

Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences
Anadolu Kliniği
Tıp Bilimleri Dergisi



Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences
Anadolu Kliniği
Tıp Bilimleri Dergisi

Anatolian Clinic
The Journal of Medical Sciences

Eylül 2021; Cilt 26, Sayı 3
September 2021; Volume 26, Issue 3

Anadolu Kliniği

Tip Bilimleri Dergisi

Eylül 2021; Cilt 26, Sayı 3
September 2021; Volume 26, Issue 3

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

Sedat Akbaş, Doç. 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

Değerli yazar ve okurlarımız,

Dünya tarihinde eşine az rastlanan bir pandemi sürecinin yaşandığı ikinci yılında dergimizi zamanında ve doyurucu olarak çıkarabilmenin çabası içinde olduk. Bir yandan uzayan pandemi sürecinin getirdiği artan iş yükünü göğüslemeye çalışırken diğer yandan siz değerli okuyucularımızdan gelen çalışmaları olabildiğince hızlı ve en objektif şekilde değerlendirmeye gayret ettik. 2021 yılının son sayısında değerli okurlarımıza 11 araştırma makalesi, 1 olgu sunumu ve 1 derleme olmak üzere toplam 13 bilimsel yazıyı sunmaktayız.

Yeni yıl için yeni hedefler belirliyoruz. Bunlardan ilk ve önemli basamağı dergimizin PubMed Central kapsamında indekslenmesini sağlamaktır. Yayın içeriklerimizin kalite standartlarını yükseltmek, bu yayınlara yapılan atıfların sayısını artırmak, uluslararası saygın ve alanında önde gelen veri tabanlarında indekslenmesini sağlamak; ulusal ve uluslararası tanınırlığımızı artıracaktır. Hâlihazırda dergimiz YÖK'ün doçentlik başvuru kriterlerinde esas alınan TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Citation Index, Google Scholar, Türk Medline (Pleksus), SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, DOAJ ve MIAR dizinlerinde yer almaktadır. Bu bağlamda alan indekslerinin üzerinde en çok durduğu konular; çalışmaların etik kurul onayları, istatistiksel değerlendirmelerin niteliği, intihal olup olmaması ve hakem değerlendirme süreçleridir. Dergimize çalışmalarınızı gönderirken bu noktalara azami özen göstermeniz değerlendirme sürecini hızlandıracağı gibi PubMed Central kapsamında indekslenmesini de kolaylaştıracaktır.

2021 yılı boyunca bilimsel yayınları, görüş ve önerileriyle dergimize katkı sağlayan yazar ve okuyucularımıza; makaleleri değerlendiren hakemlerimize; ilgili alan editörlerimize ve teknik ekibimize verdikleri destek için teşekkür ediyoruz.

Bu yılın son sayısıyla sizleri tekrar sevgi ve saygıyla selamlayarak katkı ve desteklerinizin artarak devam etmesini temenni eder yeni yılın insanlığa sağlık, mutluluk ve huzur getirmesini diliyorum.

Tüm dergimiz editörleri adına,

Doç. Dr. Sedat Akbaş

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ORJİNAL ARAŞTIRMA / ORIGINAL RESEARCH

- 225** **The Effects of Different Photoactive Dyes on the Adhesion of an Epoxy Resin-based Root Canal Sealer**
Farklı Fotoaktif Boyaların Epoksi Rezin Esaslı Kök Kanal Patının Adezyonuna Etkileri
İsmail Ozkocak, Hakan Gokturk, İrem Cansu Kara
- 233** **Sıçanlarda Gebelik Süresince Yeşil Çay Tüketiminin Maternal ve Neonatal Hepatositlerde Sitokeratin-18 Üzerindeki Etkisi**
The Effects of Green Tea Consumption during Pregnancy on the Cytokeratin-18 in Maternal and Neonatal Hepatocytes in Rats
Oya Sayın, Seren Gülşen Gürgen, Ferihan Çetin, Ayşe Tuç Yücel, Selda İldan Çalım
- 239** **Sağlık Öğrencilerinde Aşı Tereddüdü**
Vaccine Hesitancy among Health Students
Ali Osman Çetin, Asiye Şaşmaz, Dilara Kurtuluş, İsa Badur, İlker İnanç Balkan, Mohannad Owiwi, Ali Emre Öge, Muhammed Atak, Alparslan Duman, Ayşe Nur Altunel, Meryem Akkoyun, Beyza Korkmaz, Ahmet Ali Çelik, Yusuf İhsan Özdilek, Huzeyfe Keleş, Adem Az, Handan Ankaralı
- 249** **The Internet and Smartphone Addictions in a Sample of University Students: The Role of Search for Meaning in Life**
Üniversite Öğrencilerinden Oluşan Bir Örneklemde İnternet ve Akıllı Telefon Bağımlılıkları: Yaşamda Anlam Arayışının Rolü
Pinar Dursun, Bedir Sala, Ahmet Uzer
- 259** **A Radiographic Study on the Effect of Menopause on Proximal Femoral Angle Parameters**
Menopozun Proksimal Femur Açısı Parametrelerine Etkisi Üzerine Radyografik Bir Çalışma
Seda Sertel Meyvaci, Yasin Emre Kaya
- 265** **Determination of the Normal Range for Thyroid Uptake of Technetium-99m Perchnetate in a Turkish population**
Türk Bir Popülasyonda Normal Tiroid Teknesyum-99m Perchnetat Alım Aralığının Belirlenmesi
Serkan Gungor
- 271** **The Radiological and Clinical Outcomes of Routinely Performed Second Head Computed Tomography in Children with Mild Traumatic Brain Injury**
Hafif Travmatik Beyin Yaralanması olan Çocuklarda Rutin Olarak Çekilen İkinci Bilgisayarlı Beyin Tomografisinin Radyolojik ve Klinik Sonuçları
Anil Er, Aykut Çağlar, Fatma Akgül, Emel Ulusoy, Murat Duman, Durgul Yılmaz
- 277** **İdiyopatik Santral Erken Ergenlik Tanılı Bir Grup Hastanın Başvuru ve Büyüme Özellikleri**
The Admission and Growth Characteristics of a Group of Patients Diagnosed with Idiopathic Central Precocious Puberty
Şeyma Sönmez Şahin, Ayla Güven
- 282** **Rates of Cranial Computed Tomography before and during the COVID-19 Restrictions in Turkey**
Türkiye'de COVID-19 Kısıtlamaları Sırasındaki ve Öncesindeki Kraniyal Bilgisayarlı Tomografi Oranları
Basak Atalay, Nesrin Gunduz, Murat Asik
- 287** **The Seton Technique in Perianal Fistula Surgery: Clinical Outcomes of Two Different Types of Seton Material**
Perianal Fistül Cerrahisinde Seton Tekniği: İki Farklı Seton Materyalinin Klinik Sonuçları
Murat Yıldırım, Huseyin Bakır
- 296** **A Comparison of Obstetric and Neonatal Outcomes and Subchorionic Hematoma Effects in Pregnant Women with Threatened Abortion and Healthy Controls**
Abortus İmminensli ve Sağlıklı Gebe Kadınlarda Obstetrik ve Neonatal Sonuçların ve Subkoryonik Hematomun Etkilerinin Karşılaştırılması
Aysun Tekeli Taskomur, Ozlem Erten

VAKA SUNUMU / CASE REPORT

- 302** **Laparoscopic Morgagni Hernia Repair without Sutures Using Only Composite Mesh in Patients with Large Defects**
Büyük Defekli Hastalarda Sadece Kompozit Meş Kullanarak Dikişsiz Laparoskopik Morgagni Hernisi Tamiri
Murat Kabaklıoğlu, Murat Kaya

DERLEME / REVIEW

- 308** **Demans ile Temporal Lob Epilepsisi Arasındaki İlişki**
The Relationship between Dementia and Temporal Lobe Epilepsy
Erol Yıldırım, Kübra Soğukkanlı Kadak, Lütfü Hanoğlu

BAŞEDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF

Doç. Dr. Sedat Akbaş

EDİTÖRLER / EDITORS

Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

Prof. Dr. Seyit Ankaralı

Anabilim Dalı: Fizyoloji
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: Fizyoloji
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

Prof. 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

Dış 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: Bezmialem Vakıf 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

The Effects of Different Photoactive Dyes on the Adhesion of an Epoxy Resin-based Root Canal Sealer

Farklı Fotoaktif Boyaların Epoksi Resin Esaslı Kök Kanal Patının Adezyonuna Etkileri

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the effects of four different photoactive dyes on the dentin adhesion of an epoxy resin-based root canal sealer.

Methods: Sixty maxillary central incisors were used. Root canals were prepared up to the size Reciproc #40, and 2.5 mL of 5% NaOCl was used between each file. The teeth were divided into six groups: Group 1, distilled water (the control group); Group 2, methylene blue; Group 3, toluidine blue; Group 4, indocyanine green; Group 5, Congo red; and Group 6, diode laser. After final irrigation, each canal was irrigated with 2.5 mL of photoactive dye. Laser irradiation was applied for 1 min (940 nm wavelength, continuous mode, 1W). The canals were obturated with epoxy resin-based sealer and gutta-percha. Sections measuring 2 mm in thickness were taken from the apical, middle, and coronal thirds of the roots for the push-out test.

Results: Although the photoactive dyes caused a decrease in the sealer bond strength values, there was no statistically significant difference from the control group or between the dyes. Diode laser irradiation increased bond strength, but there was again no significant difference. Bond strength values decreased from the coronal to the apical region (5.89±1.19, 3.93±0.76, and 3.18±0.63 MPa, respectively).

Conclusion: We observed that the use of photoactive dyes to support root canal disinfection had no negative effect on the bond strength of a resin-based sealer.

Keywords: bond strength; photoactive dye; photodynamic therapy; root canal sealer

Öz

Amaç: Bu çalışmada dört farklı fotoaktif boyanın epoksi resin esaslı bir kök kanal patının dentin adezyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Altmış maksiller santral kesici diş kullanıldı. *Reciproc #40* boyutuna kadar kök kanalları şekillendirildi ve her eğe arasında 2,5 mL %5 NaOCl kullanıldı. Dişler altı gruba ayrıldı: Grup 1, distile su (kontrol grubu); Grup 2, metilen mavisi; Grup 3, toluidin mavisi; Grup 4, indosiyenin yeşili; Grup 5, Kongo kırmızısı; ve Grup 6, diyot lazer. Son irigasyondan sonra her kanal 2,5 mL fotoaktif boya ile yıkandı. Bir dakika boyunca (940 nm dalga boyu, sürekli mod, 1W) lazer ışını uygulandı. Kanallar epoksi resin esaslı pat ve gütaperka ile dolduruldu. İtme testi için köklerin apikal, orta ve koronal üçte birlik kısımlarından 2 mm kalınlığında kesitler alındı.

Bulgular: Fotoaktif boyalar pat adezyon değerlerinde düşüşe neden olsa da, kontrol grubuna kıyasla ya da boyalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Diyot lazer ışınlanması adezyonu artırdı; ancak yine anlamlı bir fark yoktu. Bağlanma değerleri koronalden apikal bölgeye azaldı (sırasıyla 5,89±1,19, 3,93±0,76 ve 3,18±0,63 MPa).

