fonksiyonel sistemlerini değerlendiren GYDÖ, kişide MS progresyonunu tanımlamak ve klinik araştırmalarda terapötik müdahalelerin etkililiğini değerlendirmek için kullanılır (15). Piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşal, bağırsak/mesane, görsel, zihinsel

Tablo 3. MS'li ve sağlıklı kadınların meslek, klinik geçmiş, obstetrik hikaye ve medeni, eğitim ve menstrüel durumlarına göre dağılımı

		MS'li kadınlar		Sağlıklı kadınlar		p	
		n	%	n	%		
Medeni durum	Evli	36	75	41	80,4	0,885	
	Bekar	9	18,7	8	15,7		
	Ayrılmış	2	4,2	2	3,9		
	Dul	1	2,1	0	0		
Eğitim durumu	Okuryazar değil	0	0	0	0	0,565	
	Okuryazar	0	0	0	0		
	İlköğretim	28	58,3	31	60,8		
	Lise	10	20,8	14	27,4		
	Üniversite	9	18,8	6	11,8		
	Lisansüstü	1	2,1	0	0		
Meslek	Ev hanımı	24	50	22	43,1	0,036*	
	Memur	8	16,7	3	5,9		
	İşçi	9	18,7 ^a	22	43,1 ^b		
	Emekli	2	4,2	0	0		
	Öğrenci	5	10,4	4	7,9		
Menstrüel durum	Normal siklus	23	48	35	68,7	0,171	
	Düzensiz siklus	15	31,2	11	21,6		
	Spontan menopoz	6	12,5	4	7,8		
	Tıbbi menopoz	4	8,3	1	1,9		
	Yok	32	66,7	44	86,3		
	Geçmişte	4	8,3	1	1,9		
Klinik geçmiş	Yok	41	85,4	44	86,3	0,897	
	DM	2	4,2	2	3,9		
	HT	4	8,3	2	3,9		
	KH	0	0	1	2		
	DM+HT	1	2,1	1	2		
	HT+KH	0	0	1	2		
Obstetrik hikaye	Gravidite	0-3	39	81,3	49	96,1	0,025*
		3 üzeri	9	18,7	2	3,9	
	Parite	0-3	44	91,7	50	98	0,196
		3 üzeri	4	8,3	1	2	
	Yaşayan çocuk sayısı	0-3	44	91,7	50	98	0,196
		3 üzeri	4	8,3	1	2	

DM: diabetes mellitus; HT: hipertansiyon; KH: kalp hastalığı; MS: multipl skleroz; *p≤0,05

Üst indiste farklı harf kullanımı istatistiksel farklılığı ifade etmektedir.

ve diğerleri olmak üzere sekiz farklı fizyolojik sistemin işlevine dayanan bir özürülülük ölçeğidir. Bu fizyolojik sistemlerin her birinin puanlaması yapılır ve bireyin ambulasyon durumuna göre GYDÖ skoru belirlenir. Her alt ölçek 0-5/6 arasında derecelendirilir; 0 özürülülük belirtmez ve üst skorlar (5 veya 6) maksimum özürülülük anlamına gelmektedir (16). GYDÖ'nün

ikinci bölümünde bireyin fonksiyonel sistemlerdeki problemlerine ek olarak yürüme performansı dikkate alınır. Özür düzeyi 0,5 derecelik aralıklarla (0'dan sonra gelen ilk GYDÖ puanı 1'dir) 0'dan 10'a kadar değişen sıralı derecelendirme sistemi ile belirlenir. MS tanılı her birey için 0 "normal nörolojik durum", 10 ise "MS nedeniyle ölüm" anlamına gelmektedir. Puan arttik-

Tablo 4. MS'li kadınların GYDÖ'ye göre dağılımı

GYDÖ	MS'li kadınlar	
	n	%
1	16	33,3
1,5	2	4,2
2	12	25
2,5	7	14,6
3	8	16,7
3,5	2	4,2
4	0	0
4,5	1	2

GYDÖ: Geliştirilmiş Yetersizlik Durum Ölçeği; MS: multipl skleroz

ça özür düzeyi artmaktadır. GYDÖ 0–3,5 hafif özür, 4–6,5 orta derecede özür ve 7–10 ciddi özür anlamına gelir (17).

Bristol Kadın Alt Üriner Sistem Semptomları İndeksi (BKAÜSSİ), inkontinansı ve diğer AÜSS'leri, cinsel sağlık ve yaşam kalitesini değerlendirmek için geliştirilmiş bir ankettir. Jackson ve ark. (1996) tarafından geliştirilmiş ve Cronbach alfa katsayısı 0,78 olarak tespit edilmiştir (18). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2012'de Gökçaya ve ark. tarafından çalışılmış ve Cronbach alfa katsayısı 0,931 olarak bulunmuştur (19). BKAÜSSİ, depolama (1–4. sorular), idrar yapma (5–7. sorular), inkontinans (8–12. sorular), cinsel yaşam (13–14. sorular), ve yaşam kalitesi (15–19. sorular) olmak üzere 5 alt boyutta toplam 19 sorudan oluşmaktadır. Bu ankette 4., 13., 14., 17. ve 19. sorular 0–3 puan arası, diğerleri 0–4 puan arası Likert tipi puanlamaya sahiptir. Anketten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 71'dir. Yüksek puan AÜSS şiddetinin arttığını, cinsel yaşamın ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini göstermektedir (19).

Bireyler BKAÜSSİ'de 8. ya da 11. soruya "Evet" cevabı vermişse *urge* üriner inkontinans (UÜİ), 10. soruya "Evet" cevabı vermişse stres üriner inkontinans (SÜİ), 8., 10. ve 11. soruya "Evet" cevabı vermişse mikst üriner inkontinans (MÜİ), 12. ve 14. soruya "Evet" cevabı vermişse diğer üriner inkontinans (DÜİ) şeklinde AÜSS'ye göre sınıflandırıldı. Ayrıca, birey bu sorulara "Evet" cevabı vermemişse herhangi bir idrar kaçırma problemi olmadığından "Üİ yok" diye sınıflandırıldı (Tablo 1). Bu sınıflandırma, bireylerin Üİ tiplerine göre daha kolay bir şekilde kategorize edilmelerini sağladı ve tanımlayıcı verilerin raporlanmasını kolaylaştırdı (13).

Pelvik taban fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan pelvik organ prolapsus, üriner, kolorektal–anal problem varlığı ve bunların rahatsızlık dereceleri Pelvik Taban Distres Envanteri-20 (PTDE-20) ile değerlendirildi (20). PTDE-20 Matthew De Barber ve ark. tarafından 2004 yılında geliştirilen geçerli ve güvenilir bir anket olup Cronbach alfa değeri 0,88 olarak belirtilmiştir (20). Bu anketin Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirliği 2010'da Çelenay Toprak ve ark. tarafından çalışılmış ve Cronbach alfa değeri 0,79 olarak bulunmuştur (21). Ölçekte toplam 20 soru bulunmakta ve bu sorular 3 alt faktörden (Pelvik Organ Prolapsus Distres Envanteri-6 [POPDE-6], Üriner Distres Envanteri-6 [ÜDE-6] ve Kolorektal–anal Distres Envanteri-8 [KRADE-8]) oluşmaktadır. Bireyler soruları şikayet varlığına göre "Hayır" (0) ya da "Evet" olarak cevaplamakta, eğer cevap "Evet" ise şikayetin ne kadar rahatsız edici olduğu "Önemsiz" (1), "Az" (2), "Orta" (3), "Çok" (4) şeklinde derecelendirilmektedir. Her alt faktör için en iyi puan "0", en kötü puan "100" dür. Anketin tamamından alınabilecek en iyi puan "0", en kötü puan "300" dür. Bireyin anket sonucunda elde ettiği skor ne kadar yüksekse pelvik taban fonksiyon bozukluğu şikayeti de o derece ciddidir (21).

Çalışmamızda katılımcıların pelvik taban semptomlarının varlık ve şiddetinin değerlendirilmesi ve asemptomatik olma durumunun değerlendirilmesi için Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi (GPTRA) uygulandı. GPTRA; pelvik taban fonksiyon bozukluğuna bağlı görülen stres üriner inkontinans, sık ve ani idrar yapma hissi, *urgency* inkontinans, işeme zorluğu, pelvik organ prolapsus, obstrüktif defekasyon, fekal inkontinans ve disparöni problemlerini ve bunların rahatsızlık derecelerini değerlendirmektedir (22). GPTRA geçerlilik ve güvenilirliği 2010'da Peterson ve ark. tarafından çalışılmış bir ankettir ve Cronbach alfa değeri 0,61 olarak bulunmuştur (22). Anketin Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirliği 2016'da Doğan ve ark. tarafından çalışılmıştır (23). Ölçek toplam 9 sorudan oluşmaktadır. Bireyler soruları şikayet varlığına göre "Evet" ya da "Hayır" (0) olarak cevaplamakta, eğer cevap "Evet" ise şikayetin ne kadar rahatsız edici olduğu "Hiç" (1), "Sadece biraz" (2), "Biraz" (3), "Oldukça" (4), "Çok" (5) şeklinde derecelendirilmektedir. Her soruya 1 ile 5 arasında puan verilmektedir. Puanlama sisteminde her soruya aynı ağırlık verilmektedir.

Tablo 5. MS'li ve sağlıklı kadınların BKAÜSSİ'ye göre AÜSS, cinsel yaşam ve yaşam kalitesi karşılaştırması

BKAÜSSİ	MS'li kadınlar	Sağlıklı kadınlar	p
	Ort.±SS / Ortan. (min.-maks.)	Ort.±SS / Ortan. (min.-maks.)	
Depolama	5,1±2,85 4,5 (0-10)	2,96±2,51 3 (0-12)	0,001*
İdrar yapma	1,4±2,1 0 (0-8)	0,73±1,54 0 (0-7)	0,088
İnkontinans	3,9±3,96 3 (0-18)	1,51±2,21 0 (0-9)	0,001*
Cinsel yaşam	0,33±1,12 0 (0-6)	0,06±0,42 0 (0-3)	0,081
Yaşam kalitesi	4,19±4,22 4 (0-16)	0,84±1,9 0 (0-9)	0,001*
Toplam puan	14,92±10,9 14,5 (0-46)	6,1±6,61 4 (0-28)	0,001*

maks.: maksimum; min.: minimum; MS: multipl skleroz; ort.: ortalama; ortan.: ortanca; SS: standart sapma; VKİ: vücut kütle indeksi
Mann-Whitney U testi, *p≤0,05

BKAÜSSİ: Bristol Kadın Alt Üriner Sistem Semptomları İndeksi

Tablo 6. MS'li ve sağlıklı kadınların pelvik taban problemlerinin ve AAM semptomlarının karşılaştırılması

	MS'li kadınlar	Sağlıklı kadınlar	p
	Ort.±SS / Ortan. (min.-maks.)	Ort.±SS / Ortan. (min.-maks.)	
PTDE-20	63,95±46,89 58,85 (0-205,2)	25,57±39,83 8,33 (0-184,38)	0,001*
POPDE-6	17,36±16,87 12,5 (0-66,66)	8,5±15,81 0 (0-75)	0,001*
KRADE-8	16,99±17,65 12,5 (0-62,5)	5,39±9,42 0 (0-46,88)	0,001*
ÜDE-6	29,6±24,09 25 (0-83,33)	11,68±19,83 4,16 (0-79,16)	0,001*
GPTRA	22,59±16,24 18,88 (0-60)	9,15±13,11 4,44 (0-57,77)	0,001*
AAM-V8	12,54±9,73 10,5 (0-36)	5,86±7,35 4 (0-36)	0,001*

AAM-V8: Aşırı Aktif Mesane Anketi-V8; GPTRA: Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi; KRADE-8: Kolorektal-anal Distres Envanteri-8; maks.: maksimum; min.: minimum; MS: multipl skleroz; ort.: ortalama; ortan.: ortanca; POPDE-6: Pelvik Organ Prolapsus Distres Envanteri-6; PTDE-20: Pelvik Taban Distres Envanteri-20; SS: standart sapma; ÜDE-6: Üriner Distres Envanteri-6; VKİ: vücut kütle indeksi
Mann-Whitney U testi, *p≤0,05

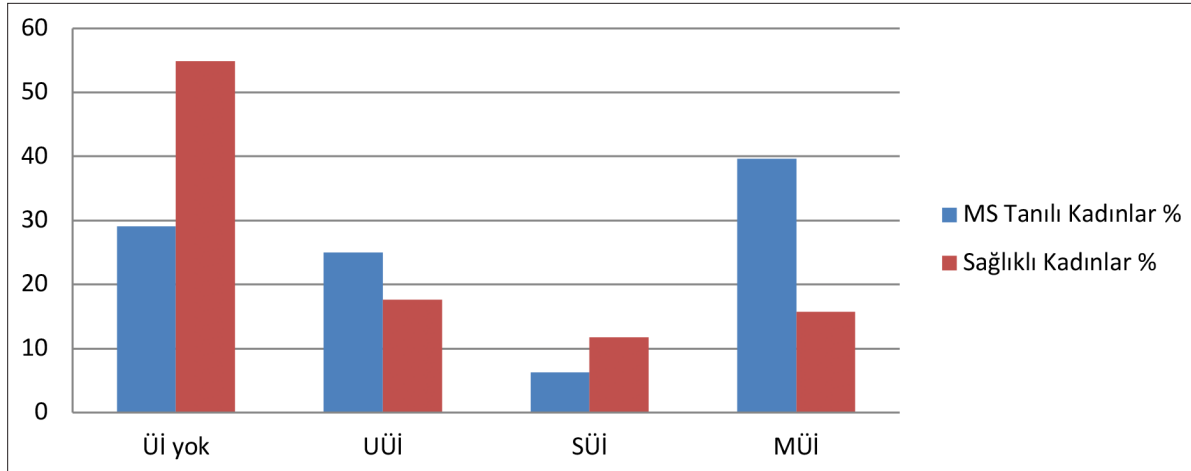
Tablo 7. MS'li ve sağlıklı kadınların MSYKA-54'e göre yaşam kalitelerinin karşılaştırılması

	MS'li kadınlar	Sağlıklı kadınlar	p
	(Ort.±SS)	(Ort.±SS)	
Bileşik fiziksel sağlık	58,65±19,08	86,28±12,77	0,001*
Bileşik mental sağlık	63,68±20,48	84,56±14,33	0,001*
Total sağlık	122,33±36,2	170,84±26,36	0,001*

MS: multipl skleroz; MSYKA-54: Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi Anketi-54; ort.: ortalama; SS: standart sapma
Mann-Whitney U testi, *p≤0,05

Toplam puan 0 ila 45 arasındadır. Skorun 0 ila 100 arasında puanlanması için, toplam skorun ortalaması alınıp 20 ile çarpılmaktadır. Puanın yüksek olması şikayetin fazla olduğunu göstermektedir (23).

Katılımcılarımızın AAM semptomları AAM-V8 ile değerlendirildi. Aşırı Aktif Mesane Anketi-q (AAM-q), AAM semptom (8 soru) ve yaşam kalitesi (25 soru) skalası olmak üzere iki bölümden oluşan,



Görsel 1. MS'li ve sağlıklı kadınların BKAÜSSİ kullanılarak AÜSS'ye göre sınıflandırılması

MS: multipl skleroz; MÜi: mikst üriner inkontinans; SÜi: stres üriner inkontinans; UÜi: *urge* üriner inkontinans; Üi: üriner inkontinans

Coyne ve ark. tarafından 2002 yılında geliştirilmiş olan bir ankettir. Cronbach alfa değerleri 0,86 ila 0,94 arasında değişim göstermektedir (24). Aşırı Aktif Mesane Anketi-V8 (AAM-V8) ise AAM-q'nun üriner frekans, ani sıkışma hissi, noktüri ve Uİ ile ilgili olan ilk 8 sorusundan oluşmaktadır. 2006'da Acquadro ve ark. tarafından 14 dile çevrilmiş ve lengüistik validasyonları yapılmıştır. AAM semptomlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan AAM-V8, aynı zamanda hastalarda alt üriner sistem fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomları değerlendirmede de kullanılabilir önemli bir araçtır (25). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2012'de Tarcan ve ark. tarafından çalışılmış ve Cronbach alfa değeri 0,92 olarak belirtilmiştir (26). Sekiz soru cevaplanırken bireylerce şikayet şiddeti "Hiç" (0), "Çok az" (1), "Biraz" (2), "Epeyce" (3), "Çok" (4), "Çok fazla" (5) şeklinde derecelendirilmektedir. Toplam skor 0 ila 40 arasında değişebilmektedir ve toplam puanın 8'den fazla olması durumunda AÜSS ihtimali düşünülmektedir (26).

Katılımcılarımızın yaşam kalitesi Türkçe adaptasyon ve geçerliliği Idiman ve ark. tarafından çalışılmış olan Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi Anketi-54 (MSYKA-54) ile değerlendirildi (27). Bu anket 1995'te Vickrey ve ark. tarafından MS'nin kronik nörolojik bir tablo ile seyrettiği bireyler için geliştirilmiş ve KF-36'ya MS'ye özgü 18 madde eklenerek oluşturulmuştur. KF-36; genel sağlık algısı, enerji/yorgunluk, sosyal işlev, emosyonel iyilik, emosyonel sorunlara bağlı rol sınırlılıkları, fiziksel işlev, fiziksel sorunlara bağlı rol sınırlılıkları ve ağrı olmak üzere MS tanılı bireyleri de yakından ilgilendiren sağlık kavramlarını içermektedir. MS'li bireyler ile diğer hasta popülasyonları ve genel popülasyon arasında daha iyi bir karşılaştırma yapabilmek için KF-36'ya sağlık distresi (4 madde), bilişsel işlev (4 madde), cinsel işlev (4 madde), cinsel işlevden memnuniyet (1 madde), genel yaşam kalitesi (2 madde), ağrı (1 madde), enerji/yorgunluk (1 madde) ve sosyal işlev (1 madde) alanlarında maddeler eklenmiştir. Bu eklemeye, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin 12 alt boyutunu ölçen 52 madde ve sağlık durumundaki değişimi ve cinsel işlevden memnuniyeti değerlendiren birer madde (2 bağımsız madde) olmak üzere, toplamda 54 maddeden oluşan MSYKA-54 ortaya çıkmıştır. "Sağlık durumundaki değişim"de bireyden şu anki sağlığını 1 yıl önceki hali ile karşılaştırması istenirken genel sağlık algısı, fiziksel işlev, genel yaşam kalitesi alt boyutlarındaki maddelerde ise şimdiki zamana göre değerlendirme yapılması istenir. Bireyin geriye kalan tüm soruları ise son 4 hafta içindeki durumuna göre cevaplaması beklenir ve her soruya rakamlardan birini işaretleyerek cevap vermesi istenir. Eğer soruların cevabından emin değilse, verebileceği en iyi cevabı verir ve cevaba ait açıklamayı köşesine yazar. MSYKA-54, 13 alt gruptan oluşmaktadır ve her bir alt grubun puanı hesaplanırken bireylerin verdiği cevaplara göre puan dönüşümü tabloya göre hesaplanır ve alt grubu oluşturan maddelerin puan toplamları, o alt grubu oluşturan madde sayısına bölünür. Bu şekilde alt grup puanı elde edilmiş olur. Birey bütün soruları cevaplamamışsa alt grup toplam

puanı cevaplanan madde sayısına bölünerek elde edilir. Her alt grup puanı, tabloda belirtilen belirli bir ağırlık puanı ile çarpılır ve bu puanlar toplanarak bileşik fiziksel sağlık ve bileşik mental sağlık olmak üzere anketin 2 özet skoru oluşturulur. Anket sonucunda alınan puan ne kadar yüksekse bireyin yaşam kalitesinin de o ölçüde iyi olduğu kabul edilir (28). Çalışmamızda katılımcılarımızın bileşik fiziksel sağlık, bileşik mental sağlık ve total sağlık puanları hesaplanarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (v. 23) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilere ait tanımlayıcı değerler değişken tipine bağlı olarak ortanca, çeyrekler arası aralık, ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Puanların normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. MS'li ve sağlıklı kadınların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren ölçek puanları için bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyen puanlar içinse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik özellikler ile gruplar arası ilişkiler denek sayısına bağlı olarak Pearson ki-kare testi veya Fisher-Freeman-Halton testi ile incelendi. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Benzer çalışmalar dikkate alınarak iki grup arasındaki farkın orta etki büyüklüğüne sahip olduğu hipotezi ile etki büyüklüğü 0,74 alınarak %80 güç ve %5 hata payı ile her bir grupta en az 30 olmak üzere toplam 60 kişi ile çalışılması gerektiği belirlendi. Örneklem hesaplaması *G-Power* 3.0.10 kullanılarak yapıldı.

Çalışma etiği

Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındı (protokol no. 2018/17). Katılımcılara çalışmanın hedefleri ve değerlendirme programının içeriği detaylı olarak anlatıldı. İlgili bilgilendirilmiş onam formu tüm katılımcılar tarafından imzalandı.

BULGULAR

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

MS'li ve sağlıklı kadınlar arasında fiziksel özelliklerden yaş, vücut ağırlığı ve VKİ bakımından fark bulunmadı. Sağlıklı kadınların MS'li kadınlardan daha uzun olduğu saptandı ($p \leq 0,05$) (Tablo 2).

MS'li ve sağlıklı kadınların medeni durumlarının, eğitim düzeylerinin, menstrüel durumlarının ve kronik hastalıklarının benzer olduğu saptandı. Mesleki karşılaştırmada ise sadece işçi oranı sağlıklı kadınlarda daha yüksekti ($p \leq 0,05$). Hem MS'li hem sağlıklı kadınların abortus ve kürtaj değerlerinin 0-3 aralığında olduğu saptandı ve bu yüzden iki grup arasında karşılaştırma yapılamadı. MS'li kadınlarda 3 üzeri gravidite daha yaygındı ($p \leq 0,05$) (Tablo 3).

MS'li kadınların çoğunun (%33,3) GYDÖ skorunun 1 olduğu, sadece 1 kadının GYDÖ skorunun 4,5 olduğu saptandı. Çalışmamıza dahil edilme kriterlerinde 100 m yürüyebilme şartı arandığından, MS'li kadınların GYDÖ skorları 1-4,5 aralığında (ortalama 2) idi. Bu sonuçlara göre çalışmamızdaki MS'li kadınların hafif özür (GYDÖ 0-3,5) grubundan olduğu görüldü (Tablo 4). MS durasyonunun 1 ila 25 yıl arasında değiştiği saptandı (ortalama 7,9 yıl). MS'li kadınların %95,8'inin herhangi bir yardımcı cihaz kullanmadığı görüldü.

MS'li ve sağlıklı kadınlarda AÜSS karşılaştırması

MS'li ve sağlıklı kadınların BKAÜSSİ depolama, inkontinans ve yaşam kalitesi alt boyut ve toplam puanları arasında fark olduğu bulundu ($p \leq 0,05$). BKAÜSSİ idrar yapma ve cinsel yaşam alt boyut puanları ise iki grup arasında benzerdi (Tablo 5).

On dört (%29,1) MS'li ve 28 (%54,9) sağlıklı kadında Üİ olmadığı, 12 (%25) MS'li ve 9 (%17,6) sağlıklı kadında UÜİ olduğu, 3 (%6,3) MS'li ve 6 (%11,8) sağlıklı kadında SÜİ olduğu, 19 (%39,6) MS'li ve 8 (%15,7) sağlıklı kadında ise MÜİ olduğu görüldü (Görsel 1). Üİ şikayeti MS'li kadınlarda daha yaygındı ($p=0,018$). Yine MS'li kadınlarda MÜİ sıklığı daha fazlaydı ($p=0,018$). UÜİ ve SÜİ sıklığı ise iki grup arasında benzerdi ($p > 0,05$).

MS'li ve sağlıklı kadınlar arasında PTDE-20'nin 3 alt faktörü olan POPDE-6, ÜDE-6, KRADE-8 ile toplam PTDE-20 parametresi bakımından fark olduğu saptandı ($p \leq 0,05$). GPTRA ve AAM-V8 karşılaştırmalarında da iki grup arasında fark vardı ($p \leq 0,05$) (Tablo 6).

MS'li ve sağlıklı kadınların yaşam kalitelerinin karşılaştırılması

MS'li ve sağlıklı kadınlar arasında bileşik fiziksel sağlık, bileşik mental sağlık ve total sağlık parametreleri bakımından fark olduğu görüldü ($p \leq 0,05$) (Tablo 7).

TARTIŞMA VE SONUÇ

MS'li ve sağlıklı kadınların karşılaştırıldığı bu çalışmada MS'li kadınlarda AÜSS'lerin, pelvik taban problemlerinin ve AAM semptomlarının daha fazla, yaşam kalitesinin ise daha düşük olduğu görüldü.

Üİ, istemsiz idrar kaçırma şikayeti olarak tanımlanmaktadır ve yaşam boyunca her 3 kadından birini etkileyen, oldukça yaygın bir durumdur. SÜİ öksürme, hapsirme, ağırlık kaldırma, gülme ve fiziksel efor gerektiren aktivitelerle birlikte istemsiz idrar kaçırma; UÜİ aniden ortaya çıkan, güçlü ve önlenemeyen işeme hissiyle birlikte idrar kaçırma; MÜİ ise SÜİ ve UÜİ'nin birlikte görülmesidir. SÜİ genel olarak en yaygın alt tip olmasına rağmen, MÜİ yetişkinlik döneminin sonlarında en baskın alt tür haline gelir (29,30). Epidemiyolojik çalışmalar MÜİ'nin SÜİ ve UÜİ'ye göre birkaç kat daha ve beklenenden çok daha fazla yaygın olduğuna işaret etmektedir (30). MS'li bireylerde beyin ve spinal korddaki nöral uyarıların bozulması sonucu istemsiz idrar veya dışkı kaçırmaları olabilir. Bireyin detrusör ve pelvik taban kaslarının koordinasyonunu kaybetmesi ve bu kasların uygunsuz zamanlardaki kontraksiyonu sonucu inkontinans oluşur (31). Murphy ve ark.'ın yaş ortalaması 45,8 yıl olan 143 MS'li kadın ile yaptığı çalışmada, katılımcıların %55,9'u SÜİ, %70,6'sı UÜİ, %44,8'i ise MÜİ bildirmiştir (32). Dillon ve ark. yaş ortalaması 50 yıl ve ortalama MS durasyonu 13 yıl olan 280 MS'li kadının %16'sında SÜİ tespit etmiştir (33). Khalaf ve ark.'ın 2015 yılında yaş ortalaması 47,8 yıl, ortalama MS durasyonu 8,5 yıl, %80'i RRMS ve %81'i kadın olan 1047 MS tanılı birey ile yaptıkları çalışmada katılımcıların %79'unda herhangi bir tip Üİ saptanmıştır. Bireylerin çoğunun MÜİ (%28,3), ardından UÜİ (%24,3), SÜİ (%16,9) ve diğer bir Üİ (%9,4) tipinden muzdarip olduğu tespit edilmiştir (13). Bizim çalışmamızda MS'li kadınların %29,1'i Üİ bildirmeyen %6,3'ünde SÜİ, %25'inde UÜİ, %39,6'sında ise MÜİ saptandı. MS'li kadınların %29,1'i, sağlıklı kadınların %54,9'u Üİ yaşamadığını bildirdi. MS'li kadınlarda Üİ şikayeti daha yaygındı. Khalaf ve ark.'ın çalışmasıyla uyumlu biçimde çalışmamızda MS'li kadınların çoğunun MÜİ tipinden muzdarip olduğu saptandı; yine literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da MS'li kadınlarda MÜİ tipinden sonra en çok görülen tip UÜİ idi. MS'li bireylerde mesane fonksiyonunu kontrol eden

yollardan akson kaybının aşırı detrusör aktivitesine ve detrusör sfinkter dissinerjisine yol açtığı düşünülmektedir. Bu tür nörolojik bozukluklar ani sıkışma hissi ve UÜİ semptomlarına neden olduğundan, sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu düşünüldü (13).

Alt üriner sistemin optimal ve koordineli aktivitesi, korteksten periferik inervasyona kadar sinir sisteminin tüm seviyelerini içeren karmaşık bir sinir kontrolüne tabidir. Alt üriner sistemin sinir kontrolünün bu karmaşıklığı, nörolojik hastalıklarda üriner semptomların yüksek prevalansını da açıklamaktadır (34). Çalışmamıza katılan MS'li ve sağlıklı kadınların AÜSS, idrar problemleri ile ilgili cinsel yaşamları ve yaşam kaliteleri BKAÜSSİ ile değerlendirildi. AÜSS'den en sık görülen depolama ve inkontinans şikayetleri MS'li kadınlarda sağlıklı kadınlara göre daha fazlaydı. MS'li ve sağlıklı kadınların idrar yapmaları ve idrar problemleri karşısında cinsel yaşamları benzer bulundu. Buna rağmen, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak MS'li kadınlarda AÜSS ile ilgili yaşam kalitesi daha düşüktü. Bu sonuçlara göre MS'li kadınlarda görülen AÜSS'lerin yaşam kalitesini olumsuz yönde daha fazla etkilediği düşünüldü. Nortvedt ve ark.'ın MS durasyonu 9-19 yıl olan MS tanılı 194 birey ile Norveç'te yaptığı çalışmada, GYDÖ'ye göre düşük özür seviyesinde olan MS'li bireylerin %53'ü cinsel problemler, %44'ü ise mesane disfonksiyonu bildirmiştir. Sonuç olarak, özür düzeyi hafif olan bireylerde bile mesane disfonksiyonu ve cinsel problemler bulunmuştur ve bunlar bireylerin yaşam kalitesini de belirgin biçimde azaltmıştır (35). Borello-France ve ark.'ın MS tanılı 33 kadın ile yaptığı çalışmada katılımcıların %60'ından fazlası boşaltım semptomları bildirirken %73'ü cinsel aktivite sırasında keyif aldıklarını ve orgazm yaşadıklarını belirtmiştir. UÜİ'li MS tanılı kadınlarda ise orgazm seviyesi daha yüksek bulunmuştur (36).

MS'de pelvik taban fonksiyonu önemli ölçüde bozulur ve bu durum SSS'deki lezyonlara bağlanmaktadır (37,38). MS'li bireylerde yaygın bir bağırsak disfonksiyonu olarak görülen konstipasyonun bir nedeninin de pelvik taban spastisitesi olduğu düşünülmektedir ve MS tanılı bireylerin yaklaşık %60'ında bağırsak disfonksiyonu rapor edilmektedir (39). Literatürde MS tanılı bireylerin pelvik taban problemlerini PTDE-20 ve GPTRA ile değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda da MS'li ve sağlıklı kadın-

larda herhangi bir pelvik taban fonksiyon bozukluğu olup olmadığını saptamak için bu anketler kullanıldı. MS'li kadınların ortalama PTDE-20 ve GPTRA skorları sağlıklı kadınlara göre daha yüksekti. Yine MS'li kadınların pelvik taban fonksiyon bozukluğu şikayetlerinin de daha fazla olduğu görüldü.

AAM sendromu, ani sıkışma hissi, UÜİ ile birlikte olan ya da olmayan, genellikle gündüz artmış idrar yapma sıklığı ve noktüri olarak tanımlanmaktadır. AAM semptomları, bireyin yaşamını tehdit etmese de yaşam kalitesini olumsuz etkiler (40). Kadın hastalarda en kısıtlayıcı kabul edilen AÜSS'ler, AAM semptomlarını temsil eden gündüz idrar yapma sıklığı, noktüri, ani sıkışma hissi ve UÜİ gibi depolama semptomlarıdır (41). AAM-V8, AAM semptomları için yaygın olarak kullanılan bir ankettir. Fakat aynı zamanda AÜSD'nin neden olduğu semptomları da değerlendirmede kullanılabilir önemli bir araçtır. Anketten alınan toplam puan 8'den yüksek olduğunda bireylerde alt üriner sistem fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülür (40). Çalışmamıza katılan kadınların AAM semptomları AAM-V8 ile değerlendirildi. MS'li kadınların ortalama AAM-V8 skoru sağlıklı kadınlardan daha yüksek olduğundan MS'li kadınlarda AAM semptomlarının ve AÜSS'lerin daha yaygın olduğu saptandı. AAM semptomları başta ani sıkışma hissi olmak üzere MS'li bireylerde sıklıkla görülen depolama semptomları olduğundan, bu sonucun şaşırtıcı olmadığını düşünmekteyiz.

MS'nin sosyal, fiziksel, psikolojik, mesleki ve cinsel alanlar dahil olmak üzere yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir. MS'li birçok birey yaşam kalitelerini düşürüp sosyal adaptasyonlarını engelleyebilecek semptomlar yaşar ve utanç, hayal kırıklığı, anksiyete, depresyon, dışlanma ve psikolojik stres ile mücadele eder (41). Literatürde MS tanılı bireylerin yaşam kalitesini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur (42–46). Bu çalışmalarda MS'li bireylerin yaşam kalitesinin sağlıklı ve diğer kronik hastalıklardan muzdarip bireylere kıyasla daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni MS'deki özürüllük durumunun günlük yaşamı (özellikle progresif formda) diğer kronik hastalıklara göre daha fazla etkilemesidir (43). Çalışmamızda tercih ettiğimiz MSYKA-54 ise Türk MS popülasyonunda kabul görmüş, kolay anlaşılabilir ve sık uygulanan bir anket olmuştur (27). Tabrizi ve ark.'ın MS tanılı 217

birey ile yaptığı çalışmada yaşam kalitesi MSYKA-54 ile değerlendirilmiş ve bireylerin ortalama bileşik fiziksel ve mental sağlık puanları sırasıyla 40,12±1,27 ve 43,81±1,61 olarak tespit edilmiştir. Bu değerlerin çalışmamızdaki değerlerden düşük olması, MS'li bireylerin ortalama GYDÖ skorunun 3,2 olmasıyla bağlantılıdır (44). Rezapour ve ark.'ın 2017'de %76,6'sı kadın ve ortalama GYDÖ skoru 2,1 olan 117 MS'li birey ile yaptığı çalışmada yaşam kalitesi MSYKA-54 ile değerlendirilmiş ve bireylerin ortalama bileşik fiziksel ve mental sağlık puanları sırasıyla 60,9±22,3 ve 59,5±21,4 olarak tespit edilmiştir (45). Bu çalışmadaki değerlere benzer olarak, bizim çalışmamızdaki bireylerin ortalama bileşik fiziksel ve mental sağlık puanları ise sırasıyla 58,65±19,08 ve 63,68±20,48 idi. Ayrıca MS'li kadınların yaşam kalitesi daha düşüktü. Bunun, MS gibi kronik, beraberinde yorgunluk, ağrı, depresyon gibi yaşam kalitesini doğrudan etkileyen pek çok olumsuz semptom getiren bir hastalıkla başa çıkmanın zorluğundan kaynaklandığı düşünüldü.

Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda MS tanılı kadınlarda AÜSS'lerin, pelvik taban problemlerinin ve AAM semptomlarının daha yaygın ve yaşam kalitesinin de daha düşük olduğu tespit edildi. Buna göre MS'li kadınların fizyoterapi ve rehabilitasyon programı planlanırken sık görülen AÜSS'lerden olan Üİ, AAM sendromu ve pelvik taban problemleri göz önünde bulundurulmalıdır. Etkili bir tedavi için hastalığa ait tüm risk faktörleri değerlendirilmelidir. Yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan AÜSS'lerin araştırılması, kadınlara bu konuda bilgi verilmesi ve erken dönemde yapılacak fizyoterapi uygulamaları ile AÜSS gelişimi önenebilir.

KAYNAKLAR

1. Börü ÜT, Duman A, Kulualp AŞ, Güler N, Taşdemir M, Yılmaz Ü, ve ark. Multiple sclerosis prevalence study: the comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and Mediterranean regions of Turkey. *Medicine*. 2018;97(42):e12856.
2. Gold R, Wolinsky J. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(2):75–84.
3. Etoom M, Khraiweh Y, Lena F, Hawamdeh M, Hawamdeh Z, Centonze D, ve ark. Effectiveness of physiother-

- rapy interventions on spasticity in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018;97(11):793–807.
4. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, ve ark. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler.* 2018;24(5):590–603.
 5. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336–46.
 6. Fong A, Chau CT, Quant C, Duffy J, Pan D, Ogunyemi DA. Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, socio-demographic features, and obstetrical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(3):382–7.
 7. Gilmour H, Ramage-Morin PL, Wong SL. Multiple sclerosis: prevalence and impact. *Health Rep.* 2018;29(1):3–8.
 8. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9):e00362.
 9. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007;17(2):210–8.
 10. Aharony SM, Lam O, Corcos J. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(1–2):61.
 11. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol.* 1999;161(3):743–57.
 12. Brucker BM, Nitti VW, Kalra S, Herbert J, Sadiq A, Utomo P, ve ark. Barriers experienced by patients with multiple sclerosis in seeking care for lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(4):1208–13.
 13. Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, Armstrong EP, Malone DC, Burks J. Lower urinary tract symptom prevalence and management among patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2015;17(1):14–25.
 14. Collins CD, Ivry B, Bowen JD, Cheng EM, Dobson R, Goodin DS, ve ark. A comparative analysis of patient-reported expanded disability status scale tools. *Mult Scler.* 2016;22(10):1349–58.
 15. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14(1):58.
 16. Sosnoff JJ, Socie MJ, Boes MK, Sandroff BM, Pula JH, Suh Y, ve ark. Mobility, balance and falls in persons with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2011;6(11):e28021.
 17. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–52.
 18. Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. The Bristol female lower urinary tract symptoms questionnaire: development and psychometric testing. *Br J Urol.* 1996;77(6):805–12.
 19. Gökçaya C, Öztekin Ç, Doluoğlu Ö, Güzel O, Erşahin V, Özden C, ve ark. Validation of Turkish version of Bristol Female Lower Urinary Tract Symptom Index. *J Clin Anal Med.* 2012;3(4):415–8.
 20. Barber M, Walters M, Bump R. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):103–13.
 21. Celenay ST, Akbayrak T, Kaya S, Ekici G, Beksac S. Validity and reliability of the Turkish version of the Pelvic Floor Distress Inventory-20. *Int Urogynecol J.* 2012;23(8):1123–7.
 22. Peterson TV, Karp DR, Aguilar VC, Davila GW. Validation of a global pelvic floor symptom bother questionnaire. *Int Urogynecol J.* 2010;21(9):1129–35.
 23. Doğan H, Özengin N, Bakar Y, Duran B. Reliability and validity of a Turkish version of the Global Pelvic Floor Bother Questionnaire. *Int Urogynecol J.* 2016;27(10):1577–81.
 24. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, ve ark. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res.* 2002;11(6):563–74.
 25. Acquadro C, Kopp Z, Coyne KS, Corcos J, Tubaro A, Choo MS. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. *Urology.* 2006;67(3):536–40.
 26. Tarcan T, Mangır N, Özgür MÖ, Akbal C. OAB-V8 Aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması. *Üroloji Bül.* 2012;21(21):113–6.
 27. Idiman E, Uzunel F, Ozakbas S, Yozbatiran N, Oguz M, Callioglu B, ve ark. Cross-cultural adaptation and validation of multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish multiple sclerosis sample. *J Neurol Sci.* 2006;240(1):77–80.
 28. Vickrey B, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 1995;4(3):187–206.
 29. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Bergmans B, Lee J, ve ark. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for

- female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4–20.
30. Minassian VA, Bazi T, Stewart WF. Clinical epidemiological insights into urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2017;28(5):687–96.
 31. Koch T, Kralik D, Eastwood S, Schofield A. Breaking the silence: women living with multiple sclerosis and urinary incontinence. *Int J of Nurs Pract.* 2001;7(1):16–23.
 32. Murphy AM, Bethoux F, Stough D, Goldman HB. Prevalence of stress urinary incontinence in women with multiple sclerosis. *Int Neurourol J.* 2012;16(2):86.
 33. Dillon BE, Seideman CA, Lee D, Greenberg B, Frohman EM, Lemack GE. A surprisingly low prevalence of demonstrable stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with multiple sclerosis followed at a tertiary neurogenic bladder clinic. *J Urol.* 2013;189(3):976–9.
 34. Panicker JN, de Sèze M, Fowler CJ. Rehabilitation in practice: neurogenic lower urinary tract dysfunction and its management. *Clin Rehabil.* 2010;24(7):579–89.
 35. Nortvedt M, Riise T, Myhr K, Landtblom AM, Bakke A, Nyland H. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler.* 2001;7(4):231–5.
 36. Borello-France D, Leng W, O'Leary M, Xavier M, Erickson J, Chancellor MB, ve ark. Bladder and sexual function among women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10(4):455–61.
 37. Jameson J, Rogers J, Chia Y, Misiewicz J, Henry M, Swash M. Pelvic floor function in multiple sclerosis. *Gut.* 1994;35(3):388–90.
 38. Vahtera T, Haaranen M, Viramo-Koskela A, Ruutiainen J. Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 1997;11(3):211–9.
 39. White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. *Sports Med.* 2004;34(15):1077–100.
 40. Lúcio AC, Campos RM, Perissinotto MC, Miyaoka R, Damasceno BP, D'ancona CAL. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(8):1410–3.
 41. Quarto G, Autorino R, Gallo A, de Sio M, D'Armiento M, Perdonà S, ve ark. Quality of life in women with multiple sclerosis and overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J.* 2007;18(2):189–94.
 42. Ysrraelit MC, Fiol MP, Gaitán MI, Correale J. Quality of life assessment in multiple sclerosis: different perception between patients and neurologists. *Front Neurol.* 2018;8:729.
 43. Mitchell AJ, Benito-León J, González J-MM, Riveranavarró J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol.* 2005;4(9):556–66.
 44. Tabrizi FM, Radfar M. Fatigue, sleep quality, and disability in relation to quality of life in multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2015;17(6):268–74.
 45. Rezapour A, Kia AA, Goodarzi S, Hasoumi M, Motlagh SN, Vahedi S. The impact of disease characteristics on multiple sclerosis patients' quality of life. *Epidemiol Health.* 2017;39:e2017008.
 46. Mikula P, Nagyova I, Krokavcova M, Vitkova M, Rosenberger J, Szilasiova J, ve ark. Social participation and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Disabil Health J.* 2015;8(1):29–34.

Small Bowel Resection in Malignancy

Malignitede İnce Bağırsak Rezeksiyonu

Abstract

Aim: The diagnosis of small bowel (SB) tumors is often delayed due to the lack of specific symptoms and inadequacy of conventional endoscopic and imaging methods. In this study, we aimed to evaluate the clinical and pathological features of SB resections in patients with malignancy and determine the necessary approaches for early diagnosis.

Methods: Patients who underwent SB resections for primary or metastatic tumors between 2012 and 2019 were evaluated retrospectively. Demographic data, diagnostic workup, surgical treatment patterns, histopathological features, and outcome parameters were documented.

Results: The study included 61 patients (38 males, 23 females), with a mean age of 59 years. Twenty-four patients had primary SB tumors and 37 had metastatic tumors. Adenocarcinoma was the most common type of primary tumor while the colon was the most common origin for metastatic involvement. Twenty (32%) patients underwent emergency operations. Acute mechanical intestinal obstruction was the most common indication for emergency surgery. Forty-one (68%) patients underwent elective operations. The most common symptom was abdominal pain, followed by weight loss, loss of appetite, nausea and vomiting, and constipation and diarrhea.