Sonuç: Kök kanal dezenfeksiyonunu desteklemek için fotoaktif boyaların kullanımının resin esaslı patın adezyonu üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: bağlanma dayanımı; fotoaktif boya; fotodinamik terapi; kök kanal patı

Ismail Ozkocak¹, Hakan Gokturk², Irem Cansu Kara³

¹ Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Antalya Bilim University

² Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Dokuz Eylül University

³ Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Bolu Abant İzzet Baysal University

Received/Geliş : 23.10.2020

Accepted/Kabul: 31.05.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.815730

Corresponding author/Yazışma yazarı
İsmail Özkoçak

Antalya Bilim Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Antalya, Turkey
E-mail: dr_ozkocak@yahoo.com

ORCID

Ismail Ozkocak: 0000-0003-0820-0069
Hakan Gokturk: 0000-0003-3824-2569
Irem Cansu Kara: 0000-0003-0583-8999

INTRODUCTION

Endodontic treatment is aimed at the elimination of bacteria from root canal systems, which can be achieved only by a process of antibacterial irrigation and medication, combined with mechanical instrumentation (1,2). Following the cleaning and shaping of the root canal system, successful root canal therapy also requires the use of a filling material to create complete obturation. To achieve this, an ideal root canal sealer must adhere to both the obturation cone and the root dentin (3), preventing leakage and increasing the root's fracture resistance (2,4). However, it has been observed that adhesion and penetration are affected by the smear layer, as well as by the irrigation and pretreatment of dentin (5–8). The epoxy resin-based AH Plus root canal sealer has high physical properties, low resolution, and long-term dimensional stability. AH Plus has been used as a control material in many studies and has been accepted as the gold standard (9, 10).

Previous studies have shown that a large number of bacteria remain in the root canal, even with simultaneous cleaning and shaping (11,12). Advanced disinfection strategies are continuously being developed and tested in the field of endodontics. Negative pressure irrigation, sonic and ultrasonic systems, and lasers are only some of the new approaches to root canal disinfection (13).

Photodynamic therapy (PDT) has also been shown to be a promising antimicrobial treatment that can eliminate root canal infections by using a nontoxic photosensitizing agent followed by pulsed light-source irradiation (14,15). In PDT, there are two different mechanisms of action: (i) action by electron/hydrogen transfer directly from the ion-producing photosensitizer or by electron/hydrogen removal through forming free radicals from the substrate molecule—free radicals react with oxygen to generate reactive oxygen species (16); and (ii) action by releasing a type of electronically stimulated, highly reactive oxygen, called singlet oxygen—since such reactions are performed with singlet oxygen products, they are considered the primary pathway for microbial cell destruction (17).

Both mechanisms react with oxygen radicals. The oxide layer, which is released in the bleaching process and consists of oxygen radicals, has been shown

to negatively affect the dentin bond strength of resins (18,19). In our literature review, there were few studies (20,21) investigating the effects of PDT on the dentin bond strength of root canal sealers. Thus, in this study we aimed to evaluate the effects of different photoactive dyes on resin dentin bond strength. The null hypothesis tested was that the photosensitizing agents investigated would have no effect on the epoxy resin-based sealer dentin bond strength.

MATERIALS AND METHODS

To confirm the presence of a single canal, radiographs of the teeth were taken in the mesiodistal and buccal-palatal directions. Working length was determined with a #15 K-file. Pathway was created with a #20 K-file. For standard root canal preparation width, a #25-K file was used and smaller K-files were able to reach the root apex. Final diameters were the same. The root canals were prepared in sizes up to Reciproc #40 (VDW, Munich, Germany), and 2.5 mL of 5% sodium hypochlorite (NaOCl) (Wizard, Rehber Chemistry, Istanbul, Turkey) was used between each file (#25 and #40 Reciproc files were used for preparation). The final irrigation protocol involved the use of 5 mL of 5% NaOCl, 5 mL of 17% ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) (Imicryl, Konya, Turkey), and 5 mL of 5% NaOCl. Before the application of PDT, 10 mL of distilled water was used, and the root canals were dried with absorbent paper points. The teeth were divided into six groups, with 10 teeth in each: Group 1, distilled water (the control group); Group 2, methylene blue (MB) (0.1 mg/mL) (Sisco Research Lab. Pvt. Ltd., Maharashtra, India); Group 3, toluidine blue (TB) (1 mg/mL) (Sigma-Aldrich Corporation, MO, USA); Group 4, indocyanine green (ICG) (5 mg/mL) (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany); Group 5, Congo red (CR) (10 mg/mL) (Sigma-Aldrich Corporation, MO, USA); and Group 6, diode laser (DL) (continuous mode, 1W, 1 min) (Epic, Biolase Tech., CA, USA).

After the final irrigation protocol, the roots were irrigated with 2.5 mL of photoactive dye, which was held in the root canal for 5 min. PDT was then applied with a 200- μ m diameter tip positioned 2 mm above the apex, using a 940-nm wavelength laser source

Table 1. Multiple statistical comparisons of the mean values of bond strength after photodynamic therapy with different dyes

Groups	Mean±standard deviation (megapascals)			
	Coronal	Middle	Apical	Total
Control	6.28±0.92 ^{a,x}	4.20±0.79 ^{b,x}	3.18±0.64 ^{c,x}	4.55±1.52 ^x
MB	5.83±1.21 ^{a,x}	3.80±0.86 ^{b,x}	3.04±0.71 ^{b,x}	4.22±1.51 ^x
TB	5.59±1.30 ^{a,x}	3.79±0.78 ^{b,x}	3.16±0.50 ^{b,x}	4.18±1.37 ^x
ICG	5.54±1.24 ^{a,x}	3.76±0.74 ^{b,x}	3.12±0.78 ^{b,x}	4.14±1.39 ^x
CR	5.67±1.41 ^{a,x}	3.75±0.64 ^{b,x}	3.18±0.53 ^{b,x}	4.20±1.42 ^x
DL	6.45±0.98 ^{a,x}	4.29±0.71 ^{b,x}	3.43±0.65 ^{b,x}	4.72±1.50 ^x
Total	5.89±1.19 ^a	3.93±0.76 ^b	3.18±0.63 ^c	

CR: Congo red; DL: diode laser; ICG: indocyanine green; MB: methylene blue; TB: toluidine blue

a, b, c: regional significant difference within each disinfection group.

x: no regional or total difference between the root canal disinfection protocols.

Table 2. Pairwise p-value comparisons of the regions in each group.

		Coronal	Middle	Apical
Control	Coronal	-	0.001	0.001
	Middle	0.001	-	0.035
	Apical	0.001	0.035	-
MB	Coronal	-	0.001	0.001
	Middle	0.001	-	0.18
	Apical	0.001	0.18	-
TB	Coronal	-	0.001	0.001
	Middle	0.001	-	0.354
	Apical	0.001	0.354	-
ICG	Coronal	-	0.001	0.001
	Middle	0.001	-	0.346
	Apical	0.001	0.346	-
CR	Coronal	-	0.001	0.001
	Middle	0.001	-	0.454
	Apical	0.001	0.454	-
DL	Coronal	-	0.001	0.001
	Middle	0.001	-	0.097
	Apical	0.001	0.097	-

CR: Congo red; DL: diode laser; ICG: indocyanine green; MB: methylene blue; TB: toluidine blue

(p≤0.05 was considered statistically significant.)

(Epic, Biolase Tech., CA, USA). The root canal was not irrigated again after irradiation in the DL group.

In the PDT groups the root canals were then rinsed with 10 mL of distilled water, dried with paper points (Pearl Dent, Ho Chi Minh, Vietnam), and obturated with a paste that contained epoxy resin (AH Plus, Konstanz, Germany) and a #40/.06 taper gutta-percha (Dia Dent, Seoul, Korea) using a single-cone technique. Then the samples were stored for 1 week in a 100% humid environment at 37°C. All procedures

were carried out by one researcher. The teeth were then embedded in acrylic resin, and 2 mm-thick sections were taken from the apical, middle, and coronal thirds of each root. The samples prepared were placed on a universal test machine (Shimadzu, Kyoto, Japan), and the push-out test was performed (the force lever speed was 1 mm/min) with special tips. The diameter of the tips used covered 90% of the diameter of the filling material without touching the canal walls. The maximum load required to displace the filling material

Table 3. Pairwise p-value comparisons of the groups for each region.

		Control	MB	TB	ICG	CR	DL
Coronal	Control	-	1	1	1	1	1
	MB	1	-	1	1	1	1
	TB	1	1	-	1	1	0.494
	ICG	1	1	1	-	1	0.369
	CR	1	1	1	1	-	0.795
	DL	1	1	0.494	0.369	0.795	-
	Middle	Control	-	1	1	1	1
MB	1	-	1	1	1	1	1
TB	1	1	-	1	1	1	1
ICG	1	1	1	-	1	1	1
CR	1	1	1	1	-	1	1
DL	1	1	1	1	1	1	-
Apical	Control	-	1	1	1	1	1
	MB	1	-	1	1	1	1
	TB	1	1	-	1	1	1
	ICG	1	1	1	-	1	1
	CR	1	1	1	1	-	1
	DL	1	1	1	1	1	-

CR: Congo red; DL: diode laser; ICG: indocyanine green; MB: methylene blue; TB: toluidine blue

There was no significant regional difference between the groups ($p > 0.05$ for each comparison).

was recorded. The load at failure recorded in newtons was divided by the connection surface area to obtain values in megapascals (MPa).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS (v.19) software package (SPSS Statistics 19, SPSS Inc., Somers, NY, USA). Descriptive statistics were presented as mean±standard deviation. The sample size calculation was performed using the G*Power 3.1 for Windows (Heinrich Heine, Universitat Deseffdorf, Dusseldorf, Germany) software with an alpha error probability of 0.05, effect size of 0.40, and power of 0.60. One-way variance analysis was performed to evaluate the data, and the Bonferroni test was used for multiple comparisons. $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Bolu Abant İzzet Baysal University (project no. 2019/174).

RESULTS

The intergroup differences in terms of root canal thirds are summarized in Table 1 and Figure 1. The DL group showed better bond strength results than all other investigated groups in all root canal thirds, but this was not statistically significant ($p=1$ for the comparison of the DL and control groups, $p=0.483$ for DL and MB, $p=0.296$ for DL and TB, $p=0.185$ for DL and ICG, and $p=0.366$ for DL and CR). The bond strength values decreased from the coronal to apical region in all groups when compared statistically.

There was no significant difference between the apical and middle regions in terms of bond strength values. However, a significant difference was found between the coronal and middle regions and between the coronal and apical regions in each disinfection group (Table 2).

Although the photoactive dyes caused some decrease in the bond strength values of resin-containing paste when compared to the control group, there was no significant difference. Also, there was no significant difference between the dye groups in all thirds (Table 3).

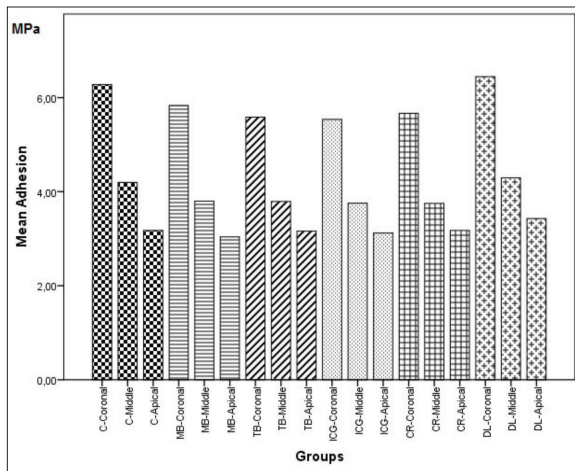


Figure 1. Graphical view of the results

DISCUSSION AND CONCLUSION

The antibacterial efficacy of PDT has been evaluated and demonstrated in many studies (22–24), but still little is known about its impact on the adhesion properties of root canal sealers. PDT works by producing oxygen radicals. Agents used in bleaching create a whitening effect using oxygen compounds, and the oxide layer that is formed in this process disrupts the bonding of resins. It is necessary that either clinicians wait before restoration or the oxide layer be eliminated using antioxidants (18,19,40–42). In the present study, the effects of PDT on the dentin bond strength of a resin-based root canal sealer was evaluated; however, it was possible to compare different photoactive dyes. According to our results, there was no significant difference between the investigated disinfection protocols and the control group in terms of sealer bond strength. Therefore, the null hypothesis was accepted.

In our study, the bond strength values decreased from the coronal to the apical region, with significant difference between the coronal and middle regions and between the coronal and apical regions. Neelakantan et al. reported that AH Plus was chemically bound to dentin collagen, although bond strength was affected by certain irrigation solutions. The researchers also showed a decrease in bond strength values from the coronal to the apical region (25).

Ramos et al. evaluated the effect of PDT on the dentin adhesion of fiber posts bonded with resin-based

cements. They reported that PDT decreased bond strength values in the coronal region while showing similar values in the apical and middle thirds. Our results are similar to those found in that study, which used laser devices with 780–808-nm wavelengths and a 0.005% methylene blue dye (26). We concluded that the decrease in our study was due to the difficulty of removing the smear layer in the apical region, the decreasing number of dentine tubules toward the apical region, and the connection surface area being smaller in the apical region.

Menezes et al. evaluated the effects of PDT and nonthermal plasma on the dentin bond strength and penetration of AH Plus and MTA Fillapex, and reported that bond strength values for AH Plus in the nonthermal plasma group were the same as in the control group whereas AH Plus bond strength decreased in the PDT group. It was shown that both applications resulted in a decrease in dentine tubule penetration (6). Although bond strength values decreased with PDT in our study, we found no statistically significant difference from the control group. This may be due to study design differences, such as different laser parameters. We used a single-cone technique while Tagger's hybrid thermomechanical compaction technique was used in the cited study. In another study, it had been reported that Tagger's hybrid technique involved minimal sealer use and increased the gutta-percha area in the coronal and middle thirds (27).

Menezes et al. used a 660-nm wavelength laser for 90 seconds. The absorption values of the photoactive dyes used during PDT vary according to the wavelengths used, and the manufacturer gives these absorption values in the manual provided. For example, the highest absorption value for ICG is an 810-nm wavelength (28); for TB, a 633-nm wavelength; and for MB, a 664 nm wavelength, as has been reported in previous studies (29). However, in the literature there is still no consensus on which photosensitizer, irradiation period, power or wavelength is the best for PDT. Although mostly low-wavelength light sources are used in PDT, Nagai et al. detected similar antibacterial activity on dentin plates infected with *Streptococcus mutans* in 650-nm-wavelength-laser-MB and 940-nm-wavelength-laser-MB groups. A high bactericidal effect was observed in the 940-nm-wavelength-

laser-MB group, although the wavelength of the laser does not match the excitation wavelength for MB (30).

Ok et al. studied the effect of photoactive disinfection on bond strength in root canals obturated with AH Plus and gutta-percha. For PDT, the researchers used a 0.01% TB dye (with a 2-min hold) and an LED light source with a wavelength of 625–635 nm for 20 seconds. They reported that PDT had no effect on the dentin bond strength of root canal sealers (31). Although the light source and parameters used were different, the present study results are similar to those findings.

The antimicrobial effectiveness of a 940-nm wavelength laser and its effectiveness in PDT when used with photoactive dyes have been demonstrated in several previous studies (32–35). It appears that no other study has provided a comparison of different dyes, and therefore the present study is valuable for examining the effects of four different photosensitizers on the bond strength of an epoxy resin-based root canal sealer.

We found that DL application caused an increase in the bond strength values, although there was no significant difference from the other groups, and concluded that this increase was due to the modification of dentin (36), a temperature increase on the root canal surface (37), evaporation of the final irrigation solution in the dentinal tubules (38), and the hydrophobic structure of the AH Plus root canal sealer (39).

Many researchers have reported that applications of bleaching negatively affect the bond strength of resins in bonding to enamel and dentin, due to the release of oxygen that prevents resin polymerization at the interface. The solution to this is to wait 1 to 2 weeks between the bleaching application and final restoration (40,41). Research has also shown that prolonged periods of bleaching lead to greater decreases in bond strength (42).

Our findings showed that, although PDT caused some decrease in the resin bond strength, there was no statistically significant difference from the control group and between the laser groups. The inconsistency between findings of the present study and previous research can be linked to the fact that oxygen concentration in PDT may be less, that the oxygen radicals produced may be different (i.e., singlet oxygen), that

the application time is less in PDT, and that the laser beam may cause morphological changes on the surface of the dentin. In our study, PDT was applied using a dye which was kept in the canal for 5 min, before a 1-min laser irradiation was carried out.

Finally, the main limitations of our study are the *in vitro* design, the use of only a single sealer, and the use of a new DL only at a single wavelength. Future studies should examine the effects of PDT with different laser wavelengths and irradiation periods and consider the adhesion properties of sealers that include different materials. In conclusion, we found that PDT with four different photoactive dyes and a 940 nm-wavelength laser was a safe method for root canal disinfection, with PDT having no negative effect on the dentin bond strength of resin-based sealers.

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. Peters OA, Schonenberger K, Laib A. Effects of four Ni-Ti preparation techniques on root canal geometry assessed by microcomputed tomography. *Int Endod J*. 2001;34(3):221–30.
2. Ghoneim AG, Lutfy RA, Sabet NE, Fayyad DM. Resistance to fracture of roots obturated with novel canal-filling systems. *J Endod*. 2011;37(11):1590–2.
3. Branstetter J, von Fraunhofer JA. The physical properties and sealing action of endodontic sealer cements: a review of the literature. *J Endod*. 1982;8(7):312–6.
4. Osiri S, Banomyong D, Sattabanasuk V, Yanpiset K. Root reinforcement after obturation with calcium silicate-based sealer and modified gutta-percha cone. *J Endod*. 2018;44(12):1843–8.
5. Keine KC, Kuga MC, Tormin FBC, Venção AC, Duarte MAH, Chávez-Andrade GM, et al. Effect of peracetic acid used as single irrigant on the smear layer, adhesion, and penetrability of AH Plus. *Braz Oral Res*. 2019;33:e057.
6. Menezes M, Prado M, Gomes B, Gusman H, Simão R. Effect of photodynamic therapy and non-thermal plasma on root canal filling: analysis of adhesion and sealer penetration. *J Appl Oral Sci*. 2017;25(4):396–403.

7. Gonçalves L, Silva-Sousa YTC, Neto WR, Teixeira CS, Sousa-Neto MD, Alfredo E. Effect of different irrigation protocols on the radicular dentin interface and bond strength with a metacrylate-based endodontic sealer. *Microsc Res Tech.* 2014;77(6):446–52.
8. Ayrancı LB, Köseoğlu M. The evaluation of the effects of different irrigating solutions and laser systems on adhesion of resin-based root canal sealers. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(3):152–9.
9. Flores DS, Rached FJ Jr, Versiani MA, Guedes DF, Sousa-Neto MD, Pécora JD. Evaluation of physicochemical properties of four root canal sealers. *Int Endod J.* 2011;44(2):126–35.
10. Torres FFE, Zordan-Bronzel CL, Guerreiro-Tanomaru JM, Chávez-Andrade GM, Pinto JC, Tanomaru-Filho M. Effect of immersion in distilled water or phosphate-buffered saline on the solubility, volumetric change and presence of voids within new calcium silicate-based root canal sealers. *Int Endod J.* 2020;53(3):385–91.
11. Lin J, Shen Y, Haapasalo M. A comparative study of biofilm removal with hand, rotary nickel-titanium, and self-adjusting file instrumentation using a novel in vitro biofilm model. *J Endod.* 2013;39(5):658–63.
12. Navabi AA, Khademi AA, Khabiri M, Zarean P, Zarean P. Comparative evaluation of *Enterococcus faecalis* counts in different tapers of rotary system and irrigation fluids: an ex vivo study. *Dent Res J.* 2018;15(3):173–9.
13. Plotino G, Cortese T, Grande NM, Leonardi DP, Di Giorgio G, Testarelli L, et al. New technologies to improve root canal disinfection. *Braz Dent J.* 2016;27(1):3–8.
14. Gursoy H, Ozcakir-Tomruk C, Tanalp J, Yilmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Investig.* 2013;17(4):1113–25.
15. Chrepa V, Kotsakis GA, Pagonis TC, Hargreaves KM. The effect of photodynamic therapy in root canal disinfection: a systematic review. *J Endod.* 2014;40(7):891–8.
16. Foote CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. *Photochem Photobiol.* 1991;54(5):659.
17. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res.* 2007;86(8):694–707.
18. Karadas M, Demirbuga S. Influence of a short-time antioxidant application on the dentin bond strength after intracoronal bleaching. *Microsc Res Tech.* 2019;82(10):1720–7.
19. Harrison MS, Wang Y, Frick KJ, Moniz J, Walker MP. Effects of alpha-tocopherol antioxidant on dentin-composite microtensile bond strength after sodium perborate bleaching. *J Endod.* 2019;45(8):1053–9.
20. Yavari H, Ghasemi N, Divband B, Rezaei Y, Jabbari G, Payahoo S. The effect of photodynamic therapy and polymer solution containing nano-particles of Ag/ZnO on push-out bond strength of the sealers AH-Plus and MTA Fillapex. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(9):e1109–14.
21. Banci HA, Strazzi-Sahyon HB, Duarte M, Cintra L, Gomes-Filho JE, Chalub LO, et al. Influence of photodynamic therapy on bond strength and adhesive interface morphology of MTA based root canal sealer to different thirds of intraradicular dentin. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;32:102031.
22. Camacho-Alonso F, Julián-Belmonte E, Chiva-García F, Martínez-Beneyto Y. Bactericidal efficacy of photodynamic therapy and chitosan in root canals experimentally infected with *Enterococcus faecalis*: an in vitro study. *Photomed Laser Surg.* 2017;35(4):184–9.
23. Katalinić I, Budimir A, Bošnjak Z, Jakovljević S, Anić I. The photo-activated and photo-thermal effect of the 445/970 nm diode laser on the mixed biofilm inside root canals of human teeth in vitro: a pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;26:277–83.
24. Zorita-García M, Alonso-Ezpeleta LÓ, Cobo M, Del Campo R, Rico-Romano C, Mena-Álvarez J, et al. Photodynamic therapy in endodontic root canal treatment significantly increases bacterial clearance, preventing apical periodontitis. *Quintessence Int.* 2019;50(10):782–9.
25. Neelakantan P, Sharma S, Shemesh H, Wesselink PR. Influence of irrigation sequence on the adhesion of root canal sealers to dentin: a Fourier transform infrared spectroscopy and push-out bond strength analysis. *J Endod.* 2015;41(7):1108–11.
26. Ramos ATPR, Belizário LG, Venção AC, Jordão-Basso KCF, Rastelli ANS, Andrade MF, et al. Effects of photodynamic therapy on the adhesive interface of fiber posts cementation protocols. *J Endod.* 2018;44(1):173–8.
27. Marciano MA, Bramante CM, Duarte MA, Delgado RJ, Ordinola-Zapata R, Garcia RB. Evaluation of single root canals filled using the lateral compaction, Tagger's hybrid, microseal and guttaflow techniques. *Braz Dent J.* 2010;21(5):411–5.
28. Fickweiler S, Szeimies RM, Bäuml W, Steinbach P, Karrer S, Goetz AE, et al. Indocyanine green: intracellular uptake and phototherapeutic effects in vitro. *J Photochem Photobiol B.* 1997;38(2–3):178–83.
29. Saha B, Chowdhury S, Sanyal D, Chattopadhyay K, Kumar GS. Comparative study of toluidine blue O and methylene blue binding to lysozyme and their inhibitory effects on protein aggregation. *ACS Omega.*