Conclusion: The most important parameters that determine the prognosis are histological type and tumor stage. Considering SB tumors during the differential diagnosis of non-specific abdominal complaints is critically important for the early diagnosis of the disease.

Keywords: adenocarcinoma; malignancy; metastasis; small bowel

Öz

Amaç: İnce bağırsak tümörlerinin teşhisi, spesifik semptom eksikliği ve de konvansiyonel endoskopi ve görüntüleme yöntemlerinin yetersizliği nedeniyle genellikle gecikir. Bu çalışmada malign vakalarda ince bağırsak rezeksiyonlarının klinik ve patolojik özelliklerini değerlendirmek ve erken tanı için gerekli yaklaşımları belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: 2012-2019 yıllarında primer veya metastatik tümörler için ince bağırsak rezeksiyonu uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik veriler, tanı çalışmaları, cerrahi tedavi yöntemleri, histopatolojik özellikler ve takip parametreleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 59 yıl olan 61 hasta (38 erkek, 23 kadın) dahil edildi. Yirmi dört hastada primer ince bağırsak tümörü, 37 hastada metastatik tümör vardı. Adenokarsinom en yaygın primer tümör tipi iken metastatik tutulum için en yaygın köken kolon idi. Yirmi (%32) hastada acil operasyon uygulandı. Akut mekanik bağırsak tıkanıklığı acil cerrahi için en yaygın endikasyondur. Kırk bir (%68) hastada elektif operasyon uygulandı. En sık görülen semptom karın ağrısı olup bunu kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı ve kusma, kabızlık ve ishal izlemektedir.

Sonuç: Prognozu belirleyen en önemli parametreler histolojik tip ve tümör evresidir. Spesifik olmayan karın şikayetlerinin ayırıcı tanısında ince bağırsak tümörlerinin göz önünde bulundurulması hastalığın erken teşhisi için kritik önemdedir.

Anahtar Sözcükler: adenokarsinom; ince bağırsak; malignite; metastaz

Fatih Dasiran¹, Ahmet Akbas², Hasan Dagmura¹, Emin Daldal¹, Faik Alev Deresoy³, Ismail Okan¹

¹ Department of Surgery, Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine

² Department of Surgery, Bağcılar Training and Research Hospital

³ Department of Pathology, Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine

Received/Geliş : 02.03.2020

Accepted/Kabul: 25.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.696786

Corresponding author/Yazışma yazarı

Fatih Daşiran

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, Tokat, Turkey
E-mail: fatihdasiran@yahoo.com

ORCID

Fatih Dasiran: 0000-0003-1358-0158
Ahmet Akbas: 0000-0002-6333-4919
Hasan Dagmura: 0000-0003-2289-5514
Emin Daldal: 0000-0001-8928-3884
Faik A. Deresoy: 0000-0002-2243-9394
Ismail Okan: 0000-0001-8110-356x

INTRODUCTION

Small bowel (SB) tumors are extremely rare although the three sections of the SB (the duodenum, jejunum, and ileum) constitute 75% of the length of the entire digestive tract. SB tumors are not among the twenty most common types of cancer; their incidence among all tumors is below 1% and they make up 3% of all digestive tract tumors (1,2).

The most common malignant lesions found in the SB are metastatic tumors. The literature contains reports of various tumors metastasizing to the SB, including breast, lung, and kidney tumors (3–5). Williamson et al. reported the most common primary site of metastasis as the lungs, breast, and colon (6), while Idelevich et al. reported SB metastasis in breast, colon, lung, kidney and ovary cancers and malign melanoma (7). Histopathologically, the most common types of primary malignant lesions are adenocarcinomas, carcinoids, gastrointestinal stromal tumors (GISTs), and lymphomas.

The diagnosis is often delayed due to the lack of specific symptoms and clinical findings. Abdominal pain, anemia, nausea, vomiting, and weight loss are the most common but nonspecific, unhelpful symptoms of presentation (8,9). Many patients remain asymptomatic until the advanced stages of the disease, and acute obstruction, perforation, and massive hemorrhage are likely to be the first clinical manifestations. Imaging methods may fail in the diagnosis. While until recently the time-consuming and poorly tolerated barium enteroclysis was the mainstay of diagnosis, CT and MRI techniques using enteroclysis are more able to identify the tumoral lesions. Capsule endoscopy and enteroscopy techniques are the best methods for investigating the SB. However, despite the advantage of direct visualization of the mucosa, the widespread use of these methods is limited by the high costs associated with them (10).

In this study, we aimed to characterize the clinical and histopathological features of SB resections performed to treat primary and metastatic tumors in a tertiary university hospital.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed the medical records of patients who underwent SB resections for primary or met-

astatic malignant tumors at the Tokat Gaziosmanpaşa University Hospital between January 2012 and January 2019. Patients with benign tumors and under the age of 18 were excluded. Demographic data, diagnostic workup, surgical treatment patterns, histopathological features, and outcome parameters were documented. Follow-up data were collected from the medical records and by telephone interviews.

Statistical analysis

The data collected were coded using the SPSS (20.0) software. The Kaplan–Meier method was used for survival analysis. The significance of the survival-related variables was assessed by the Cox regression model. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Tokat Gaziosmanpaşa University.

RESULTS

Of the 61 patients (38 males, 23 females) included in the study, 24 had primary tumors while 37 had metastatic lesions (Figure 1). In the primary tumor group, the final pathological diagnosis was adenocarcinoma in 10 patients, GIST in 9, lymphoma in 3, and carcinoma in 2. There were 37 patients with distant metastasis to the SB who underwent partial resection or resection and anastomosis of the intestine. The metastatic lesions resected from the SB mostly originated from the colon (21 patients), followed by the stomach (6), ovaries (4), pancreas (3), kidney (2), and lungs (1) (Figure 2).

The mean patient age was 59.1 (20–82) years. The mean age for patients with primary SB tumors and metastatic lesions was 51.4 years and 63.6 years, respectively; and the difference between the two groups was statistically significant ($p < 0.05$).

All of the 61 patients were symptomatic (Table 1). The most common symptom was abdominal pain, followed by weight loss, loss of appetite, nausea and vomiting, and constipation and diarrhea.

Twenty patients underwent emergency operations. The diagnosis was perforation in 5 patients while acute obstruction in 15. Four of the patients who were operated on for obstruction had invagination. Forty-one

Table 1. Symptoms at the time of diagnosis

Symptom	n	%
Abdominal pain	57	93
Weight loss	53	87
Loss of appetite	51	84
Nausea/vomiting	40	66
Constipation	26	43
Diarrhea	7	11
Melena/hematochezia	5	8

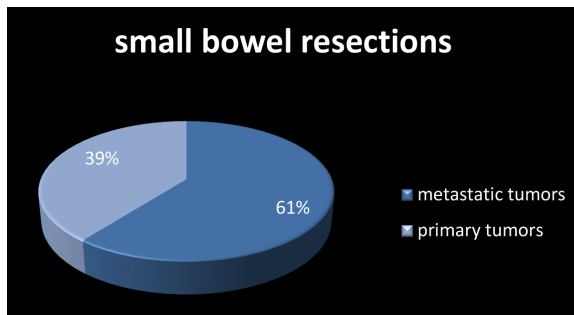


Figure 1. Percentage chart for the primary and metastatic SB tumors

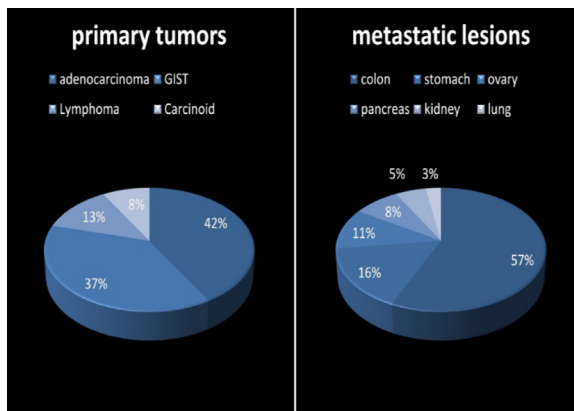


Figure 2. Histopathological diagnoses of the 61 patients

patients had an elective operation.

Two patients in the primary tumor group and 14 patients in the metastatic lesion group died within the first postoperative year. The 1-year survival rate was 91% and 62% for the patients with primary SB tumors and metastatic lesions, respectively ($p < 0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The mucosal layers of both small and large bowel are lined by simple columnar epithelial cells. These cells are continuously renewed in every 4–5 days. There is

a constant process of renewal and apoptosis (11). Despite the similarities, the probability of tumor development in the large bowel is 15 to 25 times higher than that for the small intestine (1,2). Although the reason for this has not been fully understood, the explanations offered include increased lymphoid tissue, secretion of high amounts of IgA, diluted content, rapid transit time, and less bacterial load in the SB (12,13).

Metastatic involvement is more common than primary tumors. In our study, 37 of the 61 SB resections were done for metastatic lesions. Metastatic spread may develop through the adjacent tissue or the hematogenous/lymphatic route. Primary intra-abdominal tumors are more likely to invade the serosa of the SB, which can be called disseminated metastasis. In our study, the colon was the most common primary focus of tumor for metastasis to the SB. Retroperitoneal and extraperitoneal primary tumors of the breast, lungs, kidney, and pancreas metastasize to the bowel through the hematogenous/lymphatic route (14).

There is no specific symptom of SB malignancy. In our study the nonspecific abdominal pain was the most common symptom. Nonspecific abdominal pain is defined as “pain for which no immediate cause can be found and specifically does not require surgical intervention”. It is usually a self-limiting condition (15,16). Given the frequency of digestive tract diseases such as gastritis, cholelithiasis, and gastroenteritis, this symptom may easily be disregarded. Accordingly, any patient presenting with abdominal pain should be subject to further examination considering the possibility of malignancy. In three previous studies, abdominal pain, weight loss, and nausea/vomiting were similarly reported as the most common symptoms (8,17,18).

More than 30 subtypes of primary malignant SB tumors have been defined (19). Among these, adenocarcinomas, GISTs, carcinoids, and lymphomas are the most frequently diagnosed tumors. Our study showed a similar distribution, with adenocarcinomas being the most common, followed by GISTs, lymphomas, and carcinoids. The duodenum, ileum, and jejunum was the most common localization for adenocarcinomas and carcinoids, GISTs, and lymphomas, respectively.

Metastatic SB tumors are more aggressive, with a lower survival rate than that in primary tumors. The survival rate is highly dependent on tumor type and

the disease stage at the time of diagnosis. In our study, the survival rate was found to be significantly longer for patients with primary SB tumors than for those with metastatic tumors.

In conclusion, SB tumors are very rare tumors and, because of the lack of specific symptoms and inadequacy of diagnostic methods, are often diagnosed in advanced stages. In the evaluation of patients with chronic nonspecific abdominal pain, it is important to consider SB tumors in the differential diagnosis. Histopathological type and tumor stage are the most important parameters determining the prognosis.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Bosman FT, Hamilton SR, Lambert R. Colorectal cancer. In: Stewart BW, Wild CP (ed.), *World Cancer Report 2014*. Lyon: IARC Press; 2014:392–402.
2. The American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2018*. Atlanta, GA: The American Cancer Society; 2018.
3. Oh SJ, Park SY, Kim JY, Yim H, Jung Y, Han SH. Small bowel obstruction from distant metastasis of primary breast cancer: a case report. *Ann Surg Treat Res*. 2018;94(2):102–5.
4. Memon Z, Ferm S, Fisher C, Hassam A, Luo J, Kim SH. Rare case of duodenal metastasis from pulmonary squamous cell carcinoma. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(4):23–4.
5. Mueller JL, Guyer RA, Adler JT, Mullen JT. Metastatic renal cell carcinoma to the small bowel: three cases of GI bleeding and a literature review. *CEN Case Rep*. 2018;7(1):39–43.
6. Williamson JM, Williamson RC. Small bowel tumors: pathology and management. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(1):126–37.
7. Idelevich E, Kashtan H, Mavor E, Brenner B. Small bowel obstruction caused by secondary tumors. *Surg Oncol*. 2006;15(1):29–32.
8. Reynolds I, Healy P, Macnamara DA. Malignant tumors of small intestine. *Surgeon*. 2014;12(5):263–70.
9. Green J, Schlieve CR, Friedrich AK, Baratta K, Ma DH, Min M, et al. Approach to the diagnostic workup and management of small bowel lesions at tertiary care center. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(6):1034–42.
10. Kopacova M, Rejchrt S, Bures J, Tacheci I. Small intestinal tumours. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:702536.
11. van der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal and differentiation in the intestinal epithelium. *Ann Rev Physiol*. 2009;71:241–60.
12. Breedveld A, van Egmond MV. IgA and FcαRI: pathological roles and therapeutic opportunities. *Front Immunol*. 2019;10:553.
13. Negoi I, Paun S, Hostiuc S, Stoica B, Tanase I, Negoi RI, et al. Most small bowel cancers are revealed by a complication. *Einstein*. 2015;13(4):500–5.
14. Kojima Y, Matsumoto F, Mikami Y, Namekata K, Takei M. Metastatic small bowel tumor from descending colon cancer with extensive hematogenous or lymphogenous spread: survey of the Japanese literature. *Case Rep Gastroenterol*. 2010;4(3):340–5.
15. Pannel DJ, Goergen N, Driver CP. Nonspecific abdominal pain is a safe diagnosis. *J Ped Surg*. 2014;49:1602–4.
16. Sanders DS, Azmy IA, Hurlstone DP. A new insight into non-specific abdominal pain. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88(2):92–4.
17. Cardoso H, Rodrigues J, Marques M, Ribeiro A, Vilas-Boas F, Santos-Antunes J, et al. Malignant small bowel tumors: diagnosis, management and prognosis. *Acta Med Port*. 2015;28:448–56.
18. Zhang S, Zheng C, Chen Y, Xu Q, Ma J, Yuan W, et al. Clinicopathologic features, surgical treatments and outcomes of small bowel tumors: a retrospective study in China. *Int J Surg*. 2017;43:145–54.
19. Cheung DY, Choi MG. Current advance in small bowel tumors. *Clin Endosc*. 2011;44:13–21.

The Relationship of Anxiety Level to Marital Adjustment and Sexual Satisfaction in Pregnant Women

Gebelerde Kaygı Düzeyinin Evlilik Uyumu ve Cinsel Doyum ile İlişkisi

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate whether anxiety levels were related to marital adjustment and sexual satisfaction in pregnant women.

Methods: The prospective study was conducted at a gynecology and obstetrics outpatient clinic between June and August 2020 and included 70 pregnant women. The Turkish versions of the Marital Adjustment Scale (MAS), the Golombok–Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS), and the Beck Anxiety Inventory (BAI) were used to evaluate the participants. The Kolmogorov–Smirnov and Spearman correlation tests were used to evaluate the normal distribution of the data and the relationship between the BAI and the GRISS and MAS, respectively.

Results: The mean participant age was 27.97±3.83 years. Of all participants, 47.1% had a high school degree, 70% had an income of 3000 to 10000, 68.6% were working women, and 31.4% were smokers. Fifty-two (74.3%) had been married for 1 to 3 years. The mean BAI score was 10.66±9.45, indicating mild anxiety. The mean MAS score was 37.71±10.11, indicating marital maladjustment. The mean GRISS score was 31.30±12.28, which indicated no sexual dysfunction. We found a negative correlation between anxiety and marital adjustment ($p=0.020$) and a positive correlation between anxiety and sexual dysfunction ($p=0.006$).

Conclusion: The anxiety level of pregnant women can be affected by marital adjustment and sexual satisfaction. Pregnant women with marital maladjustment should be assessed for anxiety in pregnancy during their visits to healthcare centers.

Keywords: anxiety; marital adjustment; pregnancy; sexual dysfunction; sexual satisfaction

Öz

Amaç: Bu çalışmada gebe kadınlarda kaygı düzeyinin evlilik uyumu ve cinsel doyum ile ilişkili olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Prospektif çalışmamız Haziran–Ağustos 2020 döneminde bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde gerçekleştirilmiş ve 70 gebe kadın içermiştir. Katılımcıları değerlendirmek için Evlilik Uyumu Ölçeği (EUÖ), Golombok–Rust Cinsel Doyum Envanteri (GRCDE) ve Beck Anksiyete Envanteri'nin (BAE) Türkçe versiyonları kullanılmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov–Smirnov testiyle, BAE ile GRCDE ve EUÖ arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon testiyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ortalama katılımcı yaşı 27,97±3,83 yıldır. Tüm katılımcıların %47,1'i lise mezunu, %68,6'sı aktif çalışan, %70'i 3000₺ ile 10000₺ gelir sahibi, %31,4'ü sigara içicisi idi. Elli iki (%74,3) katılımcı 1 ila 3 yıldır evliydi. Ortalama BAE skoru 10,66±9,45 olup hafif anksiyeteye işaret etmekteydi. Ortalama EUÖ skoru 37,71±10,11 olup evlilikte uyumsuzluğa işaret etmekteydi. Ortalama GRCDE skoru ise 31,30±12,28 olup cinsel işlev bozukluğu olmadığı anlamına gelmekteydi. Anksiyete ile evlilik uyumu arasında negatif ($p=0,020$), anksiyete ile cinsel işlev bozukluğu arasında pozitif korelasyon ($p=0,006$) saptandı.

Sonuç: Gebe kadınların anksiyete düzeyi evlilik uyumundan ve cinsel doyumdan etkilenebilir. Evlilik uyumsuzluğu olan gebeler sağlık merkezlerine başvuruları sırasında gebelikte anksiyete bakımından değerlendirilmelidirler.

Anahtar Sözcükler: cinsel doyum; cinsel işlev bozukluğu; evlilik uyumu; gebelik; kaygı

Tugba Gurbuz¹, Neslihan Ersahin Soylemez², Ibrahim Soylemez³

¹ Medistate Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic

² Private Clinical Psychologist

³ Institute of Forensic Medicine

Received/Geliş : 27.08.2020

Accepted/Kabul: 24.09.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.789563

Corresponding author/Yazışma yazarı

Tuğba Gürbüz

Rüzgarlıbahçe Mah., Cumhuriyet Cad. 24, Özel Medistate Hastanesi, Beykoz, İstanbul, Turkey

E-mail: drtgurbuz@hotmail.com

ORCID

Tugba Gurbuz: 0000-0003-3555-3767

Neslihan E. Soylemez: 0000-0001-8928-6583

Ibrahim Soylemez: 0000-0002-8104-6072

INTRODUCTION

Pregnancy, one of the major events in a woman's life, causes simultaneous psychosocial and biological changes. It has been reported that the positive feelings of pregnant women are often accompanied by negative ones, such as fear, stress, and concern, leading to declined maternal and neonatal health and psychological disorders (1,2). It has been estimated that 15 to 23% of all pregnant women experience anxiety, which is associated with a higher risk of negative neonatal and maternal outcomes (3–5). A recent systematic review reported the prevalence of anxiety symptoms during pregnancy as 22.9% (3).

The anxiety levels of pregnant women are significantly affected by several factors, including low education level, place of residence, and gravidity (6). Pregnant women with a monthly income of <₺1000 were found to have higher rates of anxiety (7). Other risk factors for antenatal anxiety include unemployment, marital difficulties, and lack of social and/or spousal support (8–10).

The term “marital adjustment” refers to the quality of family and marriage relationships, satisfaction, and marital success and happiness (11). According to Spanier et al. (11), marital adjustment means the spouses' adjustment to changing conditions and routine life. Studies have shown that marriage affects physical health, with a significant relationship between low marital adjustment and poor general physical health (13,14) and a bilateral relationship between marital satisfaction and mental problems during pregnancy (15). Pregnant women who have lower marital satisfaction are thought to experience greater anxiety (16).

The most important factors affecting marital adjustment are understanding, philosophy of life, loyalty, common interests, sharing, and a satisfactory sex life (17,18). Sexual satisfaction means the happiness and joy felt during sexual relations (18). The partnership and sexuality characteristics of women can be affected by the physical, hormonal, and mental changes during pregnancy, with an increase in sexual problems in early pregnancy and a return to normal levels in the postpartum period (19). Accordingly, in this study we aimed to investigate the possible effects of marital adjustment and sexual satisfaction on the anxiety levels of pregnant women.

MATERIALS AND METHODS

The prospective study was conducted at the Gynecology and Obstetrics Outpatient Clinic of the Medistate Hospital between June and August 2020 and included 70 pregnant women. The participants were re-examined by a psychiatrist. Women with symptoms of mental retardation, psychosis, and dementia and women who were illiterate were excluded. The participants were evaluated using the Turkish versions of the Marital Adjustment Scale (MAS), the Golombok–Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS), and the Beck Anxiety Inventory (BAI).

The participant anxiety levels were determined by the BAI. The inventory contains 21 items and the total score ranges from 0 to 63. Scores of 8 to 15 show mild anxiety, scores of 16 to 25 show moderate anxiety, and scores of 26 to 63 indicate severe anxiety.

In the MAS, the total score ranges from 1 to 60, with higher scores representing higher marital adjustment while lower scores indicate marital maladjustment. Scores greater than 43 indicate adjusted marriage while those below 43 represent maladjusted marriage.

The GRISS is used to evaluate the quality of sexual relations between males and females. In this study, the female version of the GRISS was used. Higher scores indicate more impaired sexual function; scores greater than 5 indicate sexual dysfunction. The subscales of the female version of the GRISS are non-communication, avoidance, infrequency, non-sensuality, dissatisfaction, vaginismus, and anorgasmia.

Participant demographics were collected by face-to-face interviews; participant names and data on age, education level, income level, working status, smoking status, and marriage duration were recorded.

Statistical analysis

Statistical analysis was done using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, v. 26.0) software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normal distribution of the data. The Spearman correlation test was used to evaluate the relationship between the BAI and the GRISS and MAS. Categorical data were expressed as numbers and percentages and continuous data as mean and standard deviation. $p < 0.05$ was considered statistically

Table 1. Patient sociodemographic characteristics

Mean age		27.97±3.83 years
Education level	Primary school	—
	Junior high school	4 (5.7%)
	High school	33 (47.1%)
	University	31 (44.3%)
	Master's degree	2 (2.9%)
Income level	< ₺3000	16 (22.9%)
	₺3000–₺10000	49 (70%)
	> ₺10000	5 (7.1%)
Working status	Not working	22 (31.4%)
	Working	48 (68.6%)
Smoking status	Yes	22 (31.4%)
	No	48 (68.6%)
Marriage duration	1–3 years	52 (74.3%)
	4–6 years	13 (18.6%)
	>6 years	5 (7.1%)

significant.

Study ethics

The study was carried out with the permission of the Research Ethics Committee of the Maltepe University Hospital (22.05.2020/04-16). All procedures involving human participants were performed in accordance with the institutional and national ethical standards and with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. A consent form was filled out by all participants.

RESULTS

Participant sociodemographic characteristics are shown in Table 1. The mean age was 27.97±3.83 years. Of all participants, 47.1% had a high school degree; 44.3%, university degree; 5.7%, junior high school degree; and 2.9%, master's degree. Seventy percent had an income of ₺3000 to ₺10000; 22.9%, <₺3000; and 7.1%, >₺10000. Sixty-eight percent were working women; 31.4% were smokers. Fifty-two (74.3%) women had been married for 1 to 3 years; 13 (18.6%), 4 to 6 years; and 5 (7.1%), 6 years or more.

The mean BAI, MAS, and GRISS scores are shown in Table 2. The mean BAI score was 10.66±9.45, indicating mild anxiety. The mean MAS score was 37.71±10.11, indicating marital maladjustment, and the mean GRISS score was 31.30±12.28, which indi-

cated no sexual dysfunction.

The GRISS subscale results for women with a score of ≤5 were as follows: infrequency (3.80±1.9), non-communication (3.20±2.27), avoidance (2.46±2.26), non-sensuality (3.34±2.96), dissatisfaction (4.01±2.49), vaginismus (4.97±2.88), and anorgasmia (4.97±2.63).

The correlations between the BAI, MAS, and GRISS are shown in Table 3. The mean MAS score was 37.71±10.11, with a p-value of 0.020, indicating a statistically significant reverse relationship between anxiety and marital adjustment. The mean total GRISS score was 31.30±12.28 (p=0.006), indicating a direct relationship between anxiety and the deterioration in sexual satisfaction.

DISCUSSION AND CONCLUSION

We aimed to investigate the relationship of anxiety level to marital adjustment and sexual satisfaction in pregnant women. We found that our participants had mild anxiety and marital maladjustment, with no sexual dysfunction. There was a negative correlation between anxiety and marital adjustment, indicating that the higher the anxiety level, the lower the marital adjustment. Also, there was a direct relationship between anxiety and sexual dysfunction, meaning that the higher the anxiety level, the higher the sexual dysfunction.

Our results are consistent with previous studies (15,20,21) which found a reverse relationship between anxiety and marital satisfaction and lower development of the emotional relationship between couples due to low marital satisfaction (22). Also, Whisman et al. reported that relationship adjustment was a predictor of anxiety and depressive symptoms (23).

Çómez İkican et al. (24) reported a low risk of depression in women half of whom had marital maladjustment and most of whom had sexual dysfunction with depressive symptoms, while we observed mild anxiety and high maladjustment with no sexual dysfunction. A systematic review showed that poor marital relationship was the most consistent variable in predicting anxiety levels during pregnancy (25).

Our results are further supported by previous studies. Ozcan et al. (26), reported mild anxiety in their participants and found a negative association between the MAS and BDI scores. Another study on the association between marital adaptation and depression and emotional expression reported lower depressive symptoms in couples with a higher marital adjustment (27). Afusat (28) suggested that depressive and anxious symptoms tended to increase with decreased relationship adjustment, and that during pregnancy marital adjustments were significantly associated with depressive symptoms. Jamali et al. (29) stated that anxiety and the natural fear felt during pregnancy might discourage pregnant women to have a sexual relationship, and Erbil (30) found that sexual problems during pregnancy had negative effects on the marital relationship, creating more stressors for couples during that period of time.

Nik-Azin et al. (31), who found highly prevalent sexual dissatisfaction among pregnant women, showed a weak but significant negative correlation between female sexual function and anxiety, and reported depression as a significant predictor of female sexual function, while we observed mild anxiety in our participants despite our finding that the anxiety level was negatively affected by sexual dysfunction. Other studies (32,33) stated that factors for sexual dysfunction during pregnancy included satisfaction with spousal relationship, pregnancy planning, anxiety, and depression, in consistency with our results.

Table 2. The mean BAI, MAS, and GRISS scores (\pm standard deviation)

BAI	10.66 \pm 9.45
MAS	37.71 \pm 10.11
GRISS total score	
Infrequency	31.30 \pm 12.28
Non-communication	3.80 \pm 1.9
Avoidance	3.20 \pm 2.27
Non-sensuality	2.46 \pm 2.26
Dissatisfaction	3.34 \pm 2.96
Vaginismus	4.01 \pm 2.49
Anorgasmia	4.97 \pm 2.88
Sexual dysfunction	4 \pm 2.32

Table 3. The correlation of the Beck Anxiety Inventory (BAI), the Marital Adjustment Scale (MAS), and the Golombok–Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS)

	Correlation coefficient	P
MAS	-0.278	0.020*
GRISS total score	0.328	0.006*
Infrequency	0.222	0.065
Non-communication	0.012	0.920
Avoidance	0.440	<0.001*
Non-sensuality	0.316	0.008*
Dissatisfaction	0.072	0.552
Vaginismus	0.205	0.089
Anorgasmia	0.156	0.198
Sexual dysfunction	0.395	0.001*

* significant correlation

In conclusion, the pregnant women included in our study exhibited mild anxiety, high marital maladjustment, and no sexual dysfunction. The anxiety level of pregnant women can be affected by marital adjustment and sexual satisfaction, with higher levels in parallel to lower marital adjustment and sexual satisfaction. Pregnant women with marital maladjustment should be assessed for anxiety in pregnancy during their visits to healthcare centers.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Türen E. Maternal oxytocin, cortisol and prolactin levels effect in the prenatal mother–infant bonding and the relationship between mother's depression, anxiety, stress level [unpublished doctoral dissertation]. Konya: Necmettin Erbakan University, Faculty of Meram Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology; 2014.
2. Vırit O, Akbaş E, Savaş HA, Sertbaş G, Kandemir H. Association between the level of depression and anxiety with social support in pregnancy. *Arch Neuropsychiatry*. 2008;45(1):9–13.
3. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210(5):315–23.
4. Heron J, O'Connor TG, Evans J, Golding J, Glover V. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord*. 2004;80:65–73.
5. Dunkel-Schetter C, Lobel M. Pregnancy and birth: a multilevel analysis of stress and birth weight. In: Revenson T, Baum A, Singer J (ed.), *Handbook of Health Psychology 2*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum; 2011;427–53.
6. Üst Z, Pasinlioğlu T, Özkan H. Doğum eyleminde gebelerin anksiyete düzeylerinin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Derg*. 2013;16(2):110–5.
7. Tekgöz İ. Assessment of anxiety disorders and related factors at the third trimester of pregnancy. *Türkiye Aile Hekimliği Derg*. 2009;13(3):132–6.
8. Gourounti K, Anagnostopoulos F, Sandall J. Poor marital support associate with anxiety and worries during pregnancy in Greek pregnant women. *Midwifery*. 2014;30(6):628–35.
9. Nasreen HE, Kabir ZN, Forsell Y, Edhborg M. Prevalence and associated factors of depressive and anxiety symptoms during pregnancy: a population based study in rural Bangladesh. *BMC Womens Health*. 2011;11(1):22.
10. Faisal-Cury A, Menezes PR. Prevalence of anxiety and depression during pregnancy in a private setting sample. *Arch Womens Ment Health*. 2007;10(1):25–32.
11. Ersanlı K, Kalkan M. Evlilik İlişkilerini Geliştirme: Kuram ve Uygulama, 1. ed. İstanbul: Nobel Akademik Yayıncılık; 2008.
12. Spanier GB. Measuring dyadic adjustment: new scales for assessing the quality of marriage and similar dyads. *J Marriage Fam*. 1976;38(1):15–28.
13. Slatcher BR. Marital functioning and physical health: implications for social and personality psychology. *Soc Personal Psychol Compass*. 2010;4(7):455–69.
14. Kiecolt-Glaser JK, Newton TL. Marriage and health: his and hers. *Psychol Bull*. 2001;127(4):472–503.
15. Salehi F, Shahhosseini Z. Association between women's marital satisfaction and anxiety during pregnancy. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2017;11(3):7937.
16. Babanazari L, Kafi M. Relationship of pregnancy anxiety to its different periods, sexual satisfaction, and demographic factors [article in Persian]. *Iran J Psychiat Clin Psychol*. 2008;14(2):206–13.
17. Erbek E, Beştepe E, Akar H, Eradamlar N, Alpkan RL. Marital adjustment. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci*. 2005;18(1):39–47.
18. Özgüven İE. Evlilik ve Aile Terapisi, 2 ed. Ankara: PDR Yayınları; 2009.
19. Afrakoti NB, Shahhosseini Z. Bio-psycho-social factors affecting women's sexual function during pregnancy: a narrative review. *Glob J Health Sci*. 2016;8(10):55246.
20. Johanson R, Chapman G, Murray D, Johnson I, Cox J. The North Staffordshire maternity hospital prospective study of pregnancy associated depression. *J Psychosomatic Obstet Gynecol*. 2009;21(2): 93–7.
21. Dimitrovsky L, Levy-Shiff R, Schattner-Zanany I. Dimensions of depression and perfectionism in pregnant and nonpregnant women: their levels and interrelationships and their relationship to marital satisfaction. *J Psychol*. 2002;136(6):631–46.
22. Litzinger S, Gordon KC. Exploring relationships among communication, sexual satisfaction, and marital satisfaction. *J Sex Marital Ther*. 2005;31(5):409–24.
23. Whisman MA, Davila J, Goodman SH. Relationship adjustment, depression, and anxiety during pregnancy and the postpartum period. *J Fam Psychol*. 2011;25(3):375–83.
24. Çömez İkican T, Coşansu G, Erdoğan G, Küçük L, Özel İ. The relationship of marital adjustment and sexual satisfaction with depressive symptoms in women. *Sex Disabil*. 2020;38:247–60.
25. Alipour Z, Kheirabadi GR, Kazemi A, Fooladi M. The most important risk factors affecting mental health during pregnancy: a systematic review. *East Mediterr Health J*. 2018;24(6):549–59.
26. Ozcan H, Ustundag MF, Yilmaz M, Aydinoglu U, Ersoy AO, Eyi EGY. The relationships between prenatal attachment, basic personality traits, styles of coping with stress, depression, and anxiety, and marital adjustment among women in the third trimester of pregnancy. *Eurasian J Med*. 2019;51(3):232–36.
27. Kışlak ST. The relation among expressed emotion, depression, empathy and marital adjustment. *Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Derg*. 2012;3(2):27–46.

28. Afusat OB. Prevalence and associated factors of anxiety and depression among pregnant women. *Open Access J Neurol Neurosurg.* 2018;9(2):555758.
29. Jamali S, Mosalanejad L. Sexual dysfunction in Iranian pregnant women. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(6):479–86.
30. Erbil N. Sexual function of pregnant women in the third trimester. *Alexandria J Med.* 2018;54(2):139–42.
31. Nik-Azin A, Nainian MR, Zamani M, Bavojdan MR, Bavojdan MR, Motlagh MJ. Evaluation of sexual function, quality of life, and mental and physical health in pregnant women. *J Family Reprod Health.* 2013;7(4):171–6.
32. DeJadicibus MA, McCabe MP. Psychological factors and the sexuality of pregnant and postpartum women. *J Sex Res.* 2002;39(2):94–103.
33. Asselmann E, Hoyer J, Wittchen HU, Martini J. Sexual problems during pregnancy and after delivery among women with and without anxiety and depressive disorders prior to pregnancy: a prospective-longitudinal study. *J Sex Med.* 2016;13(1):95–104.

Breath-holding Spells: Etiological Factors, Laboratory Findings, and Rates of Response to Iron Therapy

Katılma Nöbetleri: Etiyolojik Faktörler, Laboratuvar Bulguları ve Demir Tedavisine Yanıt Oranları

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate the etiological factors, electroencephalographic (EEG) findings, rates of response to iron therapy, and factors affecting response to iron therapy in children diagnosed with breath-holding spells (BHS).

Methods: The study included 136 children aged 1 to 48 months who received iron therapy after a BHS diagnosis at our pediatric neurology clinic between November 2015 and November 2019. Patient medical records (physical examination, laboratory and EEG findings, medical history, and effectiveness of iron therapy) were reviewed retrospectively.

Results: Of all patents, 81 (59.6%) exhibited partial response (partial remission) to iron therapy (50% decrease in BHS frequency), 52 (39%) responded completely (complete remission), and 2 were unresponsive. Comparison of the patients with complete and partial remission revealed a higher rate of complete remission in girls. In addition, patients with complete remission had higher levels of hemoglobin, *MCV*, and ferritin than those with partial remission. Complete remission rates were also higher in patients with normal EEG findings.

Conclusion: BHS in childhood is a benign, recurring, and non-epileptic disorder and its differentiation from epilepsy is important. Children with BHS respond well to iron therapy, which can be recommended even if the serum iron and ferritin levels are normal.

Keywords: breath-holding spells; electroencephalography; iron supplementation

Öz

Amaç: Bu çalışmada katılma nöbeti (KN) tanısı almış çocuklarda etiyolojik faktörleri, elektroensefalografi (EEG) bulgularını, demir tedavisine yanıt oranlarını ve demir tedavisine yanıtı etkileyen faktörleri araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Kasım 2015–Kasım 2019 döneminde çocuk nöroloji kliniğimizde KN tanısıyla demir tedavisi gören 1 ila 48 ay yaşındaki 136 çocuk dahil edildi. Hasta kayıtları (fizik muayene, laboratuvar ve EEG bulguları; tıbbi öykü ve demir tedavisinin etkililiği) retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 81'i (%59,6) demir tedavisine kısmi yanıt (kısmi remisyon—KN sıklığında %50 azalma), 52'si (%39) tam yanıt (tam remisyon) verirken, 2 hasta yanıtızsı. Demir tedavisine kısmi ve tam yanıt veren hastalar karşılaştırıldığında kızlarda tam yanıt verme oranı daha yüksekti. Ayrıca tam yanıt veren hastaların hemoglobin, *MCV* ve ferritin düzeyleri kısmi yanıt verenlere göre daha yüksekti. Aynı zamanda EEG bulguları normal olan hastalarda tam yanıt verme oranları daha yüksekti.

Sonuç: Çocukluk çağında KN iyi huylu, tekrarlayan ve epileptik olmayan bir bozukluktur ve epilepsiden ayırt edilmesi önemlidir. KN'li çocuklar demir tedavisine iyi yanıt verirler ve demir tedavisi serum demir ve ferritin düzeyleri normal olsa dahi önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: demir desteği; elektroensefalografi; katılma nöbetleri

Fatma Hanci¹, Sevim Turay²,
Omer Faruk Tirink³, Nimet
Kabakus¹

¹ Division of Child Neurology,
Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, Abant
İzzet Baysal University

² Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, Düzce
University

³ Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, Abant
İzzet Baysal University

Received/Geliş : 19.09.2020

Accepted/Kabul: 06.12.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.797238

Corresponding author/Yazışma yazarı

Fatma Hanci

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatri Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi
Bölümü, 14280 Bolu, Turkey
E-mail: fatmah.arslan@gmail.com

ORCID

Fatma Hanci: 0000-0002-1019-9207
Sevim Turay: 0000-0001-6002-052X
Omer Faruk Tirink: 0000-0001-7364-7778
Nimet Kabakus: 0000-0002-5413-4157

INTRODUCTION

Breath-holding spells (BHS) are a well-known entity occurring in 3–5% of toddlers, mainly in children aged 6–18 months (1–3). Attacks are self-limiting and generally (90%) resolve by the time patients reach school age (4–5 years) (2). However, very rarely (4–5%), spells may persist for up to 7–8 years (4). BHS may be cyanotic (blue), pallid (pale), or mixed, depending on the color change during the occurrence (1–3). Pallid episodes are less common than cyanotic spells. Breath-holding episodes involve infants crying for up to a minute, and then not inhaling until a point when they lose consciousness. A seizure may rarely be witnessed immediately after the loss of consciousness. The infant usually regains consciousness shortly afterward and resumes normal breathing (1). Although these spells are benign in nature, they may nevertheless cause fear and distress among parents.

Mechanisms believed to be involved in this phenomenon include genetic predisposition, dysregulation of the autonomic nervous system, and delayed brain-stem myelination (5–7). Anemia and iron deficiency have previously been linked to BHS, although the mechanism involved is still unclear (1,2,8). Also, BHS may occasionally be an initial symptom of long QT syndromes or paroxysmal cardiac rhythm abnormalities (6). Electrocardiography (ECG) in terms of prolonged QT syndrome is therefore highly recommended. Comorbid myoclonic jerks and generalized seizures following crying attacks may be observed in severe pallid spells and, to a lesser extent, cyanotic spells (2). Studies on the findings of BHS electroencephalography (EEG) are currently insufficient.

In this study, we aimed to investigate (i) the etiological factors involved in BHS, (ii) associated EEG findings, and (iii) rates of response to iron therapy and factors affecting the treatment response.

MATERIALS AND METHODS

The retrospective study included 136 children diagnosed with BHS between November 2015 and November 2019 at our pediatric neurology clinic. The age of onset ranged from one month to four years. We excluded children with (i) primary neurological disease, a history of epilepsy or febrile convulsions, or ab-

normal neurological examination, (ii) mimics such as syncope, atonic fits, (iii) a history of chronic medical illness or systemic inflammation (since these lead to decreased erythropoietin production, impair blood cell proliferation, and alter iron absorption), (iv) congenital heart disease, (v) global developmental delay, and (vi) severe anemia (hemoglobin [Hb] levels of <7 g/dL).

Developmental history and BHS characteristics (including age of onset, frequency of spells, and family history of BHS, epilepsy or febrile convulsions) were recorded. The spell frequencies before and after three-month treatment were recorded based on the statements provided by parents or legal guardians.

Spells were defined as described elsewhere based on the following clinical sequence: initial provocation prior to crying decreasing to silence (as the infant's breathing ceases in expiration following a deep inspiration during crying) and a simultaneous color change (cyanosis) and loss of consciousness, either with/without body tone changes or body jerks (2). In the present study, spells were classified on the basis of frequency, less than one a week being defined as mild, 1 to 3 a week as moderate, and four or more a week as high. The patients were divided into two groups according to their Hb levels: >10.5 g/dl (non-anemic) and <10.5 g/dl (anemic). When they were re-evaluated after three-month iron therapy they were divided into three groups according to their response to the treatment: (1) no response, (2) partial remission (>50% decrease in spell frequency), and (iii) complete remission (no spells).

All patients underwent medical examinations, and neurological histories were obtained together with ECG, echocardiography (ECO), and EEG. Complete blood counts (CBC) and serum iron and ferritin values were determined from the basal laboratory tests at the time of initial presentation.

Iron deficiency refers to a serum ferritin value lower than 12 ng/ml. Iron deficiency anemia (IDA) is characterized by iron deficiency and hemoglobin levels of <10.5 g/dl (9). All patients with BHS in the present study received iron therapy (ferrous sulfate at 4 mg/kg per day) for three months. Monthly follow-ups were performed by the treating physicians.

The ECG and ECO assessments were made by the cardiology department in order to exclude cardiac

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the patients

Age at diagnosis (month), mean±SD	22.5±10.2
Sex, n (%)	
Female	72 (52.9)
Male	64 (47.1)
BHS with anemia, n (%)	70 (51)
Age of BHS onset, mean±SD	13.1±8.0
Family history of epilepsy, n (%)	
Yes	26 (19.1)
No	110 (80.9)
Family history of BHS, n (%)	
Yes	21 (15.4)
No	115 (84.6)
Hb (g/dl), mean±SD	11.3±0.9
MCV, mean±SD	74.2±5.6
Iron (ug/dl), mean±SD	39.6±23.2
Ferritin (ng/ml), mean±SD	16.5±13.2
EEG, n (%)	
Normal	107 (78.7)
Abnormal	27 (19.9)
Epileptiform	2 (1.5)
BHS frequency, n (%)	
Severe	30 (22.1)
Moderate	48 (35.3)
Mild	58 (42.7)
BHS frequency after prophylaxis, n (%)	
Partial response	81 (60.4)
Complete response	53 (39.6)

BHS: breath-holding spells; EEG: electroencephalogram; Hb: hemoglobin; MCV: mean corpuscular volume; SD: standard deviation

pathologies. QT intervals were calculated in terms of long QT syndrome by using the Bazett formula.

All EEGs were assessed in a blinded manner by two pediatric neurologists experienced in the field of pediatric epilepsy. Scalp EEGs were recorded for all patients according to the international 10–20 system with a 19-electrode montage (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, and Pz). EEG channels were sampled at 500 Hz using Neurofax (Nihon Kohden Co., Tokyo, Japan). Findings were analyzed under three headings: (1) normal, (2) background rhythm abnormalities (slow waves), and (3) epileptic anomalies.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SSPS (25.0) software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Continuous data were expressed as mean±standard deviation (minimum–maximum) and categorical variables as frequencies and percentages. The statistical tests employed depended on data distribution, normal distribution being assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. Non-normally distributed data were analyzed using the Mann–Whitney U test, while categorical data were subjected to Pearson's chi-square test and Fisher's exact test. The findings were analyzed with a 95% confidence interval and a significance level of <0.05.

Study ethics

The study protocol was approved by the local ethics committee (2018/191).

RESULTS

The mean patient age was 22.5±10.2 months. Of all patients, 72 (52.9%) were girls, and 64 (47.1%) were boys. The mean age of BHS onset was 13.1±8.0 months. A family history of epilepsy and BHS was present in 26 (19.1%) and 21 (15.4%) patients, respectively. The mean Hb, MCV, and ferritin values were 11.3±0.9 g/dl, 74.2±5.6, and 16.5±13.2 mcg/L, respectively. ECO was abnormal (mild ME and TE) in four (2.9%) patients, while QTc was normal in all patients. Twenty-seven (19.9%) patients had background rhythm abnormality (slow waves) on EEG, and 2 (1.5%) had epileptiform EEG. Eighty-one (59.6%) exhibited a partial response (partial remission) to iron therapy (50% decrease in spell frequency), and 52 (39%) responded completely (complete remission). Two patients were unresponsive. Spell frequencies were severe in 30 (22.1%) patients, moderate in 48 (35.3%), and mild in 58 (42.7%). The incidence of anemia in patients with BHS was 51% (Table 1).

Comparison of patients with complete and partial remission revealed a higher rate of complete remission in girls. The mean Hb levels were also higher in patients with complete remission following iron therapy than in those exhibiting partial remission, while there was no significant difference between the two groups in terms of MCV and ferritin levels. The rate of com-

Table 2. Univariate comparisons of patient characteristics in the partial and complete remission groups

	Partial remission (n=81)	Complete remission (n=53)	p
Age at diagnosis, mean±SD	23.1±11.7	22.03±7.9	1.00 ^a
Sex, n (%)			0.014^b
Female	36 (44.4)	35 (66)	
Male	45 (55.6)	18 (34)	
Family history of epilepsy, n (%)			0.89 ^b
Yes	16 (19.8)	10 (18.9)	
No	65 (80.2)	43 (81.1)	
Family history of BHS, n (%)			0.10 ^b
Yes	16 (19.8)	5 (9.4)	
No	65 (80.2)	48 (90.6)	
Frequency of BHS, n (%)			0.001^b
Severe	6 (7.4)	23(43.4)	
Moderate	32 (39.5)	15 (28.3)	
Mild	43 (53)	15 (28.3)	
Hb, mean±SD	11.15±1	11.5±0.74	0.035^a
MCV, mean±SD	72.9±5.5	74.8±5.6	0.06 ^a
Iron, mean±SD	37±20	41±21	0.57 ^a
Ferritin, mean±SD	13.4±9.3	17.9±13.7	0.051 ^a
EEG, n (%)			0.021^b
Normal	70 (86.3)	37 (69.8)	
Abnormal	11 (13.6)	16 (30.2)	

BHS: breath-holding spells; EEG: electroencephalogram; Hb: hemoglobin; MCV: mean corpuscular volume

Bold p-values indicate statistical significance at $\alpha=0.05$

^a Mann-Whitney U test

^b Pearson's chi-square test

^c Fisher's exact test

plete response to iron therapy was higher in patients with normal EEGs. There was no statistically significant difference in response rates between patients with a family history of epilepsy and BHS (Table 2).

The spell frequencies and treatment responses of patients with and without IDA are shown in Table 3. The incidence of mild frequency spells was higher in the non-anemic group. Complete response to iron therapy (complete remission) was also more common in the non-anemic group.

One of the patients with epileptiform EEG and not responding to iron therapy was a 12-month-old girl, who had been born by cesarean section at 30 weeks of gestation with a birth weight of 830 g and who had spent two months in the neonatal intensive care unit. The first BHS occurred at four months of age, and spells occurred approximately 3 or 4 times weekly.

There was no family history of BHS or epilepsy. Neurological examination and neurodevelopment were normal, but focal epileptiform EEG was observed. The patient failed to respond to iron therapy. MRI revealed polymicrogyria and cortical dysplasia. Levetiracetam (30 mg/kg per day) was added to the treatment. The patient is currently under medical management.

The other patient who did not respond to iron therapy was a 13-month-old boy. His prenatal, natal and postnatal histories and EEG and MRI findings were normal. There was no family history of BHS or epilepsy. The first BHS occurred at six months of age, and he had daily attacks. Due to the lack of response to iron therapy, piracetam was added to the treatment, after which the attacks decreased significantly.

Table 3. The effect of iron deficiency anemia (Hb level) on spell frequency and response to iron therapy

	Hb <10.5 g/dl	Hb >10.5 g/dl	<i>p</i>
(n=25)	(n=110)		
Sex, n (%)			0.20 ^a
Female	12 (48)	51 (46.4)	
Male	13 (52)	59 (53.6)	
BHS frequency, n (%)			0.022^a
Severe	10 (40)	20 (18.2)	
Moderate	10 (40)	38 (34.5)	
Mild	5 (20)	52 (47.3)	
Response to iron therapy, n (%)			0.006^a
Complete remission	9 (36)	71 (65.7)	
Partial remission	16 (64)	37 (34.3)	

Bold p-values indicate statistical significance at $\alpha=0.05$

^a Pearson's chi-square test

DISCUSSION AND CONCLUSION

We observed that our sample included more girls than boys, and rates of complete remission with iron therapy were also higher in girls. Previous studies have reported a male predominance (8) or no significant sex difference (2,3,10,11). The female predominance in the present study may be due to the sample selection. The mean age of onset was 13.1 months, and the earliest age of onset was one month. The earliest age of onset reported in previous studies is three days, in a case with a family (father, sister, and paternal grandfather) history of the condition (12). The reported mean age of onset is generally 6–12 months (2,8,9).

The reported incidence of a family history of epilepsy has ranged from 7.7 to 29% (10,13,14). In consistency with the previous literature, the same figure was determined to be 19.1% in our study.

Previous studies have shown that genetic predisposition plays an important role in the BHS etiology (2,15,16). In their family pedigree study, DiMario et al. (17) proposed an autosomal dominant trait with reduced penetrance as the most likely inheritance pattern in cases of severe BHS. The prevalence of family history of BHS in the present study was 15.4%, lower than in the previous literature. Data on the genetic predisposition or family history of BHS may vary between countries. Studies from Turkey have reported similar figures (10,11).

One study of 115 patients with long QT syndrome reported BHS as a presentation symptom in five (18). In our study, we identified no patients with long QT syndrome. It may rarely be seen in patients with BHS and we therefore think that ECG and QTc should be calculated.

In a study of 129 patients (77 boys, 52 girls), all but one patient had normal EEGs. One tracing taken during a BHS showed a slow wave but no seizure activity (19). Sleep EEGs were recorded for all patients in another study, 98.2% (n=306) of which were normal, while slow background rhythm was determined in 1.2% (n=4). In addition, in another study, only 18 out of 165 patients had encephalographic abnormalities, and only one patient was diagnosed with epilepsy (14). In the present study, EEG was normal in 107 (78.7%) patients, while slow waves of background rhythm were present in 27 (19.9%), and two patients had epileptiform EEGs. Only one of these patients failed to respond to iron therapy. The patient had focal epileptiform EEG, and cortical dysplasia and polymicrogyria were detected on brain MRI. In a similar case from the literature, a 14-month-old, developmentally normal girl presented with daily events since six months of age. Episodes were characterized by crying (provoked by falls or anger). This was then followed by cessation of crying, perioral cyanosis, and tonic stiffening of the limbs and jerking. BHS with reflex-anoxic seizures were diagnosed, and the patient was started on

iron therapy but failed to benefit. These episodes later began occurring without crying spells. Seizures were suspected. Minimal response was achieved to phenobarbital and levetiracetam therapy, but a significant decrease in episodes, to one a month, was observed when oxcarbazepine was added to the treatment. The patient has currently been seizure-free for two months. MRI revealed focal cortical dysplasia type I. Video-EEG revealed generalized seizures (both spontaneous and induced by breath-holding) with unclear lateralization. Targeted epilepsy gene panel revealed a *de novo* previously described pathogenic variant in the SCN8A gene linked to milder phenotypes (20). Our patient had no spontaneous episodes. However, since these are possible at follow-up, close monitoring from that perspective is required. Genetic analysis was not possible for financial and technical reasons.

The prevalence of anemia in BHS in the present study was 51% (32% grade 1 anemia, low ferritin, normal Hb), compared to the widely varying rates of 7.5 to 69% in the literature (21,22).

One study reported rates of higher complete and partial remission with iron therapy in patients with low mean Hb levels (23). In another study, all patients, with or without IDA, received iron therapy (4 mg/kg/day) and the treatment responses in anemic and non-anemic patients revealed a decreased spell burden and attack duration in both groups, although neither finding was statistically significant (10). In another study, frequency of spells at diagnosis and intolerance to oral iron were significantly associated with poor response to iron supplementation. No relationship was observed between response and other factors including age of onset, age at presentation, severity of spells, anemia, and serum iron parameters. Of 27 children without iron deficiency (serum ferritin levels ≥ 30 $\mu\text{g/L}$), 77.7% responded completely to iron therapy, consistent with the iron-deficient group (8). In the present study, the complete remission rate following iron therapy was significantly higher in patients without IDA than in anemic patients. In addition, when given iron supplementation, patients with BHS without IDA could show similar or even better response, as reported in previous studies (8,10). In contrast to the study of Jain et al. (20), the present study found a significantly higher rate of complete remission with iron therapy in patients

with a greater BHS frequency. The complete remission rate was 39.5% (53 patients). Rates of complete remission were higher in girls, in patients with a severe spell frequency, and in patients with normal EEG and high levels of mean Hb. The number of studies evaluating factors affecting complete remission is limited.

Various explanations have been offered for the EEG background rhythm abnormalities seen in BHS. Anemia is considered the principal cause of decreased cerebral blood flow. Iron is also known to be involved in the catecholamine metabolism, and changes occur in neurotransmission in the central nervous system in the event of iron deficiency (24). Clinical and laboratory findings have been reported to be potentially associated with cerebral erythropoietin, nitric oxide, and interleukin-1 levels (24,25). Additionally, animal experiments have shown changes in the cerebral dopamine metabolism in iron deficiency (26,27). In a study, the EEGs of children with iron deficiency exhibited slower activity than those of a control group, which might be associated with central nervous system dysfunction (28). We think that the EEG background rhythm abnormality in the present study may be due to neurodysfunction resulting from iron deficiency.

Our study has several limitations, the main of which are the retrospective design and the absence, for ethical reasons, of a control group. Another limitation is the lack of data on the third-month hemoglobin and ferritin levels and follow-up EEGs. However, a particular strength of the present study is that it is one of the few studies to evaluate complete and partial remission with iron therapy in a sufficiently large number of patients.

BHS are a non-epileptic paroxysmal disorder that may be confused with epilepsy, one that is frequently seen in the infantile period and may require EEG, particularly in the case of prolonged and frequent attacks. In addition, ECG as an easy and inexpensive technique may be recommended for differential diagnosis in cases with cardiac arrhythmias. We recommend that iron therapy should be tried in all patients diagnosed with BHS (even without IDA), and that the treatment should be switched to alternative methods when no response has been achieved.

In conclusion, compared to patients with IDA, a similar or even better response can be achieved in pa-

tients with BHS without IDA. It should also be emphasized that the rate of response to iron therapy may be higher in female patients and in patients with a high frequency of attacks. Further prospective studies at the cellular level are needed to elucidate why patients with BHS respond well to iron therapy even in the absence of IDA.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Evans OB. Breath-holding spells. *Pediatr Ann*. 1997;26(7):410-4.
- DiMario FJ. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics*. 2001;107(2):265-9.
- Carman KB, Ekici A, Yimenicioglu S, Arslantas D, Yakut A. Breath holding spells: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Pediatr Int*. 2013;55(3):328-31.
- Goraya JS, Viridi VS. Persistence of breath-holding spells into late childhood. *J Child Neurol*. 2001;16(9):697-8.
- Tomoum H, Habeeb N, Elagouza I, Mobarez H. Paediatric breath-holding spells are associated with autonomic dysfunction and iron deficiency may play a role. *Acta Paediatr*. 2018;107(4):653-57.
- DiMario FJ, Burleson JA. Autonomic nervous system function in severe breath-holding spells. *Pediatr Neurol*. 1993;9(4):268-74.
- Vurucu S, Karaoglu A, Paksu SM, Oz O, Yaman H, Gulgun M, et al. Breath-holding spells may be associated with maturational delay in myelination of brain stem. *J Clin Neurophysiol*. 2014;31(1):99-101.
- Jain R, Omanakuttan D, Singh A, Jajoo M. Effect of iron supplementation in children with breath holding spells. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(8):749-53.
- Worwood M. Indicators of the iron status of populations: ferritin. In: *Assessing the Iron Status of Populations: Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level*, 2. ed. Geneva: World Health Organization; 2007:35-74.
- Gürbüz G, Perk P, Çokyaman T, Gürbüz ÖB. Iron supplementation should be given in breath-holding spells regardless of anemia. *Turk J Med Sci*. 2019;49(1):230-7.
- Dai AI, Demiryürek AT. Effectiveness oral theophylline, piracetam, and iron treatments in children with simple breath-holding spells. *J Child Neurol*. 2020;35(1):25-30.
- Breukels MA, Plötz FB, van Nieuwenhuizen O, van Diemen-Steenvoorde JA. Breath holding spells in a 3-day-old neonate: an unusual early presentation in a family with a history of breath holding spells. *Neuropediatrics*. 2002;33(1):41-2.
- Hamed SA, Gad EF, Sherif TK. Iron deficiency and cyanotic breath-holding spells: the effectiveness of iron therapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018;35(3):186-95.
- Yilmaz U, Doksoz O, Celik T, Akinci G, Mese T, Yilmaz TS. The value of neurologic and cardiologic assessment in breath holding spells. *Pak J Med Sci*. 2014;30(1):59-64.
- Silbert PL, Gubbay SS. Familial cyanotic breath-holding spells. *J Paediatr Child Health*. 1992;28(3):254-6.
- Olsen AL, Mathiasen R, Rasmussen NH, Knudsen FU. Long-term prognosis for children with breath-holding spells. *Dan Med Bull*. 2010;57(11):A4217.
- DiMario FJ, Sarfarazi M. Family pedigree analysis of children with severe breath-holding spells. *J Pediatr*. 1997;130(4):647-51.
- Robinson JA, Bos JM, Etheridge SP, Ackerman MJ. Breath holding spells in children with long QT syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(4):354-61.
- Low NL, Gibbs EL, Gibbs FA. Electroencephalographic findings in breath holding spells. *Pediatrics*. 1955;15(5):595-9.
- Jain P, Gulati P, Morrison-Levy N, Yau I, Alsowat D, Otsubo H, et al. "Breath holding spells" in a child with SCN8A-related epilepsy: expanding the clinical spectrum. *Seizure*. 2019;65:129-30.
- Schmidt SH, Tedgård U, Pronk CJ. Breath-holding spells occur disproportionately more often in children with transient erythroblastopenia. *Acta Paediatr*. 2016;105(9):1088-93.
- Sadek AA, Mohamed MM, Sharaf ZSA, Magdy RM, Alalam AA. Clinico-laboratory profile of breath-holding spells in children in Sohag University Hospital, Upper Egypt. *Electron Physician*. 2016;8(4):2227-31.
- Daoud AS, Batieha A, al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr*. 1997;130(4):547-50.
- Bakoyiannis I, Gkioka E, Daskalopoulou A, Korou LM, Perrea D, Pergialiotis V. An explanation of the pathophysiology of adverse neurodevelopmental outcomes in iron deficiency. *Rev Neurosci*. 2015;26(4):479-88.
- Masuda S, Okano M, Yamagishi K, Nagao M, Ueda M,

- Sasaki R. A novel site of erythropoietin production. Oxygen-dependent production in cultured rat astrocytes. *J Biol Chem.* 1994;269(30):19488–93.
26. Beard JL. Iron deficiency and neural development: an update. *Arch Latinoam Nutr.* 1999;49(3):34–9.
27. Youdim MB, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol.* 2000;46(3):491–500.
28. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics.* 2000;105(4):E51.

Primer Alt Oblik Hiperfonksiyonu Olan Hastalarda Dezinsersiyon, Miyektomi, Öne Transpozisyon ve Geriletme Cerrahilerinin Karşılaştırılması

A Comparison of the Disinsertion, Myectomy, Anterior Transposition, and Recession Surgeries in Patients with Primary Inferior Oblique Hyperfunction

Öz

Amaç: Bu çalışmada primer alt oblik hiperfonksiyonu (AOHF) olan hastalarda dezinsersiyon, miyektomi, öne transpozisyon ve geriletme cerrahilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Primer AOHF tanısı ile ameliyat edilen 64 hastanın (30 erkek, 34 kadın) 91 gözü retrospektif olarak incelendi. Sekonder AOHF ve retina ya da optik ortamlara ait organik patoloji olan hastalar dışlandı. Örtme-açma testinden sonra hastanın yaş ve kooperasyonuna göre kayma açısı çubuk prizmalarla veya Hirschberg kornea ışık refleksi testiyle ölçüldü. Göz dışı kas hareketleri düksiyon ve versiyon muayenesiyle değerlendirildi. AOHF klinik olarak Del Monte ve Parks'ın metotlarına göre pupillanın addüksiyonda üst kapakla ilişkisine göre değerlendirildi. Hastalar ameliyat sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda kontrol edildi.

Bulgular: Hastaların 16'sında (%17,6) öne transpozisyon, 15'inde (%16,5) dezinsersiyon, 23'ünde (%25,2) miyektomi, 37'sinde (%40,7) geriletme uygulandı. Yirmi beş (%27,5) hastada ameliyat sonrası rezidü AOHF saptandı. Tek gözü opere edilen hastaların 12'sinde (%31,6) diğer gözde de AOHF gelişti. Operasyon başarısı ameliyat tipine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Ameliyat öncesi ve sonrası görme keskinliği ve sferik ölçüm değerleri ameliyat tipine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Sonuç: Miyektomi, dezinsersiyon, geriletme ve öne transpozisyonun AOHF tedavisi için kabul edilebilir düzeyde düşük komplikasyon oranlarına sahip, kolay, seri ve etkili cerrahi yöntemler olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: alt oblik hiperfonksiyonu; dezinsersiyon; geriletme; miyektomi; öne transpozisyon

Abstract

Aim: In this study, we aimed to compare the disinsertion, myectomy, anterior transposition, and recession surgeries in patients with primary inferior oblique hyperfunction (IOHF).

Methods: Ninety-one eyes of 64 patients (30 males, 34 females) who were operated on with a diagnosis of primary IOHF were reviewed retrospectively. Patients with secondary IOHF and organic pathology of the retina or optic media were excluded. After the cover-uncover test, the deviation angle was measured with prism bars or the Hirschberg corneal reflex test according to patient age and cooperation. Extraocular muscle movements were evaluated by duction and version examinations. IOHF was clinically evaluated with the methods of Del Monte and Parks regarding the relationship between the pupil and upper lid in adduction. The patients were followed up at the postoperative 1st week, 1st month, 3rd month, and 6th month.

Results: Of all patients, 16 (17.6%) underwent anterior transposition surgery, 15 (17.6%) disinsertion, 23 (25.2%) myectomy, and 37 (40.7%) recession surgery. Postoperative residual IOHF was observed in 25 (27.5%) patients. In 12 (31.6%) of the patients in whom one eye was operated on, IOHF developed postoperatively in the other eye. Operative success showed no statistically significant difference according to operation type ($p>0,05$). The pre- and post-operative visual acuities and spherical measurements showed no statistically significant difference according to operation type ($p>0,05$).

Conclusion: It was concluded that myectomy, disinsertion, recession surgery, and anterior transposition surgery were easy, quick, and effective methods for the treatment of IOHF, with acceptably low rates of complications.

Keywords: anterior transposition surgery; disinsertion; inferior oblique hyperfunction; myectomy; recession surgery

Emine Savran Elibol¹, Ece Turan Vural², Nejla Tükenmez Dikmen³, Ahmet Fazıl Nohutcu⁴

¹ Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği

² Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği

³ Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği

⁴ Serbest hekim

Geliş/Received : 23.11.2020

Kabul/Accepted: 25.01.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.828630

Yazışma yazarı/Corresponding author

Emine Savran Elibol

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, 34722 İstanbul, Türkiye
E-posta: s_emine@yahoo.com

ORCID

Emine S. Elibol: 0000-0001-8988-8832

Ece T. Vural: 0000-0003-0859-1848

Nejla T. Dikmen: 0000-0001-6767-6871

Ahmet F. Nohutcu: 0000-0002-8204-487X

GİRİŞ

Alt oblik hiperfonksiyonu (AOHF), addüksiyon yapan gözün aşırı elevasyonu ile karakterize ve sık rastlanan bir oküler motilite bozukluğudur. Addüksiyonda hiperdeviasyon, iki taraflı formunda sağa bakışta belirgin sol hipertropya ve sola bakışta sağ hipertropya ile karakterizedir. Primer pozisyonda vertikal deviasyon sık değildir. Addüksiyonda hiperdeviasyon tek başına görülebileceği gibi ezotropya, ekzotropya veya sıklıkla bir V patern ile birlikte de görülebilir. Etiyoloji ve klinik özelliklerindeki farklılıklardan dolayı AOHF primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Sekonder AOHF, direkt antagonist olan üst oblik kasın veya kontralateral üst rektus kasının parezi veya paralizisine bağlı oluşabilir. Etiyolojisi bilinmeyen ve herhangi bir kas felcinin eşlik etmediği vakalar ise primer AOHF olarak adlandırılır (1,2). Bir defa AOHF geliştikten sonra çoğunlukla spontan gerileme görülmez (1).

Primer AOHF tek taraflı, iki taraflı, simetrik veya asimetrik olabilir. Başlangıçta genellikle asimetriktir ve tek taraflı olabilir. Tek taraflı vakalarda alt oblik kasın tek taraflı zayıflatılmasının diğer gözde AOHF'yi daha belirgin ortaya çıkardığı bilinmektedir. Genellikle primer pozisyonda vertikal ve siklovertikal deviasyon yoktur, varsa da 5 prizma diyoptrisinin (PD) altındadır ve ihmal edilebilir düzeydedir. Vertikal veya torsiyonel deviasyon bulunmaması nedeniyle oküler tortikolis ya da anormal baş pozisyonuyla karşılaşmaz. Üst oblik kasın işlevi normaldir ve Bielschowsky baş eğme testi negatiftir (1-3). Primer AOHF'de yana bakışlarda gözün yukarı kayması kozmetik açıdan sorun oluşturur; ayrıca diplopi gelişebilir. Cerrahi sıklıkla fonksiyonel ve kozmetik nedenlerden dolayı uygulanmaktadır (1,4).

Bugüne kadar alt oblik kası zayıflatmaya yönelik birçok cerrahi yöntem tarif edilmiştir. Ancak en sık kullanılan yöntemler dezinsersiyon, miyektomi, geriletme, öne transpozisyon ve denervasyon-ekstirpasyondur. Bu çalışmada da primer AOHF tanılı hastalarda farklı cerrahi yöntemlerle elde edilen klinik sonuçları karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mart 2008—Mart 2014 döneminde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştır-

ma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Şaşılık Birimi'nde primer AOHF tanısıyla aynı cerrah (AFN) tarafından ameliyat edilen 64 hastanın 91 gözü retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya primer AOHF'si olup en az +2 ve üzeri AOHF'si olan hastalar dahil edildi. Sekonder AOHF'li hastalar ve retina veya optik ortamlara ait organik patolojili hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıntılı anamnez alımıyla tüm hastaların kayma başlangıç yaşı, aile hikayesi, geçirilmiş travma, ateşli hastalık ve cerrahi tedavi hikayesi ve gözlük kullanma durumu öğrenildi. Refraksiyon muayenesi sikloplejili ve sikloplejisiz olarak otorefraktometre ve skiyaskopi eşelleri kullanılarak yapıldı ve görme keskinliği düzeltmeli ve düzeltilmesiz olarak ölçüldü. Sikloplejili refraksiyon muayenesi %1'lik siklopentolat hidroklorür 10 dakika arayla 3 kez damlatıldıktan 45 dakika sonra yapıldı. Görme keskinliği hastanın kooperasyonuna göre Snellen eşelindeki optotipler, objeler veya fiksasyona göre değerlendirildi. Snellen eşelinde 2 veya daha fazla sıra görme kaybı bulunan hastalar ambliyop kabul edildi. Bütün hastalara direkt ve indirekt oftalmoskopi ile fundus muayenesi yapıldı. Örtme ve örtme-açma testi yapıldıktan sonra hastanın yaşı ve kooperasyonuna göre kayma açısı çubuk prizmalarla veya Hirschberg kornea ışık refleksi testiyle uzak ve yakın için düzeltmeli ve düzeltilmesiz olarak ölçüldü. Hastalarda göz dışı kas hareketleri düksiyon ve versiyon muayenesiyle değerlendirildi. AOHF klinik olarak Parks'ın yöntemiyle (5) pupillanın addüksiyonda üst kapakla ilişkisine göre değerlendirildi. Buna göre evreleme şu şekildeydi: (+1): addüksiyonda pupillanın horizontal hattın yukarı doğru hafifçe bir sapma göstermesi, (+2): addüksiyonda pupilla üst kenarının üst kapak serbest kenarına teğet konumda olması, (+3): addüksiyonda pupillanın yarısının üst kapığın altında olması, ve (+4): addüksiyonda pupillanın tamamının üst kapak altında kaybolması.

Bielschowsky baş eğme testi ve Parks'ın üç basamak testinden yararlanılarak sekonder AOHF'nin ayırıcı tanısı yapıldı. Bütün operasyonlar, Parks tarafından da tanımlanmış olan forniks insizyon ile genel anestezi altında yapıldı (5). Tüm hastalarda postoperatif 2 hafta boyunca antibiyotikli ve steroidli damlalar kullanıldı. Hastalar postoperatif 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda kontrol edildi. Ardından altışar aylık periyotlarla kontrollere devam edildi. Primer AOHF'li 52 has-

Tablo 1. Klinik özellikler

Yaş (yıl), ort.±SS			
Takip süresi (ay), ort.±SS		20,79±6,88 (12-36)	
		n	%
Taraf	Sağ	40	44,0
	Sol	51	56,0
Tanı	Kayma yok	17	18,7
	ET	41	45,0
	ET+DVD	6	6,6
	XT	23	25,3
	XT+DVD	4	4,4
Ameliyat tipi	Öne transpozisyon	16	17,6
	Dezinsersiyon	15	16,5
	Miyektomi	23	25,2
	Geriletme	37	40,7
Horizontal kas müdahalesi		52	57,1

DVD: dissosiyе vertikal deviasyon; ET: ezotropya; ort.: ortalama; SS: standart sapma; XT: ekzotropya

tada aynı zamanda horizontal kaslarda geriletme ve/veya rezeksiyon cerrahisi de uygulandı. En az 6 aylık takip sonunda AOHF'nin tam düzeltilmesi ya da kalıntı (rezidü) +1 AOHF cerrahi başarı, AOHF'de düzelme olmaması ya da +2 ve üzeri AOHF ise cerrahi başarısızlık olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) (2007) ve PASS (*Power Analysis and Sample Size*) (2008) programıyla gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistiklerin (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra, niceliksel veri karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel veri karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Çalışma etiği

Çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (17/01/2014-v. 1) ve Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun biçimde gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Ortalama hasta yaşı $12,85 \pm 9,63$ (4-49) yıl, ortalama takip süresi $20,79 \pm 6,88$ (12-36) ay idi. Operasyon öncesi tanılar şu şekildeydi: 17 (%18,7) hasta, horizontal kaymanın eşlik etmediği sadece vertikal kayma; 41 (%45,0) hasta, ezotropya (ET); 6 (%6,6) hasta, ET+dissosiyе vertikal deviasyon (DVD), 23 (%25,3) hasta, ekzotropya (XT); ve 4 (%4,4) hasta, XT+DVD. Elli iki (%57,1) hastada horizontal kas cerrahisi de yapıldı. Hastaların 16'sında (%17,6) öne transpozisyon, 15'inde (%16,5) dezinsersiyon, 23'ünde (%25,2) miyektomi, 37'sinde (%40,7) geriletme cerrahisi uygulandı (Tablo 1). Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları ameliyat tipine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

AOHF derecesine göre dağılım şu şekildeydi: 18 (%19,8) hasta, +2; 43 (%47,2) hasta, +3; 30 (%33) hasta, +4. Yirmi beş (%27,5) hastada postoperatif rezidü +1 AOHF saptandı. Tek gözü opere edilen hastaların 12'sinde (%31,6) diğer gözde AOHF gelişti (Tablo 3).

Operasyon başarısı ameliyat tipine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Üç (%3,2) hastada cerrahi, başarısız bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Postoperatif rezidü AOHF görülme oranları arasında ameliyat tipine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 5).

Görme keskinlikleri ameliyat tipine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$). Hastaların operasyon öncesi ve sonrası sferik ölçümleri arasında ameliyat tipine göre anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). Öne transpozisyon uygulanan hastaların operasyon öncesi ve sonrası görme keskinliği ve sferik ölçümlerindeki değişimler anlamlı bulunmazken ($p = 0,102$; $p = 1,000$; $p > 0,05$) silindirik ölçümlerindeki ortalama $0,22 \pm 0,35$ 'lik artış anlamlı idi ($p = 0,022$; $p < 0,05$). Dezinsersiyon uygulanan hastaların preoperatif değerlere göre postoperatif görme keskinliği, sferik ve silindirik ölçümlerindeki değişimler anlamlı değildi ($p = 0,357$; $p = 0,512$; $p = 0,360$; $p > 0,05$). Miyek-

Tablo 2. Ameliyat tipine göre hasta yaşı, takip süresi ve cinsiyet dağılımı

		Ameliyat tipi				p
		Öne transpozisyon	Dezinsersiyon	Miyektomi	Geriletme	
Yaş (yıl)	Min./maks. (Medyan)	6/40 (14)	5/27 (7)	5/26 (8)	4/49 (9,5)	^a 0,209
	Ort.±SS	16,33±10,55	9,30±6,82	11,19±6,37	14,04±11,55	
Takip süresi (ay)	Min./maks. (Medyan)	12/36 (25,5)	12/30 (23)	12/36 (16)	12/36 (20)	^b 0,002**
	Ort.±SS	26,50±7,55	22,20±5,99	18,57±6,91	19,14±5,48	
Cinsiyet n (%)	Erkek	4 (44,4)	3 (30,0)	10 (58,8)	13 (46,4)	^c 0,551
	Kadın	5 (55,6)	7 (70,0)	7 (41,2)	15 (53,6)	

maks.: maksimum; min.: minimum; ort.: ortalama; SS: standart sapma

^a Kruskal-Wallis testi

^b Tek yönlü varyans analizi

^c Fisher-Freeman-Halton testi

**p<0,01

tomu uygulanan hastaların operasyon öncesine göre postoperatif görme keskinliği ölçümlerindeki değişim anlamlı bulunmazken (p=0,564; p>0,05) sferik ölçümlerindeki ortalama 0,24±0,53'lük düşüş ve silindirik ölçümlerindeki ortalama 0,13±0,26'lık artış anlamlı idi (p=0,047; p=0,025; p<0,05). Geriletme uygulanan hastaların operasyon öncesine göre postoperatif görme keskinliği, sferik ve silindirik ölçümlerindeki değişimler anlamlı değildi (p=0,587; p=0,938; p=0,655; p>0,05) (Tablo 6).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Primer ve sekonder AOHF'nin tedavisi, alt oblik kasın cerrahi olarak zayıflatılmasından ibarettir. Günümüzde bu amaçla uygulanan yöntemler dezinsersiyon, miyektomi, geriletme, ekstirpasyon-denervasyon ve öne transpozisyonudur. Çalışmamızda hastalara hangi cerrahinin uygulanacağına, eşlik eden ek kayma varlığı, tek ya da çift taraflı hastalık ve kayma derecesi göz önünde bulundurularak karar verildi. Bilateral ve asimetric vakalarda cerrahi sırasında ayarlama yapmaya ve gerekirse tekrar operasyona imkan vermesi sebebiyle geriletme tercih edilirken, eşlik eden DVD varlığında öne transpozisyon tercih edildi. Bu cerrahi işlemlerin tümünde başarı elde edilmekle beraber seçilen yöntemlere göre farklı komplikasyon ve sonuçlar bildirilmiştir (5-8). Yöntem seçiminde cerrahin deneyimi de önemlidir.

Primer AOHF'li 295 hastaya dair bir çalışmada dezinsersiyon yöntemiyle %87 oranında başarı bil-

Tablo 3. Hastaların AOHF dereceleri ve ameliyat sonuçları

	n	%	
AOHF derecesi	+2	18	19,8
	+3	43	47,2
	+4	30	33,0
Postoperatif rezidü +1 AOHF	25	27,5	
Tek gözü opere edilenlerde kontralateral AOHF gelişimi (n=38)	12	31,6	

dirilmiştir (9). Türkiye'de dezinsersiyon yöntemiyle Arıcı ve ark. (10) %80, Duranoğlu ve ark. (11) %85, Demireller ve ark. (12) %80, Topalkara ve ark. (13) ise %82 oranında başarı bildirmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 15 hastada dezinsersiyon uygulandı ve %100 başarı elde edildi. Uygulaması kolay olsa da kontrolsüz bir cerrahi olması, kasın yeni insersiyon yerinin kesin olarak bilinmemesi ve rezidüel vakalarda tekrar cerrahinin güçlüğü nedeniyle dezinsersiyon yerine yeni yöntem arayışlarına girilmiştir.

AOHF'de operasyon endikasyonu konusunda genel görüş +3 ve +4 AOHF halinde geriletme operasyonu uygulanması yönündedir ve bu yöntemin az komplikasyon görülmesi, tekrar operasyon imkanı olması ve operasyon esnasında ayarlama yapılabilmesi nedeniyle diğer yöntemlerden üstün olduğu savunulmuştur (14). Nohutcu ve ark.'ın (15) çalışmasında ise geriletme ve miyektomi arasında belirgin fark izlenmemiştir.

Son yıllarda kullanılan bir diğer teknik ise öne transpozisyonudur. +3 ve +4 AOHF'yi düzelteren bu yöntemin, oluşturabileceği yukarı bakış kısıtlılığı ve hipotropya nedeniyle çift taraflı ve simetrik vakalarda

Tablo 4. Ameliyat tipine göre operasyon başarısı

	Ameliyat tipi				p
	Öne transpozisyon	Dezinsersiyon	Miyektomi	Geriletme	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Başarısız	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)	2 (5,4)	*1,000
Başarılı	16 (100)	15 (100)	22 (95,7)	35 (94,6)	

^a Fisher-Freeman-Halton testi

^b Pearson ki-kare testi

Tablo 5. Ameliyat tipine göre kısmi başarı

	Ameliyat tipi				p
	Öne transpozisyon	Dezinsersiyon	Miyektomi	Geriletme	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Kısmi başarı (postoperatif rezidü +1 AOHF)	5 (31,3)	7 (46,7)	7 (30,4)	6 (16,2)	0,138

Tablo 6. Ameliyat tipine göre görme keskinliği, sferik ve silindirik ölçüm verileri

		Ameliyat tipi			
		Öne transpozisyon	Dezinsersiyon	Miyektomi	Geriletme
Görme keskinliği					
Preop.	Ort.±SS	0,82±0,19	0,63±0,38	0,76±0,30	0,80±0,25
Postop.	Ort.±SS	0,87±0,18	0,65±0,39	0,74±0,34	0,81±0,28
	^b p	0,102	0,357	0,564	0,587
Sferik					
Preop.	Ort.±SS	2,20±1,97	4,40±3,88	2,73±2,82	2,06±2,23
Postop.	Ort.±SS	2,22±1,86	4,23±4,20	2,49±2,75	2,04±2,33
	^b p	1,000	0,512	0,047*	0,938
Silindirik					
Preop.	Ort.±SS	1,47±0,84	0,85±0,75	1,00±1,16	0,88±0,95
Postop.	Ort.±SS	1,69±0,79	1,07±0,96	1,13±1,25	0,84±1,12
	^b p	0,022*	0,360	0,025*	0,655

ort.: ortalama; postop.: postoperatif; preop.: preoperatif; SS: standart sapma

^b Wilcoxon işaretli sıralar testi, * p<0,05

kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (16,17). Transpoze olan alt obliğin depresyona katkısı DVD'ye bağlı hipertropiyayı etkili bir şekilde düzeltmektedir (16).

Miyektomi tercih edenler, bu yöntemin basit ve etkili olduğunu belirtirler. Duranoğlu ve ark. (11) alt oblik kas hiperfonksiyonu olan hastalarda dezinsersiyon ve distal miyektomi ile 11 hastanın 10'unda inferiyor oblik hiperfonksiyonunda tam düzelme elde etmiştir.

Tüm zayıflatıcı girişimlerden sonra en sık rastlanan durum kasın rezidüel hiperfonksiyonudur. Bunun

nedenine dair en yaygın görüş, ameliyat esnasında kasın posteriyor liflerinin gözden kaçarak opere edilmeden kalması ve buradan migrasyonla kasın eski yerine geri dönmesidir. Literatürde farklı insidanslar bildirilse de, rezidüel hiperfonksiyon en az ekstirpasyondan sonra görülmekte, bunu sırayla öne transpozisyonla geriletme, basit geriletme, temporalde miyektomi, dezinsersiyon ve nazalde miyektomi takip etmektedir (7). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en düşük rezidü oranı geriletme tekniğinde izlendi.

Daha uzun ve karmaşık prosedürler gibi görünseler de, geriletme ve öne transpozisyon, tekrar cerrahi gerektiğinde kasa daha kolay ulaşmak adına günümüzde daha sık tercih edilir olmuştur. Özellikle alt oblik kasın depresör haline getirilmesi hem DVD'nin kontrolünde hem de uzun dönemde ortaya çıkacak DVD'nin önlenmesinde önemlidir. Öne transpozisyonunda zaman zaman öne sütüre edilen kasın konjonktivada yüksekliğe, kozmetik problemlere neden olması bizim vakalarımızda izlenmedi. Ancak bu, birçok cerrahın geriletme yöntemini tercih etmesinin sebebidir (14).

Kontralateral AOHF gelişimi, rastlanan bir diğer önemli durumdur. İki alt oblik kas yöndeş veya antagonist değildir ve birine uygulanan cerrahi diğerinin tonus veya innervasyonunu değiştirmez. Ancak tek taraflı alt oblik kasın zayıflatılmasının aynı taraftaki üst oblik kasın hareketiyle intorsiyon oluşumuna yol açtığı ve diğer taraf alt oblik kasın bunu kompanse etmeye çalışmasıyla kontralateral AOHF geliştiği öne sürülmüştür (18). Raab ve ark. (19) 1/3 oranında, Altıntaş ve ark. (20) ise %11,76 oranında kontralateral AOHF gelişimi bildirmiştir. Ameliyat şekli ne olursa olsun kontralateral AOHF görülebilmektedir (1,7,18,19). En sık ameliyattan 2 ila 6 ay sonra görülmekle beraber 4 ila 6 yıl sonra da gelişebilmektedir (18,19). Bu nedenle bu hastalarda uzun süreli takip gerekmektedir. Bizim çalışmamızda primer AOHF ele alınmış olup tek ve çift taraflı opere edilen hastaların sonuçları değerlendirildi. Ortalama takip süresi 20,79±6,88 ay olan hastalarımızda %31,6 oranında kontralateral AOHF geliştiği görüldü. Prosedürler arasında anlamlı fark izlenmedi. Alt oblik kasında hiperfonksiyon gelişmeden yapılacak zayıflatma operasyonunun kasın belirgin hipofonksiyonuna neden olması tek taraflı hastalarda diğer göze müdahale için beklenmesi gereğini göstermektedir (5). Bu nedenle her iki gözde cerrahi endikasyon sınırları içerisinde AOHF varlığında cerrahinin ilk planda çift taraflı uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Adherens sendromu (AS), alt oblik kası zayıflatıcı girişimlerden sonra karşılaşılabilecek en ciddi komplikasyondur. Parks, bu terimi alt oblik kası zayıflatıcı işlemler sonrasında gelişen, hipotropya ve sınırlı elevasyon ile seyreden durumlar için kullanmıştır (1). Bu sendrom, alt orbital doku, sklera ya da alt rektus kası arasında oluşan fibrolipoid proliferasyon sonucu olu-

şan yapışıklıklar sonrası inferotemporal restriksiyon gelişimi ile açıklanmaktadır. Alt oblik kasa yönelik bütün cerrahi girişimler sonrasında oluşabileceği bildirilmiştir. Aşırı doku manipülasyonu, yoğun diseksiyon ve geniş açılım, tenon kapsülünün zedelenmesiyle yağ dokusunun prolabe olması ve operasyon esnasında gelişen konjonktival hemoraji ve sonrasında koterizasyon uygulanmaması nedeniyle gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Parks 24 AS vakasını değerlendirmiş, sendromun vakaların 17'sinde insersiyonel miyektomi, 6'sında dezinsersiyon, 1'inde ise geriletme işlemi sonucunda meydana geldiğini kaydetmiş ve böylece miyektomi ve dezinsersiyonun AS açısından en riskli uygulamalar olduğunu vurgulamıştır (5). Bizim gerçekleştirdiğimiz operasyonlar sonucunda ise AS gelişmedi ve bunu alt oblik kasın ortaya çıkarılması sırasında kroşe kullanılmamasına, minimal doku travmasına ve adalenin kesilen ucuna koterizasyon uygulanarak hemorajinin kontrol altına alınmasına bağlamaktayız. Ancak alt oblik kasın makulaya yakın insersiyosu nedeniyle, koter kullanımını minimal düzeyde tutmak da önemlidir.

Çalışmamızda ameliyat tiplerinin hiçbirinde ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası görme keskinliği ve sferik ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Öne transpozisyon uygulanan hastaların silindirik ölçümlerindeki ortalama 0,22±0,35'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vaka sayısının az olması sebebiyle bu yönde daha geniş örneklemli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın temel limitasyonu retrospektif dizayndır. Ayrıca cerrahi yöntemler AOHF derecesine göre sınıflandırılmamıştır. Bir diğer limitasyon ise farklı ameliyat tipleri için hasta sayısının yeterli olmayışıdır.