- 2018;3(3):2588–601.
30. Nagai Y, Suzuki A, Katsuragi H, Shinkai K. Effect of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) on the sterilization of infected dentin in vitro. *Odontology*. 2018;106(2):154–61.
 31. Ok E, Ertas H, Saygili G, Gok T. Effect of photoactivated disinfection on bond strength of root canal filling. *J Endod*. 2013;39(11):1428–30.
 32. Tilakchand M, Singh NN, Yeli MM, Naik BD. Evaluation of the antibacterial efficacy of EZLASE diode LASER on the infected root canal system: an in vivo study. *J Conserv Dent*. 2018;21(3):306–10.
 33. Namvar MA, Vahedi M, Abdolsamadi HR, Mirzaei A, Mohammadi Y, Jalilian FA. Effect of photodynamic therapy by 810 and 940 nm diode laser on herpes simplex virus 1: an in vitro study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;25:87–91.
 34. Aytac Bal F, Ozkocak I, Cadirci BH, Karaarslan ES, Cakdinleyen M, Agaccioglu M. Effects of photodynamic therapy with indocyanine green on *Streptococcus mutans* biofilm. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;26:229–34.
 35. Sen OG, Kaya M. Effect of root canal disinfection with a diode laser on postoperative pain after endodontic retreatment. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019;37(2):85–90.
 36. Osmari D, Ferreira ACO, Bello MC, Susin AH, Aranha ACC, Marquezan M, et al. Micromorphological evaluation of dentin treated with different desensitizing agents. *J Lasers Med Sci*. 2013;4(3):140–6.
 37. Yilmaz Y, Keles S, Mete A. Temperature changes in the pulpal chamber and the sealing performance of various methods of direct pulp capping of primary teeth. *Eur J Paediatr Dent*. 2013;14(2):95–100.
 38. Kasraei S, Yarmohamadi E, Jahromi PR, Akbarzadeh M. Effect of 940nm diode laser irradiation on microtensile bond strength of an etch and rinse adhesive (Single Bond 2) to dentin. *J Dent*. 2019;20(1):30–6.
 39. Pantoja CAMS, Silva DHD, Soares AJ, Ferraz CCR, Gomes BPFA, Zaia AA, et al. Influence of ethanol on dentin roughness, surface free energy, and interaction between AH Plus and root dentin. *Braz Oral Res*. 2018;32:e33.
 40. Swift EJ Jr. Critical appraisal. Reversal of compromised bonding after bleaching. *J Esthet Restor Dent*. 2012;24(5):357–61.
 41. Titley KC, Torneck CD, Ruse ND, Krmec D. Adhesion of a resin composite to bleached and unbleached human enamel. *J Endod*. 1993;19(3):112–5.
 42. Santos GC, Baia JC, Ribeiro ME, Lima RR, Sousa Júnior MHSE, Loretto SC. Influence of prolonged bleaching with 4% hydrogen peroxide containing calcium and different storage times on the bond strength to enamel. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(2):216–20.

Sıçanlarda Gebelik Süresince Yeşil Çay Tüketiminin Maternal ve Neonatal Hepatositlerde Sitokeratin-18 Üzerindeki Etkisi

The Effects of Green Tea Consumption during Pregnancy on the Cytokeratin-18 in Maternal and Neonatal Hepatocytes in Rats

Öz

Amaç: Bu çalışmada, gebelikleri süresince yeşil çay ekstraktıyla beslenen sıçanların ve yavrularının karaciğer dokularında sSitokeratin-18 (SK-18) düzey ve ekspresyonunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: On sekiz adet Wistar albino gebe sıçan, iki gruba ayrıldı: kontrol grubu ve (oral gavaj ile 50 mg/kg yeşil çay ekstraktı verilen) yeşil çay grubu. Yirmi bir günlük gebelikten sonra, her iki gruptaki anne sıçanların ve doğdukları ilk gün yavruların karaciğer dokuları çıkarıldı. Bu doku örneklerinde SK-18 ekspresyonu ve düzeyi immünohistokimyasal olarak ve enzime bağlı immünosorbent analiz (ELISA) ile değerlendirildi.

Bulgular: İki grupta da maternal dokularda santral venlerin çevresindeki hepatositlerin hücre zarları yakınında kuvvetli SK-18 immünoreaksiyonu gözlemlendi. Kontrol grubu yenidoğan dokularında santral ven çevresindeki hepatositlerde zayıf SK-18 immünoreaksiyonu gözlenirken, yeşil çay grubunda hepatositlerin hücre zarı yakınında oldukça kuvvetli SK-18 immünoreaksiyonu gözlemlendi. Biyokimyasal incelemede de, maternal SK-18 düzeyleri her iki grupta da yüksek olup birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, neonatal SK-18 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yeşil çay grubunda anlamlı biçimde daha yüksekti.

Sonuç: İmmünohistokimya ve ELISA sonuçlarımız gebelik süresince maternal yeşil çay tüketiminin yenidoğan karaciğerinde hücre hasarına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: karaciğer; sitokeratin-18; yenidoğan; yeşil çay

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the cCytokeratin-18 (CK-18) levels and expression in liver tissues of rats that were fed with green tea extract during pregnancy and their pups.

Methods: Eighteen pregnant Wistar albino rats were divided into two groups: the control group and the green tea group (orally gavaged with 50 mg/kg of green tea extract). After 21- days of gestation, liver tissues were removed from the mother rats and their pups on the first postnatal day in both groups. The CK-18 levels and expression in these tissue samples were evaluated immunohistochemically and by use of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: Strong CK-18 immunoreaction was observed near the cell membranes of hepatocytes around the central veins in maternal liver tissues in both groups. While a weak CK-18 immunoreaction was observed in hepatocytes around the central veins in the control group neonatal tissues, a strong CK-18 immunoreaction was observed near the cell membranes of hepatocytes in the green tea group. Biochemically also, while maternal CK-18 levels were high in both groups with no statistically significant difference, neonatal CK-18 levels were significantly higher in the green tea group than in the control group.

Conclusion: Our immunohistochemical and ELISA results suggest that maternal consumption of green tea during pregnancy may lead to cell injury in the neonatal liver.

Keywords: cytokeratin-18; green tea; liver; newborn

Oya Sayın¹, Seren Gülşen Gürgeç², Ferihan Çetin³, Ayşe Tuç Yücel⁴, Selda İldan Çalım⁵

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Biyokimya Bölümü

² Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Histoloji ve Embriyoloji Bölümü

³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

⁴ Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anatomi Bölümü

⁵ Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

Geliş/Received : 17.02.2021

Kabul/Accepted: 10.04.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.881516

Yazışma yazarı/Corresponding author

Oya Sayın

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Biyokimya Bölümü, İzmir, Türkiye
E-posta: oya.sayin@deu.edu.tr

ORCID

Oya Sayın: 0000-0003-0879-9091

Seren Gülşen Gürgeç: 0000-0002-5514-1404

Ferihan Çetin: 0000-0003-1852-4622

Ayşe Tuç Yücel: 0000-0001-8500-4251

Selda İldan Çalım: 0000-0001-8500-4251

GİRİŞ

Yeşil çay *Camellia sinensis* bitkisinin yapraklarından elde edilen ve dünyada (sudan sonra) ikinci en çok tüketilen içecektir. (-)-Epigallokateşin gallat (EGKG), (-)-epikateşingallat (EKG), (-)-epigallokateşin (EGK) ve (-)-epikateşin (EK), yapısında bulunan en önemli kateşinlerdir (1). Epidemiyoloji ve laboratuvar çalışmalarında yeşil çayın antioksidan, antihiperglisemik, hipokolesterolemik ve antikarsinojenik etkileri olduğu gösterilmektedir (2).

Literatürde yeşil çayın karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarını, fibrozisi ve alkolün indüklediği hasarı azaltıcı, olumlu etkileri olduğu gösterilmişken (3–9), son zamanlarda yüksek miktarda EGKG (750–1500 mg/kg) ile yapılan çalışmalarda karaciğer toksisitesi bildirilmiştir (10–12). İnsanda 4 hafta boyunca 800 mg/gün, sıçanlarda ise kısa dönemde (28 gün) 2000 mg/gün, uzun dönemde (6 ay) 1200 mg/gün yeşil çay tüketiminin güvenli olduğu gösterilmiştir (13–15). Yine maternal yeşil çay tüketiminin embriyoda kuyruk gelişim geriliğine, anormal aksiyal fleksiyona ve ekstremite oluşum gecikmelerine ve yenidoğanda spina bifida ve anensefali gibi sonuçlara yol açtığına dair çalışmalar da mevcuttur (16,17).

Sitokeratinler epitel dokularda sitoplazmada bulunan, dokuya/organa spesifik proteinlerdir. Sitokeratin-18 (SK-18) hepatik, intestinal ve diğer epitel dokularda total proteinlerin yaklaşık %5'inde bulunan ara filament proteindir. Kaspazlar olarak bilinen hücre içi sistein proteaz ailesi, SK-18 gibi substratlarla reaksiyona girmek suretiyle hepatosit hasarında ve apoptozda rol oynar, re. SK-18 salınımı; DNA sentezi, protein sentezi ve hücre bölünmesi ile paraleldir ve bu nedenle karaciğer karsinomunda yüksek düzeyde gözlenir (18,19).

Literatürde gebelik süresince yeşil çay tüketiminin yenidoğanlar üzerindeki olası yan etkileri henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu eksiklikten hareketle, bu çalışmada gebe sıçanlara gebelik süresince verilen yeşil çay ekstraktının yenidoğan sıçanların karaciğer dokularında neden olabileceği hücre hasarını immünohistokimyasal ve biyokimyasal olarak incelemek amaçlanmıştır, bu amaçla hücre hasar belirtici olan SK-18 molekülünün ekspresyonu ve düzeyi değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deney protokolü

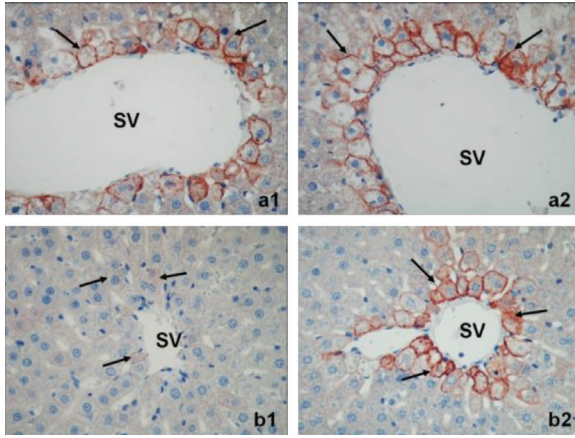
Deneyde 18 adet Wistar albino gebe sıçan kullanıldı. Denekler deney süresince Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi hayvan laboratuvarında sıçan pelet yemi ve musluk suyu ile, 12 saat (07.00–19.00) aydınlık 12 saat (19.00–07.00) karanlık periyodunda, $21 \pm 1^\circ\text{C}$ ortam sıcaklığında beslendi.

Dişi sıçanlar erişkin erkek sıçanlarla çiftleştirildi; vajinal smearla sperm gözlenen ve vajinal plağa sahip sıçanlarda tarih embriyonik 0. gün olarak kabul edildi. Çiftleşmesi tespit edilmiş olan gebe sıçanlar iki gruba ayrıldı: kontrol grubu (standart diyet ve sınırsız içme suyu) ve yeşil çay grubu (standart diyet ve sınırsız içme suyu ile oral gavajla 21 gün 50 mg/kg yeşil çay ekstraktı) (20).