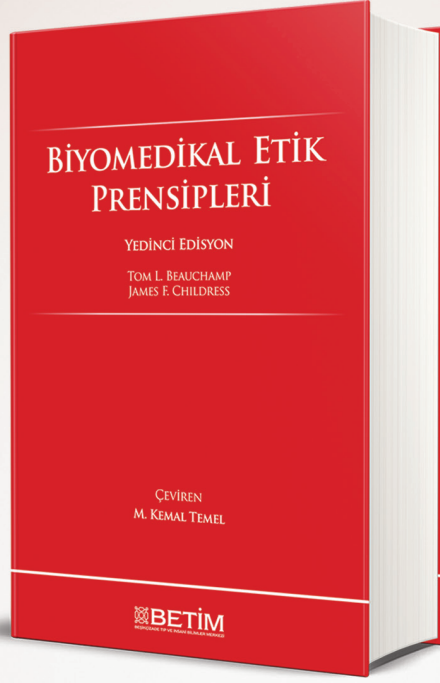
Sonuç olarak AOHF tedavisinde kullanılan miyektomi, dezinsersiyon, geriletme ve öne transpozisyon tekniklerinin kabul edilebilir düzeyde düşük komplikasyon oranlarına sahip, etkili cerrahi prosedürler olduğu kanısına varılmıştır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Parks MM. The overacting inferior oblique muscle. The XXXVI DeSchweinitz lecture. *Am J Ophthalmol.* 1974;77(6):787-97.
2. Burian HM, von Noorden GK. Binocular vision and ocular motility. *Optom Vis Sci.* 1975;52(9):377-96.
3. Dale RT. Fundamentals of ocular motility and strabismus. *Optom Vis Sci.* 1983;60(5):417.
4. Sanjari MS, Shahraki K, Nekoozadeh S, Tabatabaee SM, Shahraki K, Aghdam KA. Surgical treatments in inferior oblique muscle overaction. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014;9(3):291-5.
5. Parks MM. The weakening surgical procedures for eliminating overaction of the inferior oblique muscle. *Am J Ophthalmol.* 1972;73(1):107-22.
6. Awadein A, Gawdat G. Bilateral inferior oblique myectomy for asymmetric primary inferior oblique overaction. *J AAPOS.* 2008;12(6):560-4.
7. Spencer N. Strabismus surgery: basic and advanced strategies. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(2):251.
8. Stager DR. Anatomy and surgery of the inferior oblique muscle: recent findings. *J AAPOS.* 2001;5(4):203-8.
9. Dyer JA. Tenotomy of the inferior oblique muscle at its scleral insertion: an easy and effective procedure. *Arch Ophthalmol.* 1962;68(2):176-81.
10. Arıcı MK, Topalkara A, Güler C. Alt oblik kası hiperfonksiyonunda tenotomi sonuçlarımız. *Türkiye Klin Oftalmol Derg.* 1999;8(1):22-5.
11. Duranoğlu Y, Yücel İ, Kıvrakdal S. Klasik ve distal kas rezeksiyonu ile beraber uygulanan alt oblik kas tenotomisi sonuçlarımız. *Türkiye Klin Oftalmol Derg.* 2003;12(3):145-50.
12. Demireller T, Orhan M, Gürsel E, Sanaç AŞ. İnfierior oblik adale tenotomisi sonuçlarımız. *TOD XXV Ulus Türk Oftalmol Kongresi Bült.* 1991;373-5.
13. Topalkara A, Güler C, Elibol O. İnfierior oblik adale tenotomisi sonuçlarımız. *MN Oftalmol.* 1995;2(1):76-7.
14. Gregory ME, Hussin HM, Dutton GN. Inferior oblique recession: an efficient technique. *Strabismus.* 2011;19(2):57-8.
15. Nohutçu AF, Ayvatoğlu Kİ, Karataş M. Alt oblik kasının hiperfonksiyonunda geriletme ile miyektomi ameliyatlarının karşılaştırılması. *TOD XXIII Ulus Türk Oftalmol Kongresi Bült.* 1989;3:950-2.
16. Bothun ED, Summers CG. Unilateral inferior oblique anterior transposition for dissociated vertical deviation. *J AAPOS.* 2004;8(3):259-63.
17. Fard MA. Anterior and nasal transposition of the inferior oblique muscle for dissociated vertical deviation associated with inferior oblique muscle overaction. *J AAPOS.* 2010;14(1):35-8.
18. Shipman T, Burke J. Unilateral inferior oblique muscle myectomy and recession in the treatment of inferior oblique muscle overaction: a longitudinal study. *Eye.* 2003;17(9):1013-8.
19. Raab EL, Costenbader FD. Unilateral surgery for inferior oblique overaction. *Arch Ophthalmol.* 1973;90(3):180-2.
20. Altıntaş AK, Nurözler A, Demirci S, Kasım R, Duman S. Primer ve sekonder inferior oblik kas hiperfonksiyonunda unilateral ve bilateral tenotomi. *T Oft Gaz.* 1994;24:480-3.



BİYOMEDİKAL ETİK PRENSİPLERİ

YEDİNCİ EDİSYON

TOM L. BEAUCHAMP - JAMES F. CHILDRESS

ÇEVİREN
M. KEMAL TEMEL

Amerikan filozoflar Tom L. Beauchamp ve James F. Childress tarafından yazılmış olan ve birçok ülkede benimsenen ana akım tıp etiği paradigmasının temelini oluşturan Biyomedikal Etik Prensipleri, Türkiye'de de klinik uygulama ve araştırmalarda, tıp eğitimi, etiği ve hukukunda esas alınan başlıca ilkelerin kaynağıdır. Bu kitap, İngilizce temel eserin yedinci edisyonu ve ilk Türkçe baskısıdır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı mensubu Uzm. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kursuz bir çalışma sonucunda basılmıştır. Başta tıp ve insani bilimler olmak üzere, Türkiye'de bilimsel gelişim ve üretime adanmış bir kurum olan, Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesindeki Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM, bu tercüme için Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI

A Comparison of the Clinical and Laboratory Characteristics of Influenza A and B Infections in Children

Çocuklarda İnfluenza A ve B Enfeksiyonlarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Abstract

Aim: In this study, we aimed to compare the clinical and laboratory findings of Influenza A and Influenza B infections in children.

Methods: The study included 1826 pediatric patients (aged <16 years) who were diagnosed with Influenza A (n=1400) and B (n=426) infections between 1 October 2019 and 30 April 2020. The patients were also divided into age groups: the age groups of 0–2 years, 3–9 years, and 10–16 years. The characteristic clinical and laboratory findings were compared.

Results: Influenza A infection was significantly more common in patients aged <2 years and was significantly less common in patients aged 3–9 years. Body temperature was significantly higher in all age groups with Influenza A infection than in children with Influenza B infection. While leukocytosis and lymphopenia were significantly more common in the Influenza A group, leukopenia and neutropenia were significantly more common in the Influenza B group. While acute otitis media was more common in Influenza A infection, myositis was more common in Influenza B infection. No significant difference was found between the Influenza A and B groups in terms of hospitalization rates. Of all patients, 98.3% were treated with oseltamivir.

Conclusion: Our findings indicate that Influenza A and B infections are, in general, very similar in terms of symptoms. However, Influenza A infection is more common in very young children. It progresses with higher fever and is more frequently associated with pharyngeal hyperemia and acute otitis media, while leukopenia, neutropenia, conjunctivitis, nasal discharge, and myositis were found to be more common in Influenza B infection.

Keywords: children; Influenza A; Influenza B

Öz

Amaç: Bu çalışmada, çocuklarda İnfluenza A ve İnfluenza B enfeksiyonlarının klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma 1 Ekim 2019 ile 30 Nisan 2020 tarihleri arasında İnfluenza A (n=1400) ve B (n=426) enfeksiyonu tanısı almış 16 yaş altı 1826 çocuk hasta içerdi. Hastalar aynı zamanda yaş gruplarına ayrıldı: 0–2 (yıl) yaş grubu, 3–9 yaş grubu, ve 10–16 yaş grubu. Karakteristik klinik bulgular ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: İnfluenza A enfeksiyonu <2 yaşındaki hastalarda anlamlı biçimde daha yaygın, 3–9 yaşındaki hastalarda anlamlı biçimde daha enderdi. Vücut sıcaklığı İnfluenza A enfeksiyonlu tüm yaş gruplarında İnfluenza B enfeksiyonlu çocuklara göre anlamlı biçimde daha yüksekti. İnfluenza A grubunda lökositoz ve lenfopeni anlamlı biçimde daha yaygınken, İnfluenza B grubunda lökopeni ve nötrojeni anlamlı biçimde daha yaygındı. Akut orta kulak iltihabı İnfluenza A enfeksiyonunda daha yaygınken, miyozit İnfluenza B enfeksiyonunda daha yaygındı. Hastaneye yatış oranı açısından ise İnfluenza A ve B grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Tüm hastaların %98,3'ü oseltamivir ile tedavi edildi.

Sonuç: Bulgularımız İnfluenza A ve B enfeksiyonlarının semptomlar açısından genel olarak çok benzer olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, İnfluenza A enfeksiyonu çok küçük çocuklarda daha yaygındır. Daha yüksek ateşle ilerler ve farengeal hiperemi ve akut orta kulak iltihabı daha sık görülür. Lökopeni, nötrojeni, konjunktivit, burun akıntısı ve miyozitin ise İnfluenza B enfeksiyonunda daha yaygın olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: çocuklar; İnfluenza A; İnfluenza B

Hayrettin Temel¹, Mehmet Gunduz¹, Gokce Nur Koprulu¹, Sumeyye Karaman¹, Merve Celebi², Mehmet Sait Dogan³, Ayse Istanbulu Tosun⁴, Mesut Okur¹

¹ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Istanbul Medipol University

² Faculty of Medicine, Istanbul Medipol University (medical student)

³ Department of Pediatric Radiology, Faculty of Medicine, Istanbul Medipol University

⁴ Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Istanbul Medipol University

Received/Geliş : 05.12.2020

Accepted/Kabul: 06.01.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.836285

Corresponding author/Yazışma yazarı

Hayrettin Temel

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 34214 Bağcılar, İstanbul, Turkey
E-mail: htemel@medipol.edu.tr

ORCID

Hayrettin Temel: 0000-0002-6490-4530
Mehmet Gunduz: 0000-0003-4479-3404
Gokce Nur Koprulu: 0000-0002-9516-0730
Sumeyye Karaman: 0000-0001-9760-0384
Merve Celebi: 0000-0002-1366-0580
Mehmet S. Dogan: 0000-0001-8459-6988
Ayse I. Tosun: 0000-0003-3952-1914
Mesut Okur: 0000-0002-2621-1397

INTRODUCTION

Influenza, caused by Influenza A and Influenza B viruses, is an acute respiratory tract infection with fever. It is highly contagious, with seasonal and non-seasonal outbreaks resulting in 2 to 5 million cases and 250 to 500 thousand deaths worldwide annually (1–3).

Genetic variations of the influenza virus (i.e., antigenic drift mutations) lead to changes in the surface glycoproteins. Because of these structural changes, the human immune system encounters a new virus every year, and influenza vaccination, established as the most effective protection against the virus, has to be repeated annually (2–5).

Influenza can be seen at any age and is common in the pediatric population. The frequency and severity may increase in very young children, with complications and hospitalization (3). Although influenza has a similar clinical course in most pediatric cases, there are several factors that cause variations in the general clinical picture. Previous studies comparing Influenza A and Influenza B infections have shown various differences between the two entities (2,5). Further investigation could be beneficial to better understand such differences in the course and outcome of the disease. Accordingly, in this study we aimed to analyze and compare data obtained from pediatric patients diagnosed with Influenza A and B infections during the 2019–2020 winter season.

MATERIALS AND METHODS

Rapid antigen tests were performed for the patients who were brought to the pediatric clinic of the Medipol Mega Hospital Complex between 1 October 2019 and 30 April 2020. Of these patients, 70 with a concurrent Group A streptococcal infection, 24 co-infected with Influenza A and B viruses, and 3 with a concurrent urinary tract infection were excluded from the study. As a result, a total of 1826 patients under the age of 16 years who were diagnosed with influenza were included.

Clinical and laboratory findings obtained from patient medical records were reviewed retrospectively. Data on symptoms of presentation, complete blood count, radiological imaging, history of medical treatment including drug use, complication development, and indication for hospitalization were acquired from the hospital records. The data obtained were grouped

and compared according to infection type (Influenza A or B) and patient age. For comparisons by age, the patients were divided into age groups as described in previous studies: the age groups of 0–2 years, 3–9 years, and 10–16 years (6).

The diagnosis of influenza was made by rapid antigen tests (STANDARD F Influenza A/B FIA; SD Biosensor) using nasopharyngeal samples in all patients.

Definitions

Leukopenia was defined as a white blood cell count $<4000/\text{mm}^3$; thrombocytopenia, a thrombocyte count $<150.000/\text{mm}^3$; lymphocytosis, a lymphocyte count $>4000/\text{mm}^3$; lymphopenia, a lymphocyte count $<1500/\text{mm}^3$; and neutropenia, an absolute neutrophil count $<1500/\text{mm}^3$ (7,8). Observation status: patients not hospitalized but kept under observation for 4–6 hours. Febrile convulsion: febrile seizures in children who have not been diagnosed with epilepsy.

The diagnosis of pneumonia was confirmed by pediatric radiologists who had no information about the clinical presentation of the patients.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS 25.0 software (IBM SPSS, Chicago, IL, USA). Descriptive data were expressed as numbers and percentages. Comparisons of categorical variables between the groups were performed using Pearson's chi-square test and Fisher's exact test. Normal distribution of continuous variables was confirmed by the Kolmogorov–Smirnov test. Differences between the groups in terms of continuous variables were analyzed using Student's t-test, and comparison of mean values between multiple groups was done by variance analysis. The relationship between continuous variables was evaluated by Spearman's correlation analysis. The results were evaluated with a confidence interval of 95% and a significance level of <0.05 . Bonferroni correction was made where appropriate.

Study ethics

The retrospective study protocol was reviewed and approved by the ethics committee of the Istanbul Medipol University Faculty of Medicine (approval no. 10840098-772.02-E.43570).

Table 1. The age and sex distribution of the Influenza A and B groups

	Influenza A group (n=1400)		Influenza B group (n=426)		Total (n=1826)		p	
	n	%	n	%	n	%		
Male	747	53.4	215	50.5	962	52.7	0.296	
Age group (year)	0-1	174	12.4	38	8.9	212	11.6	0.048
	0-2	585	41.8	127	29.8	712	39.0	0.001
	3-9	742	53.0	266	62.5	1008	55.2	0.001
	10-16	73	5.2	33	7.7	106	5.8	0.05

RESULTS

There were 1400 patients diagnosed with Influenza A infection and 426 patients diagnosed with Influenza B infection. Of all patients, 962 (52.7%) were boys and 864 (47.3%) were girls. The mean age for patients with Influenza A and B infections was 3.61 ± 2.81 years and 4.79 ± 3.11 years, respectively. Of all patients, 94.2% were children aged ≤ 10 years. Influenza A infection was significantly more common in the age groups of 0-1 year (12.4% vs. 8.9%) and 0-2 years (41.8% vs. 29.8%). Influenza B infection was significantly more common in the age group of 3-9 years (Table 1). Correlation analysis showed that increase in age was associated with increased rates of Influenza B infection ($p < 0.001$; $r = 0.161$).

Body temperature was found to be significantly higher in all age groups with Influenza A infection than in children with Influenza B infection. Fever and very high fever were seen more in patients with Influenza A infection than in patients with Influenza B infection, especially in the age group of 3-9 years. No statistically significant difference was found between the Influenza A and B groups in terms of symptoms other than fever. (Table 2).

Pharyngeal hyperemia as a physical examination finding was significantly more common in Influenza A infection than in Influenza B infection, especially in the age groups of 0-2 years and 10-16 years. Conjunctivitis was significantly more common in Influenza B infection than in Influenza A infection. The difference was observed to be significantly greater in the age group of 3-9 years. Nasal discharge was more common in patients with Influenza B infection than in Influenza A infection, especially in the age groups of

3-9 years and 10-16 years. No significant difference was found between the Influenza A and B groups in terms of other physical examination findings (Table 2).

Laboratory analysis revealed leukocytosis in 14.1%, leukopenia in 4.2%, neutropenia in 4.2%, lymphopenia in 19.9%, and lymphocytosis in 7.6%. No patient had anemia while 3.7% had thrombocytopenia. Leukocytosis and lymphopenia were significantly more common in patients with Influenza A infection while leukopenia and neutropenia were significantly more common in Influenza B infection. While the rate of thrombocytopenia was higher in patients with influenza A infection, the difference was not statistically significant. The hematological and C-reactive protein (CRP) values are shown in Table 3.

The distribution of complications was as follows: pneumonia in 2.57%, acute otitis media in 4.76%, febrile convulsions in 0.54%, myositis in 0.87%, and croup in 0.27%. Acute otitis media and myositis were significantly more common in patients with Influenza A and B infection, respectively. These differences were detected only in the age group of 3-9 years. There was no significant difference between the Influenza A and B groups in terms of pneumonia, febrile convulsions, and croup (Table 2).

The number of patients kept under observation were higher in the Influenza A group than in the Influenza B group, especially in the age group of 3-9 years. The hospitalization rate did not significantly differ between the Influenza A and B groups. Of all patients, 98.3% were treated with oseltamivir. Antibiotic treatment, in addition to the oseltamivir treatment, was more frequently used in the Influenza A group, especially in the age group of 0-2 years (Table 2).

Table 2. Comparison of variables between Influenza A and B infections according to age groups

	General			0–2 years old			3–9 years old			10–16 years old		
	Influenza A n=1400	Influenza B (n=426)	P	Influenza A (n=585)	Influenza B (n=127)	P	Influenza A (n=742)	Influenza B (n=266)	P	Influenza A (n=73)	Influenza B (n=33)	P
Fever	1304 (93.1)	387 (90.8)	0.113	542 (92.6)	117 (92.1)	0.839	695 (93.7)	244 (91.7)	0.283	67 (91.8)	26 (78.8)	0.059
Sore throat	87 (6.2)	30 (7)	0.541	16 (2.7)	1 (0.8)	0.193	62 (8.4)	21 (7.9)	0.814	9 (12.3)	8 (24.2)	0.122
Cough	829 (59.2)	253 (59.4)	0.949	330 (56.4)	70 (55.1)	0.790	451 (60.8)	161 (60.5)	0.942	48 (65.8)	22 (66.7)	0.927
Nasal discharge	483 (34.5)	134 (31.5)	0.245	205 (35)	37 (29.1)	0.203	250 (33.7)	81 (30.5)	0.334	28 (38.4)	16 (48.5)	0.327
Fatigue	219 (15.6)	72 (16.9)	0.534	94 (16.1)	20 (15.7)	0.929	109 (14.7)	45 (16.9)	0.386	16 (21.9)	7 (21.2)	0.935
Vomiting	91 (6.5)	20 (4.7)	0.172	35 (6)	3 (2.4)	0.100	52 (7)	16 (6)	0.580	4 (5.5)	1 (3)	0.582
Red eye	13 (0.9)	3 (0.7)	0.664	2 (0.3)	0 (0)	1.000	10 (1.3)	2 (0.8)	0.442	1 (1.4)	1 (3)	0.528
Diarrhea	30 (2.1)	4 (0.9)	0.108	15 (2.6)	1 (0.8)	0.221	15 (2)	3 (1.1)	0.345	0 (0)	0 (0)	-
Myalgia	14 (1)	8 (1.9)	0.146	-	-	-	12 (1.6)	7 (2.6)	0.297	2 (2.7)	1 (3)	1.000
Abdominal pain	25 (1.8)	14 (3.3)	0.061	5 (0.9)	0 (0)	0.296	18 (2.4)	14 (5.3)	0.024	2 (2.7)	0 (0)	1.000
Hyperemic pharynx	1220 (87.1)	350 (82.2)	0.009	502 (85.8)	99 (78)	0.027	649 (87.5)	224 (84.2)	0.181	69 (94.5)	27 (81.8)	0.038
Rhinitis	292 (20.9)	108 (25.4)	0.05	150 (25.6)	27 (21.3)	0.300	131 (17.7)	69 (25.9)	0.004	11 (15.1)	12 (36.4)	0.014
Conjunctivitis	19 (1.4)	14 (3.3)	0.009	9 (1.5)	4 (3.1)	0.219	10 (1.3)	10 (3.8)	0.016	0 (0)	0 (0)	-
Pneumonia	35 (2.5)	12 (2.8)	0.718	11 (1.9)	1 (0.8)	0.386	21 (2.8)	8 (3.0)	0.882	3 (4.1)	3 (9.1)	0.373
Otitis media	76 (5.4)	11 (2.6)	0.016	34 (5.8)	4 (3.1)	0.226	42 (5.7)	7 (2.6)	0.049	0 (0)	0 (0)	-
Febrile convulsion	6 (0.4)	4 (0.9)	0.211	4 (0.7)	3 (2.4)	0.082	2 (0.3)	1 (0.4)	0.785	0 (0)	0 (0)	-
Myositis	6 (0.4)	10 (2.3)	0.002	2 (0.3)	0 (0)	-	4 (0.5)	8 (3.0)	0.002	0 (0)	1 (3.0)	-
Croup	2 (0.1)	3 (0.7)	0.052	0 (0)	3 (2.4)	-	2 (0.3)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Body temperature (°C), (mean±SD)	38.3±0.9	37.9±1	0.001	38.2±0.9	37.9±1	0.014	38.3±0.9	37.9±1	0.001	38.5±0.7	38±0.8	0.018
Mild (36.5–38.0)	191 (24.1)	71 (28)	0.22	80 (23)	18 (23.1)	0.987	101 (25.1)	46 (29.5)	0.294	10 (24.4)	7 (35)	0.006
High (>38.0)	561 (70.8)	149 (58.6)	0.001	242 (69.5)	47 (60.3)	0.113	288 (71.5)	89 (57.1)	0.001	31 (75.6)	13 (65)	0.386
Very high (>39.0)	98 (12.4)	13 (5.1)	0.001	41 (11.8)	4 (5.1)	0.084	50 (12.4)	7 (4.5)	0.006	7 (17.1)	2 (10)	0.465
Oseltamivir	1374(98.1)	414 (97.2)	0.224	573 (97.9)	125 (98.4)	0.726	728 (98.1)	258 (97)	0.283	73 (100)	31 (93.9)	0.095
Additional antibiotics	249 (17.8)	58 (13.6)	0.044	95 (16.2)	9 (7.1)	0.008	139 (18.7)	44 (16.5)	0.426	15 (20.5)	5 (15.2)	0.511
Observation status	310 (22.1)	65 (15.3)	0.002	124 (21.2)	18 (14.2)	0.073	161 (21.7)	39 (14.7)	0.014	25 (34.2)	8 (24.2)	0.303
Hospitalization	55 (3.9)	15 (3.5)	0.692	31 (5.3)	5 (3.9)	0.525	24 (3.2)	8 (3)	0.846	0 (0)	2 (6.1)	0.097

SD: standard deviation

DISCUSSION AND CONCLUSION

Influenza is reported to be more common and severe in very young children. Previous studies suggest that differentiating between the types of influenza may be beneficial since the clinical picture can differ between children with Influenza A and Influenza B infections (4,6–12). In our study, we compared the clinical and laboratory findings of the two entities. Patients with other respiratory tract infections and those co-infected with Influenza A and B viruses were excluded from the study in order to avoid data bias. Also, since the clinical picture seen in outbreaks of respiratory tract infections can differ seasonally, we studied the 2019–2020 winter season only.

Previous studies show that very young children are more commonly diagnosed with Influenza A infection (2,13). Peltola et al. found that mean patient was age significantly lower in children with Influenza A infec-

tion than in Influenza B infection (13). Tran et al. reported that the average age of children hospitalized for Influenza A infection was significantly low, and that a significant number of children aged <2 years were diagnosed with Influenza A infection (10). Daley et al. found that the hospitalization rate for children aged <1 year was significantly higher in Influenza A than in Influenza B infection (4). Also, Mattila et al. reported that in the age group of 0–2 years hospitalization was significantly more common in Influenza A than in Influenza B infection, and that the mean age of hospitalized children was significantly lower in the Influenza A group (6). In our study, there were significantly more patients diagnosed with Influenza A infection in the age groups of 0–1 year and 0–2 years, although there were significantly less patients with Influenza A infection in the age group of 3–9 years. The mean age was significantly lower in the Influenza A group than in the Influenza B group. Correlation analysis showed

Table 3. Comparison of laboratory findings between Influenza A and B infections according to age groups

mean±SD	General			0-2 years old			3-9 years old			10-16 years old		
	Influenza A	Influenza B	P	Influenza A	Influenza B	P	Influenza A	Influenza B	P	Influenza A	Influenza B	P
Hb (g/dL)	12±1.2	12.3±1.2	0.001	11.6±1.3	11.6±0.7	0.994	12.1±1.1	12.5±1.2	0.004	13.2±1	13.2±1.4	0.822
Leukocyte (10 ⁹ /mL)	8.5±3.6	7.3±2.8	0.001	8.8±3.7	8.2±3	0.248	8.4±3.5	7±2.6	0.001	6.9±2.5	5.7±1.9	0.048
Neutrophil (10 ⁹ /L)	5.1±2.9	4.1±2.3	0.001	4.4±2.6	3.7±2.2	0.034	5.7±3.1	4.3±2.4	0.001	4.9±2.4	3.4±1.5	0.007
Lymphocyte (10 ⁹ /L)	2.4±1.8	2.4±1.5	0.805	3.2±2.2	3.4±2	0.471	1.8±1.2	2±1	0.196	1.2±0.6	1.5±0.6	0.046
Monocyte (10 ⁹ /L)	0.9±0.4	0.8±0.4	0.001	1±0.5	1±0.4	0.740	0.8±0.4	0.7±0.3	0.002	0.8±0.3	0.8±0.4	0.827
Thrombocyte(10 ⁹ /L)	252.5±80.4	244.4±76	0.173	265.8±91.2	268.3±71.7	0.833	244.8±71.4	237.6±79.2	0.314	225.4±52.2	216.5±44.6	0.485
Neutropenia	51 (6.5)	26 (11.4)	0.014	28 (8.3)	9 (13.6)	0.168	21 (5.3)	16 (11.3)	0.014	2 (3.8)	1 (4.5)	0.889
Leukopenia	49 (6.2)	29 (12.7)	0.001	16 (4.7)	4 (6.1)	0.649	29 (7.3)	21 (14.9)	0.007	4 (7.7)	4 (18.2)	0.184
Leukocytosis	223 (28.3)	35 (15.3)	0.001	108 (32)	16 (24.2)	0.214	110 (27.6)	18 (12.8)	0.004	5 (9.6)	1 (4.5)	0.465
Lymphopenia	299 (37.9)	66 (28.8)	0.018	69 (20.4)	9 (13.6)	0.202	189 (47.4)	47 (33.3)	0.004	41 (78.8)	10 (45.5)	0.005
Lymphocytosis	113 (14.3)	26 (11.4)	0.25	94 (27.8)	21 (31.8)	0.509	19 (4.8)	5 (3.5)	0.547	0 (0)	0 (0)	-
Thrombocytopenia	56 (7.1)	13 (5.7)	0.452	22 (6.5)	2 (3)	0.274	29 (7.3)	8 (5.7)	0.52	5 (9.6)	3 (13.6)	0.611
CRP (mg/L)	12.3±15.7	10.3±14.5	0.094	11±16.4	8.3±12	0.214	12.6±14.7	11.8±16.2	0.594	17.7±18.2	6.5±6.6	0.009

CRP: C-reactive protein; Hb: hemoglobin; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCV: mean corpuscular volume; MPV: mean platelet volume; PDW: platelet distribution width; SD: standard deviation

that the incidence of Influenza B infection increased with age. These findings show that very young children are more likely to be diagnosed with Influenza A than with Influenza B infection, and that Influenza A infection is much more common in children aged <2 years.

Previous studies show that Influenza A and Influenza B infections generally have similar clinical symptoms (2-4,10). Daley et al. observed similar signs and symptoms in the two groups of patients (4). Tran et al. reported that headache, abdominal pain, and myalgia were more common in Influenza B than in Influenza A infection (10). In our study, we found similar rates of symptoms in Influenza A and B infections, and the rates of all symptoms were still similar in the Influenza A and B groups when analyzed for the age groups. These similarities show that it is difficult to differentiate the two infections based on symptoms only.

Studies suggest that the degree of fever might differ between cases of Influenza A and Influenza B infections (11,12). Hong et al. found that the rate of very high fever (>39°C) was significantly higher in children with Influenza B than with Influenza A infection (11). Also, Mancinelli et al. found significantly higher rates of fever (<38°C, range: 37-37.9°C) in children with Influenza B infection (12). In our study, the rates of fever and very high fever were found to be significantly higher in Influenza A infection. The degree of fever,

on average, was found to be significantly high in all age groups with Influenza A infection. These findings suggest that Influenza A infection generally progresses with higher fever in children, and that fever above 38°C and 39°C is more common in children with Influenza A infection, with the difference being particularly significant in the age group of 3-9 years.

Daley et al. and Machado et al. found that the incidence of clinical findings were similar in children with Influenza A and Influenza B infections (4,9). Mattila et al. also reported that the two influenza groups were similar in terms of physical examination findings (6). However, unlike most other studies, our study found a number of notable differences between the two groups of patients. In our study, patients with Influenza A infection who were aged <2 years and >10 years showed higher rates of pharyngeal hyperemia, while patients with Influenza B infection who were aged <2 years had higher rates of conjunctivitis and nasal discharge. Similar to previous studies, we observed no other significant difference between the two groups in terms of physical examination findings.

Laboratory findings in influenza are generally very similar to those in many other viral respiratory tract infections. However, there may be differences among cases of influenza (2-4,9). Daley et al. reported similar rates of abnormal laboratory findings in children di-

agnosed with Influenza A and Influenza B infections (4). Machado et al. also reported similar rates of mean lymphocyte counts, leukocytosis, and lymphopenia in the two types of influenza (9). Zhong et al., however, found that the mean leukocyte count and leukocytosis rate were both significantly higher in patients diagnosed with Influenza A infection (14). In our study, significantly higher rates of leukocytosis and lymphopenia were seen in patients with Influenza A infection, while significantly higher rates of leukopenia and neutropenia were seen in patients with Influenza B infection. While the mean neutrophil and leukocyte counts were found to be significantly low, the mean hemoglobin values were found to be significantly high in patients with Influenza B infection. Though not statistically significant, thrombocytopenia was found to be more common in Influenza A infection. The rate of leukopenia was significantly high in Influenza B infection in the age group of 3–9 years, while the rate of lymphopenia was significantly high in Influenza A infection in the age groups of 3–9 years and 10–16 years. According to all these findings, laboratory values do not seem to differ greatly between the two influenza groups; however, it should be noted that leukocytosis and lymphopenia are more likely in Influenza A infection while leukopenia and neutropenia are more likely in Influenza B infection.

In children with underlying chronic conditions, influenza can be complicated by lower respiratory tract infection, acute otitis media, rhino sinusitis, febrile convulsions, dehydration, and encephalopathy (15). Though not statistically significant, Mattila et al. reported a higher rate of otitis media in cases of Influenza A infection, and also stated that complication rates were similar in Influenza A and B infections (6). The most common complication in the present study was acute otitis media, and it was significantly more common in patients with Influenza A infection.

Influenza can lead to pneumonia in some pediatric patients (11,12). Hong et al. and Mancinelli et al. found a similar rate of pneumonia development in the two influenza groups (11,12). In our study, the rate of pneumonia (2.57%) did not significantly differ between the Influenza A and B groups or between the age groups. These findings suggest a similar rate of pneumonia in patients with Influenza A and B infections.

Influenza-associated myositis is another complication (16,17). In their meta-analysis, Agyeman et al. reported that influenza-associated myositis was significantly more likely in school-aged children and after infection with Influenza B virus (17). Hu et al. also reported a higher association of myositis with Influenza B (18). Similar to previous studies, we found that influenza-associated myositis was significantly more common in Influenza B infection in the age group of 3–9 years. These findings indicate that children diagnosed with Influenza B should be monitored for the development of myositis.

Though very rarely, children diagnosed with influenza can develop febrile convulsions (6,10). Mattila et al. reported a febrile convulsion rate of 5–10% in hospitalized patients and no significant difference between Influenza A and Influenza B infections (6). Tran et al. also stated that the febrile convulsion rate was similar in the two types of influenza (10), which was also the case in our study. The rate was generally <1%, but it fluctuated around 1% in the age group of 0–2 years. These findings suggest that children with influenza generally have a similar risk of febrile convulsions.

Oseltamivir is an antiviral drug used in the treatment and prevention of influenza, and is often used in severe cases or in individuals with risk factors (15). Daley et al. reported similar patterns of treatment in children diagnosed with Influenza A and Influenza B infections (4). Also, Mattila et al. found similar rates of oseltamivir and antibiotic use in children with Influenza A and B infections (6). Hong et al. reported similar rates of oseltamivir use in the two groups, and showed that children with Influenza B infection were significantly more often hospitalized and treated with additional antibiotics (11). In our study, oseltamivir was used in a similar manner in all age groups with Influenza A and Influenza B infections. The rate of additional antibiotic use was significantly higher in Influenza A infection in the age group of 0–2 years; the rate of patients placed in observation status was significantly higher in Influenza A infection in the age group of 3–9 years; and the hospitalization rates were found to be similar in all age groups. Although these findings suggest that there is no significant difference between the two influenza groups in terms of hospi-

talization rates, the need for treatment with additional antibiotics in children aged <2 years and the need for further observation in children aged 3–9 years should be noted in the case of Influenza A infection.

Finally, the present study has several limitations. First, a mortality comparison between the Influenza A and B groups was not feasible as no patient was lost. Second, complications that could develop in the long term were not taken into consideration as the study was designed as a cross-sectional analysis. Lastly, we could not obtain data on whether the patients included in the study were vaccinated against the influenza virus.

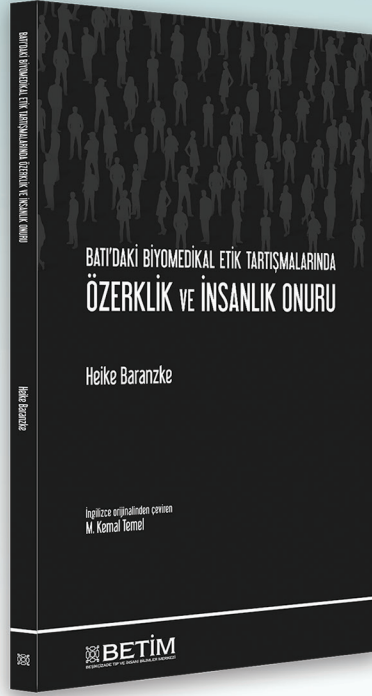
In conclusion, the present study was one of the largest studies to compare Influenza A and B infections in the pediatric population. Our findings indicate that in general the two entities are symptomatologically similar, though with some individual differences. Influenza A infection is more common in younger children, progresses with higher fever, and is associated with higher rates of pharyngeal hyperemia, acute otitis media, leukocytosis, and lymphopenia. Influenza B infection is more common in older age groups, and is associated with higher rates of nasal discharge, conjunctivitis, myositis, leukopenia, and neutropenia. In both types of infection, some patients may require hospitalization. In any case, the use of vaccination and other preventive measures against influenza is strongly recommended.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):3
- Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(3):297–302.
- Rotrosen ET, Neuzil KM. Influenza: a global perspective. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(4):911–36.
- Daley AJ, Nallusamy R, Isaacs D. Comparison of influenza A and influenza B virus infection in hospitalized children. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(4):332–5.
- Kumar V. Influenza in children. *Indian J Pediatr*. 2017;84(2):139–43.
- Mattila JM, Vuorinen T, Heikkinen T. Comparative severity of influenza A and B infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(6):489–93.
- Dallman PR. In: Rudolph AM (ed.), *Pediatrics*, 16. ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977:1178.
- Long SS, Vozzak J. *Laboratory Manifestations of Infectious Diseases, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Amsterdam: Elsevier; 2018:1447–59.
- Machado CM, de Souza ACME, Romano CM, Freire WDS, Costa AA, Figueiredo WM, et al. Influenza A and B in a cohort of outpatient children and adolescent with influenza like-illness during two consecutive influenza seasons. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(1):73–80.
- Tran D, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele DW, et al. Hospitalization for influenza A versus B. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20154643.
- Hong KW, Cheong HJ, Song JY, Noh JY, Yang TU, Kim WJ. Clinical manifestations of influenza A and B in children and adults at a tertiary hospital in Korea during the 2011–2012 season. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(1):20–6.
- Mancinelli L, Onori M, Concato C, Sorge R, Chiavelli S, Coltella L, et al. Clinical features of children hospitalized with influenza A and B infections during the 2012–2013 influenza season in Italy. *BMC Infect Dis*. 2016;16:6.
- Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):299–305.
- Zhong PP, Zhang HL, Chen XF, Liang TF, Lin L, Yang SY, et al. [Lower respiratory tract infection caused by influenza virus A and influenza virus B in Wenzhou, China: a clinical analysis of 366 children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(2):117–22.
- Esposito S, Principi N. Oseltamivir for influenza infection in children: risks and benefits. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(1):79–87.
- Szenborn L, Toczek-Kubicka K, Zaryczański J, Marchewka-Kowalik M, Miśkiewicz K, Kuchar E. Benign acute childhood myositis during influenza B outbreak. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1039:29–34.
- Agyeman P, Duppenhaler A, Heininger U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection*. 2004;32(4):199–203.
- Hu JJ, Kao CL, Lee PI, Chen CM, Lee CY, Lu CY, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37(2):95–8.



BATI'DAKİ BİYOMEDİKAL ETİK TARTIŞMALARINDA ÖZERKLİK VE İNSANLIK ONURU

Heike Baranzke

İngilizce orijinalinden çeviren
M. Kemal Temel

Kök hücre araştırmaları, reproduktif insan klonlama tasarıları, kimerizm ve transgenез ürünü canlıların yaratımı vb. hususların tartışıldığı ve böylece kimin (ya da neyin) bir "insan" olduğunun biyolojik bakımından dahi sorgulandığı günümüzde, "insanlık onuru" içeriği her zamankinden de tartışmalı ve muğlak, geçmişteki sağlam yeri artık oynak bir nosyon haline gelmiştir. Dr. Baranzke, esaslara dair bu eserinde, bir süredir yerli yersiz bir biçimde kullanılmakta oluşundan ötürü halihazırda anlamı bulanıklaşmış olan bu esasi kavrama açıklık getirmeye girişmekte, bunu yaparken de kavramın antikiteden moderniteye dek tarihi süreçte beslenmiş olduğu eklektik kaynaklara ve dolayısıyla geçirdiği girift gelişime etraflıca değinmektedir. Alman biyoetiği ile Amerikan biyoetiği arasındaki yaklaşım farkına dikkat çekmekte, çeşitli etik perspektifleri ve bunların sonuçlarını kıyaslamaktadır: özne-odaklılık, muhatap-odaklılık, eylem-odaklılık. Dr. Baranzke'nin bu çok yönlü çalışması, "insanlık onuru" nun gerek tarihini, gerekse bugünkü etik rol, anlam ve yerini inceleyenler için Türkçe literatürde yararlı bir kaynak olacaktır.

BETİM KİTAPLIĞI

An Evaluation of the Mechanisms of Isolated Orthopedic Injuries in Farm Accidents

Çiftlik Kazalarında İzole Ortopedik Yaralanma Mekanizmalarının Değerlendirilmesi

Abstract

Aim: This study aimed to investigate the mechanisms and characteristics of isolated orthopedic injuries from farm accidents which involve the extremities.

Methods: The medical records of 138 patients (31 females, 107 males) who presented to the emergency department with isolated orthopedic injuries from farm accidents were reviewed retrospectively. Data on patient age and sex, mechanism of injury, injured site/extremity, injury type, treatment performed, distance from accident location to hospital, approximate time from accident to hospital arrival, season of injury, and whether skin integrity was impaired were recorded.

Results: The mean patient age was 35.08 (7–71) years. The injuries occurred during the use of riding animals (n=14, 10.1%), combine harvester/tractor equipment (n=14, 10.1%), cattle (n=24, 17.4%), saw/ax/hammer (n=47, 34.1%) and tractors (n=23, 16.7%) and due to falling from height (n=16, 11.6%). Of all accidents, 23 (16.7%) occurred in spring, 66 (47.8%) in summer, 30 (21.7%) in autumn, and 19 (13.8%) in winter. Mechanism of injury was statistically significantly related to season, sex, and site of injury (p=0.001). The time to emergency department visit was shorter in cases with impaired skin integrity (p<0.05).

Conclusion: The mechanism of injury can vary seasonally together with the works performed and machines used. The time to emergency department visit can vary according to whether skin integrity is impaired. As a result of the division of labor in families working in agriculture, mechanism of injury can also vary by sex.

Keywords: accident; agriculture; farm; injury; orthopedics

Öz

Amaç: Bu çalışmada çiftlik kazalarından ileri gelen ve ekstremitelerin etkilendiği ortopedik yaralanmaların mekanizmalarını ve özelliklerini incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çiftlik kazası kaynaklı izole ortopedik yaralanma ile acil servise başvuran 138 hastanın (31 kadın, 107 erkek) tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hasta yaş ve cinsiyeti, yaralanma mekanizması, yaralanan bölge/ekstremita, yaralanma tipi, uygulanan tedavi, kaza yerinin hastaneye uzaklığı, kaza ile hastaneye geliş arasındaki tahmini süre, kaza mevsimi ve cilt bütünlüğünün bozulup bozulmadığı ile ilgili veriler kaydedildi.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 35,08 (7–71) yıldı. Yaralanmalar; binek hayvanı (n=14; %10,1), biçerdöver/traktör ekipmanı (n=14; %10,1), büyükbaş hayvan (n=24; %17,4), testere/balta/çekiç (n=47; %34,1) ve traktör (n=23; %16,7) kullanımı sırasında ve yüksekte düşme (n=16; %11,6) sonucunda meydana gelmişti. Kazaların 23'ü (%16,7) ilkbahar, 66'sı (%47,8) yaz, 30'u (%21,7) sonbahar, 19'u (%13,8) kış mevsiminde gerçekleşmişti. Yaralanma mekanizması ile mevsim, cinsiyet ve yaralanan bölge arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (p=0,001). Cilt bütünlüğünün bozulduğu vakalarda acil servise başvuru süresi daha kısaydı (p<0,05).

Sonuç: Yaralanma mekanizması yapılan iş ve kullanılan makinelerle birlikte mevsime göre değişebilir. Cilt bütünlüğünün bozulup bozulmaması acil servise başvuru süresini etkileyebilir. Tarımda çalışan aileler içindeki iş bölümü neticesinde yaralanma mekanizması cinsiyete göre de değişim gösterebilir.

Anahtar Sözcükler: çiftlik; kaza; ortopedi; tarım; yaralanma

Ali Yuçe

Department of Orthopedics and Traumatology, Başakşehir Çam and Sakura City Hospital

Received/Geliş : 24.09.2020
Accepted/Kabul: 11.01.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.799779

Corresponding author/Yazışma yazarı

Ali Yuçe

Başakşehir Mah., Olimpiyat Bulvarı, Medikule Sit., D blok d. 283, Başakşehir, İstanbul, Turkey
E-mail: dr_aliyuce@hotmail.com

ORCID

Ali Yuçe: 0000-0003-3751-6644

INTRODUCTION

Occupational accidents in agriculture are defined as a sudden incident caused by external factors during agricultural activities. Agriculture is one of the few sectors where dangerous injuries are common (1). In Turkey, where nearly 20 million people are engaged in agriculture, the risk of injury during agricultural activity was reported as 909/100.000 (2).

While agricultural accidents involve injuries that can result in significant morbidity, mortality, and labor loss, access to health-care might be limited by distance and transportation problems in mountainous and rural areas. Although 40% of the Turkish population live in relatively rural areas, there have not been many studies on the extremity and other injuries occurring in farming areas in Turkey (2–5). Also, the distribution of farming activities varies between seasons and among the members of farmer families, creating additional factors for consideration. The present study aimed to investigate the mechanisms and characteristics of isolated orthopedic injuries from various farm accidents occurring in the Eastern Anatolian region of Turkey, where most people are engaged in farming and husbandry and where winters are usually long and harsh.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed the medical records of patients who had an isolated orthopedic injury from a farm accident and were seen by an orthopedics and traumatology physician at the Emergency Department of the Sarıkamış State Hospital between January 2018 and September 2019. We excluded patients who were seen by physicians from departments other than orthopedics and traumatology, who had additional organ injuries, and who could not be followed up due to referral to an external center with more advanced diagnostic and therapeutic facilities. As a result, we included a total of 138 patients with complete data, whose entire treatment was carried out at our hospital and whose immediate treatment and later follow-ups after treatment at another center were performed at our hospital.

Injuries were divided into 6 groups according to mechanism of injury: injuries from the use of (i) tractors, (ii) combine harvester/tractor equipment, (ii)

saw/ax/hammer, (iv) riding animals (horse/donkey), (v) cattle, and (vi) from falling from height. While falls from riding animals were included in the group of injuries from the use of riding animals, falls from tractors were included in the group of injuries from the use of tractors.

The injured areas/extremities were divided into three groups: the spine, the lower extremities, and the upper extremities. The site of injury was further studied in 12 categories: foot, ankle, leg, knee, hip and thigh, hand, wrist, forearm, elbow, arm, shoulder, and spine. One patient with thigh (quadriceps tendon) injury and 1 patient with hip injury (trochanter major fracture) were classified together under the category of hip and thigh injury.

Data on patient age and sex, mechanism of injury, injured site/extremity, injury type, treatment performed, distance from the accident location to the hospital, approximate time from accident to hospital arrival, season of injury, and whether skin integrity was impaired were recorded.

The distance between the accident location and the hospital was recorded in kilometers. Similarly, the patients were asked about the time of the accident and the time of admission was also obtained from the emergency department records. Then, the approximate time from injury to hospital admission was calculated.

In all cases with impaired skin integrity, irrigation and debridement using isotonic serum was performed before the treatment plan was established. All of these patients received combined antibiotherapy (cefazolin + gentamicin) together with tetanus vaccination.

In cases of non-operative fractures, a splint or circular plaster was used according to the procedure after closed fracture reduction (if reduction was required), and the patients were asked to revisit the outpatient clinic 10 days later. Patients with operative fractures were hospitalized and surgical treatment was scheduled. Patients whose surgery was not feasible in our hospital were transferred to another center where they could be further treated after the first intervention. Stump closure was performed in appropriate cases; however, cases requiring replantation and cases requiring hand surgery/plastic surgery for stump closure were referred to a fully equipped health-care center.

Table 1. The number of cases according to injury type

Injury type	n	%
Upper extremities	88	63.8
Tendon injury	11	
Finger loss	7	
Finger fracture / dislocation	14	
Distal radius / scaphoid fracture	12	
Metacarpal fracture	5	
Clavicle / proximal humerus fracture / shoulder dislocation	9	
Forearm / ulna shaft / radius shaft fracture	9	
Superficial skin cut	16	
Distal humerus / humerus shaft / olecranon fracture	5	
Lower extremities	47	
Anterior cruciate ligament / medial collateral ligament rupture	2	
Superficial skin cut / tendon injury	11	
Tibia plateau / patella / trochanter major fracture	5	
Malleolar fracture	8	
Metatarsal fracture / Lisfranc injury / navicular / cuboid / calcaneus fracture	14	
Quadriceps tendon injury	1	
Distal tibia / tibia shaft fracture	4	
	3	
Spine	3	2.2
Lumbar vertebra fracture	3	
Total	138	

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (v. 24.0) software package. Normal distribution was assessed by the Shapiro–Wilk test. To compare quantitative data of independent groups, the Student t test was used for normally distributed data and the Mann–Whitney U test for non-normally distributed data. The chi-square test and Pearson correlation coefficient analysis were used to investigate the relationship between independent/quantitative variables. Numerical variables were described as mean±standard deviation and categorical variables as numbers and percentages. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

The study protocol was approved by the ethics committee of the Kafkas University (approval no. 3/2/2020-01) and conducted in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

RESULTS

The study included a total of 138 patients (31 females, 107 males), with a mean age of 35.08 (7–71) years. Regarding the mechanism of injury, the injuries occurred during the use of riding animals (n=14, 10.1%), combine harvester/tractor equipment (n=14, 10.1%), cattle (n=24, 17.4%), saw/ax/hammer (n=47, 34.1%) and tractors (n=23, 16.7%) and due to falling from height (n=16, 11.6%). Of all cases, 88 (63.8%) were injuries of the upper extremities, 47 (34%) were injuries of the lower extremities, and 3 (2.2%) were spinal injuries (2.2%) (Table 1).

Of all accidents, 23 (16.7%) occurred in spring, 66 (47.8%) in summer, 30 (21.7%) in autumn, and 19 (13.8%) in winter. Eighty-two (59.4%) patients presented with fractures. While surgical intervention was performed in 36 (26.1%) cases with fracture and/or tendon injury, conservative treatment was performed in 67 (48.6%) cases with fractures. Skin suturing was performed in the emergency room in 26 (18.9%) patients with a skin cut. Replantation was performed in 2 of the 9 cases with finger loss. In the remaining 7 cases, the injury was due to the use of combine harvester/tractor equipment and, in 2 of them, no repair was possible and stump closure was performed. Skin integrity was impaired in 51 (36.95%) cases: superficial cuts (n=27), finger loss (n=9), tendon injury (n=9), and open fracture (n=6).

The average distance between the accident location (village) and the hospital was 25.39 km (range: 1–65 km). In 7 cases, it took more than 72 hours before the patient came to the emergency department. While 4 of these patients stated that they could not reach the hospital due to winter conditions and transportation problems, the other 3 reported that they sought medical treatment only after their complaints continued as they initially thought that they were well. The time to admission was ≥ 24 hours in 30 (21.7%) cases. The average time from accident to admission for patients other than the abovementioned 7 cases was 10.3 hours (range: 1–72 hours).

There was a statistically significant relationship between mechanism of injury and season, sex, and site of injury ($p=0.001$) (Table 2). Cattle-related injuries were more common in women ($p=0.001$). No statis-

Table 2. Distribution of mechanisms of injury

		Mechanism of injury												p*
		Use of riding animals		Use of combine harvester/tractor equipment		Cattle-related		Use of saw/ax/hammer		Use of tractors		Falls from height		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sex	Male	12	85.7	13	92.9	10	41.7	40	85.1	17	73.9	14	87.5	0.001
	Female	2	14.3	1	7.1	14	58.3	7	14.9	6	26.1	2	12.5	
Site of injury	Foot	0	0.0	0	0.0	8	33.3	5	10.6	3	13.0	2	12.5	0.001
	Ankle	0	0.0	1	7.1	4	16.7	2	4.3	1	4.3	4	25.0	
	Leg	0	0.0	0	0.0	2	22.2	6	66.7	0	0.0	1	11.1	
	Knee	1	16.7	0	0.0	1	16.7	1	16.7	3	50.0	0	0.0	
	Hip and thigh	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	50.0	0	0.0	1	50.0	
	Elbow	3	21.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	8.7	0	0.0	
	Hand	0	0.0	9	64.3	7	29.2	28	59.6	1	4.3	0	0.0	
	Wrist	3	21.4	3	21.4	2	8.3	0	0.0	6	26.1	1	6.3	
	Arm	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0	
	Spine	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	1	6.3	
	Shoulder	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	13.0	5	31.3	
	Forearm	5	35.7	1	7.1	0	0.0	4	8.5	2	8.7	1	6.3	
Area / extremity	Lower extremities	1	7.1	1	7.1	15	62.5	15	31.9	7	30.4	8	50.0	0.006
	Spine	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	1	6.3	
	Upper extremities	12	85.7	13	92.9	9	37.5	32	68.1	15	65.2	7	43.8	
Was skin integrity impaired?	Yes	0	0.0	8	57.1	3	12.5	39	83.0	1	4.3	0	0.0	0.001
	No	14		6	42.9	21	87.5	8	17.0	22	95.7	16	100.0	
Season of injury	Spring	5	35.7	0	0.0	4	16.7	5	10.6	4	17.4	5	31.3	0.001
	Winter	0	0.0	0	0.0	9	37.5	9	19.1	0	0.0	1	6.3	
	Autumn	0	0.0	0	0.0	4	16.7	20	42.6	4	17.4	2	12.5	
	Summer	9	64.3	14	100.0	7	29.2	13	27.7	15	65.2	8	50.0	

* The chi-square test

Table 3. Patient sex and injury characteristics

		Male		Female		p*
		n	%	n	%	
Site of injury	Foot	11	10.4	7	21.9	0.940
	Ankle	6	5.7	6	18.8	
	Leg	8	7.4	1	3.2	
	Knee	4	3.7	2	6.3	
	Hip and thigh	2	1.9	0	0.0	
	Elbow	5	4.7	0	0.0	
	Hand	36	34.0	9	28.1	
	Wrist	12	11.3	3	9.4	
	Arm	1	0.9	0	0.0	
	Spine	3	2.8	0	0.0	
	Shoulder	7	6.6	2	6.3	
	Forearm	11	10.4	2	6.3	
Area / extremity	Lower extremities	31	29.2	16	50.0	0.072
	Spine	3	2.8	0	0.0	
	Upper extremities	72	67.9	16	50.0	
Season of injury	Spring	15	14.2	8	25.0	0.178
	Winter	14	13.2	5	15.6	
	Autumn	21	19.8	9	28.1	
	Summer	56	52.8	10	31.3	

* The chi-square test

Table 4. Skin integrity impairment and other injury characteristics

		Was skin integrity impaired?				p*
		Yes		No		
		n	%	n	%	
Site of injury	Foot	6	11.8	12	13.8	0.001
	Ankle	1	2.0	11	12.6	
	Leg	6	66.7	3	33.3	
	Knee	1	16.7	5	83.3	
	Hip and thigh	1	50.0	1	50.0	
	Elbow	0	0.0	5	5.7	
	Hand	28	54.9	17	19.5	
	Wrist	3	5.9	12	13.8	
	Arm	0	0.0	1	1.1	
	Spine	0	0.0	3	3.4	
	Shoulder	0	0.0	9	10.3	
	Forearm	5	9.8	8	9.2	
Area / extremity	Lower extremities	15	29.4	32	36.8	0.229
	Spine	0	0.0	3	3.4	
	Upper extremities	36	70.6	52	59.8	
Season of injury	Spring	3	5.9	20	23.0	0.001
	Winter	9	17.6	10	11.5	
	Autumn	19	37.3	11	12.6	
	Summer	20	39.2	46	52.9	

* The chi-square test

tically significant relationship was found between sex and site of injury, injured limb, and season ($p > 0.005$) (Table 3). There was a significant difference between patients with and without skin integrity impairment in terms of season and site of injury ($p < 0.05$) (Table 4). Skin integrity impairment was more common in hand and leg injuries and in accidents occurring in winter and autumn.

There was no significant relationship between distance-to-hospital and time-to-admission ($p = 0.183$). The time to emergency department visit was shorter in cases where skin integrity was impaired ($p < 0.05$). No significant difference was found between age and site of injury, injured limb, or season ($p > 0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Acute agricultural injuries often involve the extremities and the non-fatal agricultural injuries are mostly related to falls, animals, use of machinery, and working in hazardous environments (2,4,6,7). Farm injuries involving the extremities are among the important orthopedic problems in developed countries (8), being associated with significant morbidity, mortality, and costs (5). The present study aimed to investigate the

mechanisms of such injuries from farm accidents occurring in Turkey, where agricultural activity has an important share in the national economy.

Farm injuries can occur far away from a healthcare center (9). Access to health-care can be difficult and inadequate due to transportation problems in mountainous and rural areas (3,4,10). Kumar et al. (3) reported that 38.44% of their patients were admitted to hospital 24 hours after injury, and noted that such delays might be due to the lack of transportation vehicles and connection roads, forests, wild animals, and road blockades (especially in rainy seasons). In our study, the rate of admission after ≥ 24 hours was 21.7%. This could be because our study included isolated orthopedic injuries only. There was no statistically significant relationship between distance-to-hospital and time-to-admission. Given the harsh winter conditions in the region, such as heavy snowfall, this result could be caused by transportation problems.

Farm accidents are associated with a wide range of injuries, from simple lacerations to limb losses (4). Kucaba et al. (1) reported that the level of knowledge about first aid among farm workers was insufficient, and that most farmers did not take preventive measures against pesticide poisoning despite their aware-

ness of its perils. Matthew et al. (10) also highlighted the need for first aid training in farmers. It has also been suggested that the existing studies in the literature represent only a small portion of all farm injuries, and that many patients with minor injuries do not visit hospitals (11,12). In our study, though not affected by distance from health-care centers, the time to emergency department visit was found to be significantly shorter in cases of accidents during which skin integrity was impaired. This could be explained by that the patients did not initially go to hospital for injuries without visible signs, such as in the form of closed fractures, and that they did so only in the case of fear of disability or serious injury due to impaired skin integrity, with a tendency to underestimate traumas with no visible sign as a result of insufficient knowledge.

Farm workers work in certain seasons (9) and, depending on harvest times, there might be seasonality in the annual distribution of farm injuries (4). In our study, injuries most frequently occurred in summer, and there was a significant relationship between mechanism of injury and season of injury. This finding could be due to an increase in the saw and ax use with the start of the forestry and wood-cutting season and winter preparations in the post-harvest period, as well as to an increase in the use of tractors and other agricultural machinery at the harvest time.

In the agricultural industry not all farm owners employ workers. Many farmers work as operators, decision-makers, and workers at the same time (13). Farm injuries are prevalent in males (14), and in our study we similarly observed a higher rate of injury in men, except for cattle-related injuries, which were significantly more common in women. This could be explained by division of labor, as often women undertake the task of animal care while men work in more difficult tasks requiring physical power.

Injuries of the hand and the upper extremities are common, representing 40 to 70% of farm injuries (14,15). Finger loss is one of the most common upper extremity injuries from the use of agricultural machinery (14). In our study, 77.8% of the cases of finger loss were related to agricultural machinery. Replantation is not possible in more than half of such accidents, due to irreversible damage to the limb. Preventive measures and increased awareness among farmers could

be more helpful to minimize disability in such cases.

Injuries of the upper extremities in farm accidents have been found to be related to the use of machinery and manual tools, including axes and saws (5,14). Similarly, in our study skin integrity impairment was prevalent in injuries of the hand and was more common in winter and autumn, a finding that could be attributed to increased lumbering activity in the region during these seasons. Farm injuries have also been reported to be frequently associated with fractures (2,6) and, consistently, most (59.4%) injuries in the present study were found to have involved fractures, 23.2% of which were treated surgically.

Finally, the major limitations of the present study are the retrospective design and the lack of long-term follow-up data on patient functional outcomes, mortality, morbidity, costs and loss of labor. In conclusion, it was found that the mechanism of injury could vary seasonally together with the works performed and machines used, requiring the routine and widespread use of protective equipment during farm activities. The time to emergency department visit can vary according to whether skin integrity is impaired. As a result of the division of labor in families working in agriculture, mechanism of injury can also vary by sex.

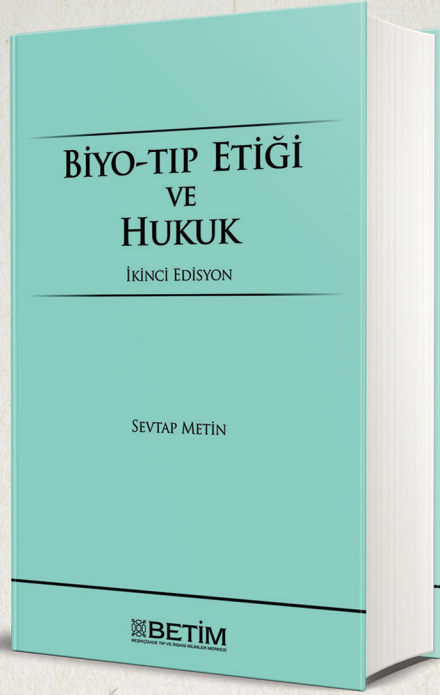
Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The author declares that he has no conflict of interest to disclose. The author also declares that he did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Kucaba G, Beblo K, Wojtaszek M, Filip D, Muster M, Narog M, et al. Evaluation of farmers' first aid knowledge in most common injuries at work in agriculture: a pilot study. *Eur J Clin Exp Med.* 2017;15(1):12-7.
2. Say F, Coşkun HS, Erdoğan M, Bülbül AM, Gürler D. Causes of open fractures: orthopaedic injuries related to home-made agricultural vehicles in the Eastern Black Sea region of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2016;46:972-6.
3. Kumar R, Singh P. Orthopedic trauma in hilly area of Kumaon region: a clinico-epidemiological study. *Indian J Res Report Med Sci.* 2013;3(2):13-5.
4. Copuroglu C, Heybeli N, Ozcan M, Yılmaz B, Çiftdemir M, Çopuroğlu E. Major extremity injuries associated with farmyard accidents. *Sci World J.* 2012;2012:314038.

5. Grandizio LC, Wagner B, Graham J, Klena JC. Upper extremity trauma resulting from agricultural accidents: mechanism and severity for patients with and without upper extremity injury. *Hand*. 2018;13(4):384-90.
6. Rathje C, Venegas A, Helmer SD, Drake RM, Ward JG, Haan JM. Pediatric farm injuries: morbidity and mortality. *Kans J Med*. 2017;10(4):92-5.
7. Gross N, Young T, Ramirez M, Leinenkugel K, Peek-Asa C. Characteristics of work- and non-work-related farm injuries. *J Rural Health*. 2015;31(4):401-9.
8. Bajracharya S. Farm related and wild animals inflicted injuries related to orthopaedics: epidemiology and prospects for control. *J Nobel Med Coll*. 2017;6(2):53-7.
9. Cooper DKC. Accidents in agriculture. *Injury*. 1971;3(1):1-8.
10. Hunt ML, Jones MS, Secula D. Are Kentucky farmers prepared for farm-related emergencies? *J Agromedicine*. 2018;24(1):9-14.
11. Lodhi MFB, Yaqoob M, Pervaiz K, Irfan S, Akram M, Durechaman, et al. Agricultural machine injuries: a significant cause of morbidity. *Pak J Med Health Sci*. 2015;9(2):685-8.
12. Monk AS, Morgan DDV, Morris J, Radley RW. The cost of accidents in agriculture. *J Agric Eng Res*. 1986;35:245-57.
13. Volkmer K, Molitor L. Interventions addressing injury among agricultural workers: a systematic review. *J Agromedicine*. 2019;24(1):26-34.
14. Yaffe MA, Kaplan FT. Agricultural injuries to the hand and upper extremity. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22(10):605-13.
15. Akan AD, Durusoy R, Bai E, Kayalar M, Ada S, Tanik FA. Risk factors for hand injuries: relationship between agency and finger. *Amer J Indust Med*. 2012;55(5):465-73.



BİYO-TIP ETİĞİ VE HUKUK

SEVTAP METİN

Bıyo-tıp etiği, muhtaç olanlara gerektiği şekilde yardım etme biçimindeki genel ahlaki yükümlü, doktorun faaliyetinde somutlaştırılması olarak görüldü. Bu durumda yardıma gereksinim duyanlar hastalardır ve onlara yapılması gereken yardım esas olarak tıbbidir. Yine de hekimlik etkinliği sadece teknik gerekleri yerine getirmekle yetinemez; öyle ki eğer ahlak boyutu eksikse hekim tıbbi uygulayan bir teknisyen olmaktan öteye geçemeyecektir. Ancak bunun da ötesinde, içinde yaşadığımız 21. yüzyıla dair nitelendirmelerden biri de biyoteknoloji yüzyılı olacağı öngörüsüdür. Bir kısmı şu an için pratiğe geçirilemese de tasavvur ötesi olmayan birçok biyoteknolojik atılım ve bunun insan hayatı ve sağlığına etkisi, görmezden gelinemeyecek aşamaya gelmiştir. İşte bu dönemde tıbbi işlemlerin sadece ahlaki tarafına vakıf olmanın da ötesine geçilerek felsefi bir tartışma ve yaklaşıma her zamankinden daha fazla ihtiyaç vardır.

Türkiye'nin ilk ve tek tıp ve insani bilimler merkezi Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM tarafından yayımlanan bu önemli eser tıbbın felsefi yönü ile de ilgilenen okurlar için vazgeçilemez bir başvuru kaynağı olacaktır.

BETİM KİTAPLIğI

An Evaluation of Tp-e Interval and its Associations with Electrolyte Imbalances in the Electrocardiography of Elderly Patients on Hemodialysis

Yaşlı Hemodiyaliz Hastalarının Elektrokardiyografisinde Tp-e Aralığının ve Elektrolit Bozuklukları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Abstract

Aim: Sudden cardiac death (SCD) due to arrhythmias is a major cause of death in elderly patients on hemodialysis (HD). It has been found that prolonged Tp-e interval (Tpe) on electrocardiography (ECG) and increased Tpe/QTc ratio are strongly associated with SCD. In this study, we aimed to investigate the effects of changes in serum electrolyte levels on the pre- and post-HD ECG parameters, particularly Tpe.

Methods: The study included 160 HD patients (with no disease or medication known to affect the QT interval) and 80 age- and sex-matched controls with normal kidney functions. All participants were aged 55 years or older. Pre- and post-HD serum electrolyte values and ECG recordings were obtained. The heart rate, QRS interval, QTc, Tpe, and Tpe/QTc values were calculated. The pre-HD data were compared with the post-HD data as well as with controls.

Results: The pre- and post-HD Tpe ($p<0.001$ for both comparisons) and Tpe/QTc ($p=0.024$ and $p<0.001$, respectively) values were significantly higher in the HD group than in the control group. The post-HD Tpe and Tpe/QTc values were significantly increased compared to the pre-HD values ($p<0.001$ for each comparison). The pre-HD Tpe was longer in patients with hypocalcemia or hyperphosphatemia than in normocalcemic and normophosphatemic patients ($p=0.04$ for both datasets). Δ Tpe was significantly correlated with Δ calcium ($r=-0.19$, $p=0.02$) and Δ phosphorus ($r=-0.23$, $p=0.004$).

Conclusion: In the elderly patients on HD, Tpe, which was prolonged before HD, was even more prolonged after HD. Hypocalcemia and hyperphosphatemia may be among the underlying factors.

Keywords: electrocardiography; hemodialysis; sudden cardiac death; Tp-e interval; Tpe/QTc ratio

Öz

Amaç: Aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm (AKÖ), yaşlı hemodiyaliz (HD) hastalarında başlıca ölüm nedenlerindedir. Elektrokardiyografide (EKG) uzamış Tp-e aralığı (Tpe) ve artmış Tpe/QTc oranı ile AKÖ arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada serum elektrolit düzeylerindeki değişikliklerin HD öncesi ve sonrası EKG parametreleri, özellikle de Tpe üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma (QT aralığını etkilediği bilinen bir hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan) 160 HD hastası ve normal böbrek fonksiyonlarına sahip, yaş ve cinsiyet uyumlu 80 kontrol içerdi. Tüm katılımcılar 55 yaş ve üzeri idi. HD öncesi ve sonrası serum elektrolit değerleri ve EKG kayıtları elde edildi. Kalp hızı, QRS aralığı, QTc, Tpe ve Tpe/QTc değerleri hesaplandı. HD öncesi veriler, HD sonrası veriler ve kontroller ile karşılaştırıldı.

Bulgular: HD öncesi ve sonrası Tpe (iki karşılaştırma için de $p<0.001$) ve Tpe/QTc (sırasıyla $p=0.024$ ve $p<0.001$) değerleri kontrol grubuna kıyasla HD grubunda anlamlı biçimde daha yüksekti. HD sonrası Tpe ve Tpe/QTc değerleri, HD öncesi değerlere kıyasla anlamlı biçimde artmıştı (her karşılaştırma için $p<0.001$). HD öncesi Tpe, hipokalsemi veya hiperfosfatemili hastalarda normokalsemik ve normofosfatemik hastalara göre daha uzundu (iki veri grubu için de $p=0.04$). Δ Tpe, Δ kalsiyum ($r=-0.19$; $p=0.02$) ve Δ fosfor ($r=-0.23$; $p=0.004$) ile anlamlı şekilde koreledi.

Sonuç: Yaşlı HD hastalarında HD öncesinde uzamış olan Tpe, HD'den sonra daha da uzamıştı. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi buna neden olan faktörlerden olabilir.

Anahtar Sözcükler: ani kardiyak ölüm; elektrokardiyografi; hemodiyaliz; Tp-e aralığı; Tpe/QTc oranı

Mustafa Candemir¹, Mehmet Emin Demir², Burcu Candemir³, Serdar Gokhan Nurkoc¹

¹ Department of Cardiology, Yozgat City Hospital

² Department of Nephrology, Yozgat City Hospital

³ Department of Internal Medicine, Yozgat City Hospital

Received/Geliş : 03.09.2020

Accepted/Kabul: 02.01.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.790495

Corresponding author/Yazışma yazarı

Mustafa Candemir

Gazi Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Emniyet Mah., Mevlana Bul. no. 29, 06560 Ankara, Turkey
E-mail: mstfcndmr@hotmail.com

ORCID

Mustafa Candemir: 0000-0002-3645-3912
M. Emin Demir: 0000-0003-2491-4926
Burcu Candemir: 0000-0003-1800-6235
S. Gokhan Nurkoc: 0000-0001-6575-9198

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most prevalent diseases, affecting 13.4% of the world population, and has a strong and well-established association with cardiovascular death (1).

Hemodialysis (HD) is globally the most common type of renal replacement treatment. Sudden cardiac death (SCD) is the most common form of cardiovascular disease-related death in the HD population (2,3), with an increasing incidence with age (4). It is well known that acute and chronic imbalances in serum electrolyte levels promote atrial and ventricular arrhythmias (5). In patients on HD, serum electrolytes such as potassium, calcium, magnesium, and phosphorus, which have potential effects on myocardial contractility, may deviate from the normal range and sometimes reach critical limits. Moreover, the uremic environment in HD patients may have an additive effect on arrhythmias (6). These hazardous states become more important in a long HD-free period (i.e., the Friday to Monday interval). Studies have shown that mortality and morbidity are higher in the long HD-free weekend interval (7).

Electrocardiography (ECG), is a well-established, cheap, accessible, and easy method for evaluating changes of cardiac electrical activity. Recently, Tp-e interval (Tpe), which is defined as the interval from the peak to the end of the T wave, has been found to be associated with SCD (8). Prolonged Tpe is assumed to be an ECG sign of transmural dispersion of repolarization (9). Several studies reported that prolonged Tpe and the Tpe/corrected QT (QTc) ratio were associated with malignant ventricular arrhythmias (10,11). In this study, we aimed to investigate whether HD and associated electrolyte imbalances affected the Tpe and Tpe/QTc values in elderly patients.

MATERIALS AND METHODS

The cross-sectional included 160 (93 males, 67 females) consecutive HD patients at the age of 55 years and over, with a mean age of 64.80 ± 7.09 years. The control group consisted of 80 (40 males, 40 females) age- and sex-matched patients with normal renal functions, the mean age of whom was 63.10 ± 6.87 years. Only patients on HD three times a week for at least 12

months were included in the HD group, and the mean duration of HD was 65 ± 38 months. We excluded patients with severe coronary artery disease, ejection fraction of $< 50\%$, severe heart valve disease, complete or incomplete branch block, atrial fibrillation, resistant or uncontrolled hypertension, acute infections, hypo- and hyperthyroidism, and hepatitis B or C infection. We also excluded patients fitted with a pacemaker and those on any medication that could have an impact on QT interval, such as anti-arrhythmic agents, antidepressants or inotropic drugs. Participant demographics were collected.

The study was designed to be performed in the days following the HD-free weekend interval. Pre- and post-HD blood samples were collected and pre- and post-HD ECG recordings were obtained. All patients received a standard HD prescription for the HD session on the study day. The dialysate solution consisted of glucose (1 g/L), bicarbonate (32 mmol/L), sodium (140 mmol/L), potassium (2 mmol/L), chloride (111 mmol/L), calcium (1.25 mmol/L), and magnesium (0.5 mmol/L).

The pre- and post-HD serum electrolyte (potassium, phosphorus, calcium), creatinine and blood urea nitrogen levels were retrieved from the HD records. Standard echocardiographic evaluations in the parasternal and apical positions were also performed. Ejection fraction was calculated by using the modified Simpson method.

Tpe measurements

Using standard protocols (supine position, 10 mm/V electrical activity, 25mm/sec writing rate), 12-lead electrocardiograms were recorded 10 min before and immediately after (not exceeding 15 min) the HD session by an experienced technician and evaluated by an experienced cardiologist, independent of the clinical data.

Tpe was determined as the interval between the peak and the end of the T wave. The end of the T wave was defined as the intersection between the tangent of the descending limb of the T wave and the isoelectric line. At least five consequent T-waves were analyzed in precordial leads. The mean values of the data were obtained. A high-resolution camera was used to magnify T-waves for calculation. The QT interval was measured from the beginning of the QRS complex to the end of

Table 1. Demographic and laboratory characteristics

	The HD group (n=160)	The control group (n=80)	p
Age (years), mean±SD	64.80±7.09	63.10±6.87	0.11
Sex (male), n (%)	93 (58.1)	40 (50)	0.29
Hypertension, n (%)	66 (41.3)	28 (35)	0.29
Diabetes mellitus, n (%)	56 (35)	20 (25)	0.20
Smokers, n (%)	45 (28.1)	25 (31.2)	0.62
LVEF (%), mean±SD	61.31±3.18	61.20±3.28	0.81
Hemoglobin (g/dL), mean±SD	11.04±1.87	13.25±2.38	0.04
Platelets (x10 ³ /μL), mean±SD	204.10±64.61	221.32±57.27	0.12
WBC (x10 ³ /μL), mean±SD	7.44±2.26	7.50±3.08	0.16
Albumin (g/dL), median (IR)	3.81 (3.40–3.90)	4.11±0.41	0.03
Total protein (g/dL), median (IR)	6.60 (6.30–7.00)	7.12±0.81	0.08

IR: interquartile range; LVEF: left ventricular ejection fraction; SD: standard deviation; WBC: white blood cell

Table 2. The pre- and post-HD values (mean±standard deviation) as compared to the control values

	Pre-HD (1)	Post-HD (2)	Control (3)	p (1-3)	p (2-3)	p (1-2)
Urea (mg/dL)	134.76±32.13	40.53±14.99	33.88±9.12	<0.001	0.001	<0.001
Creatinine (mg/dL)	7.59±2.42	2.91±1.18	0.87±0.21	<0.001	<0.001	<0.001
Potassium (mmol/L)	5.44±0.75	3.58±0.46	4.19±0.45	<0.001	<0.001	<0.001
Phosphorus (mg/dl)	5.08±1.38	3.43±0.52	3.26±0.63	<0.001	0.21	<0.001
Calcium (mg/dl)	8.77±0.79	9.43±0.51	9.63±0.48	<0.001	<0.001	<0.001
Heart rate (beat/min)	77.06±12.64	80.91±12.99	78.00±8.05	0.52	0.06	<0.001
QRS interval (ms)	87.02±14.09	88.30±13.73	87.51±13.98	0.82	<0.001	0.006
QTc interval (ms)	420.30±37.72	414.11±44.02	395.35±30.96	<0.001	0.001	0.06
Tpe (ms)	73.64±9.61	81.09±10.20	66.13±7.44	<0.001	<0.001	<0.001
Tpe/QTc ratio	0.18±0.02	0.20±0.03	0.17±0.02	0.024	<0.001	<0.001

Table 3. Correlation analysis of the ΔTpe and laboratory results

	ΔTpe	
	r coefficient	p value
Age	0.13	0.11
Δurea	-0.85	0.28
Δcreatinine	-0.11	0.16
Δpotassium	-0.13	0.09
Δcalcium	-0.19	0.02
Δphosphorus	-0.23	0.004

Table 4. Correlation analysis of the ΔQTc and laboratory results

	ΔQTc	
	r coefficient	p value
Age	0.02	0.79
Δurea	0.17	0.03
Δcreatinine	0.15	0.06
Δpotassium	0.04	0.60
Δcalcium	0.66	0.001
Δphosphorus	0.70	0.001

the T wave and corrected according to heart rate by using the Bazett formula (QTc = QT / √RR interval).

Subjects with U-waves on ECGs were removed from the study. T-waves with amplitudes of <0.1 mV, negative T-waves, two-phase and notched T waves were not analyzed.

Statistical analysis

Statistical analysis was done using the SPSS (21.0) software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normal distribution was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. Descriptive data were expressed as means and standard deviations for normally distributed (parametric) data and medians (interquartile range) for non-nor-

mally distributed (non-parametric) data. Categorical variables were expressed as percentages. Mean values were compared between the groups by using the independent t-test, while the Mann-Whitney U test was used for the comparison of medians. Categorical data were compared by Pearson's chi-square analysis. Pre- and post-HD electrocardiographic data were compared by the paired samples t-test or Wilcoxon signed ranks test, depending on the normality of the data. For all tests, a 2-tailed $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

The study protocol was approved by the local ethics committee (approval no. 2017-KAEK-189_2020.06.23_04). Written informed consent was obtained from all participants, in accordance with the Declaration of Helsinki.

RESULTS

The clinical and laboratory characteristics of participants are presented in Table 1. As expected, the serum urea and creatinine levels were higher in the HD group than in the control group. The electrolyte, calcium, phosphorus, and potassium values were within the normal range or slightly higher in the pre-HD period and were found to be substantially decreased after HD ($p < 0.001$ for each comparison).

The mean heart rate and QRS interval values were higher after HD (77.06 ± 12.64 vs. 80.91 ± 12.99 , $p < 0.001$; 87.02 ± 14.09 vs. 88.30 ± 13.73 , $p = 0.006$, respectively). The mean QTc interval tended to be shorter after HD (420.30 ± 37.72 vs. 414.11 ± 44.02 , $p = 0.06$). Tpe was longer in the pre-HD group than in the control group, and further increased after HD (66.13 ± 7.44 vs. 73.64 ± 9.61 vs. 81.09 ± 10.20 , respectively, $p = 0.001$ for all). Similarly, the Tpe/QTc ratio was higher in the pre-HD group than in the control group (0.18 ± 0.02 vs. 0.17 ± 0.02 , $p = 0.024$) and was further increased after HD (0.18 ± 0.02 vs. 0.20 ± 0.03 , $p = 0.001$) (Table 2).

Before HD, Tpe was longer in hypocalcemic than in normocalcemic patients (76 ± 9 vs. 72 ± 9 ms, $p = 0.04$) (Figure 1) and in hyperphosphatemic than in normophosphatemic patients (75 ± 10 vs. 72 ± 9 ms, $p = 0.04$) (Figure 2). Δ Tpe was correlated with Δ calcium ($r =$

0.19 , $p = 0.02$) and Δ phosphorus ($r = -0.23$, $p = 0.004$). There was a correlation between Δ Tpe and Δ potassium ($r = -0.13$, $p = 0.09$) (Table 3). Δ QTc was correlated with Δ urea ($r = 0.17$, $p = 0.03$), Δ calcium ($r = 0.66$, $p = 0.001$), and Δ phosphorus ($r = 0.70$, $p = 0.001$). There was a strong correlation between Δ Tpe and Δ creatinine ($r = 0.15$, $p = 0.06$) (Table 4).

DISCUSSION AND CONCLUSION

SCD is the major cardiovascular cause of death in patients on HD. Uremic conditions and electrolyte imbalances have an additive effect on conventional risk factors for cardiovascular disease-related death in the HD population (2). ECG is the most feasible and useful tool in clinical practice to determine cardiovascular disease. We demonstrated that Tpe and Tpe/QTc values were altered in elderly patients on HD and exhibited significant changes during HD sessions. These changes might increase the risk of SCD in the HD population. In our study, in consistence with previous studies (12,13), we found that the Tpe and Tpe/QTc values were increased after HD, and that they were higher in the HD group than in the control group. We also found that Tpe and QTc were associated with Δ calcium and Δ phosphorus. In addition, Tpe was longer in hypocalcemic and hyperphosphatemic patients before HD.

HD is the most prevalent type of renal replacement treatment in end-stage kidney disease (14). Although there have been many innovations in the HD practice (new biocompatible membranes, enhanced volume-controlled devices, new drugs targeting complications of end-stage kidney disease), the mortality and morbidity rates are still markedly high compared to HD-free individuals (15,16). Rapid electrolyte changes during HD sessions are among the factors associated with cardiovascular disease-related mortality. Rapid calcium and phosphorus changes have been particularly linked to the high rates of mortality in HD patients (17,18). Moreover, HD itself is associated with several risk factors for death, such as hypotension episodes and rapid electrolyte changes. It is likely that many benefits of HD are balanced by such complications.

Most HD centers make ECG assessments every 3 to 6 months to determine ECG changes. Subacute and

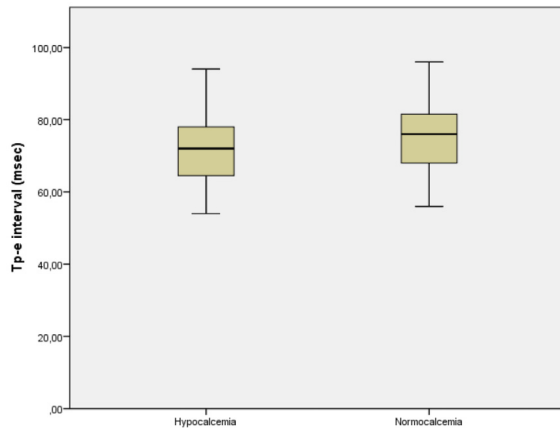


Figure 1. Tp-e interval was higher in hypocalcemic than in normocalcemic patients before HD

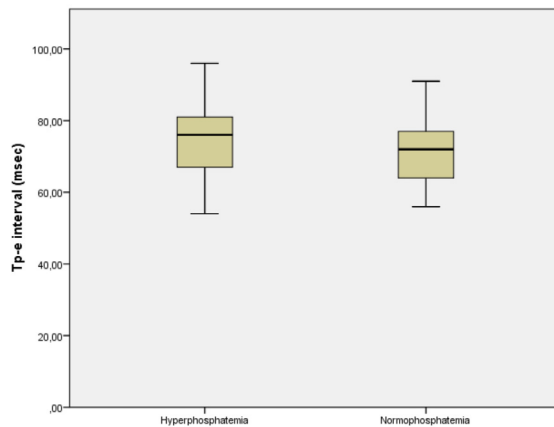


Figure 2. Tp-e interval was higher in hyperphosphatemic than in normophosphatemic patients before HD

chronic ECG changes are discussed with a cardiologist as many patients on HD are lost due to SCD (3). A study reported that 143 (65%) of 221 outpatients on HD had ECG abnormalities (19). Awareness of early ECG changes and properly modifying the HD prescription and other, conventional risk factors might save the lives of patients (20). Numerous electrocardiographic changes have been identified as having the potential to lead to cardiac arrhythmias, including changes of Tp-e, Tp-e/QTc ratio, and QTc duration (10,11).

QT and T-wave analysis on ECG is used to evaluate ventricular repolarization. While the peak point of the T-wave displays the epicardial repolarization, the end of the T-wave shows the repolarization of M-cells (the cells between the endocardial and epicardial layers) (9). Hence, Tp-e is a measurement of total dispersion of repolarization. Consequently, an increase in Tp-e or

Tp-e/QTc may result in fatal arrhythmias. In our study, both pre-HD and post-HD Tp-e and Tp-e/QTc values were significantly higher in the HD group than in the control group. Also, as in previous studies (21,22), the values were significantly increased after HD. Tp-e prolongation has also been reported in type 2 diabetes mellitus (23), hypertrophic cardiomyopathy (24), and subclinical hypothyroidism (25). It needs further investigation whether the high mortality rates associated with these clinical entities are related to such ECG changes. In the HD population, diabetes mellitus, hypertension, cardiac diseases, and other chronic diseases which contribute to mortality are also prevalent, and in our study 41.3% and 35% of the patients had hypertension and diabetes, respectively.

Reports on the QTc duration before and after HD are controversial. Although there are studies showing that the QTc interval increases after HD (12,26), other studies, such as ours, have shown that it is decreased (27–30). It has been suggested that the increase in nitric oxide after HD (31) and the change of the renin-angiotensin system in HD patients (32) reduce QTc with various effects. Tang et al. showed that increased uremic toxins caused QTc prolongation (33). In our study, the change in urea levels was found to be correlated with the change in QTc.

It is well known that calcium affects the electrical conduction time (duration of action potential) of the myocardium (12). Similar to previous studies (12,34,35), we observed Tp-e prolongation in hypercalcemic patients before HD. Furthermore, as Δ calcium increased, Δ QT prolongation and Δ Tp-e duration also increased.

Hyperphosphatemia in chronic renal failure causes an increase in fibroblast growth factor 23 (FGF23) and results in parathyroid hormone resistance in the skeletal system. FGF23 contributes to hypocalcemia by suppressing the calcitriol production (36–38). On the other hand, hyperphosphatemia has been shown to play a role in cardiac fibrosis (39). It has been previously reported that hyperphosphatemia in HD patients reduces heart rate variability, which is indicative of cardiac autonomic system dysfunction (40). These effects suggest that hyperphosphatemia may have an effect on action potential in myocytes. In our study, we found that Tp-e interval increased in hyperphosphate-

mia before HD. We also found that the post-HD phosphorus change had an effect on ΔQTC and ΔTpe . Accordingly, HD prescription needs to be modified with caution, especially in patients with high phosphorus or low calcium levels before HD.

Finally, our sample size was greater than that of most previous studies and, to our knowledge, this was a first study in elderly HD patients on this subject. However, our study also has several limitations. We did not have patient follow-up data on ventricular arrhythmias, and we did not evaluate parameters such as arterial pH, bicarbonate (HCO_3^-), and fluid changes. Detailed evaluations of echocardiographic parameters together with Tpe and Tpe/QTc values could be beneficial. In conclusion, many elderly patients on HD exhibit ECG changes, including prolonged Tpe and increased Tpe/QTc values, and there is a need for further longitudinal studies to investigate whether these changes are related to increased morbidity and mortality as well as to SCD.