Deneye 21 gün devam edildi ve 21 günlük gebelik sonunda her anneden rastgele 2 yavru seçildi. İki grupta toplam 18 anne ve doğdukları ilk gün 36 yavru sıçan intraperitoneal ketamin (90mg/kg) ve ksilazin (5mg/kg) enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Servikal dislokasyondan sonra iki grupta da anne ve yenidoğan sıçanların karaciğer dokuları çıkarıldı. Bu dokuların bir kısmı ışık mikroskopuyla takip için %10'luk formaldehit fiksatifine kondu.; diğer kısmı ise serum fizyolojik ile hızlıca yıkanıp kan uzaklaştırıldıktan sonra biyokimyasal parametreleri değerlendirmek üzere -80°C 'de derin dondurucuda saklandı. Maternal ve neonatal dokularda apoptoz belirtici olan SK-18'in ekspresyonu immünohistokimyasal olarak, dokudaki düzeyleri ise enzime bağlı immünosorbent analiz (ELISA) ile değerlendirildi.

Yeşil çayın sıçanlara oral gavajla verilmesi

Anne sıçanlara 21 gün boyunca oral gavajla yeşil çay ekstraktı verildi. Yüz gramlık kurutulmuş yeşil çay yaprakları laboratuvar blendırından geçirildi ve 1 saat süresince 1L distile suda 35°C 'de ekstrakte edildi (model no: 64825; Merck, Darmstadt, Almanya). Ekstrakt filtreden geçirilerek 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edildi. Temiz süpernatant alındı; kalan pelet distile suyla karıştırılarak 35°C 'de tekrar ekstrakte edildi ve ardından santrifüj edildi. Temiz süpernatant toplandı, yüksek basınç altında vakumlandı ve -20°C 'de saklandı (20).



Görsel 1. Anne ve yenidoğan sıçanlarda karaciğer santral ven (SV) bölgesi SCK-18 immünohistokimya boyaması: (a1) anne kontrol grubu; (a2) anne yeşil çay grubu; (b1) yenidoğan kontrol grubu; (b2) yenidoğan yeşil çay grubu. (°: hücre periferleri boyanan hepatositler, (X400).

İmmünohistokimyasal çalışmalar

İmmünohistokimyasal çalışmalar için SK-18 antikorunu kullanıldı. Deparafinizasyon ve rehidrasyondan sonra kesitler tris tamponu (distile suda çözünmüş 50 mM tris baz ve 150 mM NaCl) içinde bekletildi. Ardından kesitlere doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk süresince %3'lük hidrojen peroksit (LabVision, ABD) uygulandı. Fosfat tampon solüsyonu (FTS) (Neomarker, Fremont, CA, ABD) ile yıkanan kesitler 1 saat oda ısısında bloklama solüsyonu (Invitrogen, CA, ABD) ile inkübe edildi ve ardından SK-18 antikorunu ile +4°C'de 1 saat inkübe edildi. Daha sonra FTS ile 3 defa yıkanan kesitlere biyotinlenmiş sekonder antikorunu ve streptavidin-konjuge *horseradish* peroksidazı (HRP) 30 dk süresince uygulandı (Invitrogen, CA, ABD). Reaksiyon diaminobenzidin (AEC, Thermo Scientific, Fremont, CA, ABD) ile görünür hale getirildi. Zemin boyaması Harris hematoksileni ile yapıldı. Fotoğraflar CX31 ışık mikroskobu (Olympus, Tokyo, Japonya) kullanılarak değerlendirildi (21).

Biyokimyasal çalışmalar

Sıçan doku örneklerinin hazırlanması ve protein ölçümleri: Örnekler homojenizasyondan önce üzerindeki kandan arındırılmak üzere 1xFTS (pH: 7,4) ile yıkandı; sonrasında tartım yapıldı. Doku homojenizasyonu için 100 mM tris, pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, %1 triton X-100, %5 sodyumdeoksikolat, proteaz inhibitör kokteyli karışımı ile hazırlanmış

doku ekstraksiyon tamponu kullanıldı. Her doku örneğinde 0,1 g ağırlık için 1:10 şeklinde doku ekstraksiyon tamponu kullanıldı. Elde edilen homojenatlar 4000 rpm'de 15 dk santrifüj edildi ve süpernatantlarda bikinkoninik asit yöntemi ile protein ölçümü yapıldı (Thermo Scientific, Rockford, IL, ABD). Süpernatantlar biyokimyasal çalışmalara dek -80°C'de saklandı.

ELISA ölçümleri: Kontrol ve yeşil çay gruplarında maternal ve neonatal karaciğer dokusunda SK-18 düzeyleri ELISA kiti (LifeSpan Bioscience Inc., katalog no. LS-F5977) ile çalışıldı. Kit *sandwich* ELISA prensibine dayanmaktadır. Doksan altı kuyucuklu plakların iç yüzeyleri SK-18'e özgü antikorlarla kaplıdır. Örnekler ve SK-18 içeriği bilinen standartlar, spesifik SK-18 antikorlarıyla birlikte bu kuyucukların içinde inkübe edildi. Oluşan antijen-antikor kompleksinde bağlanamayan moleküller kuyucuklar yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ardından SK-18 antijenine spesifik biyotinlenmiş monoklonal antikor ile muamele edildi. Sekonder antikorun fazlası yıkandıktan sonra kuyucuklara HRP-avidin eklendi ve dört üyeli kompleks tamamlanmış oldu. İnkübasyon süresi bitiminde bir yıkama işlemi ile serbest kalan konjugat ortamdan uzaklaştırıldı. Peroksidaz ile reaksiyona giren tetrametil benzidin (TMB) substratı kuyucuklara eklendiğinde enzimatik reaksiyon başlatılmış oldu. Belirlenen inkübasyon süresinin bitiminde enzimatik reaksiyon durdurma solüsyonu ile durdurularak kuyucuklarda oluşan sarı renkli çözeltinin 450 nm'de absorbansı okundu. Renk yoğunluğu doğrudan örnekteki SK-18 miktarıyla orantılıdır. Kitin deteksiyon limitleri 0,156–10 ng/ml arasındadır.

Standartlar duplike olarak çalışıldı. Stok standarttan (40 ng/ml) 10,5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,313 ve 0,157 ng/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı. Standart ve örneklerden 100 µl her kuyucuğa eklendi. Bir saat süresince 37°C'de inkübe edildi. Kitin prosedürüne uygun olarak Reaktif A'dan 100 µl eklenerek 1 saat süresince 37°C'de inkübe edildi. Solüsyon aspire edildi ve yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Reaktif B'den 100 µl eklenerek 30 dakika süresince 37°C'de inkübe edildi. Solüsyon aspire edildi ve yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Doksan µl TMB substratı eklenerek 10–20 dakika 37°C'de inkübe edildi. Elli µl durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Absorbanslar (Synergy HT Multi-Detection Microplate Reader,

BIO-TEK) plaka okuyucu ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar pg/mg protein şeklinde hesaplandı ve ifade edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (v. 15.0) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Grupların ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney -U testi kullanıldı. Veriler ortanca±standart sapma olarak ifade edildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma etiği

Çalışma protokolü için, Celal Bayar Üniversitesi Hayvan Deneyle Yerel Etik Kurulu tarafından'n onaylanmıştır dan (21.01.2015-/77.637.435.11). tarih ve protokol no ile Etik onay alınmıştır.

BULGULAR

İmmünohistokimyasal bulgular

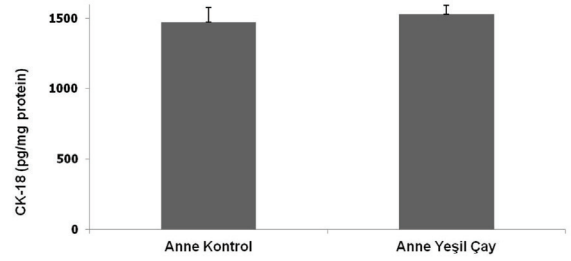
Kontrol grubu maternal dokularında santral venlerin çevresindeki hepatositlerin hücre zarları yakınında kuvvetli SK-18 immünoreaksiyonu gözlemlendi. Benzer bir reaksiyon yeşil çay grubu maternal dokularındaki santral ven çevresindeki hepatositlerde de izlendi. Böylece maternal dokular bakımından kontrol ve yeşil çay grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Görsel 1.a1 ve 1.a2). Neonatal dokularda ise, kontrol grubunda santral ven çevresindeki hepatositlerde zayıf SK-18 immünoreaksiyonu gözlenirken, yeşil çay grubunda hepatositlerin hücre zarı yakınında kontrol grubuna kıyasla kuvvetli SK-18 immünoreaksiyonu gözlemlendi ($p = 0,018$) (Görsel 1.b1 ve 1.b2).

Biyokimyasal bulgular

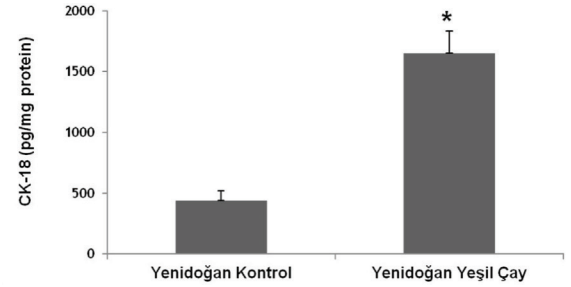
Maternal SCK-18 düzeyleri her iki grupta da yüksek olup birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, neonatal SCK-18 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yeşil çay grubunda anlamlı biçimde daha yüksekti SK-18SK-18($p = 0,003$) (Görsel 2 ve 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Erken gkte mbriyonun kimyasal ajanlara karşı çok hassas olduğu erken gebelikte ve da olsa alkol ya da uyuşturucu madde alımı kısa süreli ve düşük dozda



Görsel 2. Anne sıçanlarda SCK-18 düzeyi karşılaştırması (ortanca±SDstandart sapma; $p > 0,05$).



Görsel 3. Yenidoğan sıçanlarda SK-18 düzeyi karşılaştırması (ortanca±standart sapmaSD; $p < 0,05$)

dahi olsa nöronal gelişimde defekte yol açabilmektedir. Bazı ksenobiyotiklerin de yetişkinlerde toksik olmayan konsantrasyonlarıyla da dahi teratojenik etkileri olagösterebilir (16). Erken gebelikte yeşil çay tüketiminin güvenliliği konusunda da endişeler artmakta olup gebelik öncesinde fazla miktarda yeşil çay tüketiminin nöral tüp defektine neden olduğu gösterilmiştir (17). Bu nedenle bu çalışmada, gebelik süresince yeşil çay tüketiminin anne ve yenidoğan sıçanlar üzerindeki olası etkileri apoptoz belirteci olan SK-18 molekülü ile değerlendirilmiştir. Bulgularımız bu tüketimin anne üzerinde olumsuz etkileri olmadığını, fakat yenidoğanda apoptozu indüklediğini göstermiştir.