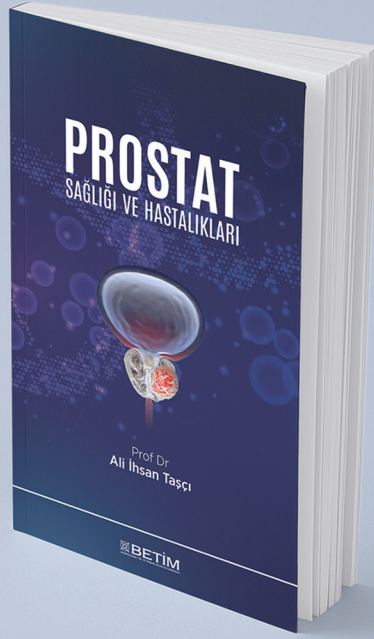
Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
- Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(6):921–9.
- Makar MS, Pun PH. Sudden cardiac death among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):684–95.
- Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1254–61.
- Nishimura M, Nakayama K, Ishikawa Y. Cardiac arrhythmias caused by electrolyte imbalance [article in Japanese]. *Nihon Rinsho*. 1996;54(8):2207–12.
- Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int*. 2005;67(1):217–26.
- Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(12):2268–73.
- Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):441–7.
- Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(8):1124–52.
- Hevia JC, Antzelevitch C, Barzaga FT, Sanchez MD, Balea FD, Molina RZ, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1828–34.
- Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(2):85–94.
- Jaroszynski AJ, Zaluska WT, Ksiazek A. Effect of haemodialysis on regional and transmural inhomogeneities of the ventricular repolarisation phase. *Nephron Clin Pract*. 2005;99(1):c24–30.
- Ozportakal H, Ozkok A, Alkan O, Bulut AS, Boyraz M, Inanir M, et al. Hemodialysis-induced repolarization abnormalities on ECG are influenced by serum calcium levels and ultrafiltration volumes. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(3):509–15.
- Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2587–93.
- Uda S, Mizobuchi M, Akizawa T. Biocompatible characteristics of high-performance membranes. *Contrib Nephrol*. 2011;173:23–9.
- Chandrashekar A, Ramakrishnan S, Rangarajan D. Survival analysis of patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2014;24(4):206–13.
- Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(1):68–77.
- Severi S, Grandi E, Pes C, Badiali F, Grandi F, Santoro

- A. Calcium and potassium changes during haemodialysis alter ventricular repolarization duration: in vivo and in silico analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1378–86.
19. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J*. 1996;131(6):1137–44.
 20. Shapira OM, Bar-Khayim Y. ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Electrocardiol*. 1992;25(4):273–9.
 21. Kalantzi K, Gouva C, Letsas KP, Vlachopanou A, Foulidis V, Bechlioulis A, et al. The impact of hemodialysis on the dispersion of ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(3):322–7.
 22. Sivri S, Celik M. Evaluation of index of cardiac-electrophysiological balance before and after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *J Electrocardiol*. 2019;54:72–5.
 23. Tokatli A, Kilicaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab*. 2016;31(1):105–12.
 24. Akboga MK, Gulcihan Balci K, Yilmaz S, Aydin S, Yayla C, Ertem AG, et al. Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio as novel surrogate markers for prediction of ventricular arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(1):48–53.
 25. Gurdal A, Eroglu H, Helvacı F, Sumerkan MC, Kasali K, Cetin S, et al. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with subclinical hypothyroidism. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017;8(3):25–32.
 26. Covic A, Diaconita M, Gusbeth-Tatomir P, Covic M, Botezan A, Ungureanu G, et al. Haemodialysis increases QT(c) interval but not QT(c) dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(12):2170–7.
 27. Severi S, Ciandrini A, Grandi E, Cavalcanti S, Bini S, Badiali F, et al. Cardiac response to hemodialysis with different cardiovascular tolerance: heart rate variability and QT interval analysis. *Hemodial Int*. 2006;10(3):287–93.
 28. Astan R, Akpınar I, Karan A, Kacmaz F, Sokmen E, Bayсал E, et al. The effect of hemodialysis on electrocardiographic parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(3):253–7.
 29. Drighil A, Madias JE, Benjelloun M, Kamoum H, Bennis A, Azzouzi L, et al. Changes in the QT intervals, QT dispersion, and amplitude of T waves after hemodialysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12(2):137–44.
 30. Alabd MA, El-Hammady W, Shawky A, Nammās W, El-Tayeb M. QT interval and QT dispersion in patients undergoing hemodialysis: revisiting the old theory. *Nephron Extra*. 2011;1(1):1–8.
 31. Kulmatycki KM, Abouchehade K, Sattari S, Jamali F. Drug-disease interactions: reduced beta-adrenergic and potassium channel antagonist activities of sotalol in the presence of acute and chronic inflammatory conditions in the rat. *Br J Pharmacol*. 2001;133(2):286–94.
 32. Murasawa T, Sakai Y, Sakai S, Ohtsuka T, Ohno D, Amítani K, et al. QT dispersion increases during hemodialysis procedures in patients undergoing maintenance dialysis: association with an RA system and holter electrocardiogram. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2008;50(4):481–7.
 33. Tang WH, Wang CP, Chung FM, Huang LL, Yu TH, Hung WC, et al. Uremic retention solute indoxyl sulfate level is associated with prolonged QTc interval in early CKD patients. *PloS One*. 2015;10(3):e0119545.
 34. Nappi SE, Virtanen VK, Saha HH, Mustonen JT, Pasternack AI. QTc dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. *Kidney Int*. 2000;57(5):2117–22.
 35. Yetkin E, Ileri M, Tandogan I, Boran M, Yanik A, Hisar I, et al. Increased QT interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients. *Angiology*. 2000;51(6):499–504.
 36. Slatopolsky E. New developments in hyperphosphatemia management. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(9 Suppl 4):S297–9.
 37. Savica V, Calo LA, Monardo P, Santoro D, Bellinghieri G. Phosphate binders and management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(8):2065–8.
 38. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int*. 2004;65(5):1943–6.
 39. Amann K, Tornig J, Kugel B, Gross ML, Tyralla K, El-Shakmak A, et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int*. 2003;63(4):1296–301.
 40. Wang Q, Cui Y, Yogendranath P, Wang N. Blood pressure and heart rate variability are linked with hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients. *Chronobiol Int*. 2018;35(10):1329–34.



PROSTAT SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

Prof Dr
Ali İhsan Taşçı

Bazen gençlerde, daha sıklıkla da yaşlanma ile birlikte, erkeklerin birçoğunda prostat ve idrar yolları ile ilgili hastalıklar görülebilmektedir. Prostat konusunda doğru bilgiye ulaşmak isteyenler için hazırlanmış bu kitapta; prostatın yapısı, fonksiyonları, hastalıkları, hastalıklardan korunma, alternatif ve tamamlayıcı tıp uygulamaları sade bir dille anlatılmaya çalışılmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

Does Sphenoid Pneumatization Affect the Angle of the Eustachian Tube?

Sfenoid Sinüs Pnömatizasyonu Östaki Tüpü Açısını Etkiliyor mu?

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate the relationship between sphenoid sinus pneumatization and the angle of the Eustachian tube.

Methods: The study included a total of 158 patients. The Eustachian tube angle (ETA) was measured and sphenoid pneumatization was classified in the coronal plane.

Results: According to the coronal classification of sphenoid pneumatization, 52 (16%) hemi-sphenoids were type 1, 177 (56%) hemi-sphenoids were type 2, and 87 (27.5%) hemi-sphenoids were type 3. According to the sagittal classification, 24 (7.6%) hemi-sphenoids were pre-sellar, 101 (32%) hemi-sphenoids were sellar, and 191 (60.4%) hemi-sphenoids were post-sellar. The mean ETA in coronal classification was 24.71 ± 3.35 , 25.03 ± 3.24 , and 25.90 ± 3.10 degrees for the type 1, type 2, and type 3 classes, respectively. The angle showed a gradual increase from type 1 to type 3, and it was found that ETA was statistically significantly wider in cases with lateral recess pneumatization (type 3, post-rotundum) than in type 2 and type 1 pneumatizations ($p=0.039$, $p=0.035$, respectively).

Conclusion: ETA is increased in patients with lateral recess pneumatization.

Keywords: anatomy; Eustachian tube; sphenoid sinus

Öz

Amaç: Bu çalışmada sfenoid sinüs pnömatizasyonu ile Östaki tüpünün açısı arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma toplam 158 hasta içerdi. Östaki tüpü açısı (ÖTA) ölçüldü ve sfenoid pnömatizasyonu koronal planda sınıflandırıldı.

Bulgular: Sfenoid pnömatizasyonunun koronal tasnifine göre 52 (%16) hemi-sfenoid tip 1, 177 (%56) hemi-sfenoid tip 2 ve 87 (%27,5) hemi-sfenoid tip 3 idi. Sagittal tasnife göre 24 (%7,6) hemi-sfenoid pre-sellar, 101 (%32) hemi-sfenoid sellar ve 191 (%60,4) hemi-sfenoid post-sellar idi. Koronal tasnifte ortalama ÖTA tip 1, tip 2 ve tip 3 sınıfları için sırasıyla $24,71 \pm 3,35$; $25,03 \pm 3,24$ ve $25,90 \pm 3,10$ derece idi. Açık tip 1'den tip 3'e kademeli olarak artış gösterdi ve ÖTA'nın lateral reses pnömatizasyonlu hastalarda (tip 3, post-rotundum) tip 2 ve tip 1 pnömatizasyonlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha geniş olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,039$; $p=0,035$).

Sonuç: Lateral reses pnömatizasyonlu hastalarda ÖTA artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: anatomi; Östaki tüpü; sfenoid sinüs

Fakih Cihat Eravci^{1,2}, Gulsum Kubra Yildirim³, Kursat Murat Ozcan², Mustafa Colak², Selcuk Parlak³, Mehmet Fatih Karakus⁴, Suleyman Emre Karakurt², Aykut İkinciogullari², Hacı Huseyin Dere²

¹ Department of Otorhinolaryngology, Meram Medical Faculty, Necmettin Erbakan University

² Department of Otorhinolaryngology, Ankara Numune Training and Research Hospital

³ Department of Radiology, Ankara Numune Training and Research Hospital

⁴ Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Ordu University

Received/Geliş : 09.12.2020

Accepted/Kabul: 28.03.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.842503

Corresponding author/Yazışma yazarı

Fakih Cihat Eravci

Hocacihan Mah., Abdulhamid Han Cad. 3, 42080 Konya, Turkey
E-mail: fceravci@gmail.com

ORCID

Fakih Cihat Eravci: 0000-0001-9092-7923
Gulsum K. Yildirim: 0000-0003-1894-9372
K. Murat Ozcan: 0000-0002-5262-0565
Mustafa Colak: 0000-0002-3191-4134
Selcuk Parlak: 0000-0002-3318-7399
M. Fatih Karakus: 0000-0002-6264-5416
S. Emre Karakurt: 0000-0002-3394-8119
Aykut İkinciogullari: 0000-0001-5786-7092
Hacı Huseyin Dere: 0000-0003-0750-9590

INTRODUCTION

The Eustachian tube (ET) is located at the junction between the ear and nasopharynx and is critical for the regulation of middle ear pressure. Also, it has protection (from nasopharyngeal secretion and sound pressure) and clearance functions for the middle ear. With these functions, it plays an important role in the middle ear physiology. Impairment of these functions leads to the development of otitis media due to negative pressure and contamination with microorganisms. If the dysfunction continues, chronic illness and complications may occur.

The anatomical features and angle of the ET, which is composed of cartilage and bone segments, are critical for the performance of its functions. The Eustachian tube angle (ETA) is more horizontal and shorter in children than in adults (1). Increased ETA has been reported to be one of the factors decreasing the frequency of otitis media in adults (2). Studies have shown that the ET is short, more horizontal and floppy in groups at risk for otitis media (such as individuals with Down's syndrome and craniofacial anomalies) (3). It has also been reported that a more horizontal ET may contribute to the development of chronic otitis media (4). As a result, ETA is one of the determinant anatomical features for ET functions. In addition, it has been reported to play an important role in preventing nasopharyngeal reflux in the middle ear (3,5).

Sphenoid sinuses are highly variable in their configuration. Traditionally, sphenoid aeration has been classified in the sagittal plane corresponding to the extension of pneumatization around the sella turcica. This classification has three types: conchal, pre-sellar, and sellar (6). "Post-sellar" has also been defined in another classification, resulting in four levels in the sagittal plane (7). However, pneumatization of the sphenoid can extend in different directions, where the greater sphenoid wing, posterior orbital wall, pterygoid processes and lesser sphenoid wing can be affected (8). The greater sphenoid wing and pterygoid process pneumatization result in a recess that is termed specifically as the lateral recess. This recess refers to the sphenoid pneumatization lateral to the plane between the Vidian canal and foramen rotundum and, according to this plane, a new practical coronal sphenoid classification has been established (9).

The squamous and petrous parts of the temporal bone and the greater wing of the sphenoid bone together constitute the osseous portion of the ET, and the ET opens into the nasopharynx along the posterior edge of the medial pterygoid plate. In addition, it is known that sphenoid aeration can extend to the greater wing and pterygoid process. However, to our knowledge, no study has yet investigated this close relationship and how ETA is affected by sphenoid aeration, particularly lateral recess pneumatization. The present study aimed to investigate this relationship of sphenoid pneumatization and ETA against the Frankfort horizontal plane.

MATERIALS AND METHODS

Participants

We retrospectively reviewed the temporal CT scans of 158 consecutive patients who presented to our otolaryngology clinic at the Ankara Numune Training and Research Hospital with various ear problems (e.g., chronic otitis media with or without suppuration, conductive hearing loss, otalgia) between 2013 and 2016. Inclusion criteria were age >18 years, no history of trauma, sphenoid infection and otologic and rhinologic surgery, and availability of 0.5 mm multi-slice CT images with coronal reconstructions. A total of 316 Eustachian tubes and hemi-sphenoid sinuses were evaluated. Patient data (age, sex, extent of sphenoid pneumatization, and ETA) were obtained retrospectively.

Measurements

A 64-slice multidetector CT system (Aquilion, Toshiba Medical Systems, Shimoishigami, Otawara-Shi, Japan) was used for CT imaging and the images were evaluated and the parameters were measured on the Aquarius Workstation V3.6 (TeraRecon, San Mateo, CA, USA). Imaging parameters included a slice thickness and reconstruction interval of 0.5 mm, and a field of view of 21.8x28.8 cm. Images ranging from 200 to 400 slices were reconstructed using a classical filtered back-projection. The images were evaluated and measured separately by two experienced radiologists. The sagittal and coronal sphenoid classifications were accepted based on consensus and the ETA was calculated as the mean of two separate angle measurements.

Table 1. The mean hemi-sphenoid sinus volumes and Eustachian tube angles according to each sphenoid (sagittal and coronal) class and multiple-comparison statistical analyses

	Mean hemi-sphenoid volume (cm ³)	Eustachian tube angle (°)	One-way ANOVA	Post hoc (Tukey) test
Sagittal classification numbers (n)				
Conchal (n=0)	-	-		
Pre-sellar (n=24)	1.20±0.72 (0.10–3.10)	24.75±4.00		
Sellar (n=101)	2.96±1.43 (0.30–7.30)	25.38±3.27		
Post-sellar (n=191)	5.71±2.50 (0.70–15.00)	25.19±3.13	p=0.678	
Coronal classification numbers (n)				
Type I (pre-Vidian) (n=52)	2.36±1.50 (0.10–7.60)	24.71±3.35		(Type III – Type II) = p=0.039
Type II (pre-rotundum) (n=177)	4.15±2.23 (0.50–10.10)	25.03±3.24		(Type III – Type I) = p=0.035
Type III (post-rotundum) (n=87)	6.45±2.65 (1.90–15.00)	25.90±3.10	p=0.049	(Type I – Type II) = p=0.527

In sphenoid pneumatization classification, each side of the sphenoid is separated into 4 groups in the sagittal plane and 3 groups in the coronal plane. The sagittal plane sphenoid pneumatization is classified according to the aeration of the sella turcica (conchal, pre-sellar, sellar or post-sellar classes) (6,7). In the coronal plane, the lateral recess pneumatization is classified according to the plane between the Vidian canal (VC) and foramen rotundum (FR), as previously described (9). Type I (pre-Vidian) refers to pneumatization extending from the midline to the medial edge of the VC (Figure 1: Patient 1, Image a, left hemi-sphenoid). Type II (pre-rotundum) refers to pneumatization extending to the lateral edge of the FR (Figure 1: Patient 1, Image a, right hemi-sphenoid, and Patient 2, Image a, left hemi-sphenoid), and type III (post-rotundum) refers to pneumatization extending to the lateral edge of the FR (Figure 1, Patient 2, Image a, right hemi-sphenoid). The sphenoid sinus volumes were calculated automatically with a volume-rendering technique on the Aquarius Workstation V3.6. The mean volumes of the bilateral sphenoid sinuses were calculated separately.

The multiplanar reconstruction (MPR) technique was used for ETA measurements. Images were standardized for all patients through the angle of reformatted image and adjusted until the basal turns of the cochlea were seen to be equal in both coronal and axial planes. The axial images were also adjusted in an anterior posterior direction with reference to the Frankfort line, defined as the connection of the left infraorbital margin with both upper margins of the external audi-

tory meatus. The orifices of the ET (tympanic and pharyngeal) were identified on the axial slices. Each ETA was defined as described in previous studies (4,10); the pharyngeal orifice of the ET lumen was the point nearest the pharynx where a loop-shaped lumen appeared, the tympanic orifice was the point on the ET closest to the appearance of the external auditory canal on a cross-sectional image. ETA was defined as the angle made by a straight line drawn through the ET lumen intersecting the Frankfort line.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (v. 22) software (SPSS, Chicago, IL, USA). Normal distribution was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were presented as mean±standard deviation and discrete variables as frequencies and percentages. Each side of the ET and hemi-sphenoid sinus was included in the analyses separately. Hemi-sphenoid sinus aeration was classified into 4 groups in the sagittal plane and 3 groups in the coronal plane as described previously. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare ETAs of the sagittal and coronal classes. The Tukey test was used for *post hoc* testing after one-way ANOVA for multiple comparisons. p<0.05 was considered statistically significant.

Study ethics

The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Ankara Numune Training and Research Hospital, University of Health

Sciences (approval no: 1894-2018). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

RESULTS

The study included a total of 158 patients (81 males, 77 females), with a mean age of 39.59 ± 13.87 (18–72) years. According to the coronal classification of sphenoid pneumatization, 52 (16%) hemi-sphenoids were type 1, 177 (56%) hemi-sphenoids were type 2, and 87 (28%) hemi-sphenoids were type 3. According to the sagittal classification, 24 (7.6%) hemi-sphenoids were pre-sellar, 101 (32%) hemi-sphenoids were sellar, and 191 (60.4%) hemi-sphenoids were post-sellar. The mean hemi-sphenoid sinus volumes for each class and the relationship of ETA to sphenoid pneumatization classes are shown in Table 1. No statistically significant correlation was found between ETA and sagittal classification groups ($p=0.678$). A statistically significant relationship was found between ETA and coronal classification groups ($p=0.049$) in one-way ANOVA. The second step *post hoc* test was applied to the coronal classification groups and ETA was found to increase gradually in the coronal sphenoid sinus classification, from type 1 to type 3, and it was found that ETA was statistically significantly wider in cases with lateral recess pneumatization (type 3, post-rotundum) than in type 2 and type 1 pneumatizations ($p=0.039$, $p=0.035$, respectively). No difference was found between the ETA values of the type 2 and type 1 pneumatization groups ($p=0.527$) (Table 1).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The sphenoid sinus is located at the center of the cranium near vital structures. Sphenoid sinus pneumatization starts as early as 6 months of age and advances in posterior, inferior and lateral directions, which results in a broad variety of pneumatization types. The sphenoid sinus reaches its full size during adolescence (8). The expansion begins at the ostia and first the main sinus cavity is formed with the pneumatization of the body of the sphenoid. This anterior to posterior progression may extend into the dorsum

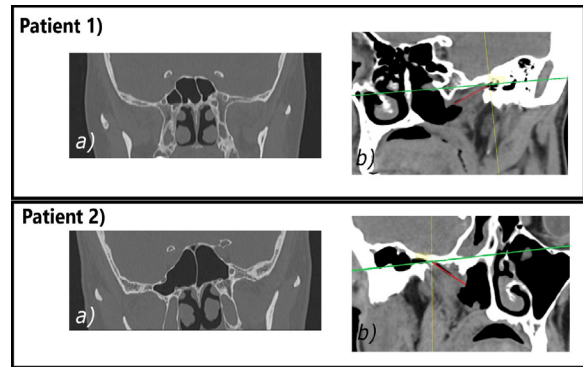


Figure 1. Examples from two patients show the type of pneumatization in the coronal plane on computed tomography and its relationship to the ipsilateral Eustachian tube angle (ETA). The images show (a) the coronal plane of the sphenoid and (b) the multiplanar reconstruction process of the computed tomography images.

Patient 1: image a) right sphenoid classified as type 2 and left sphenoid classified as type 1, b) the left ETA is narrow (21°). **Patient 2:** image a) left sphenoid classified as type 2 and right sphenoid classified as type 3, b) the right ETA is wider (34°). The green line is the line parallel to the Frankfort standard plane at the level of the Eustachian tube tympanic orifice and the red line is the line of the Eustachian tube lumen.

sella and clivus. There may also be pneumatization to lateral directions. As the sinus enlarges, some of the neighboring structures create bony prominences and related recesses inside the sinus. As one of the neighboring structures is the ET, these close relationships can affect each other during development and there are specific types of developmental ET anomaly that enter into the sphenoid body or sinus (11). The lateral recess is formed through the aeration of the pterygoid process and greater wing, and the foramen rotundum and Vidian canal create a prominence. The increase of the distance of these two prominences correlates with the pneumatization of the lateral recess. As it is known that facial nerve position changes with increased temporal bone pneumatization (12), the aim of this study was to investigate whether ETA is affected by an increase in sphenoid pneumatization, particularly lateral recess pneumatization. To our knowledge, no previous study has focused on this relationship.

The most widely used classification for sphenoid pneumatization is based on the extension of pneumatization around the sella turcica and comprises the conchal, pre-sellar, and sellar classes (6). This classification was the result of the transsphenoidal surgery focus on the sellar region. Some authors have further

subdivided the sellar class into sellar and post-sellar classes, highlighting the extension of pneumatization beyond the sella posterior wall level (7). Together with the growing interest in the endoscopic endonasal approach to the middle cranial fossa, Meckel's cave and petrous bone, lateral pneumatization is taken into consideration. There have been attempts to classify lateral pneumatization and in a previous study it was simplified and the number of classes was reduced to 3 (8,9). This classification is based on whether or not the aeration of the sphenoid extends the foramen rotundum and Vidian canal plane. In the present study, both sagittal and coronal plane sphenoid classifications were used and hemi-volumes were also measured.

The ET is composed of fibrocartilaginous and bony parts and its anatomical features have functional and physiological effects. Impairment of the tube function plays a role in middle ear pressure and may result in chronic otitis media. One of the anatomical features is the angle, which may play a critical role in the physiology (2–5). Compared with adults, the ET is more horizontal in children and the angle increases proportionally with age until 6–7 years of age (1). It has been speculated that this is the factor that decreases middle ear pathologies with age. There are also data that support this theory, showing that patients with Down's syndrome and craniofacial anomalies have a more horizontal ET and additional structural anomalies of the ET and have more middle ear disease (3). In addition, it has been found that a more horizontal ET might contribute to chronic otitis media (4,13).

Previous studies involving ETA measurements focused on the role of the ET in patients with chronic otitis media (13–15). In those studies, the angle was measured according to a longitudinal line between external auditory canals and the longitudinal axis of the ET. Recent techniques allow simple and accurate ETA measurements. The MPR technique allows the angle to be measured precisely and, with measurement of the angle against the Frankfort line, the angle is measured in its anatomical position (1,4). In the present study, ETA was measured precisely with the MPR technique and the relationship to sphenoid pneumatization was examined. The results showed that patients with type 3 (post-rotundum) lateral pneumatization in the coro-

nal classification had an increased ETA. Therefore, it can be concluded that sphenoid lateral pneumatization might be an easy predictor of ETA and may indirectly play an important role in the ET function.

Furthermore, decreased mastoid volume has been shown to be a risk factor for otitis media, and vice versa. Mastoid pneumatization in patients with cystic fibrosis has been reported to be larger than in the normal population, suggesting a protective effect (16), whereas smaller mastoid pneumatization in patients with chronic otitis media suggests a susceptibility to middle ear pathologies (13). Therefore, there have been several studies focusing on mastoid aeration and its relationship to the ET, with some reporting contracted mastoid and chronic middle ear pathologies in association with more horizontal ETAs (13). Yegin et al. also reported a positive correlation between ET length and mastoid aeration (10), and stated that, though not to a statistically significant level, the mastoid volume increased with an increase in ETA. In addition to all these findings about the relationship between ET and mastoid aeration, Hindi et al. investigated the relationship between mastoid pneumatization and pneumatization of the sinuses, and reported a positive correlation only with sphenoid sinus pneumatization (17). Therefore, to be able to clarify these relationships, there is a need for studies to investigate all these parameters (ETA, mastoid pneumatization, and sphenoid pneumatization) together in larger series including different stages of chronic ear diseases.

In conclusion, the present study was the first to analyze the relationship between sphenoid pneumatization and ETA. Our results show that lateral recess pneumatization is associated with increased ETA. Therefore, the presence of sphenoid lateral pneumatization can give a clue about ETA and could therefore indirectly give an idea about ET function. Further studies are needed to verify these findings and investigate sphenoid lateral pneumatization in middle ear pathologies.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Takasaki K, Takahashi H, Miyamoto I, Yoshida H, Yamamoto-Fukuda T, Enatsu K, et al. Measurement of angle and length of the Eustachian tube on computed tomography using the multiplanar reconstruction technique. *Laryngoscope*. 2007;117(7):1251–4.
2. Bluestone CD. Pathogenesis of otitis media: role of Eustachian tube. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:281–91.
3. Verhoeff M, van der Veen EL, Rovers MM, Sanders EA, Schilder AG. Chronic suppurative otitis media: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(1):1–12.
4. Dinç AE, Damar M, Uğur MB, Öz II, Eliçora SŞ, Bişkin S, et al. Do the angle and length of the Eustachian tube influence the development of chronic otitis media? *Laryngoscope*. 2015;125(9):2187–92.
5. Ruhani K, Räläsänen S, Simonsen GS, Stenfors LE. Bacterial behaviour in middle ear effusion material: an in vitro study. *Acta Otolaryngol*. 1996;116(1):64–8.
6. Hamberger CA, Hammer G, Norlen G, Sjogren B. Trans-antrosphenoidal hypophysectomy. *Arch otolaryngol*. 1961;74(1):2–8.
7. Štoković N, Trkulja V, Dumić-Čule I, Čuković-Bagić I, Lauc T, Vukičević S, et al. Sphenoid sinus types, dimensions and relationship with surrounding structures. *Ann Anat*. 2016;203:69–76.
8. Wang J, Bidari S, Inoue K, Yang H, Rhoton Jr A. Extensions of the sphenoid sinus: a new classification. *Neurosurg*. 2010;66(4):797–816.
9. Vaezi A, Cardenas E, Pinheiro-Neto C, Paluzzi A, Branstetter IV BF, Gardner PA, et al. Classification of sphenoid sinus pneumatization: relevance for endoscopic skull base surgery. *Laryngoscope*. 2015;125(3):577–81.
10. Yegin Y, Çelik M, Simsek BM, Olgun B, Karahasanoglu A, Çolak C, et al. Correlation between the degree of the mastoid pneumatization and the angle and the length of the Eustachian tube. *J Craniofac Surg*. 2016;27(8):2088–91.
11. Falkenberg-Jensen B, Heimdal KR, Høgevoid HE, Jablonski GE, Due-Tønnessen BJ, Hopp E. Abnormally wide Eustachian tubes involving the sphenoid bone: a collection. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3(3):214.
12. Dai P, Zhang T, Wang K, Song J, Qian W, Wang Z. Positional relationship between the facial nerve and other structures of the temporal bone. *J Laryngol Otol*. 2004;118(2):106–11.
13. Sirikci A, Bayazit Y, Bayram M, Kanlikama M. Significance of the auditory tube angle and mastoid size in chronic ear disease. *Surg Radiol Anat*. 2001;23(2):91–5.
14. Kanzaki J, Taiji H, Kanke H, Shiga H. Evaluation of the Eustachian tube in normal subjects and in patients with otitis media with effusion by high-resolution computerized tomography. *Auris Nasus Larynx*. 1985;12:S52–S4.
15. Habesoglu TE, Habesoglu M, Bolukbasi S, Naiboglu B, Eriman M, Karaman M, et al. Does auditory tube angle really affect childhood otitis media and size of the mastoid? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(5):747–9.
16. Todd NW, Martin WS. Temporal bone pneumatization in cystic fibrosis patients. *Laryngoscope*. 1988;98(10):1046–9.
17. Hindi K, Alazzawi S, Raman R, Prepageran N, Rahmat K. Pneumatization of mastoid air cells, temporal bone, ethmoid and sphenoid sinuses. Any correlation? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(4):429–36.

Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor, Hypoxia-inducible Factor 1-Alpha, and Bacterial Plaque Composition in Periodontal Health and Disease, with or without Bruxism: A Non-Randomized Clinical Study

Bruksizm Varlığında ve Yokluğunda, Periodontal Sağlık ve Hastalıkta Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1-Alfa ve Bakteriye Plak Kompozisyonunun Değerlendirilmesi: Randomize Olmayan Klinik Çalışma

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the possible changes in hypoxia markers and bacterial components in patients with periodontitis and bruxism.

Methods: Four study groups were created: 20 healthy individuals without bruxism (Group 1), 20 periodontitis patients without bruxism (Group 2), 20 healthy individuals with bruxism (Group 3), and 20 periodontitis patients with bruxism (Group 4). Plaque index, gingival index, and clinical attachment levels were recorded and gingival crevicular fluid (GCF) and dental plaque samples were taken. The GCF vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) levels were determined. Subgingival plaque samples were evaluated for 5 bacterial species (Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola, and Fusobacterium nucleatum).

Results: Compared to patients with periodontitis, plaque index, gingival index, and clinical attachment levels were significantly lower in healthy individuals. The GCF and serum levels of VEGF and HIF-1 α were similar ($p>0.05$). The A. actinomycetemcomitans, T. denticola, and F. nucleatum counts did not differ significantly between the study groups ($p>0.05$). P. gingivalis counts were lowest in Group 1 and increased with both periodontitis and bruxism. T. forsythia counts were higher in Group 1 and Group 2 than in Group 3 and Group 4. The levels in Group 1 were lower than those in Group 2.

Conclusion: Individuals with and without bruxism were found to be similar in terms of hypoxia in periodontal health and disease. However, one of the major oral pathogens, P. gingivalis, is affected by the presence of bruxism, regardless of periodontitis.

Keywords: bruxism; hyperocclusion; hypoxia; periodontitis; subgingival microorganisms

Öz

Amaç: Bu çalışmada periodontitis ve bruksizm hastalarında hipoksi belirteçlerindeki ve bakteriyel bileşenlerdeki olası değişiklikleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Dört çalışma grubu oluşturuldu: bruksizmi olmayan 20 sağlıklı birey (Grup 1), bruksizmi olmayan 20 periodontitis hastası (Grup 2), bruksizmi olan 20 sağlıklı birey (Grup 3) ve bruksizmi olan 20 periodontitis hastası (Grup 4). Plak indeksi, gingival indeks ve klinik ataçman seviyesi kaydedildi, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve dental plak örnekleri alındı. DOS'taki vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF-1 α) seviyeleri belirlendi. Subgingival plak örnekleri 5 bakteri türü (Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola ve Fusobacterium nucleatum) için değerlendirildi.

Bulgular: Plak indeksi, gingival indeks ve klinik ataçman seviyesi periodontitis hastalarına kıyasla sağlıklı bireylerde anlamlı biçimde daha düşüktü. DOS ve serum VEBF ve HIF-1 α seviyeleri benzerdi ($p>0,05$). A. actinomycetemcomitans, T. denticola ve F. nucleatum sayıları çalışma grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). P. gingivalis sayıları Grup 1'de düşük olup hem periodontitis hem de bruksizm ile artmaktaydı. T. forsythia sayıları Grup 1 ve Grup 2'de Grup 3 ve Grup 4'e göre daha yüksekti. Grup 1'deki seviyeler ise Grup 2'den daha düşüktü.

Sonuç: Bruksizmi olan ve olmayan bireyler, periodontal sağlık ve hastalıkta hipoksi bakımından benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, başlıca oral patojenlerden biri olan P. gingivalis, periodontitisten bağımsız olarak bruksizm varlığından etkilenmektedir.

Anahtar Sözcükler: bruksizm; hiperkoklüzyon; hipoksi; periodontitis; subgingival mikroorganizmalar

Nihat Akbulut¹, Ozkan Karatas², Hatice Balci Yuces², Sibel Akbulut³, Ahmet Altan¹, Mehmet Murat Taskan²

¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokat Gaziosmanpaşa University

² Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Tokat Gaziosmanpaşa University

³ Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Tokat Gaziosmanpaşa University

Received/Geliş : 12.05.2020

Accepted/Kabul: 11.10.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.736505

Corresponding author/Yazışma yazarı

Ahmet Altan

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi, 60100 Tokat, Turkey

E-mail: dt.ahmetaltan@gmail.com

ORCID

Nihat Akbulut: 0000-0001-6950-8214

Ozkan Karatas: 0000-0001-9891-7172

Hatice Balci Yuces: 0000-0003-3574-9751

Sibel Akbulut: 0000-0003-3007-1179

Ahmet Altan: 0000-0003-2041-6364

M. Murat Taskan: 0000-0002-4830-0075

INTRODUCTION

Periodontitis is an irreversible inflammatory disease of the periodontal tissues caused by the conversion of a symbiotic microbiota into a dysbiotic state. Systemic, genetic, or environmental factors can contribute to this change (1,2). While the microbiota causes inflammation, the host is the responsible for periodontal destruction with increased proteinases and destruction of connective tissue fibers (2,3). Bruxism is the major cause of occlusal trauma and may lead to hypoxic conditions in the subgingival area by causing stasis on blood vessels of the periodontal ligament (4). Occlusal trauma is one of the factors contributing to the progress of periodontal inflammation and can be defined as tissue destruction and/or injury leading to periodontal tissue changes as a result of excessive occlusal forces or hyperocclusion (5). Although there is a lack of evidence, previous studies reported that excessive occlusal forces facilitated the progression of inflammation into deep tissues, suggesting accelerated periodontal destruction around teeth with occlusal trauma and increased mobility (6,7). Recent animal studies found that occlusal trauma led to increased osteoclastic activity and alveolar bone loss (6,7). One possible mechanism suggested for the progression of periodontal destruction with excessive occlusal forces is that tooth mobility creates a subgingival environment conducive to overgrowth by periodontal pathogens (8). A possible association with occlusal trauma, microbiota and periodontal inflammation might be hypoxia due to periodontal pathogens such as *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* (9,10). Furthermore, apart from periodontal infection, hypoxia can lead to inflammation with up-regulating pro-inflammatory mediators such as receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and interleukin (IL)-1 β (11–13). However, the association of hypoxia, traumatic occlusion, and subgingival microbiota in periodontal health and disease was not evaluated in previous studies.

Evidence shows that traumatic occlusion alters the biochemical and physical structure of the surrounding tissues (7,14,15). Compression that occurs in the periodontal ligament after excessive occlusal loads causes ischemia by blocking the blood flow and changing the vascular structure (16,17). Ischemia leads to hypoxia

and hypoxia induces the synthesis of pro-inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1 β and collagen degrading enzymes such as matrix metalloproteinase-8 in periodontal ligament cells and gingival fibroblasts (18,19).

Hypoxia and inflammation are closely related since hypoxia increases inflammation and inflammation results in further hypoxic alterations in the periodontal tissue (9,20). The presence of inflammation in gingival tissues was reported to increase hypoxia while the absence of inflammation in gingiva was associated with normal oxygen levels (9). In this relationship, the role of periodontal pathogens cannot be neglected. Low vascularization and oxygen tension after hypoxia favor anaerobic bacterial strains which mostly lead to microbial dysbiosis (19). On the other hand, the existence and abundance of anaerobic bacteria or bacterial products such as lipopolysaccharides (LPS) might also cause hypoxia (21). In this regard, studies reported that *P. gingivalis* and hypoxia induced RANKL, inflammatory cytokine, and apoptotic marker levels synergistically (9,12). Hypoxia acts through hypoxia-inducible factors (HIF); HIF-1 α and HIF-1 α synthesis in gingival tissues is triggered by both lipopolysaccharides and hypoxia (22). Increase in hypoxia and periodontal HIF-1 α levels could be an indicator of a hypoxic state and inflammation in the periodontium (13,23,24). Recently, Vasconcelos et al. reported increased levels of HIF-1 α and VEGF in periodontal inflammation (24). Also, Afacan et al. demonstrated up-regulated HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels which were suggested to be correlated with the severity and extent of periodontal inflammation (20).

The available studies regarding the effects of occlusal trauma on cytokine and mediator levels in the gingival tissue did not include an evaluation of subgingival microorganisms and hypoxia markers. Therefore, in this study we aimed to evaluate the possible changes in hypoxia markers and bacterial components of the gingival curriculum of teeth with excessive occlusal load. We also performed an evaluation of the GCF levels of VEGF and HIF-1 α and a semiquantitative determination of dysbiotic microbiota in subgingival dental plaque.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Department of Periodontology of the Tokat Gaziosmanpaşa University. A total of 80 participants were included and divided into 4 groups of 20 subjects each. Group 1 consisted of healthy individuals without bruxism; Group 2, periodontitis patients without bruxism; Group 3, healthy individuals with bruxism; and Group 4, periodontitis patients with bruxism. The sex distribution, mean age, and clinical measurements of each group are shown in Table 1.

Individuals who reported bruxism were examined at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery. Individuals who were radiographically and clinically diagnosed with bruxism were enrolled in Group 3 and Group 4. The participants with no history and evidence of bruxism were enrolled in Group 1 and Group 2. The occlusal trauma diagnosis was made based on the following radiologic and clinical criteria: (i) widening of periodontal ligament (PDL); (ii) wear facets on the occlusal surfaces of the teeth; (iii) tooth mobility; (iv) tooth migration; (v) temporomandibular joint disorder; (vi) pain during chewing; and (vii) pain and stiffness in chewing muscles. All examinations were performed by an experienced surgeon (NA).

None of the participants was a smoker. All patients and healthy volunteers underwent detailed oral and radiographic examination. Full-mouth clinical periodontal measurements were recorded.

Periodontal clinical parameters

Periodontal health was examined, and the diagnosis was made based on the criteria defined by the 2017 International World Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions (25). All periodontitis patients were stage III, grade B. Full-mouth clinical attachment level (CAL), plaque index (PI) (26), and gingival index (GI) (27) measurements at six sites per tooth (mesial, middle and distal aspects of both buccal and lingual/palatal surfaces) were performed. The CAL levels were measured using a Williams-type periodontal probe (Hu-Friedy Co., Chicago, IL, USA). The CAL was calculated as the distance in millimeters from the cemento-enamel junction to the bottom of the periodontal pocket.

Dental plaque sampling and determination of microorganisms

In the periodontitis groups, the maxillary first/second molars with a CAL of 5–6 mm were chosen for dental plaque sampling. In the healthy groups, the maxillary first/second molars with a sulcus depth of <3 mm, no signs of inflammation, no gingival bleeding were chosen for dental plaque sampling. None of the teeth chosen had fillings, crowns, or any other sort of dental application. First, the relevant tooth was isolated from saliva with cotton rolls and dried with gauze. After supragingival plaque was removed, no.50 sterile paper points were placed inside the periodontal pocket (periodontitis groups) and gingival sulcus (healthy groups). Paper points were pushed until resistance was felt. The paper point was left in the pocket for 20 seconds and then removed. Five samples were obtained from each patient, combined in the same Eppendorf tube, and stored at -20°C. The subgingival microbial dental plaque samples were analyzed with a DNA isolation system (micro-IDent Plus®, Hain Lifescience, Nehren, Germany). After their collection, all samples were sent to laboratory to be analyzed. The micro-IDent Plus test uses the PCR technique with subsequent reverse hybridization. The procedure includes the following steps, respectively: DNA/RNA extraction, amplification of the extracted nucleic acid in a subsequent PCR reaction by *taq* polymerase enzyme and biotinylated primers, and the denaturation step to obtain single-stranded nucleic acid (amplicon), which is required for hybridization. In the hybridization stage the single-stranded amplicon specifically binds to membrane-bound probes. Following this process amplicons are visualized by enzymatic color reaction on the membrane.

The following bacterial strains were determined: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), and *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*).

Evaluation of the bacterial analysis

For scoring, a datasheet containing semiquantitative bacterial counts was prepared for the micro-IDent kit. “-” was considered “0”; “(+)”, score “1”; “+”, score “2”; “++”, score “3”, and “+++”, score “4”.

Table 1. Participant demographics and clinical measurements

	Age	Sex	Plaque index	Gingival index	Attachment loss
Group 1	32.06±2.90	14 F 6 M	0.50±0.50	0.50±0.50	2.20±0.75
Group 2	36.90±4.67	14 F 6 M	2.40±0.50 ^a	2.60±0.50 ^a	5.35±0.65 ^a
Group 3	34.89±7.51	15 F 5 M	0.60±0.50 ^b	0.60±0.50 ^b	2.00±0.80 ^b
Group 4	36.76±4.40	13 F 7 M	2.50±0.50 ^{a,c}	2.50±0.60 ^{a,c}	5.50±0.70 ^{a,c}

^a p<0.05 vs. healthy individuals without bruxism^b p<0.05 vs. periodontitis patients without bruxism^c p<0.05 vs. healthy individuals with bruxism**Table 2.** The mean GCF and serum levels of VEGF and HIF-1α

	VEGF (GCF)	VEGF (serum)	HIF-1α (GCF)	HIF-1α (serum)
Group 1	61.02±121.05	147.44±147.52	0.06±0.12	0.75±0.52
Group 2	45.64±23.51	132.55±51.90	0.04±0.01	0.91±0.80
Group 3	70.51±173.44	114.58±35.55	0.03±0.00	1.93±2.63
Group 4	122.75±247.64	119.00±26.17	0.04±0.01	0.76±0.60

GCF: gingival crevicular fluid; HIF-1α: hypoxia-inducible factor 1-alpha; VEGF: vascular endothelial growth factor

Table 3. The mean scores of semiquantitative analysis of subgingival bacteria

	<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>P. gingivalis</i>	<i>T. forsythia</i>	<i>T. denticola</i>	<i>F. nucleatum</i>
Group 1	1.25±1.45	0.25±0.77	1.81±1.22	1.25±1.06	2.18±0.75
Group 2	1.75±1.86	2.15±1.04 ^a	2.90±0.64 ^a	1.90±0.55	2.65±0.49
Group 3	0.68±1.10	1.47±1.21 ^{a,b}	2.01±0.82	2.03±0.31	2.02±0.02
Group 4	0.82±1.01	2.64±0.49 ^{a,c}	3.02±0.65 ^a	1.70±1.04	2.35±0.49

^a p<0.05 vs. healthy individuals without bruxism^b p<0.05 vs. periodontitis patients without bruxism^c p<0.05 vs. healthy individuals with bruxism

GCF sampling

After an initial examination, teeth were chosen for dental plaque sampling and GCF sampling. GCF sampling was performed at the same teeth and sites as dental plaque sampling, one day after the plaque sampling. To prevent any contamination with saliva, the teeth were isolated with cotton rolls. The GCF samples were taken with paper strips (Periopaper, Pro Flow Inc., Amityville, NY, USA). Briefly, the strip was placed into the gingival sulcus or periodontal pocket until mild resistance was felt, and allowed to stand for 30 s. Then, the strip was removed, placed into an Eppendorf tube and immediately frozen at -80°C until the day of analysis. In the presence of contamination with saliva or blood, samples were repeated after 30 minutes.

Serum sampling

Venous blood was taken from the antecubital vein and allowed to stand for 30 min before centrifugation

(6,000 rpm for 10 min). After centrifugation, the serum samples were placed into Eppendorf tubes and immediately frozen at -80°C until the day of analysis.

ELISA analysis

The GCF and serum levels of VEGF (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) and HIF-1α (Elabscience Biotechnology Co., Beijing, China) were measured by ELISA. For the GCF samples, 150 µl of phosphate buffer was added to each Eppendorf tube containing one paper strip and then mixed by vortex for 1 min. After mixing, the strips were removed from the tubes. The materials were handled according to the manufacturers' instructions.

Intra-examiner reproducibility

All measurements were performed by one calibrated examiner, unaware of the study groups. The examiner underwent calibration training at the beginning

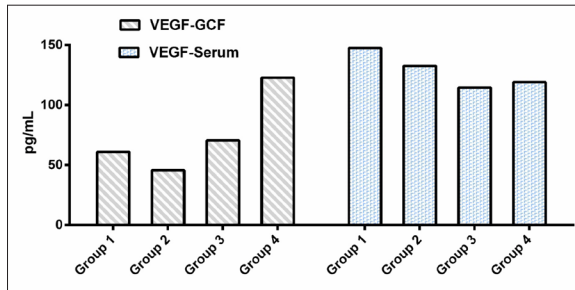


Figure 1. The gingival crevicular fluid (GCF) and serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF)

of the study and examined 10 patients not related to the study at two separate sessions, 48-h apart. Calibration was accepted if the percentage agreement between measurements at baseline and after 48 h was greater than 90%.

Statistical analysis

Power calculations were performed before the baseline survey. Eighty participants equally divided into the 4 study groups provided a statistical power of >80%. The data were expressed as mean and standard deviation, medians, scores, and percentages as appropriate. Analysis of normality was performed. For parametric tests, one-way ANOVA and Tukey, chi-square and Pearson correlation tests were used. For non-parametric tests, the Mann–Whitney U and Kruskal–Wallis tests were used. All statistical analysis was performed using the SPSS (v. 20.0) software. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee of the Tokat Gaziosmanpaşa University (approval no. 16-KAEK-024). Written informed consent was obtained from all participants.

RESULTS

The sex distribution, mean age, and clinical measurements of each group are shown in Table 1. The mean VEGF and HIF-1 α levels are presented in Table 2. Semi-quantitative bacterial counts are summarized in Table 3.

There was no significant difference in sex distribution between the groups ($p > 0.05$). Healthy individuals were younger than periodontitis patients, but the mean

ages were similar ($p > 0.05$). The PI and GI values and CAL levels of healthy individuals were significantly lower than those of periodontitis patients ($p < 0.05$) (Table 1). There was no significant difference in terms of PI and GI values and CAL levels either between Group 1 and Group 3 or between Group 2 and Group 4 ($p > 0.05$).

The VEGF levels were similar in the GCF and serum samples ($p > 0.05$) (Figure 1). Likewise, there was no significant difference between the GCF and serum levels of HIF-1 α ($p > 0.05$) (Figure 2).

All groups exhibited similar counts of *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, and *F. nucleatum* ($p > 0.05$). The major changes were observed in the *P. gingivalis* evaluation. The *P. gingivalis* counts, lowest in Group 1, were found to increase with both periodontitis and hyperfunction ($p < 0.05$) (Table 3). *T. forsythia* counts were higher in the groups without occlusal trauma than in the groups with occlusal trauma ($p < 0.05$). The levels in Group 1 were lower than those in Group 2 ($p < 0.05$).

The Pearson correlation test showed a moderate negative correlation between the *P. gingivalis* counts and the GCF levels of HIF-1 α ($r = 0.40$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The present study evaluated the hypoxic alterations in healthy and diseased periodontium with or without bruxism. The results revealed that the GCF levels of HIF-1 α and VEGF were similar in healthy and diseased periodontal tissues, and that these levels did not change with excessive occlusal loads. In addition, among the 5 bacterial species investigated, *P. gingivalis* was found to be correlated with the GCF levels of HIF-1 α . Besides, *T. forsythia* levels were decreased in patients with bruxism.

In the presence of gingival inflammation, bruxism is considered to contribute to bone defects by leading to occlusal trauma (28), and occlusal trauma has been shown to cause a decrease in the amount of collagen and vascularization and an increase in leukocyte counts in the coronal regions of the periodontal ligament (29). Exacerbated inflammation via increased COX-2 and prostaglandine-2 synthesis was also reported (30). In addition, Toll-like receptor-4 and interleukin-1 β levels, related to tissue destruction,

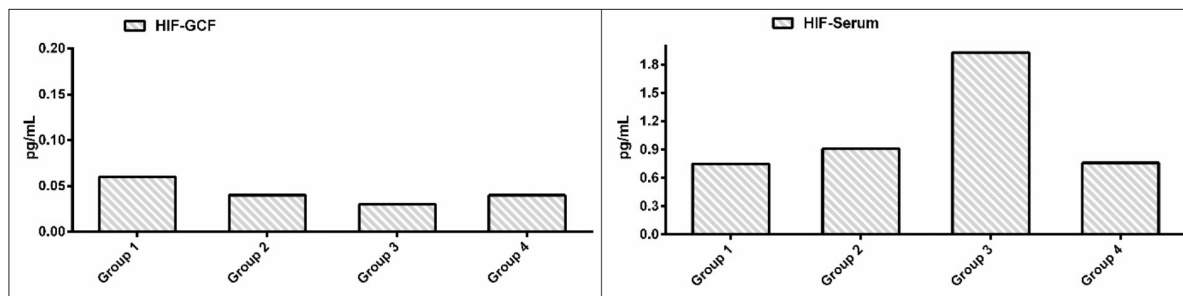


Figure 2. The GCF and serum levels of hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α)

were found to be elevated in rats with occlusal trauma (31). Tissue damage and inflammation in the periodontium lead to ischemia and hypoxia, and hypoxic periodontal ligament cells were reported to produce RANKL (32,33). Furthermore, it is also suggested that increased bone resorption in occlusal trauma is caused by increased RANKL expression in the periodontal ligament cells (34,35). Supporting these studies, Campos et al. reported that occlusal trauma increased osteoclastic activity and alveolar bone loss in rats (6). Also, Ispas et al. demonstrated increased tissue damage in rats with occlusal trauma (7). However, we found no significant difference between the gingival inflammation and clinical attachment levels of periodontitis patients with and without bruxism. Since this was a cross-sectional study, similarly matched patients were enrolled in the study groups. Therefore, it is natural that no significant difference was observed between the groups in terms of the periodontal parameters investigated. Longitudinal studies can demonstrate the effect of bruxism on periodontal tissues more clearly.

Both hypoxia and pro-inflammatory cytokines, also involved in periodontal inflammation, stimulate HIF-1 α synthesis (21). HIF-1 α mediates the short- and long-term hypoxic adaptations by upregulating VEGF expression, glycolysis, angiogenesis, and immune cell recruitment (32,36). VEGF is expressed in a wide range of cells, including periodontal ligament fibroblast cells (18,37). Recently, Gözl et al. demonstrated that VEGF synthesis in PDL fibroblasts was stimulated by both hypoxia and LPS of *P. gingivalis* along with the release of matrix metalloproteinase-1 (12). In addition to inflammation, mechanical stress can also trigger hypoxia and increase HIF-1 α and VEGF synthesis in the PDL fibroblast cells. Hypoxia, together with mechanical forces, can stimulate IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and

VEGF expressions *in vitro* (38). While in the absence of hypoxia HIF is rapidly degraded, in the presence of hypoxia HIF degradation is inhibited and hypoxia-related alterations occur. However, it has recently been shown that HIF-1 α is detectable in healthy gingiva, even in the absence of any sign of visible inflammation (9,11,20,39). Afacan et al. demonstrated increased HIF-1 α , VEGF and TNF- α levels in the GCF and saliva of periodontitis patients, associated with the severity of the periodontal inflammation and attachment loss (20). In contrast, in a previous study of ours, we found no difference in HIF-1 α expressions in the gingival samples of patients with either periodontitis or diabetes and periodontitis (39). The present study aimed to determine the HIF-1 α and VEGF levels in patients with periodontitis and bruxism. Nonetheless, the GCF and serum levels of HIF and VEGF were similar in all healthy and periodontitis groups, indicating that bruxism, which leads to occlusal trauma, did not cause any difference in the cytokine levels. A possible reason is that either VEGF or HIF-1 α is not a specific marker for periodontal tissues. These can be synthesized by many other cells (32,36), and their levels could be affected by other physiological processes in the human body.

LPS are known to stimulate HIF-1 α in monocytic cells by inducing the NF-KB pathway and cause a hypoxic milieu (21). Gözl et al. suggested that LPS of *P. gingivalis* and hypoxia together could contribute to periodontal destruction by increasing reactive oxygen species and oxidative stress (40). Though it did not specify bacterial strains, a study reported that hypoxia altered the bacterial diversity in rats (41). Also, Jian et al. demonstrated an up-regulation of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in the PDL cells subjected to hypoxia and *P. gingivalis* (42). In contrast, Takedachi reported that HIF-1 α

inhibited IL-6 and -8 expressions in the presence of hypoxia in *P. gingivalis*-induced inflammation (10). More recently, Cheng et al. demonstrated that LPS of *P. gingivalis* and hypoxia had a synergistic effect on periodontitis by increasing caspase-1 (9). Taken together, these results suggest that hypoxic conditions could modify the subgingival microbiota. We performed an analysis of 5 periodontal disease-related virulent bacterial strains in healthy individuals and periodontitis patients with and without bruxism, and found that *P. gingivalis* counts were affected by the existence of both periodontitis and bruxism. The increase in *P. gingivalis* levels was also demonstrated as a positive correlation between the GCF levels of HIF-1 α and the *P. gingivalis* levels. Orally healthy individuals with bruxism had higher *P. gingivalis* levels compared to those without bruxism. *P. gingivalis* is one of the most important bacteria in periodontal disease formation. Hypoxia, which is expected to occur due to bruxism, may also cause an increase in the amount of anaerobic bacteria, including *P. gingivalis*. However, we observed that *T. forsythia* levels were affected only by periodontitis, and that the study groups exhibited similar levels of *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, and *F. nucleatum*. This similarity could be expected as the inflammation levels were similar between the groups.

We used a commercial detection system (Micro-IDent Plus[®], Hain Lifescience, Nehren, Germany) for our specific evaluation of bacterial species that could lead to dysbiosis. For the first time, Pfister and Eick used an early version of this test and reported that it was highly sensitive and specific (43). Then the test was used by several researchers and found to be effective in detecting certain bacterial strains in the microbiological diagnosis of periodontal diseases (44,45). Haffajee et al. compared the efficacy of the Micro-IDent[®] system with the checkerboard DNA-DNA hybridization technique and found that the two methods gave similar results for subgingival plaque samples obtained from periodontitis patients and healthy individuals (46). Commercial detection kits can be clinically useful, requiring less time and labor.

In conclusion, the present study evaluated the biochemical and microbiological alterations around teeth exposed to traumatic occlusion and teeth with normal occlusion. The results showed an increase in the *P.*

gingivalis levels in patients with bruxism, and a positive correlation between *P. gingivalis* and HIF-1 α levels. *P. gingivalis* levels are also expected to increase in anaerobic conditions with hypoxia. However, the GCF and serum samples showed no difference in terms of HIF-1 α and VEGF levels. There may be no difference in local and systemic markers because inflammation levels of the periodontitis patients with and without bruxism were moderate and equal. The role of occlusal trauma in periodontal inflammation was found to be unrelated to the microbiological alterations or hypoxia in periodontitis patients. Finally, these results should be interpreted considering the limitations of our study, which include the sensitivity of the commercial detection kit, lack of additional biochemical analysis, and small size of the study groups. Further studies involving larger groups and additional biochemical and microbiological analysis are recommended.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

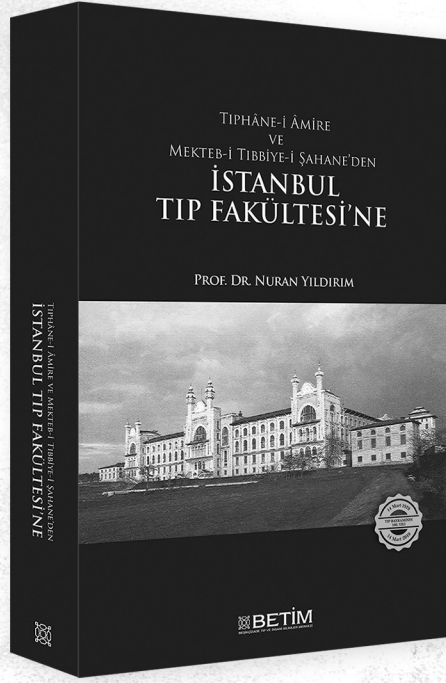
The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The project was supported with a grant from the Research Foundation of the Tokat Gaziosmanpaşa University (project no: 2016/19)

REFERENCES

1. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl. 1):S1–8.
2. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple IL. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl. 20):S17–27.
3. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl. 1):S159–72.
4. Deshpande RG, Mhatre S. TMJ disorders and occlusal splint therapy—a review. *Int J Dent Clin.* 2010;2(2):22–9.
5. Hallmon WW. Occlusal trauma: effect and impact on the periodontium. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):102–8.
6. Campos M, Corrêa M, Junior F, Casati M, Sallum E, Sallum A. Cigarette smoke inhalation increases the alveolar bone loss caused by primary occlusal trauma in a rat model. *J Periodontol Res.* 2014;49(2):179–85.

7. Ispas A, Mişu C, Crăciun A, Constantiniuc M. Morpho-histological assessment of the periodontal support structures under the action of excessive occlusal forces and under the influence of nicotine. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(1):211.
8. Grant DA, Grant DA, Flynn MJ, Slots J. Periodontal microbiota of mobile and non-mobile teeth. *J Periodontol.* 1995;66(5):386–90.
9. Cheng R, Liu W, Zhang R, Feng Y, Bhowmick NA, Hu T. Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide combines hypoxia to induce Caspase-1 activation in periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:474.
10. Takedachi M, Iyama M, Sawada K, Mori K, Yamamoto S, Morimoto C, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α inhibits interleukin-6 and-8 production in gingival epithelial cells during hypoxia. *J Periodontol Res.* 2017;52(1):127–34.
11. Ebersole JL, Novak MJ, Orraca L, Martinez-Gonzalez J, Kirakodu S, Chen KC, et al. Hypoxia-inducible transcription factors, HIF1A and HIF2A, increase in aging mucosal tissues. *Immunology.* 2018;154(3):452–64.
12. Gözl L, Memmert S, Rath-Deschner B, Jäger A, Appel T, Baumgarten G, et al. Hypoxia and P. gingivalis synergistically induce HIF-1 and NF- κ B activation in PDL cells and periodontal diseases. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:438085.
13. Mendes RT, Nguyen D, Stephens D, Pamuk F, Fernandes D, Hasturk H, et al. Hypoxia-induced endothelial cell responses—possible roles during periodontal disease. *Clin Exp Dent Res.* 2018;4(6):241–8.
14. Weng Y, Liu Y, Du H, Li L, Jing B, Zhang Q, et al. Glycosylation of DMP1 is essential for chondrogenesis of condylar cartilage. *J Dent Res.* 2017;96(13):1535–45.
15. Tsuzuki T, Kajiyama H, Kazuko T, Tsutsumi T, Nemoto T, Okabe K, et al. Hyperocclusion stimulates the expression of collagen type XII in periodontal ligament. *Arch Oral Biol.* 2016;66:86–91.
16. Kvinnsland S, Kvinnsland I, Kristiansen AB. Effect of experimental traumatic occlusion on blood flow in the temporomandibular joint of the rat. *Acta Odontol Scand.* 1993;51(5):293–8.
17. Kvinnsland S, Kristiansen AB, Kvinnsland I, Heyeraas KJ. Effect of experimental traumatic occlusion on periodontal and pulpal blood flow. *Acta Odontol Scand.* 1992;50(4):211–9.
18. Motohira H, Hayashi J, Tatsumi J, Tajima M, Sakagami H, Shin K. Hypoxia and reoxygenation augment bone-resorbing factor production from human periodontal ligament cells. *J Periodontol.* 2007;78(9):1803–9.
19. Song ZC, Zhou W, Shu R, Ni J. Hypoxia induces apoptosis and autophagic cell death in human periodontal ligament cells through HIF-1 α pathway. *Cell Prolif.* 2012;45(3):239–48.
20. Afacan B, Öztürk VÖ, Paşalı Ç, Bozkurt E, Köse T, Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *J Periodontol.* 2019;90(7):788–97.
21. Frede S, Freitag P, Otto T, Heilmaier C, Fandrey J. The proinflammatory cytokine interleukin 1 β and hypoxia cooperatively induce the expression of adrenomedullin in ovarian carcinoma cells through hypoxia inducible factor 1 activation. *Cancer Res.* 2005;65(11):4690–7.
22. Li JP, Li FY, Xu A, Cheng B, Tsao SW, Fung ML, et al. Lipopolysaccharide and hypoxia-induced HIF-1 activation in human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2012;83(6):816–24.
23. Toker H, Balci Yuce H, Lektemur Alpan A, Gevrek F, Elmastas M. Morphometric and histopathological evaluation of the effect of grape seed proanthocyanidin on alveolar bone loss in experimental diabetes and periodontitis. *J Periodontol Res.* 2018;53(3):478–86.
24. Vasconcelos RC, Costa ALL, Freitas RA, Bezerra BA, Santos BR, Pinto LP, et al. Immunoexpression of HIF-1 α and VEGF in periodontal disease and healthy gingival tissues. *Braz Dent J.* 2016;27(2):117–22.
25. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl. 1):S159–72.
26. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121–35.
27. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533–51.
28. Hallmon WW. Occlusal trauma—periodontal concerns. *Tex Dent J.* 2001;118(10):956–60.
29. Biancu S, Ericsson I, Lindhe J. Periodontal ligament tissue reactions to trauma and gingival inflammation. An experimental study in the beagle dog. *J Clin Periodontol.* 1995;22(10):772–9.
30. Shimizu N, Ozawa Y, Yamaguchi M, Goseki T, Ohzeki K, Abiko Y. Induction of COX-2 expression by mechanical tension force in human periodontal ligament cells. *J Periodontol.* 1998;69(6):670–7.
31. Kong J, Yang Y, Sun S, Xie J, Lin X, Ji P. Effect of toll-like receptor 4 on synovial injury of temporomandibular joint in rats caused by occlusal interference. *Mediators of Inflamm.* 2016;2016:7694921.

32. Huang LE, Bunn HF. Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance. *J Biol Chem.* 2003;278(22):19575–8.
33. Yu XJ, Xiao CJ, Du YM, Liu S, Du Y, Li S. Effect of hypoxia on the expression of RANKL/OPG in human periodontal ligament cells in vitro. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):12929–35.
34. Kim MS, Magno CL, Day CJ, Morrison NA. Induction of chemokines and chemokine receptors CCR2b and CCR4 in authentic human osteoclasts differentiated with RANKL and osteoclast like cells differentiated by MCP-1 and RANTES. *J Cell Biochem.* 2006;97(3):512–8.
35. Kaku M, Uoshima K, Yamashita Y, Miura H. Investigation of periodontal ligament reaction upon excessive occlusal load—osteopontin induction among periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2005;40(1):59–66.
36. Höpfl G, Ogunshola O, Gassmann M. HIFs and tumors—causes and consequences. *Am J Physiol.* 2004;286(4):R608–23.
37. Amemiya H, Matsuzaka K, Kokubu E, Ohta S, Inoue T. Cellular responses of rat periodontal ligament cells under hypoxia and re-oxygenation conditions in vitro. *J Periodontal Res.* 2008;43(3):322–7.
38. Chae HS, Park HJ, Hwang HR, Kwon A, Lim WH, Yi WJ, et al. The effect of antioxidants on the production of pro-inflammatory cytokines and orthodontic tooth movement. *Mol Cells.* 2011;32(2):189–96.
39. Balci Yuce H, Karatas Ö, Tulu F, Altan A, Gevrek F. Effect of diabetes on collagen metabolism and hypoxia in human gingival tissue: a stereological, histopathological, and immunohistochemical study. *Biotech Histochem.* 2019;94(1):65–73.
40. Gözl L, Memmert S, Rath-Deschner B, Jäger A, Appel T, Baumgarten G, et al. LPS from *P. gingivalis* and hypoxia increases oxidative stress in periodontal ligament fibroblasts and contributes to periodontitis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:986264.
41. Xiao X, Li Y, Zhang G, Gao Y, Kong Y, Liu M, et al. Detection of bacterial diversity in rat's periodontitis model under imitational altitude hypoxia environment. *Arch Oral Biol.* 2012;57(1):23–9.
42. Jian C, Li C, Ren Y, He Y, Li Y, Feng X, et al. Hypoxia augments lipopolysaccharide-induced cytokine expression in periodontal ligament cells. *Inflammation.* 2014;37(5):1413–23.
43. Eick S, Pfister W. Comparison of microbial cultivation and a commercial PCR based method for detection of periodontopathogenic species in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol.* 2002;29(7):638–44.
44. Santigli E, Leitner E, Wimmer G, Kessler HH, Feierl G, Grube M, et al. Accuracy of commercial kits and published primer pairs for the detection of periodontopathogens. *Clin Oral Investig.* 2016;20(9):2515–28.
45. Petelin M, Perkič K, Seme K, Gašpirc B. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci.* 2015;30(6):1647–56.
46. Haffajee AD, Yaskell T, Torresyap G, Teles R, Socransky SS. Comparison between polymerase chain reaction-based and checkerboard DNA hybridization techniques for microbial assessment of subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol.* 2009;36(8):642–9.



TIPHÂNE-İ ÂMİRE
VE
MEKTEB-İ TIBBİYE-İ ŞAHANE'DEN
**İSTANBUL
TIP FAKÜLTESİ'NE**

PROF. DR. NURAN YILDIRIM

Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'nin ilk mezunlarını verdiği 1843 yılından 1909'a kadar diploma metinleri Türkçe ve Fransızca olarak düzenlenmiştir. Metinleri de ufak tefek farklar olmasına rağmen aynıdır. Hekimbaşı Salih Efendi'nin 1843 yılında aldığı Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'nin 1 numaralı diplomasında; bir kalp içinde yer alan Sultan Abdülmecid'in tuğrası, iki yılan iki Asklepiyon asası ile güneş ve bitki dallarıyla sarılmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi Koleksiyonu'nda bulunan, iç hastalıkları hocası Zeros Paşa'nın 17 Şubat 1863 tarihli diploması da aynı formdadır.

II. Abdülhamid döneminde verilen diplomalarda metin değişmemiştir. Diplomaların üstünde padişahın tuğrası bulunmaktadır. Türkçe bölümleri izleyen Fransızca metinlerde Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane adı, "Faculté de Médecine de Constantinople" yani "İstanbul Tıp Fakültesi" olarak yer almaktadır. Diploma sahiplerine, "diplôme de docteur en médecine et en chirurgie" (tıp ve cerrahi doktoru) unvanı verilmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

Molecular Genetic Aspects of the Diagnosis of Myeloproliferative Diseases: the Example of Polycythemia Vera

Miyeloproliferatif Hastalıkların Tanısının Moleküler Genetik Yönü: Polisitemi Vera Örneği

Abstract

Molecular genetic testing is a reliable method for the definitive diagnosis of polycythemia vera (PV). The use of interferon preparations in addition to hydroxyurea and antiplatelet agents could be associated with better therapeutic outcomes. In this report, we present the clinical case of a young patient with asymptomatic PV to demonstrate the effectiveness of molecular genetic analysis in PV diagnosis.

Keywords: janus kinase 2; myeloproliferative; polycythemia vera

Öz

Moleküler genetik testler polisitemi veranın (PV) kesin teşhisi için güvenilir bir metottur. Hidroksiüre ve antiplatelet ajanlara ilaveten interferon preparatlarının kullanımı ile daha iyi terapötik sonuçlar gözlenebilir. Bu raporda, moleküler genetik testlerin PV teşhisindeki etkililiğini göstermek üzere asemptomatik PV'den muzdarip genç bir hastaya dair klinik vaka sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: janus kinaz 2; miyeloproliferatif; polisitemi vera

Svetlana Molotkova¹, Tatyana Volk¹, Oksana Gurevich¹, Natalia Dekhnich¹, Krunal Pandav¹

¹ Department of Internal Medicine, Smolensk State Medical University

Received/Geliş : 30.10.2020

Accepted/Kabul: 26.01.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.818439

Corresponding author/Yazışma yazarı

Natalia Dekhnich

Department of Internal Medicine, Smolensk State Medical University, 28, Street Krupskoy, Smolensk 214019, Russian Federation
E-mail: n.dekhnich@mail.ru

ORCID

Svetlana Molotkova: 0000-0003-4422-1852
Tatyana Volk: 0000-0003-0653-1358
Oksana Gurevich: 0000-0002-8595-5476
Natalia Dekhnich: 0000-0002-6144-3919
Krunal Pandav: 0000-0002-5451-7115

INTRODUCTION

Myeloproliferative disorders (MDs) are a group of clonal disorders of the hematopoietic stem cells and are characterized by the neoplastic proliferation of one or more lineages of myelopoiesis, with a change in peripheral blood indices (1,2). They can be classified according to the presence of the Philadelphia chromosome. Philadelphia-positive MDs include chronic myeloid leukemia (CML), which is driven by the Philadelphia chromosome, while polycythemia vera (PV), myelofibrosis, and essential thrombocythemia, which are not associated with the Philadelphia chromosome, are called Philadelphia-negative MDs (2,3). MDs also include a nonclassifiable group, which is referred to as “unclassified myeloproliferative disorders”.

According to the 2008 World Health Organization (WHO) recommendations, the PV diagnosis should be made based on the results of clinical, laboratory, and histological tests (bone marrow biopsy), ruling out any other nosological form of Philadelphia-negative MDs. However, there can be discrepancies between clinical, laboratory, and histological data in the early stages of the disease, leading to difficulty in identifying the MD form. Such discrepancies could also be present if an inflammatory, metabolic or neoplastic pathology is masking the main MD signs and symptoms in any form of the disease.

PV is a clonal MD characterized by the neoplastic proliferation of mature myeloid cell lineages, predominantly erythroid cell lineages. An increase in the red blood cell (RBC) count, hemoglobin (Hb) concentration, platelets (PLT), and leukocytes (WBC) in the peripheral blood referred to as pancytosis is also seen. The erythropoiesis tends to be independent of the physiological regulatory mechanisms. Almost all patients with PV are carriers of a janus kinase 2 (JAK2) V617F mutation or another functionally similar mutation. PV is a rare (orphan) disease with annual prevalence of 0.4 to 2.8 cases per 100,000 population and typically presents in late adulthood, although it has also been reported in younger patients, with a female predominance (1,2).

CASE

In April 2019, a 38-year-old female patient was undergoing treatment for acute bronchitis in the out-

patient setting. The laboratory data were as follows: RBC, $5.64 \times 10^{12}/L$; Hb, 174 g/L; red cell distribution width (RCW), 16.8%; hematocrit (HCT), 51.1%; PLT, $1102 \times 10^9/L$; WBC, $22.9 \times 10^9/L$; stab neutrophil%, 14%; lymphocyte%, 14%; basophil%, 1%; eosinophil%, 1%; monocyte%, 3%; and erythrocyte sedimentation rate, 1 mm/hr. The patient was then referred to the Hematology Center of Smolensk for consultation. In May 2019, she denied any complaint during the hematology consultation. Although the bronchitis symptoms improved, laboratory data showed erythrocytosis, leukocytosis, and thrombocytosis. Reviewing the patient's medical history, it was found that she had been exposed to excessive sun exposure for 10–14 days, 2–3 times a year during the last five years, and experienced extreme stress a year before the detection of the blood changes.

Thereafter, a comprehensive laboratory examination was carried out and the complete blood count (CBC) revealed trilineage hyperplasia. The myelogram showed hyperplasia of the granulocytic and megakaryocytic germ cell lineages. An increase in the number of segmented neutrophils and normoblastic hematopoiesis were also noted. Due to increased granulocytopenia, a slight disturbance in the leukocyte/erythrocyte ratio was noted: 5/1. The number of megakaryocytes per high-power field was 50–250 and they were in different maturation stages. Enhanced platelet accumulation was observed. No change was noted in the coagulation profile. Biochemical analysis showed a decrease in erythropoietin (2.3 mU/ml; normal: 4–24 mU/ml). Abdominal ultrasound revealed hepatomegaly (length on midclavicular line: 165 mm; normal: 84 mm), elongated gall bladder with folds, polyp in the gallbladder fundus, splenomegaly (165×57 mm, area 92 cm^2), and mild ascites. A decrease in the amplitude of the T wave was noted on the electrocardiogram.

Based on the follow-up examination results, the initial diagnosis “Myeloproliferative disorder (polycythemia vera not ruled out for initial diagnosis)” was made. Hydroxycarbamide (one 500-mg capsule every other day) and allopurinol (100 mg 3 times a day) were prescribed as a symptomatic treatment. The patient was then referred to the Almazov National Medical Research Center in Moscow, Russia, for better clarification about the nature of the pathology.

Table 1. Patient laboratory values

Date	HCT %	RBC× 10 ¹² /L	Hb g/L	CI	WBC 10 ⁹ /L	EOS %	BAS %	NEUT %	LYM %	MON %	PLT 10 ⁹ /L	ESR mm/hr
04.19	51.1	5.64	174	0.90	22.91	1	1	81	14	3	1102	1
06.19	46.7	5.07	154	0.92	28.90	0.2	0.5	94.2	2.6	2.5	762	8
07.19	50.2	5.23	163	0.96	17.59	2	1	81	11	5	548	
08.19	52.1	5.31	168	0.98	13.47						521	
09.19	50.3	4.91	161	0.92	13.53						513	
12.19	46.2	4.50	155	0.93	11.53						498	6

BAS: basophils; CI: color index; EOS: eosinophils; ESR: erythrocyte sedimentation rate; Hb: hemoglobin; LYM: lymphocytes; MON: monocytes; NEUT: neutrophils; PLT: platelets; RBC: red blood cells; WBC: white blood cells/leukocytes

Table 2. Diagnostic criteria for polycythemia vera (PV) *

Major criteria	Minor criterion
Hemoglobin >165 g/L (men), hemoglobin >160 g/L (women); or hematocrit >49% (men), hematocrit >48% (women); or increased red cell mass (RCM)	Serum erythropoietin level below the normal reference range.
Bone marrow biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size). This criterion may not be required in patients who have sustained absolute erythrocytosis (men, hemoglobin/hematocrit >185 g/L/>55.5%; women, >165 g/L/>49.5%) if major criterion 3 and the minor criterion are present.	
JAK2 V617F mutation in exon 14 or exon 12.	

* The diagnosis of PV requires meeting either all three major criteria or the first two major criteria and the minor criterion (World Health Organization, 2017).

A polymerase chain reaction (PCR) in real-time aimed at detecting genetic markers of MDs was performed at the Almazov National Medical Research Center. Relative expression of the BCR-ABL gene (p210 protein) was 0.000% (IS), which ruled out a diagnosis of chronic myelogenous leukemia. Mutations in the exon 9 of the calreticulin (CALR) gene were studied by PCR to detect markers of chronic myelofibrosis. The analysis of the PCR products was done using electrophoresis under denaturing conditions, followed by direct Sanger sequencing of the PCR products. No mutation was found in the CALR and MPL-1 genes. Mutations of the JAK2 V617F gene, a marker of chronic MDs, indicating the presence of PV, were identified.

After a cytogenetic examination, the diagnosis of stage II-B PV was made. The treatment was continued with hydroxycarbamide (Hydrea, 500 mg every other day, per os) and allopurinol (100 mg per day, per os), starting from June 6, 2019. A month later, an improvement was seen in the CBC (PLT count decreased from 1196×10⁹/L to 762×10⁹/L). Alfarone (interferon [IFN] alpha 2b) 3 million IU, 3 times a week, IM, and Cardiomagnyl (aspirin) 0.75 mg per day, per os, were

added to the treatment. The dose of hydroxyurea was adjusted. The patient tolerated the treatment well and did not have any complaint. A decrease in the number of WBCs and PLTs was noted, although the other indicators remained elevated (Table 1). Abdominal ultrasound was performed after four months, which showed a further increase in the size of the liver and spleen. Due to the insufficient cytological improvement and worsening hepatosplenomegaly, a decision was made in October 2019 to replace Alfarone with 90 µg PEGylated (PEG) IFN alpha 2a once a week, including the patient in a phase II multi-center clinical trial. PEG IFN alpha 2a is associated with a better hematological and molecular response in PV compared with IFN alpha 2b. It is less toxic and, in some cases, can also eliminate the JAK2 mutant clone (1,3).

After the combined prescription of PEG IFN alpha 2a, hydroxyurea, and aspirin, the patient presented with a positive outcome. The laboratory values are shown in Table 1.

Report ethics

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this report.

DISCUSSION

MDs may initially be asymptomatic and can be an incidental finding. Also, similar changes are often found in standard laboratory tests. In the present study, we aimed to demonstrate that PV's clinical diagnosis and differential diagnosis from the other MDs could be complicated. Our findings can contribute to the understanding and management of the disease, its early identification before the onset of clinical manifestations, and its differential diagnosis. The clinical diagnosis of PV in a 38-year-old woman is a rare case. Despite the high CBC values (Hb, >170 g/L; PLT, >1000×10⁹/L; WBC, 20×10⁹/L), the patient had no characteristic symptom and it was an incidental finding. Moreover, trilineage hyperplasia is also a rare finding in the CBC of a patient with PV.

MD development is multi-stage and MD predisposition is influenced by external factors that damage the genome of a normal cell and lead to its malignant transformation. This is the main hypothesis in the MD etiology and pathogenesis (4,5). Although significant progress has recently been made in the understanding of the molecular genetic mechanisms of Philadelphia-negative MDs, including PV, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis, the initial mutation leading to hematopoietic cell malignancy remains unknown (4). In 2005, it was established that the cause of clonal proliferation in PV was a mutation in the JAK2 V617F, located on Chromosome 9 (5–7). This mutation, an essential criterion for the differential diagnosis of symptomatic PV, is found in almost all patients with PV: in 96% of them it is located in the exon 14, and in 2%, in the exon 12 (5,6). In addition to the mutations of the JAK2 gene, mutations in other genes are also detected. MPL gene mutations are rare. The most frequent mutations of the MPL W515L/K are located in exon 10 (6,7). These mutations are not strictly specific for MDs and are of secondary genesis in the chain of genetic events.

In 2013, data were reported on the diagnostic significance of somatic mutations in the exon 9 of the CALR gene encoding calreticulin protein (3). Mutations in this gene are detected in 67% of cases of PV and 88% of cases of primary myelofibrosis in the absence of other mutations, including JAK2 and MPL

gene mutations. Other authors also confirm the extremely high mutation frequency of the CALR gene in patients with MDs (in 70 to 84% of cases with no JAK2 gene mutation). Also, CALR mutations were detected in 8% of cases with myelodysplastic syndrome and other myeloid neoplasms but were absent in PV. Molecular genetic abnormalities in Philadelphia-negative MDs lead to the activation of the JAK-STAT signaling pathway (3–5). This activation increases the number of RBCs, WBCs, and PLTs in the peripheral blood of patients with PV. Thus, mutations in the JAK2 and CALR genes have a significant diagnostic value. Their presence indicates the clonal nature of the disease and helps in the differential diagnosis of PV, essential thrombocytopenia, and primary myelofibrosis from several other myeloid neoplasms, as well as from secondary erythrocytosis and thrombocytosis.

The clonal proliferation of myeloid cells in Philadelphia-negative MDs can be accompanied by secondary inflammation with changes in bone marrow stroma and pathological production of cytokines. The pathological production of cytokines, chemokines, and metalloproteinases may participate in the pathological intercellular interaction of neutrophils, monocytes, and megakaryocytes, leading to the release of CD34+ myeloid progenitors and endothelial cells into the peripheral blood (4).

Symptoms of PV depend on the developmental stage of the disease, the number of morphological blood elements of each type, an increase in circulating blood volume, and the thromboembolic-hemorrhagic complications. The disease can be asymptomatic for a long time (5,6). PV is an incidental finding which is suspected due to abnormal CBC in most patients.

The 2017 WHO criteria for the diagnosis of PV is established based on a comprehensive assessment of the clinical picture and the laboratory parameters (level of evidence A) (Table 2). Thus, the results of molecular genetic analysis play a fundamental role in the diagnosis (1,3).

CONCLUSION

PV can have an asymptomatic course and can be an incidental finding, as described in the present study. Standard laboratory blood tests limit the ability to dif-

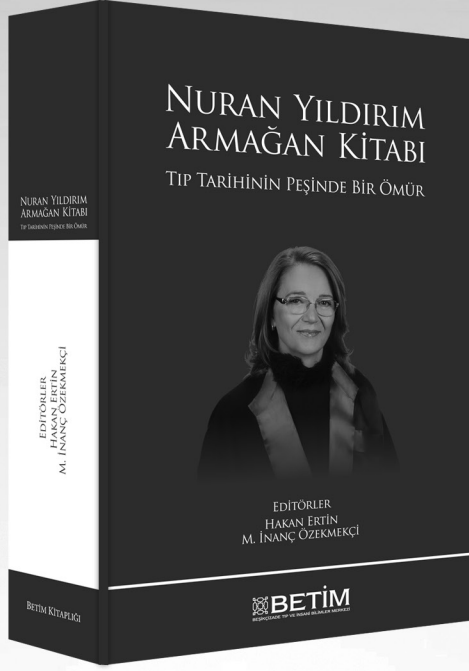
ferentiate PV from other MDs. It is necessary to identify the presence of BCR-ABL, CALR and MPL-1 gene and JAK2 C617F mutations. Therefore, molecular genetic analysis could be a reliable method for the diagnosis of various forms of MDs, although larger studies are required.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Savchenko VG. [Algorithms for Diagnosis and Treatment Protocols of the Blood System Diseases], v. 2. Moscow: Practice; 2018:1264.
2. Melikyan AL, Subortseva IN, Kovrigina AM, Kolosheynova TI, Abdullaev AO, Kuznetsova PI, et al. Diagnosis of latent polycythemia vera: a clinician's opinion. *Ter Arkh.* 2016;88(7):25–30.
3. Melikyan AL, Subortseva IN, Kolosheynova EA, Gilyazitdinova EA, Shashkina KS, Gorgidze LA, et al. [Clinical features and diagnosis of Ph-negative myeloproliferative neoplasms occurring in conjunction with the antiphospholipid syndrome]. *Ter Arkh.* 2019;91(7):93–9.
4. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood.* 2012;119(6):1363–9.
5. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjan JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood.* 2013;121(23):4778–81.
6. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2224–32.
7. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood.* 2014;124(22):3212–20.



NURAN YILDIRIM ARMAĞAN KİTABI

TIP TARİHİNİN PEŞİNDE BİR ÖMÜR

Nuran Yıldırım, Türkiye'de tıp tarihi disiplininin hiç kuşkusuz son dönemdeki en önde gelen temsilcisidir. Yıldırım'ı bu sahada özgün kılan husus, onun klasik tarih yazıcılığı ile sosyal tarih anlayışı arasında bir köprü kurmasıdır. Muazzam enerjisi ve sıkı iş disipliniyle arşiv kaynaklarını iğneyle kuyu kazarcasına ortaya çıkararak kendinden sonraki kuşaklara yol gösterici olmakla kalmamış, aynı zamanda tıp tarihinin bir bağlama oturtulması konusunda öncü bir rol üstlenmiştir. Diğer yandan Nuran Yıldırım'ın sadece arşiv kaynaklarıyla yetinen bir akademisyen olmadığı ve gerek İstanbul Tıp Fakültesi ile Edirne II. Bayezid Dârüşşifası'ndaki müzecilik faaliyetleri gerekse araştırmaları sonucunda Tophane Tebhirhanesi'nin de yıkılmaktan kurtulması örneklerinde gördüğümüz üzere maddi tarihin de izini sürerek bunun korunması için çaba harcayan - kelimenin tam anlamıyla- bir tarihçi olduğu da burada vurgulanmalıdır.

BETİM KİTAPLIĞI

Radial Artery Pseudoaneurysm as a Rare Complication after Transradial Coronary Angiography

Transradial Koroner Anjiyografi Sonrası Nadir Bir Komplikasyon Olarak Radyal Arter Psödoanevrizması

Abstract

Compared to transfemoral coronary angiography (CAG), transradial CAG has been associated with less access site complications, shorter hospitalization, better patient comfort, and early mobilization. However, the use of radial access in CAG may also cause entry site complications. Radial pseudoaneurysm after transradial CAG is a rare complication reported in less than 0.1% of the procedures. In this report, we present a 78-year-old patient who was diagnosed with right radial artery pseudoaneurysm by Doppler ultrasonography after transradial CAG and treated nonsurgically.

Keywords: radial artery pseudoaneurysm; radial artery ultrasonography; transradial coronary angiography

Öz

Transradial koroner anjiyografi (KAG), transfemoral KAG'ye kıyasla daha az girişim yeri komplikasyonu, daha kısa hospitalizasyon, daha iyi hasta konforu ve erken mobilizasyon ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, KAG'de radyal girişim kullanımı giriş yeri komplikasyonlarına da neden olabilir. Transradial KAG sonrası radyal arter psödoanevrizması, işlemlerin %0,1'inden azında bildirilen nadir bir komplikasyondur. Bu raporda transradial KAG sonrası Doppler ultrasonografisi ile sağ radyal arter psödoanevrizması tanısı konan ve cerrahi dışı yollarla tedavi edilen 78 yaşında bir hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: radyal arter psödoanevrizması; radyal arter ultrasonografisi; transradial koroner anjiyografi

Mehmet Kis¹, Elton Soydan²

¹ Department of Cardiology, Silopi State Hospital

² Department of Cardiology, Ege University Faculty of Medicine

Received/Geliş : 17.04.2010
Accepted/Kabul: 02.06.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin722102

Corresponding author/Yazışma yazarı

Mehmet Kis

Nuh Mah., 642 Sk., Bilin Apt., daire no 8,
Silopi, Şırnak, Turkey
E-mail: drmehmet.kis@hotmail.com

ORCID

Mehmet Kis: 0000-0003-0775-8992
Elton Soydan: 0000-0002-9897-5484

INTRODUCTION

Femoral access is the most preferred method for catheterization and cardiac intervention. However, compared to traditional femoral artery interventions, the use of radial access has lately become more popular for reducing the access site complications (1,2). Compared to transfemoral coronary angiography (CAG), transradial CAG has been associated with less access site complications, shorter hospital stays, better patient comfort, and early mobilization (3). However, the use of radial access in CAG may also cause entry site complications, most notably symptomatic radial artery occlusion, non-occlusive radial artery injury, and radial artery spasm (4). Radial artery pseudoaneurysm, which usually occurs secondary to traumas or invasive procedures such as arterial catheterization, is a rare complication caused by the deterioration of the arterial wall structure. Radial pseudoaneurysm after transradial CAG is reported in less than 0.1% of the procedures (1,4). Although it can be detected immediately, in most cases it remains asymptomatic for months, leading to delayed diagnosis. The diagnosis is usually made by physical examination, Doppler ultrasonography (USG), or angiography. In this report, we present a patient who was diagnosed with right radial artery pseudoaneurysm by Doppler USG after transradial CAG and treated nonsurgically.