Karaciğerde hücre içi SK-18 molekülünün proteolizi dahil birçok mekanizmanın organ hasarını ve apoptozu indükleyici etkileri olabilmektedir. SK-18 molekülü DNA ve protein sentezinde ve hücre bölünmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Apoptoz ise kronik karaciğer hastalığında merkezi bir rol oynamaktadır. SK-18 hepatositlerin apoptozu esnasında kaspazların (aspartat-spesifik sistein proteaz) substratlarından biri ve karaciğerde majör olarak bulunan ara filament proteinidir. SK-18, apoptozun erken döneminde yani membran asimetrisinin kaybindan ve DNA fragman-

tasyonundan önce kaspaz 3, 7 ve 9 tarafından, Asp238 ve Asp396 olmak üzere 2 farklı bölgeden kesilmektedir. Kesim sonucu oluşan SK18Asp396 neo-epitopu, spesifik olarak M30 monoklonal antikoruna tarafından tanınmaktadır. Hepatositlerde SK-18 formları, M30 ve M65 fraksiyonlarıyla ölçülebilmektedir. M30, kaspazlar tarafından kesildikten sonra SK18Asp396 neo-epitopu olarak adlandırılan ve selektif hepatosit apoptotik belirteci olarak kabul edilen fraksiyonu tanınmaktadır. M65 fraksiyonu ise nekroza giden hücrelerden salınan bozulmamış, tam uzunlukta SK-18 epitopunu tespit etmektedir. Kısaca M30 ve M65 fraksiyonları hücrenin ölüm şeklini (apoptotik/nekrotik) yansıtmaktadır (19,20,22).

Çalışmamızda apoptozu göstermek amacıyla SK-18 molekülünün immünohistokimyasal olarak ekspresyonu ve biyokimyasal olarak doku düzeyi değerlendirildi ve hem SK-18 ekspresyonunda hem doku düzeyinde artış saptandı. Apoptoz belirteci olan SK-18 molekülünün artışı, gebelik süresince yeşil çay tüketiminin yenidoğan karaciğerinde apoptotik süreç neden olabileceğini göstermektedir.

Literatürde yeşil çayın hepatik hücre hasarını azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bun ve ark. (2) yeşil çayı iki grup sıçana 2500 mg/kg/gün 6 hafta ve 1440–2000 mg/kg/gün 12 hafta şeklinde uygulamış ve karaciğer fonksiyonlarında iyileşme gözlemlemiştir. Morita ve ark. (23) gebe sıçanlara 6.–17. günlerde oral gavajla 200, 600 ve 2000 mg/kg/gün dozlarında yeşil çay vermiş ve fetal gelişimin olumsuz etkilenmediğini göstermiştir. Chu ve ark. da (24,25) 7,5 günlük gebe sıçanlarda yeşil çay ekstraktının (tek doz 550 mg/kg) plasenta aracılığıyla fetüse ulaştığını, fetal organlara dağıldığını ve fetal gelişimi olumsuz etkisilemediğini bildirmiştir. Yine Isbrucker ve ark. (26) gebe sıçanlara organogenez aşamasında (6.–17. günlerde) 111, 337 ve 1079 mg/kg/gün dozlarında yeşil çay verildiğinde bunun teratojenik etkisi olmadığını gözlemlemiştir.

Fakat bazı çalışmalarda ise olumsuz bulgular ortaya konmuştur. Wang ve ark. (16) sıçan embriyolarına embriyogenez aşamasında (9,5.–11,5. günlerde) yeşil çay verdikleri *in vitro* çalışmalarında, yeşil çayın orta derecede embriyotoksik olup yüksek dozda embriyoda malformasyonlara yol açtığını bildirmiş ve, bu bölgelerdeki apoptotik hücreleri göstermiştir. Correa ve ark. (17), gebelik öncesi yeşil çay tüketiminin dihid-

rofolat redüktaz enzim aktivitesini inhibe ederek nöral tüp defektine neden olduğunu saptamıştır. Lambert ve ark. (11) erkek farelerde tek doz EGKG'nin (1500 mg/kg) oksidatif stresi indükleyerek karaciğer toksisitesine neden olabileceğini göstermiştir. Galati ve ark. (12) da farelerde 100 mg/kg EGKG'nin karaciğer toksisitesine neden olduğunu bildirmiştir. EGKG karaciğerde enzimatik olan ya da olmayan oksidasyona maruz kalmakta ve bu da hücrede reaktif ara ürünlerinin oluşumu ile sonuçlanmaktadır ki, daha sonra bu reaktif oksijen ürünleri makromoleküllerle etkileşime girmekte ve karaciğerde toksisiteye neden olmaktadır (11).

Bizim bulgularımız da oksidasyona uğramasıyla oluşan oksidatif stres sonucunda yeşil çayın karaciğerde apoptozu indüklemekte olabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle daha geniş imkanlarla yapılacak yeni çalışmalarda oksidatif parametreler de (malondialdehit, 4-hidroksinonenal) değerlendirilmelidir.

Şimdiye kadarki çalışmalarda yeşil çay gebe sıçanlara gebeliğin belli dönemlerinde verilmiş olup bizim çalışmamızda olduğu gibi gebelik süresince verilmemiştir. Çalışmamızın bu açıdan literatüre önemli bir katkısı olabileceğini düşünmekteyiz. Bir diğer özelliği de sıçanlarda gebelik süresince yeşil çay tüketiminin maternal ve neonatal hepatik etkilerinin SK-18 gibi apoptotik belirteçlerle değerlendirildiği ilk çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak yeşil çayın gebelikte kontrollü kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. İleriki çalışmalarımızda gebe sıçanlarda yeşil çayın farklı dozlarda tüketimine bağlı farklılıklara ve apoptotik süreç mekanizmalarına odaklanılacaktır.

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. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol.* 2011;82(12):1807–21.
2. Bun SS, Bun H, Guédon D, Rosier C, Ollivier E. Effect of

- green tea extracts on liver functions in Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(7):1108–13.
3. Nakamoto K, Takayama F, Mankura M, Hidaka Y, Egashira T, Ogino T, ve ark. Beneficial effects of fermented green tea extract in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;44(3):239–46.
 4. Zhi Z, Froh M, Connor HD, Li X, Conzelmann LO, Mason RP, ve ark. Prevention of hepatic ischemia-reperfusion injury by green tea extract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283:957–64.
 5. Zhong Z, Froh M, Lehnert M, Schoonhoven R, Yang L, Lind H, ve ark. Polyphenols from *Camellia sinensis* attenuate experimental cholestasis induced liver fibrosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285:1004–13.
 6. Li YM, Zhang XG, Zhou HL, Chen SH, Zhang Y, Yu CH. Effects of tea polyphenols on hepatic fibrosis in rats with alcoholic liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004;3:577–9.
 7. Arteel GE, Uesugi T, Bevan LN, Gäbele E, Wheeler MD, McKim SE, ve ark. Green tea extract protects against early alcohol-induced liver injury in rats. *Biol Chem.* 2002;383(3–4):663–70.
 8. Chen JH, Tipoe GL, Liong EC, So HSH, Leung KM, Tom WM, ve ark. Green tea polyphenols prevent toxin-induced hepatotoxicity in mice by down-regulating inducible nitric oxide-derived prooxidants. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:742–51.
 9. Oz HS, McClain CJ, Nagasawa HT, Ray MB, Villiers WJ, Chen TS. Diverse antioxidants protect against acetaminophen hepatotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol.* 2004;18:361–8.
 10. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Rascchetti R, Santuccio C, ve ark. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:331–41.
 11. Lambert JD, Kennett MJ, Sang S, Reuhl KR, Ju J, Yang CS. Hepatotoxicity of high oral dose (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(1):409–16.
 12. Galati G, Lin A, Sultan AM, O'Brien PJ. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med.* 2006;15:40(4):570–80.
 13. Chow HHS, Cai Y, Hakim IA, Crowell JA, Shahi F, Brooks CA, ve ark. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res.* 2003;9(9):3312–9.
 14. Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Regan KS, Radovsky AE, Beck MJ, Morita O, ve ark. 28-day oral gavage toxicity studies of green tea catechins prepared for beverages in rats. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(3):978–89.
 15. Morita O, Kirkpatrick JB, Tamaki Y, Chengelis CP, Beck MJ, Bruner RH. Safety assessment of heat-sterilized green tea catechin preparation: a 6-month repeat-dose study in rats. *Food Chem Toxicol.* 2009;47(8):1760–70.
 16. Wang CC, Chu KO, Chong WS, Li WY, Pang CP, Shum ASW, ve ark. Tea epigallocatechin-3-gallate increases 8-isoprostane level and induces caudal regression in developing rat embryos. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(4):519–27.
 17. Correa A, Stolley A, Liu Y. Prenatal tea consumption and risks of anencephaly and spina bifida. *Ann Epidemiol.* 2000;10(7):476–7.
 18. Ismail SA, El-Saadany S, Ziada DH, Zakaria SS, Mayah WW, Elashry H, ve ark. Cytokeratin-18 in diagnosis of HCC in patients with liver cirrhosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(4):1105–11.
 19. Yilmaz Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18—the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(11–12):1103–9.
 20. Abdel-Majeed S, Mohammad A, Shaima AB, Mohammad R, Mousa SA. Inhibition property of green tea extract in relation to reserpine-induced ribosomal strips of rough endoplasmic reticulum (rER) of the rat kidney proximal tubule cells. *J Toxicol Sci.* 2009;34(6):637–45.
 21. Gürgeç SG, Sayın O, Cetin F, Tuç Yücel A. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) accelerates cutaneous wound healing and inhibits pro-inflammatory cytokines. *Inflammation.* 2014;37(3):775–84.
 22. Gürgeç SG, Karakuş AÇ, Çeçen D, Özen G, Koçtürk S. Usage of whey protein may cause liver damage via inflammatory and apoptotic responses. *Hum Exp Toxicol.* 2015;34(7):769–79.
 23. Morita O, Knapp JF, Tamaki Y, Stump DG, Moore JS, Nemeč MD. Effects of green tea catechin on embryo/fetal development in rats. *Food Chem Toxicol.* 2009;47(6):1296–303.
 24. Chu KO, Wang CC, Chu CY, Chan KP, Rogers MS, Choy KW, ve ark. Pharmacokinetic studies of green tea catechins in maternal plasma and fetuses in rats. *J Pharm Sci.* 2006;95:1372–81.
 25. Chu KO, Wang CC, Chu CY, Choy KW, Pang CP, Rogers MS. Uptake and distribution of catechins in fetal organs following in utero exposure in rats. *Hum Reprod.* 2006;22:280–7.
 26. Isbrucker RA, Edwards JA, Wolz E, Davidovich A, Bausch J. Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 3: teratogenicity and reproductive toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(5):6516–61.

Sağlık Öğrencilerinde Aşı Tereddüdü

Vaccine Hesitancy among Health Students

Öz

Amaç: Bu çalışmada İstanbul'da sağlık alanında (tıp, diş hekimliği, eczacılık, hemşirelik, ebelik, fizik tedavi ve rehabilitasyon, diyetisyenlik, odyoloji, sağlık yönetimi) yükseköğretim görmekte olan öğrencilerin aşı tereddüdü düzeyini, dağılımını ve öğrenim yılına göre değişimini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız bir anket çalışmasıydı ve belirlenen fakülte ve bölümlerde kayıtlı (T.C. Ölçme, Seçme ve Yerleştirme Merkezi 2019 verilerine göre) 17.488 üniversite öğrencisinin %10'una ulaşmak hedeflendi. Anket *Google Formlar*® platformunda çevrimiçi olarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışma toplam 1559 öğrenci içerdi. Öğrencilerin %15,1'i "Gerekli durumlarda (riskli maruziyet, rutin korunma) kendinize tereddüt etmeden aşı yaptırabiliyor musunuz?" sorusuna "Hayır" yanıtını verdi. Bu oranın öğrenim yılı arttıkça azaldığı görüldü ($\chi^2=21,523$; $p<0,001$). Aşı tereddüdü tıp (%9,2) ve ebelik (%11,2) öğrencilerinde en düşük, fizik tedavi (%31,3) ve odyoloji (%30,4) öğrencilerinde ise en yüksek düzeydeydi. Aşı tereddüdü düzeyi eğitim düzeyine göre anlamlı farklılık gösterdi ($\chi^2=63,034$; $p<0,001$); öğrenim yılı arttıkça aşılaraya duyulan güven artmaktaydı. Ancak öğrencilerin %78,6'sının grip aşısına dair tereddütleri olduğu ve bunun öğrenim yılı ile anlamlı biçimde değişmediği ($p=0,053$) görüldü. Kızamık ve suçiçeği aşılıları ile ilgili tereddütlerin başlıca nedeni "hastalığı geçirmenin aşı olmaktan daha koruyucu" olduğu düşüncesi; hepatit B, tetanos ve kuduz aşılıları ile ilgili tereddütlerin başlıca nedeni ise "yan etkilerden duyulan kaygı" idi.

Sonuç: Sağlık çalışanları arasındaki aşı tereddüdü toplumun aşılama tutumu üzerinde oldukça etkilidir. Öğrenim yılı arttıkça azalmakla birlikte, sağlık öğrencilerinde aşı tereddüdü düzeyi yüksek görünmektedir. Bu tereddütlerin yükseköğretim sırasında belirlenip doğru bilgilendirmeyle giderilmesi son derece önemlidir. Sağlık yükseköğretimindeki içerik ve yöntemler bu gözle yeniden değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: aşılar; aşı tereddüdü; eğitim; sağlık

Abstract

Aim: This study aimed to elucidate the levels, distributions, and study years-based changes of vaccine hesitancy in students receiving higher education in the health field (medicine, dentistry, pharmacy, nursing, midwifery, physical therapy and rehabilitation, dietetics, audiology, health-care management) in Istanbul.

Methods: The study was a survey study and aimed to reach 10% of the 17,488 university students (according to the 2019 Measuring, Selection and Placement Center data) enrolled in the faculties and departments determined. The survey was conducted online via Google Forms®.

Results: The study included a total of 1559 students. Of all students, 15.1% answered "No" to the question "Can you get vaccinated without hesitation when necessary (in case of risky exposure or as part of routine protection)?". It was found that this rate decreased as the number of years at the university increased ($\chi^2=21,523$; $p<0,001$). The level of vaccine hesitancy was the lowest among medical (9.2%) and midwifery (11.2%) students and highest among physical therapy (31.3%) and audiology (30.4%) students. The level of vaccine hesitancy differed significantly according to education level ($\chi^2=63,034$, $p<0,001$), with trust in the vaccines increasing with the number of study years. However, it was found that 78.6% of all students were hesitant about influenza vaccination and that this did not change significantly with the number of study years ($p=0,053$). The main reason for measles and varicella vaccine hesitancies was the thought that "having had the disease provides better protection than vaccination", and the main reason for hepatitis B, tetanus, and rabies vaccine hesitancies was "concerns about the side effects".

Conclusion: The vaccine hesitancy among healthcare professionals is highly influential in the shaping of society's attitude toward vaccination. The level of vaccine hesitancy among health students appears to be high, although it decreases as the level of education increases. It is crucial that such hesitancies be identified and resolved with correct information during higher education. The related contents and methods used in higher education in health sciences should be reevaluated from this perspective.

Keywords: education; health; vaccines; vaccine hesitancy

Ali Osman Çetin¹, Asiye Şaşmaz¹, Dilara Kurtuluş¹, İsa Badur², İlker İnanç Balkan³, Mohannad Owıwi¹, Ali Emre Öge¹, Muhammed Atak⁴, Alparslan Duman⁵, Ayşe Nur Altunel⁶, Meryem Akkoyun⁷, Beyza Korkmaz⁸, Ahmet Ali Çelik⁹, Yusuf İhsan Özdilek⁹, Huzeyfe Keleş⁹, Adem Az¹⁰, Handan Ankaralı¹¹

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi (tıp öğrencisi)

² İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi; İstanbul Çekmeköy İlçe Sağlık Müdürlüğü

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁴ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı; İstanbul Eyüpsultan İlçe Sağlık Müdürlüğü

⁵ İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Aşı Programları Birimi

⁶ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi (tıp öğrencisi)

⁷ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi (tıp öğrencisi)

⁸ İstanbul Medipol Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi (diş hekimliği öğrencisi)

⁹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi (tıp öğrencisi)

¹⁰ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

¹¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı

Geliş/Received : 26.11.2020

Kabul/Accepted: 28.02.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.831919

Yazışma yazarı/Corresponding author

Ali Osman Çetin

Ali Kuşçu Mah., Baş İmam Sok. 8/1, Fatih, İstanbul, Türkiye
E-posta: aliosmancetin7@gmail.com

ORCID

Ali Osman Çetin: 0000-0001-9142-253X

Asiye Şaşmaz: 0000-0002-0771-7181

Dilara Kurtuluş: 0000-0002-7594-3324

İsa Badur: 0000-0002-0306-4259

İlker İnanç Balkan: 0000-0002-8977-5931

Mohannad Owıwi: 0000-0003-2809-1891

Ali Emre Öge: 0000-0002-4290-0125

Muhammed Atak: 0000-0002-8545-3660

Alparslan Duman: 0000-0001-6168-7203

Ayşe Nur Altunel: 0000-0001-7738-512X

Meryem Akkoyun: 0000-0003-4478-2326

Beyza Korkmaz: 0000-0003-2191-0372

Ahmet Ali Çelik: 0000-0003-4113-1851

Yusuf İhsan Özdilek: 0000-0002-4225-6843

Huzeyfe Keleş: 0000-0001-8065-4626

Adem Az: 0000-0002-7204-6185

Handan Ankaralı: 0000-0002-3613-0523

GİRİŞ

Aşılar, salgın hastalıklarla mücadelede temiz su kullanımından sonraki en başarılı uygulamadır (1). Küresel aşılama programları ile geçmişte milyonlarca kişinin ölümüne sebep olan çiçek hastalığı dünya üzerinden silinmiş, çocuk felci, difteri ve kızamık pek çok ülkede elimine edilmiş, kuduz, tetanos gibi öldürücü hastalıkların küresel insidansında belirgin bir düşüş sağlanmıştır (2,3). Bununla birlikte halen katedilmesi gereken epeyce bir mesafe bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2019 yılında Afrika ve diğer yoksul coğrafyalarda 14 milyon çocuğa hiç aşı yapılamamış, >1,5 milyon kişi ise aşıyla önlenbilir hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmiştir (4). Türkiye’de 1981’de başlatılan ve 1985’teki aşı kampanyası ile toplumda yerleşen Genişletilmiş Bağışıklama Programı, ulaştığı %97’lik kapsayıcılık oranı ile dünyanın en iyi ulusal aşı programlarından (5). Aşılama programlarının başarısı, bireysel bağışıklığın yanı sıra, aşı takvimini henüz tamamlamamış olan ya da mevcut sağlık durumu sebebiyle aşı olamayan bireylerin enfeksiyon etkeni ile karşılaşma ihtimalini de azaltacak şekilde, “kitle bağışıklığı” sağlanmasına bağlıdır (6). Kitle bağışıklığının sağlanabilmesi için ise aşı kapsayıcılığının sürekli yüksek tutulması gerekmektedir. Son yıllarda, aşılarla önlenen hastalıkların ve bunların ölümcül komplikasyonlarının görülme sıklığı azaldıkça aşıların yan etkileri ve aşı tereddütleri daha sık gündeme gelmekte, artan aşı karşıtı söylemler nedeniyle aşı programları sekteye uğramaktadır (3,7). Önceleri istisnai olarak görülen “aşı reddi”, bu söylemlerin etkisiyle artış göstermiş, Türkiye’de çocuklarına aşı yaptırmayı reddeden ailelerin sayısı 2011’de 183 iken, 2018 yılında >23 bine yükselmiştir (6). Aşı, kendi başarısının kurbanı olmuştur.

Dünya genelinde aşıları reddedenlerin oranı halen %2’nin altında olsa da “aşı tereddüdü” oranı %25–45 bandındadır. Aşı reddi; aşıları sorgulama, aşılar arasında seçici davranma, aşılanmayı/aşılatmayı erteleme, aşılama şemasını değiştirme gibi farklı tutumlarla tezahür etmektedir (8,9). Aşılarla ilgili tereddütleri anlamak ve gidermek, öncelikle sağlık çalışanlarına düşen bir görevdir (10). Öte yandan son yıllarda influenza aşısı ile ilgili birçok çalışma sağlık çalışanlarının önemli bir kısmının aşının koruyucu etkisine güvenmediğini, gerekliliğine inanmadığını, yan etkilerinden

korktuğunu ve bu nedenlerle aşılanmadığını ortaya koymuştur (11–14).

Mesleki maruziyet riski nedeniyle yaptırımları gereken aşılarla ilgili sağlık çalışanlarının tutumlarının incelendiği çalışmalarda, aşı önerilerine uymakla ilgili sorunun grip aşısıyla sınırlı olmadığı, hepatit B, tetanos, kızamık, suçiçeği gibi hastalıklara karşı aşılama oranlarının da görece düşük olduğu, yapılacak çalışmalarla bunun altında yatan tereddütlerin temel nedenlerinin ortaya çıkarılması gerektiği belirtilmiştir (15,16).

Bu gerekten yola çıkılarak yapılan literatür taramasında, aşı tereddütlerinin meslek yaşamından daha önce, üniversite eğitimi sırasında da var olduğu, ancak sağlık öğrencilerinin aşı tereddütlerini ölçen çalışmaların yetersiz olduğu fark edilmiştir. Buna göre bu çalışmada, sağlık öğrencilerinin aşı tereddüdü düzeyini, dağılımını ve öğrenim yılına göre değişimini ortaya koymak amaçlanmıştır. Söz konusu yükseköğretim aşılarla ilgili tereddütleri giderip gideremediği sorusu ele alınmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Anket ve örneklem

Kesitsel olarak tasarlanan bu çalışma, 2.11.2019–17.12.2019 döneminde İstanbul’da devlet ve vakıf üniversitesi statüsündeki beş üniversitenin (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul Medipol Üniversitesi) sağlık (tıp, diş hekimliği, eczacılık, hemşirelik, ebelik, fizik tedavi ve rehabilitasyon, diyetisyenlik, odyoloji, sağlık yönetimi) bölüm ve fakültelerinde yükseköğrenim görmekte olan öğrencilerden toplanan verilerle gerçekleştirildi.

Aşılama süreçlerindeki rollerine bakılmaksızın ve ayırım gözetmeksizin, T.C. Ölçme, Seçme ve Yerleştirme Merkezi 2019 verilerine göre sağlık alanında yükseköğrenim görmekte olan toplam 17.488 öğrencinin hepsi çalışmanın evrenini oluşturdu. OpenEpi® programıyla yapılan analize göre %99,99 güven aralığında ulaşılması gereken örneklem büyüklüğü 1394 kişi olarak belirlendi ve buna göre fireler de hesaba katılarak 1750 kişiye, yani çalışma evreninin %10’una ulaşılması hedeflendi. Anket formu, İngilizce “*vaccine hesitancy*” (Tr. aşı tereddüdü), “*vaccination*” (aşılama/aşılanma) anahtar sözcükleriyle yapılan literatür (MEDLINE

Tablo 1. Aşilar hakkında genel bilgi ve farkındalık düzeyleri, ilk ve son sınıflara göre dağılım (Likert tipinde hazırlanmış beş seçeneekli 4.-12. sorularda “Kesinlikle katılıyorum” ve “Katılıyorum” yanıtları “Evet” olarak, “Kararsızım”, “Katılmıyorum” ve “Kesinlikle katılmıyorum” yanıtları ise “Hayır” olarak değerlendirilmiştir.)