CASE

The 78-year-old female patient had a history of hypertension and coronary artery disease. Transradial CAG was performed with a diagnosis of chronic ischemic heart disease due to chest pain and ST-T segment wave changes on electrocardiography (ECG). On physical examination, the patient was conscious, well-oriented, and able to cooperate. Pulmonary examination showed that both hemithoraxes participated in respiration equally, with no rales or rhonchi. Cardiovascular examination revealed S1 +, S2 +, rhythmic heart sounds, and 3/6 systolic murmur at the aortic area. Echocardiography revealed a left ventricular ejection fraction of 52%, normal right ventricular ejection fraction, 1–2 degree tricuspid regurgitation, 2 degree aortic regurgitation, left ventricular diastolic dysfunction, and left ventricular hypertrophy. As the patient was scheduled for transradial CAG, radial Doppler USG was performed to evaluate the radial artery patency and diameters before the

procedure, with the GE Healthcare Vivid E9 4D cardiovascular ultrasound system device, 11L-D, 4.5–12 MHz probe. The radial artery was open and radial artery flow rates were normal. Radial artery access was performed after 2 ml of prilocaine was injected into the region. The right radial artery access was achieved with a 21-gauge open needle. Successful puncture was followed by the insertion of the 0.018-inch straight-shaped guidewire. The needle was removed and a radial hydrophilic sheath (6 French Prelude 170 Ease, Merit Medical) was introduced into the right radial artery. 2500 units of unfractionated heparin, 200 mcg of nitrate and saline cocktail were administered to prevent radial spasm. Right 3.5 size 6F (2.1 mm) and left 3.5 size 6F (2.1 mm) diagnostic catheters and right 3.5 size 6F (2.0 mm) and left 3.5 size 6F (2.0mm) guiding catheters were used in the CAG procedure. The guidewire used for the advancement of the catheters was 0.035 inch, 180 cm in size. Coronary angiography revealed normal left main coronary artery and severe right coronary artery stenosis. 5000 units of heparin were used during the operation. A bare metal stent was implanted into the RCA stenosis. Early mobilization was achieved at the end of the procedure. Radial sheath was removed and early hemostasis was achieved by manual compression for 20 minutes. A pressure bandage was applied after the manual compression, and removed after 4 hours. In the physical examination at the 24th postoperative hour, the patient did not have any complaint and pulsatile, palpable thrill and auscultation murmur were observed in the radial artery region. Based on this finding, radial Doppler USG was performed and a pseudoaneurysm of 0.51x0.35 cm in size was detected. For a total of 45 min, compression was applied to the region with linear echo probe at 10 minute intervals with the assistance of radial Doppler USG. After 3 days and at 1-week intervals recompression was applied. One month later, radial Doppler USG showed that the pseudoaneurysm disappeared. The patient had no pain when the normal range of movement was attempted and she was able to perform her daily activities. Also, there was no impairment in hand functions.

Report ethics

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this report and the accompanying images.



Figure 1. Radial artery pseudoaneurysm (0.51 cm x 0.35 cm) on the postprocedural 24th-hour radial Doppler USG

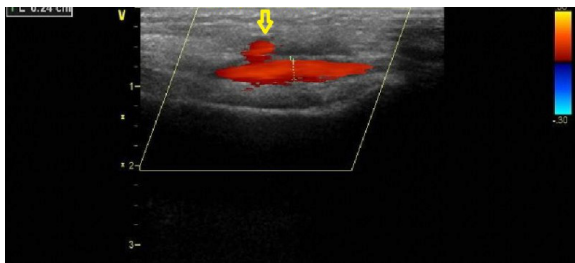


Figure 2. The 24th-hour radial Doppler USG showing the flow between the radial artery and pseudoaneurysm

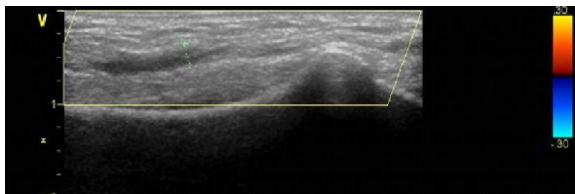


Figure 3. The first-month follow-up USG showing that the pseudoaneurysm disappeared after compression treatment with linear ultrasound probe

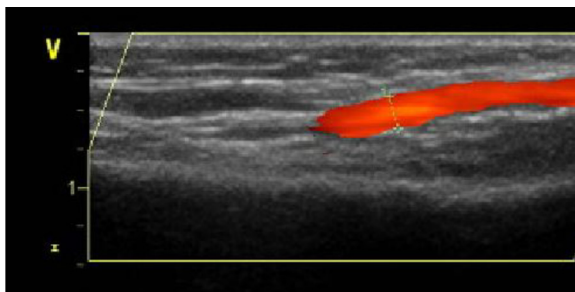


Figure 4. The first-month follow-up radial artery Doppler USG showing that the flow between the pseudoaneurysm and radial artery was cut off after the treatments

DISCUSSION

Pseudoaneurysm formation after transradial CAG is very rare (occurring in approximately 0.05% of the procedures), and the radial artery is the most atypical arterial

area for pseudoaneurysm formation (5). Only 4 (0.02%) cases of radial artery pseudoaneurysm were detected during the 17204 procedures performed in a center between 2003 and 2015 (6). The complication has been associated with repeated arterial puncture attempts and catheter infections. Other predisposing factors include old age, longer catheterization time, large sheath diameter, anticoagulant or antiplatelet drug use, and coagulation disorders (5,7). In patients on long-term anticoagulant therapy, the risk of radial artery occlusion, radial spasm and pseudoaneurysm can be reduced by using the methods required by the procedure and applying compression for longer periods after the procedure. Additional measures to prevent pseudoaneurysm in patients on systemic anticoagulants may include the use of 4Fr sheath sizes that have been shown to be suitable for diagnostic angiography (8). However, as in our case, the physician's awareness of the possibility of pseudoaneurysm formation is very important for early diagnosis and treatment.

A pseudoaneurysm is the formation of a hematoma outside and around the parenchyma tissue. Unlike an aneurysm covered with the three layers of natural tissue (intima, media, and adventitia), a pseudoaneurysm is a false pouch surrounded by fibrous scar tissue. Compared to a simple hematoma, a pseudoaneurysm is often pulsatile. In our case, we observed pulsatile and palpable thrill in the radial artery region during the postoperative physical examination and this finding led to the definitive diagnosis that we made with Doppler USG. USG is a cheap, fast and dynamic modality in the imaging and diagnosis of pseudoaneurysms.

The treatment of radial pseudoaneurysm aims to repair the wall of the arterial lesion or interrupt the flow communication between the artery and parenchymal hematoma. Treatment usually depends on the etiology and location, patient's symptoms, presence of thrombus, distal circulation, and collateral formation. Radial pseudoaneurysm treatment includes compression, thrombin injection, or surgical treatment (9). Radial artery ligation has also been suggested in cases where collateral flow is thought to be sufficient (10). Another technique, as used in our case, is USG-assisted compression at 5–10 minute intervals until occlusion is achieved (11). Our case was characterized by complete regression with USG-assisted compression.

Pseudoaneurysm symptoms usually arise from hematoma-induced mass effect, ischemia, or nerve compres-

sion. In most of the previously reported cases, the diagnosis was delayed because patients were examined after the development of symptoms, but in our case early diagnosis was achieved by the radial Doppler USG that we performed 24 hours after transradial CAG. USG-assisted compression, a nonoperative way of managing uncomplicated pseudoaneurysms of the radial artery, is a safe and useful treatment strategy (11). Another technique is thrombin injection into the pseudoaneurysm area, although direct thrombin injections into the pseudoaneurysm sac also have the risk of thromboembolism and necrosis in the distal artery bed (12). In addition, anaphylaxis is another complication reported after thrombin injections (13), and Zegri et al. reported asymptomatic radial artery occlusion after thrombin injection into the radial pseudoaneurysm sac (14). Surgical treatment is required in cases where conservative treatment fails (14).

In conclusion, in our case the rare complication of pseudoaneurysm after transradial CAG was diagnosed by physical examination and Doppler USG. It was then treated with intermittent USG-assisted compression therapy. After the treatment, the pseudoaneurysm disappeared, the radial artery flow was good, and the patient had no problem using her right arm during her daily activities. Given the increasing frequency of radial approaches, our experience indicates the need for a general awareness of post-transradial CAG complications, developing appropriate management strategies, and the importance of USG-assisted compression as a nonsurgical option in the treatment.

Conflict-of-Interest and Financial Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377(9775):1409–20.
- Bernat I, Horak D, Stasek J, Mates M, Pesek J, Ostadal P, et al. ST elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):964–72.
- Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, Bertrand OF, Gilchrist IC. The transradial approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2187–95.
- Kanei Y, Kwan T, Nakra NC, Liou M, Huang Y, Vales LL, et al. Transradial cardiac catheterization: a review of access site complications. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;78(6):840–6.
- Walton NP, Choudhary F. Idiopathic radial artery aneurysm in the anatomical snuff box. *Acta Orthop Belg*. 2002;68(3):292–4.
- Avtandil MB, Samir BP, Dmitriy SK. New technique for treatment of postcatheterization radial artery pseudoaneurysm. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(3):393–8.
- Collins N, Wainstein R, Ward M, Bhagwandeem R, Dzavik V. Pseudoaneurysm after transradial cardiac catheterization: case series and review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(2):283–7.
- Lefevre T, Morice MC, Bonan R, Dumas P, Louvard Y, Karillon G, et al. Coronary angiography using 4 or 6 French diagnostic catheters: a prospective, randomized study. *J Invasive Cardiol*. 2001;13(10):674–7.
- D'Achille A, Sebben RA, Davies RP. Percutaneous ultrasound-guided thrombin injection for coagulation of post-traumatic pseudoaneurysms. *Australas Radiol*. 2001;45(2):218–21.
- Ganchi PA, Wilhelmi BJ, Fujita K, Lee WP. Ruptured pseudoaneurysm complicating an infected radial artery catheter: case report and review of the literature. *Ann Plast Surg*. 2001;46(6):647–50.
- Toursarkissian B, Allen BT, Petrincec D, Thompson RW, Rubin BG, Reilly JM, et al. Spontaneous closure of selected iatrogenic pseudoaneurysms and arteriovenous fistulae. *J Vasc Surg*. 1997;25(5):803–9.
- Khoury M, Rebecca A, Greene K, Rama K, Colaiuta E, Flynn L, et al. Duplex scanning-guided thrombin injection for the treatment of iatrogenic pseudoaneurysms. *J Vasc Surg*. 2002;35(3):517–21.
- Pope M, Johnston KW. Anaphylaxis after thrombin injection of a femoral pseudoaneurysm: recommendations for prevention. *J Vasc Surg*. 2000;32(1):190–1.
- Zegri I, García-Touchard A, Cuenca S, Oteo JF, Fernández-Díaz JA, Goicolea J. Radial artery pseudoaneurysm following cardiac catheterization: clinical features and nonsurgical treatment results. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(4):349–51.

1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkelere belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
 - Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya başka bir yere yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
 - Makale daha önce yayımlanmışsa ve(ya) alıntı yazı, tablo, fotoğraf gibi öğeler içeriyorsa evvelki yayın hakkı sahibinden ve(ya) bu öğelerin telif hakkı sahiplerinden yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir.
 - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, bu sunumun dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
 - Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun güncel ve bilimsel sözlüklerinde geçen yazımlar esas alınmalıdır. İngilizce yazılar Amerikan İngilizcesi ile yazılmalıdır.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar (yazışma yazarı), tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesi içeren tüm orijinal araştırmalarda Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygunluk şarttır. Bu tip araştırmalarda yazarların, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında bu prensiplere uyduklarını ve ayrıca kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- "Hayvan" ögesi içeren orijinal araştırmalarda ise yazarlar, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Vaka sunumlarında sunulan kişi ya da kişilerin kimliğinin açığa çıkıp çıkmadığına bakılmaksızın "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) alınmalıdır.
- Çalışmaları ile ilgili direkt-endirekt bir ticari bağlantıları veya çalışmalarına maddi destek veren bir destekçileri varsa, yazarlar bunları ve bu ilişkilerinin doğasını (konsültan, diğer anlaşmalar) Editöre Sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede "etik kurul onayı" alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde ".....etik kurulundantarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır" şeklinde beyan etmelidir. "Söz-lü etik onay alınmıştır" ifadesi kullanılmamalıdır.

4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

- Her tür bilimsel yazı için, *Word* dosyası halinde ayrı ayrı "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Dergimiz İnternet sitesinden "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası"na dair örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Her makale için yazarlar "TELİF HAKKI DEVİR FORMU" nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Türkçe ve İngilizce form İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Bilimsel yazı kabul edildikten sonra baskı öncesi kopyanın her sayfasının ve Telif Hakkı Devir Formu'nun tüm yazarlar tarafından ıslak imza ile imzalanması ve tüm bu evrakın BETİM Hasekisultan Mah., Topçu Emin Bey Çıkmazı, no. 4, 34096 İstanbul adresine posta yoluyla gönderilmesi gerekmektedir (tel. 0212 632 0369; faks 0212 632 0328). İlk başvuruda bunların elektronik olarak yüklenmesi yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar *Microsoft Word*® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve *Times New Roman* karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör hakemlik ilkesi gereğince, "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu veya varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu özel ve tüzel kişilerin yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgileri yer alır. İnternet sitemizdeki örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlara ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfasında çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce "ÖZ" (çalışmanın yazım dili İngilizce ise *ABSTRACT*) bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimedenden oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar sözcüklerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce *ABSTRACT* yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce *ABSTRACT*, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya *ABSTRACT* yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (*ABSTRACT*) bölümünde

- “Amaç (*Aim*),”
 - “Gereç ve Yöntemler (*Materials and Methods*),”
 - “Bulgular (*Results*),”
 - “Tartışma ve Sonuç (*Discussion and Conclusion*)”
- olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZ’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.
- Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer alacak olan anahtar sözcüklerin sayısı en az iki, en fazla altı olmalıdır. Bunlar birbirinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalı ve alfabetik sıraya göre sıralanmalıdır. Örneğin: **Anahtar Sözcükler:** insan denekler; klinik araştırmalar; kontrollü deney; randomize kontrollü deney. İngilizce anahtar sözcükler *Medical Subject Headings (MeSH)* doğrultusunda verilmelidir. Anahtar sözcük seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya dair uygun sözcük girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html. Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri (TBT) doğrultusunda verilmelidir: www.bilimterimleri.com.
 - ÖZ ve *ABSTRACT* bölümlerinden sonra ana metne yeni bir sayfada GİRİŞ bölümü ile başlanmalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve **kalın** olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
 - GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
 - Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; (1). veya (1,2). veya (3-5).
 - Ana metinde paragraflar *Word* programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içeriden başlamalıdır.
 - Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalıdır. Yalnızca alt bölümler içindeki alt bölümlerin (alt-alt bölümlerin) başlıkları *italik* yazılmalıdır.
 - GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Görsel yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve **kalın** yazılmalıdır. Örneğin **Tablo 1.**, **Görsel 1.** Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, görsel yazıları ise ilgili görselin altında yer almalıdır.
 - Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde **Tablo 1.** veya **Görsel 1.** gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve görseller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Görsel ve tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise tablo/görsel altında 8 punto ile yazılarak açıklanmalıdır.
 - Görseller (örneğin fotoğraflar) metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Görsel alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (**Görsel 1.** Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
 - Daha önce basılmış görsel, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak görsel, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
 - Çalışmada veri analizi yapılmış ise GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak “İstatistiksel analiz” başlığı tanımlanmalı ve bu bölümde hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
 - BULGULAR bölümünde yöntem adları verilmemelidir.

- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları derleme türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

5.3. VAKA SUNUMU / VAKA SERİLERİ VE DİĞER TÜRDEN YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları vaka sunumu veya vaka serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Vaka sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
- Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.

Bu üç ana yazı türünden başka;

- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
- Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren, en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde,
 - Başlık ve özet bölümleri yoktur.
 - Kaynak sayısı beş ile sınırlıdır.
 - Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye atıf yapıldığı belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atıf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılması doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stiline bir varyantı kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ayrıştırmanın sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için kaynakların Vancouver kaynak yazım stiline göre yazılması büyük önem arz etmektedir. Dergimiz kaynak yazım kuralları, kaynak yazımın türüne göre aşağıda tanımlanmıştır.

Dergi Makaleleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Makalenin başlığı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. Derginin adı [italik, kısaltılmış ve her harf öbeğinin ilk harfi büyük olarak]. Yıl;cilt(sayı):başlangıç sayfa numarası-bitiş sf. no. [mükerrer rakamlar çıkarılmış olarak].

Örnek:

Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As acupressure decreases pain, acupuncture may improve some aspects of quality of life for women with primary dysmenorrhea: a systematic review with meta-analyst. J Acupunct Meridian Stud. 2015;8(5):220-8.

Kitaplar İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın Adı [bağlaç, soru eki vb. hariç, tüm sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], [varsa] ed. [her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, [ya da varsa] çev. çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i, X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:göstermek istenirse kaynak gösterilen sayfa[lar].

Örnek:

Ankaralı H, Cangür Ş, Sungur MA. Formülsüz Biyoistatistik. İstanbul: BETİM; 2015.

Beauchamp TL, Childress JF. Biyomedikal Etik Prensipleri, çev. Temel MK, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:263.

Kitaplar Bölümleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın bölümünün adı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. In: [varsa, her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, (ed.), [ya da varsa] çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i (çev.), Kitabın Adı [tüm esas sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:bölümün başladığı-bittiği sayfa.

Örnek:

Beauchamp TL, Childress JF. Özerkliğe saygı. In: Temel MK (çev.), Biyomedikal Etik Prensipleri, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:153-226.

İnternet Kaynakları İçin Yazım Kuralları

İnternet girişini giren kişinin soyadı, adının baş harf[ler]i, ya da kurumun tam ve açık adı (varsa giri tarihi). Giri başlığı [özel isim olmadığı sürece sadece ilk kelimenin ilk harfi büyük olarak]. Erişim: adresi (erişildi: son erişildiği tarih).

Örnek:

T.C. Resmî Gazete (29.6.2019). Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/06/20190629-8.htm (erişildi: 12.9.2020).

Türk Dil Kurumu. Kesme işareti (°). Erişim: www.tdk.gov.tr/icerik/yazim-kurallari/kesme-isareti (erişildi: 8.8.2020).

Yayımlanmamış Yüksek Lisans/Doktora Tezleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Tezin adı [kitap adı gibi yazılmış şekilde] (yayımlanmamış yüksek lisans/doktora tezi). Yükseköğretim kurumunun kenti: kurumun ismi; yıl [kitapların yayımlandığı yer, yayınevi ve tarih bilgileri gibi].

Örnek:

Barış M. Down Sendromu Bağlamında Seçici Kürtaj Hakkındaki Etik Argümanların Normatif Analizi (yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul: T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı; 2017.

6. GENEL AÇIKLAMALAR

Medical Subject Headings (MeSH) nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?

Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Anahtar Sözcükler Neden *MeSH* ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- *MeSH* ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır.
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

KISALTIMA VE AKRONİMLER

Kısaltılacak sözcüğün ya da sözcük öbeğinin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidirler. Aynı sözcük(ler) için tüm metin boyunca aynı kısaltma/akronim kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (*Scientific Style and Format: the CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers*) kaynağına başvurulabilir.

7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, "TELİF HAKKI DEVİR FORMU"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere potansiyel iki hakemin ismini ve güncel iletişim bilgilerini (e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Bununla birlikte editörlerin hakemleri bizzat seçme hakkı mahfuzdur.
- Gönderiler, yazılar TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark sistemine (<http://dergipark.gov.tr/anoloklin>) yüklenerek gerçekleştirilmelidir.
- Gönderi sırasında Editöre Sunum sayfası, kapak sayfası, yazının ana metni, Telif Hakkı Devir Formu ve varsa görseller ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.
- Yazarlar İnternet sitemizdeki hakem değerlendirme formlarını inceleyerek hakemlerin incelediği konulara özellikle dikkat ederlerse yazımdaki eksikliklerini hakem sürecinden dönmeye gidirmiş olurlar. Yine de hakemler her türlü eleştiriyi yapma hakkına sahiptir.

B u g ü n ü n c a n l ı m e v z u l a r ı ü z e r i n d e

M Ü C M E L Y A Z I L A R .

Asrî bir çocuk hastanesinin vazifeleri.

Prof. Dr. İhsan Hilmi Alantar

İstanbul.

Şimdiki çocuk hastahanelerinin artık yalnız hastaları kabul ve tedaviden başka vazifeleri de vardır; bu vazifeler, bilhassa hastalığın sirayetine mani olmak, yani o hastalığı başka hastalara geçirmiyecek tedbirlere riayet etmektir; memleketin esenliği noktaî nazarından bu işin ne kadar mühim olduğunu ise uzun uzadıya anlatmak istemez.

Orta çağda, çocuklara ait hastaneler yoktu; hatta onlar için hususî koğuşlar bile yoktu; o zamanlarda her hangi bir büyük adamlar koğuşuna bir çocuk hastası alındığı zaman oldukça düşünülür, eğer o çocuğun hastalığı yüz güldürecek gibi değilse içinden çıkmayacak ciddi bir hastalıkta o hasta çocuk istemiye istemiye içeriye alınır ve kısa bir müddet sonra da taburcu edilirdi; yani hasta kabulünde bir nevi seçme «triage» yapılmakta idi.

Zaman geçtikçe bu yanlış fikirler değiştirildi: çocuklara mahsus koğuşlar açıldı; fakat kabul edilen çocuklar iç hastalığı hekiminin nezareti altında ve en genç bir asistan ve en işe yaramaz bir hademe ceza kabilinden olarak, hasta bakıcı vazifesile çocuk koğuşuna verildi; yani bu suretle çocuk koğuşları üvey evlat muamelesi görürlerdi.

Son 50 — 60 senenin ilmi ilerlemeleridir ki bu noksanı bertaraf etmiş; yavaş yavaş çocuklara mahsus teşekküller de baş göstermiştir; bu arada evvelâ çocuk pavyonları ve sonra çocuk hastaneleri teşekkül etti; süt çocuklarına mahsus muayene yerleri, dispanserler, kreşler, irzahaneler..... gibi bir çok isimlerle anılan muhtelif tesisat meydana geldi ve bu gibi teşkilâtın çocuk korumasında mühim yeri olduğu gün geçtikçe daha iyi anlaşılmağa başlandı.

Zaten bütün Avrupa statistikleri bunu müeyyittir; işte çocuk hastaneleri de bu terakkilerin bir örneğidir.

Çocuk hastanelerine rağbet içten ve dıştan bir çok zorluklarla sınırlanmıştır; dış zorluklar arasında halkın hastaneye karşı olan itimadı mes'alesi mevzu bahisdir; yanlış olarak bir çok yerlerde bu itimat olan teşekkül edememiştir ve bundan dolayı bir çok yerlerde halkın çocuk hastanelerine rağbeti yani hasta olan çocuklarından ayrılarak onları kendi evlerinden daha iyi bakılan bir müesseseye bırakmaları müşkül ve hatta muhal bir halde bulunmaktadır; bu ananeye uyuş; çocuk ne kadar körpe ise o kadarda köklüdür; buna sebep halkın yanlış itikadidir; bu itibadi, bu kötü fikri yerinden sarsacak

tedbirlere tevessül edilmektedir; hakikaten bazı memleketlerde halk pek müztar bir hale gelmedikçe meselâ çocuğu «granulie» gibi, «meningite tuberculeuse» gibi «croup» gibi, ağır bir kızıl gibi pek ciddi bir hastalığa yakalanmadıkça yani daha doğrusu ebeveyn çocuğu artık elinden çıkaracağı kanaati gelmedikçe hastaneye müracaat etmiyor ve netice olarak acınacak vak'alar meydana geliyor; işe evvelâ evden, komşulardan, hekim gibi geçinenlerin tedavi (?) lerinden başlayarak pek geç olarak hekime ve ancak bunlardan sonra hastaneye gelen anne, çocuğun şifasını ancak o zaman hastaneden umuyor ve bu gecikmeden dolayı da ekseriya bu beklediği şifa, çok acıdır, husul bulamıyor; bu uzun yolu tahdit etmek yani hasta bir çocuk karşısında hastanenin yolunu kısaltmak ancak ebeveyn nezdinde müessir olmak sayesinde olacaktır; bazı yerlerde açılan dispanserlere, çocuk bakım yerlerine ve hastane polikliniklerine devam eden anneler hastaneye geliş yolunu kısaltmışlardır; fakat buralara uğramayan anneler elân hastalanan çocukları karşısında yukarıda saydığımız uzun kanallardan geçtikten ve tedavi için pek kıymetli olan zamanın kaybolmasına sebep olduktan sonra ancak ve pek geç olarak hastane kapısını çalmaktadırlar. İşte bu itibadi söküp atmak birinci vazifedir; bu fikrin sökülmesi bizim memlekette pek kolay olmuştur; çünkü bu hususta devlet sistemimiz hastanelerin fakirlere — hiç bir memlekette misli olmayacak surette — parasız olarak açık bulunmasını âmirdir; o halde memleketimizin çocukları mevzu bahis olduğu zaman ebeveyn hiç bir ekonomik zorluk harşısında kalmadan hasta bulunan çocuklarını hemen ve kolayca hastaneye kabul ettirmek imkânını bulmaktadırlar; o halde, eğer ihmal yoksa, hasta çocukların hastaneye hemen gelmelerinde hiç bir zorluk yoktur demektir neticesine varılır.

Bundan başka hastanelere hasta çocuklarla beraber annelerin de yatırılması hasta çocuğun hastalığı esnasında da annesinden ayrılmamasını mücip olur ve bu işe, gerek besleme — meme verme — ve gerek bakım noktaî nazarından yazılmaya değer bir muvaffakiyettir. Yalnız hastaneye kabul edilenler için değil,, polikliniğe müracaat edenlerin bile hemen o gün aynı zamanda klinik muayenesinden başka eğer lâzım geliyorsa, şuaî ve kimyevî, hikemî teşhis vasıtalarından istifade edebilmesi imkân altındadır ve bu meyanda bir çok tedavi vasıtaları da halkın istifadesine vaz edilmiştir; bütün bu tesisatı camî

olan çocuk hastaneleri halkın yanlış itikatlarını kökünden silecek bir kudrettedir.

Çocuk hastanelerinin bir tekemmül ciheti de çocukların yaşları küçüldükçe onlara bakacak kimselerin artması nokta-i nazarındandır; büytücek çocuklara (8 — 12 yaşlarında) mahsus olan koğuşlarda her altı çocuğa bir hasta bakıcı kâfi gelebildiği halde bahusus ilk yaşlarda bulunan çocuklarda sütçocuklarında, her dört hastaya bir bakıcı iktiza eder; çünkü sütçocuğu koğuşlarında 24 saatte her çocuğa vasatı olarak 5 defa yemek yedirmek ve 5 defada da atlarını temizlemek dolayısıyla beher yemek için 15 ve alt değışdirmek için de 5 dakika olarak her çocuğa bir saat 45 dakika zaman ister; bundan başka ilâç içirmek yemek hazırlamak, ve saire gibi daha bir çok vazifeler de vardır; bütün bunları hakkile yapabilmek için bir çocuğa günde en az 2 saat vakit gerektir o halde 12 çocuklu bir hasta koğuşu için çalışma saati 24 saat eder, bu 24 saat iş de ancak 3 hasta bakıcıdan beklenir.

Koğuş binasının işlerini hastabakıcıdan ziyade her hastanede bulunması lâzımgelen hizmetci görür; zaten her yerde hastabakıcı ile hizmetci ayrı ayrı vazifeler deruhde etmiş birer şahsiyettir; biri diğerrinin vazifesine karışmaz; biri yalnız hasta ile onun beslenmesi ve tedavisi ile meşgul olduğu halde diğeri yani hizmetçi, ev, müessesese, otel, pansiyon ve saire hizmetçileri gibi binanın temizliği ile mükellefdirlir.

Çocuk hastanelerinde büyük bir tehlike hõpitalisme dir. Bu her hangi bir hasta çocuğun hastane içinde başka bir hastalık daha kapabilmesi demektir; bu hal orta çağda ve orta çağa yakışan hastanelerde görüldü; meselâ: bir çocuk kendi hastalığını savabildiği halde hastanede yakaladığı başka bir hastalıktan ölebilirdi; bu hale çare bulabilmek için son 20 — 30 yılların çocuk hastanelerinde bu gibi intanların sebebini bulmak ve onları men etmek ve onları men etmek düşünölmüştür; bugün için de çocuk hastanelerinde hıfzıssıhhat kaideleri çok sıkı olarak tatbik edilmiştir; çocuk hastanelerinde *cas interne* lere mani olabilmek için oraların temiz olması ihtimamın son derecede yolunda bulunmasından başka hususî bir takım tesisatda lâzımdır; işte bu tesisat box'larıdır.

Bu box'lar, hepimizin bildiği gibi, bir kaç kısımdır; *Grancher* box'ları âdi birer paravanadan ibarettir; üç tarafları kapalı ve kapı tarafları açık bir takım box'ları da - yarım box - bu meyanda zikredebiliriz; bu gibi box'lar ancak sütçocukları salonlarında istimal edilebilir; umumiyetle sütçocukları salonu bu suretle onların birer birer tercit edilebilmeleri esasına müpteni olmalıdır; burada yatan süt çocuklarının sâri bir hastalığı olmasa bile oraya hiçbir intanın girmemesi ve girse bile hemen bir yere münhasır ve mahdut kalabilmesini temin etmek için bu gibi yarım box'lar pek münasiptir.

Sâri hastalıklar için *Hutin el* veya *Pasteur* box'ları kullanılmalıdır; *Hutin el* box'ları yalnız tavan tarafları açık kalmış, dört tarafı kapalı box'lardır, cidarlar zeminden 2 metreye kadar yüksektir; burada sirayeti pek fazla olmayan hastalıklar (kızamık, boğmaca, çiçek, suçüçüğü, veba, kolera, ruam müstesnadır) tedavi altına alınır; her box'a girip çıkarken ayrı gömlekler giyilir ve eller anti-septik bir mahlülle yıkanır.

Yukarıda sayılan hastalıklar için mutlaka ya ayrı bir pavion, veyahut bu kadar vasi bir teşkilât yoksa ayrı ayrı hõreler, odalar (*Pasteur* box'ları) lâzımdır; işte bu gibi tekayyüdatı şamil olan bir çocuk hastanesinde artık hõpitalisme meselesi yok demektir.

Görülüyor ki: bir çocuk hastanesi büyük adam lar hastanelerine nisbetle ne kadar çok hususi teşkilâtı havi olmak lâzımdır; yoksa bu gibi tesisatı havi olmayan alelâde bir çocuk hastanesi kendine terettüp eden vazifeleri görmekten pek uzak kalmış olur; oraya nezle ile giren bir çocuk ya bir bronkopnömoni den yahut herhangi bir umumî infection dan ölü; o halde, orta çağ geri gelmiş demektir; o çağın hastanelerinin kapısı üzerine (burada hükümet hesabına çocuklar öldürölür) diye bir lavha konabilirdi.

Şimdiki çocuk hastaneleri birer şifa müesseseleridir; oralara herhangi bir hastalıktan girenler hõpitalisme'in zararlarına uğramıyacaklarına ve kendi hastalıklarının da er geç tamamen şifa bulacağına inanmalıdırlar.

Hõpitalisme'e mani olacak tedbirlerin başlıcası ne yalnız box'larıdır ve ne de yalnız bu kadar fedakârlıkla yapılan tesisattır; buna mani olmak için en birinci sebep hastabakıcıların da öğrenmiş olmasıdır; hastabakıcılar, bulaşmanın ne demek olduğunu bilmezlerse ne kadar mükemmel tesis edilmiş olursa olsun öyle hastanelerde «*cas interne*» çıkmasını beklemek abestir.

Çocuk hastanelerinde besleme meselesi de çok mühimdir, tabii çocuğun beslenmesi bile pek mühim telâkki edilen bu devrede hasta çocukların ve bu meyanda sıskalık, hypoplasie, toxicose, dizanteri şeklinde ishaller; rahitis, tétanie, anemiler ve saire gibi hastalıklarla mâlûl olan sütçocuklarının beslenme bahsinin ne kadar mühim olacağı nazarı dikkate alınmalıdır, bunun için çocuk hastanelerinde sütçocuklarına mahsus olan paviyonlarda birer süt mutbahının bulunması da lâzımdır; sütçocuklarının muhtelif gıdaları bu süt mutbahında, bilen, işi kavranmış olan bir hemşire, bir hastabakıcı tarafından hazırlanır ve gıda temiz kaplara, şişelere konur buz dolabında saklanır her çocuğun baş ucunda çocuğun muhtelif saatlerde ne gibi mütenevvi gıdalar alacağı hekim tarafından yazılmıştır; bu cetvellere göre hazırlanmış olan yiyecekler etiketleri ve kimlere mahsus olduğu yazılır ve bu suretle hasta çocukların yiyecekleri yekdiğerile karıştırlanmış olur; ha-

zırlanan yiyeceklerin temiz kalması ve bozulmaması için 24 saatte sarfedilmeleri lâzımdır.

Yeri, yapısı ve tesisatı, işlemesi yolunda olan bir çocuk hastanesinin rağbetsizliğe uğraması kabil değildir; netekim İstanbul iyi havalı ve yüksek bir yerinde, güzel bir çam ormanı içinde yapılmış, bir çok pavilyonlardan mürekkep olan Şişli çocuk hastanesi yalnız tesisat noktai nazarından değil, işleme noktasından da saydığımız iyilikleri câmidir; bu hastane hergün yüzlerce hastaya ayakta bakar, ayakta bakılanlarda bile lâzım olan teşhis ve tedavi vasıtalarına ait aramalar ve tedbirler hemen o gün yapılır, bu yapılanlar laboratuvar ve röntgen taharriyatı, ultra - violet, elektrik, diyatermi, küçük cerrahiye ait ameliyeler, kulak, boğaz, burun, göz ameliyeleri, birçok zerkler... ilâh gibi pek türlü türlüdür.

Bu suretle derdinin teşhis ve tedavi edildiğini ve birçok kezler hem en aynı gün derdinden kurtulduğunu de gören hastanın o müesseseye bağlanmaması kabilmidir? İşte bu bağlanmış umumî sağlık ve esenlik noktasından kazanılmış bir sermayedir.

Biz, öyle çocuklar tanıyoruz ki doğduğundan beri oraya getirilmiş ve şimdi mektep yaşlarına gelmişlerdir. Bu gibi çocuklar fişlerinden de anlaşılacağı üzere polikliniğe muntazaman gelmişler ve halen de gelmekte bulunmuşlardır; işte bu hal, polikliniklerin gelip geçmeğe mahsus bir han kapısı olmaktan ziyade daimî rabıtayı temadi ettiren birer sıhhat yuvası olduğunu göstermeğe yeter; böyle olmasına sebep ise, çocuk hastanelerinin terakki ve tekemmülü kendilerine şiar edilmiş olmalarıdır; nizamsız işleyen bir yere rağbet olmaz.

Çocuk hastanelerinin bir vazifesi de bu hizmeti haricede teşmil edecek bir mahiyet alışı ve bu suretle de halkın rabıtasının bir kat daha artmasının teminidir; bu teşmil polikliniğe ve kliniğe müracaat eden hasta çocukların tedavisini haricte, evlerinde de temadi ettirebilmektir: bir çocuğun klinikte uzun zaman yatması o hastanenin merbut olduğu makamca (hükümet, belediye, idareî hususiye) oldukça masrafi muciptir; o çocuğun evde tedavi altına alınabilmesi ise çok ucuzdur; zaten bir çok

ebeveyn çocuğu evinde alkoymak, onu hastaneye vermemek, ana kucağından ayırmamak ister ve bunda bir dereceye kadar da hakkı vardır; işte bu gibi bazı hasta çocukların evde tedavisi hem masraf cihetinden ve hem de ebeveynin isteği cihetinden uygun bir hal olacaktır; ebeveynin evde kalan bir çocuğun tedavisini yaptıramadıkları her gün görülmektedir; buna sebep ekseriya kendilerinin ekonomik vaziyetleridir; çocuklarını ancak besleyebilen ebeveynin onlar hasta düştükleri zaman hekime koşmamalarının çocuk morbidité ve mortalité'si noktai nazarından çok mühim bir yeri vardır; hastaneye kadar gelebilmek için belki çocuğun sıhhi hali müsait değildir; bu halde bir defa bize kadar gelebilmiş olan o çocuğun tedavisini evinde ikmal edebilmek bilhassa hertürlü vesaiti mükemmel olan çocuk hastanelerine düşen bir vazife olmalıdır. Her ne kadar çocuk bakım evleri, dispanserler de bu işi derubte etmişlerse de bunlar henüz bir çekirdek halinde bulduklarından dolayı bu gibi sosyal teşkilâtı daha iyi kavrayabilecek derecede bulunan hastanelerin de bu işe ehemmiyet vermeleri gerektir; bu gibi sosyal yardım teşkilâtı hiç olmazsa bakım evleri ve dispanserlerle hastanelerin birleşik vazife görmelerini istilzam edeceği için de mühimdir.

Çocuk hastanelerinin bir vazifesi de muhitine istifade verici olmasıdır; meselâ civarda bulunan ebeveynye çocuk bakımına dair konferanslar vermek, çocuk ihtimamına dair projeksionlar, hatta filmler göstermek muhit için istifadeli olduğu gibi hastane için de materiel bulmak, halkın rabıta ve muhabbetini arttırmak noktai nazarından ehemmiyetlidir. Bununla beraber çocuk hastanesinde bir çocuk müzesi de bulunmalıdır; burası yalnız ana ve baba için değil, ana ve baba olacaklar için de faydalıdır; konferanslar burada amelî olarak verilir.

Artık sıhhi müesseselerin vazifesi hasta bakımı ve tedavisi diye bir tek değil, bunlarla beraber irşat, rabıtayı arttırma, sevgi kazanma, cehaleti azaltma gibi soysaldır da... işte bütün bunların ihtisas gözü ile tamamlanırılması ileler ki modern bir çocuk hastanesi kendisinden beklenen bütün vazifeleri görmüş olur.

Hava harblerinde zehirli maddeler.

(Devam)

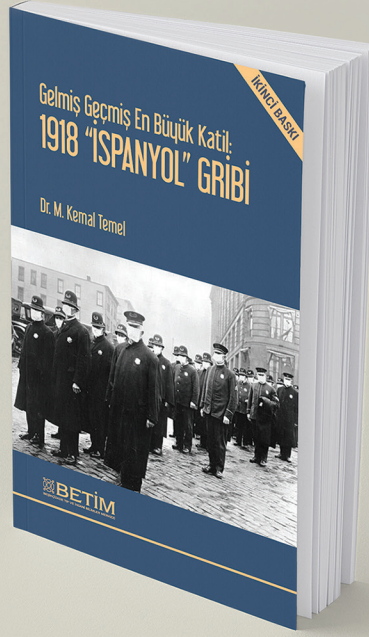
Dr. Mehmet Kâmil Berk
İstanbul.

IV zehirli gazlerin bakiye (Sequelle) leri:

1). Deride bakiyeler (Sequelles cutanéés). — Deride bakiye hırakan zehirli maddeler arasında en mühimmi yperite'dir. Bu bakiyeler esmer renkli, çok kere fena şekilli (vicieuse) müfekallis bride lerdir. Bunların hepsi vahim deri yanıklarının bakiyelerine benzer.

Görünüşleri fenadır. Tabii fevhalarda darlık, etrafta ve parmaklarda, mafsalsal civarlarında nedbeleer bırakarak fizyoloji vazifelerini (yemek, içmek, tegavut, işemek, mücamaat, yürümek, iş görmek gibi) iyi surette yapmalarını meneder.

2). Gözde bakiyeler. — Gözde geç bakiyeler pek azdır. Had tezahurlerin tedavisi güçtür. Yakıcı



Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İSPANYOL" GRIBİ

İKİNCİ BASKI

Dr. M. Kemal Temel

Grip, her yıl olağan bölgesel grip salgınları sırasında dünya genelinde yaklaşık 500.000 ölüme yol açmasına karşın, yaşlılar ve kronik hastalar gibi gruplar dışında genellikle hafif seyreden bir hastalık olduğundan, bugüne dek pek önemsenmemiştir. Daha seyrek görülen küresel grip salgınları, yani grip pandemileri sırasında ise, çok daha büyük kayıplar kaydedilmektedir. Kayıtlı tarihte onlarca grip pandemisi gerçekleşmiş olduğu bilinmektedir ve bunların en şiddetlisi olan 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, bir yıldan kısa süre içinde 40 ila 100 (ortalama 50) milyon insanı ölüme götürmüştür. Üstelik en ağır seyrettiği grup, sıra dışı bir biçimde sağlıklı genç yetişkinler olmuştur. Çok sarsıcı sosyal, demografik ve ekonomik sonuçları nedeniyle 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, sağlık otoritelerince solunum yoluyla yayılan salgınlar için olabilecek "en kötü senaryo" kabul edilegelmiştir. Sürmekte olan COVID-19 pandemisi sırasında bu kıyas ve ikaz, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından da yapılmıştır.

Yabancı dillerdeki eserlere karşın, bu yıkıcı pandemiyi ele alan Türkçe çalışmalar oldukça az sayıdadır. İlk 2015 yılında yayımlanmış olan *Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İspanyol" Gribi*, kapsamlı bir araştırmanın ardından bu konudaki başlıca bilgi ve belgeleri Türkçe literatüre kazandırmayı amaçlayan bir ilk eserdir. Kitapta pandeminin köken, neden ve sonuçlarına; morbidite, mortalite ve üç dalgalı seyrine; Birinci Dünya Savaşı ile ilişkisine; genel küresel yayılımına ve bölgesel farklılıklarına; klinik semptom ve karakteristiklerine; dünyada ve Osmanlı İmparatorluğu'nda pandemiye karşı alınan önlemlere; yabancı kaynaklardan hastalığın teşhis ve tedavisi ile ilgili bildirim, anekdot ve gözlemlere; Osmanlı basınından hastalığın semptomları, seyri, payitaht İstanbul'a gelişi, hasta istatistikleri ile ilgili haberlere ve de yerli doktorların açıklama, karşılaştırma ve otopsi bulgularına yer verilmiştir. Ayrıca, gribin de yeni koronavirüs hastalığının da solunumsal salgın hastalıklar olması paydasında, genişletilmiş ikinci baskı güncel COVID-19 pandemisi ile mukayeseler de içermektedir.

BETİM KİTAPLIĞI