Sorular	Tüm katılımcılar		Birinci sınıflar		Son sınıflar		χ^2 p
	Evet (%)	Hayır (%)	Evet (%)	Hayır (%)	Evet (%)	Hayır (%)	
1. Fakülteniz/bölümünüzde öğrencilere aşilar hakkında yeterli eğitimin verildiğini düşünüyor musunuz?	42,3	57,7	11,4	88,6	41,5	58,5	51,05 <0,001
2. Toplumun büyük bir kesiminin aşilar hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünüyor musunuz?	4,3	95,7	3,5	96,5	3,2	96,8	0,041 0,840
3. Sağlık Bakanlığının aşilama politikasını doğru buluyor musunuz?	66,1	33,9	48,8	51,2	75,3	24,7	42,39 <0,001
4. Ülkemizdeki aşiların yeterince test edildiğini ve güvenilir olduklarını düşünüyor musunuz?	43,2	56,8	23,3	97,7	50,2	49,8	44,176 <0,001
5. Aşiların içerikleri konusunda topluma yeterince bilgi verildiğini düşünüyor musunuz?	6,6	93,4	4,2	95,8	7,8	92,2	3,279 0,070
6. Toplumda artık görülmeyen hastalıkların (çocuk felci, difteri gibi) aşısının durdurulmasının bu hastalıkları tekrar ortaya çıkaracağını düşünüyor musunuz?	58,3	41,7	56,4	43,6	78,8	21,2	32,476 <0,001
7. Son yıllarda artan göçlerle birlikte aşı ile önlenebilen enfeksiyonların arttığını düşünüyor musunuz?	84,3	15,7	73,5	26,5	89	11	22,529 <0,001
8. Çocukluk çağı aşilarının kanuni zorunluluk olması gerektiğini düşünüyor musunuz?	79,1	20,9	70	30	84,5	15,5	16,824 <0,001
9. Bulaşıcı hastalıkların açık, hacamat, sülük gibi geleneksel tedavi yöntemleriyle önlenemeyeceği görüşüne katılıyor musunuz?	69,9	30,1	51,9	48,1	78,1	21,9	42,865 <0,001

Tablo 2. Öğrencilerin aşiların gerekliliği ile ilgili görüşlerinin öğrenim yılına göre değişimi (Kararsızlar “Hayır” seçeneğine dahil edilmiştir.)

Sorular	Tüm katılımcılar		Birinci sınıflar		Son sınıflar		χ^2 p
	Evet (%)	Hayır (%)	Evet (%)	Hayır (%)	Evet (%)	Hayır (%)	
Gerekli durumlarda (riskli maruziyet, rutin korunma) kendinize tereddüt etmeden aşı yaptırabiliyor musunuz?	84,9	15,1	74,9	25,1	89,8	10,2	21,523 <0,001
Hepatit B aşısı yaptırmanın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?	86,9	13,1	68,6	31,4	92,2	7,8	50,932 <0,001
Tetanoz aşısı yaptırmanın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?	91,2	8,8	85	15	92,6	7,4	9,024 0,011
Kızamık aşısı yaptırmanın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?	86,1	13,9	76	24	90,5	9,5	21,888 <0,001
Suçiçeği aşısı yaptırmanın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?	82	18	69	31	89,8	10,2	40,059 <0,001
Grip aşısı yaptırmanın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?	21,4	78,6	19,5	80,5	22,6	77,4	0,825 0,364
(Riskli maruziyet durumunda) kuduz aşısı yaptırmanın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?	81,9	18,1	88,5	11,5	90,5	9,5	2,488 0,288

Tablo 3. Aşılarla göre tereddüt nedenlerinin dağılımı (N=1559)

	Hepatit B	Tetanoz	Kızamık	Suçiçeği	Kuduz	Grip
Tereddüt belirten kişi sayısı ve yüzdesi	200 %12,82	148 %9,49	205 %13,15	251 %16,1	183 %11,73	1003 %64,33
Belirtilen tereddüt nedeni (ve her hastalıkta toplam tereddüt sayısı)	(292)	(208)	(300)	(339)	(237)	(1249)
Toplumda görülme sıklığı çok azaldı	45 %15,4	55 %26,4	60 %20	51 %15	59 %24,9	38 %3
Aşının koruyuculuğu düşük	21 %7,2	17 %8,2	24 %8	29 %8,6	16 %6,8	465 %37,2
Hastalığı geçirmenin aşıya göre daha koruyucu olduğunu düşünüyorum	28 %9,6	11 %5,3	79 %26,3	154 %45,4	15 %6,3	538 %43,1
Yan etkilerinden kaygı duyuyorum	108 %37	68 %32,7	63 %21	56 %16,5	95 %40	133 %10,6
Toksik maddeler içeriyor	35 %12	34 %16,3	33 %11	29 %8,6	32 %13,5	52 %4,2
İnancıma uygun olmayan bazı maddeler içeriyor	27 %9,2	23 %11	21 %7	20 %5,9	20 %8,4	23 %1,8
Otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğunu düşünüyorum	28 %9,6	-	-	-	-	-
Otizme neden olduğunu düşünüyorum	-	-	20 %6,7	-	-	-
Üç veya daha fazla tereddüt bildiren kişi sayısı	25	18	25	22	16	54

Tablo 4. Katılımcıların tereddütlü kişileri aşılarmaya ikna tutumları

Kendisine veya yakınlarına ... aşısı yaptırmak istemeyen bir yakınınızı ikna etmeye çalışır mısınız? (Evet/Hayır)				
	Evet (%)	Hayır (%)	r	p
Hepatit B	79,3	20,7	0,240	0,001
Tetanoz	83	17	0,175	<0,001
Kızamık	79,4	20,6	0,239	<0,001
Suçiçeği	76,6	23,4	0,252	<0,001
Kuduz	91,3	8,7	0,112	0,001
Grip	23,4	76,6	0,051	0,44

PubMed, *Web of Science*) taramasıyla ulaşılan makale ve rehberlerde kullanılan sorular derlenerek oluşturuldu. Anket ise *Google Formlar** platformunda çevrimiçi olarak gerçekleştirildi. Çalışma ekibi veri toplamadan önce veri toplama ilkeleri üzerine temel bir eğitimden geçti. İlgili fakülte ve bölümlerden öğrenci temsilcileri ile iletişime geçildi; öğrencilerce dönem içinde toplu iletişim amacıyla kullanılan mesajlaşma platformlarına ankete dair bilgi ve katılım için gerekli çevrimiçi bağlantı adresleri ve iletişim numaraları gönderilerek her sınıftan öğrencilerin ankete katılımı sağlandı. An-

ket her sınıf grubuna yalnızca bir kez gönderildi. Katılımcıların beyan ettiği (bölüm ve sınıf bilgisi dahil) her veri doğru kabul edildi. Ankette hepatit B, tetanoz, kızamık, suçiçeği, kuduz ve grip aşıları ile ilgili farkındalık ve tereddüt düzeylerini belirlemeye yönelik sorular yer aldı. Veriler önce ortak bir *Microsoft Excel** veri sayfasına, ardından *SPSS** (v. 26) paket programı veri sayfasına aktararak analiz edildi. Hedef popülasyon dışında kalan katılımcılardan gelen veriler analize dahil edilmedi. Tıp fakültelerinin 6. sınıfları, diş hekimliği ve eczacılık fakültelerinin 5. sınıfları ve diğer

bölmelerin 4. sınıfları karşılaştırmalı analizlere “son sınıf” olarak dahil edilirken, az sayıdaki yüksek lisans ve doktora öğrencisi ise öğrenim yılına dayalı karşılaştırmalara dahil edilmedi.

Anket 3 bölüm ve 50 sorudan meydana geldi. Birinci bölümde sosyodemografik özelliklere ve aşılara ilgili genel bilgi, farkındalık ve tutuma dair 7 soru, ikinci bölümde sağlık çalışanları için önerilen beş aşıya ve ayrıca kuduz aşısıyla ilgili tutuma dair 33 soru, üçüncü bölümde ise tereddütlerin nedenlerini ortaya çıkarmaya yönelik Likert tipi 10 soru yer aldı.

İstatistiksel analiz

İstatistik analizler *Statistical Package for Social Sciences* (v. 26) (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler hesaplandı; hipotez testleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyumu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Nicel değişkenler ortalama±standart sapma, nitel değişkenler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Gruplar veri tipine bağlı olarak ki-kare testi veya Spearman sıra korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

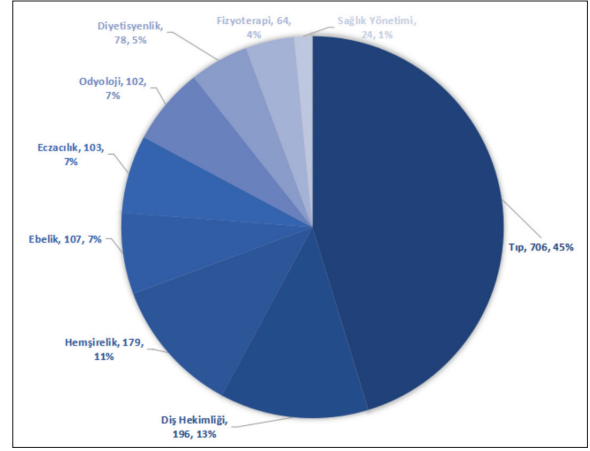
Çalışma etiği

Çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından önceden onaylandı (5.11.2019-83045809-604.01.02-A-41). Ankete katılımı gönüllülük esas alındı.

BULGULAR

Demografik ve epidemiyolojik bulgular

Çalışma toplam 1559 katılımcı içerdi. Yaş ortalaması $20,9 \pm 2,2$ yıl olan katılımcıların %76,5’ini kız öğrenciler oluşturdu. Katılımcıların fakülte/bölmelere göre dağılımı Görsel 1’de, öğrenim yılına göre yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı ise Görsel 2’de gösterilmiştir. Aşılama durumuna dair yanıtlar incelendiğinde katılımcıların %78’inin hepatit B, %87,9’unun tetanos, %75,7’sinin kızamık, %61,1’inin suçiçeği aşısını daha önce yaptırdığı görüldü. Daha önce en az 1 kez grip aşısı yaptırmış olanların oranı %30 iken, içinde bulunan sonbahar mevsiminde grip aşısı yaptırmış olanların / yaptırmayı planlayanların oranı %15,1 idi.



Görsel 1. Katılımcıların fakülte ve bölümlere göre dağılımı

Aşılarla ilgili genel bilgi ve farkındalık düzeyine dair bulgular

Anketin bu bölümündeki 9 soruya verilen yanıtların öğrenim yılına göre dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir. Diğer 7 soruya verilen yanıtların dağılımı ise şu şekildedir:

“Ülkemizde çocukluk döneminde uygulanan aşılama programı hakkında bilginiz var mı?” sorusuna katılımcıların %59,3’ü “Evet”, %5,5’i “Hayır”, %35,2’si “Kısmen” yanıtı ile karşılık verdi. Öğrenim yılı arttıkça “Evet” yanıtı oranının istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı belirlendi ($\chi^2=103,638$; $p < 0,001$).

“Ülkemizde erişkin yaş grubunda uygulanan aşılar hakkında bilginiz var mı?” sorusuna katılımcıların %34,7’si “Evet”, %23,5’i “Hayır”, %41,8’i “Kısmen” yanıtı ile karşılık verdi. Öğrenim yılı arttıkça “Evet” yanıtı oranının anlamlı biçimde arttığı belirlendi ($\chi^2=140,765$; $p < 0,001$).

“Aşılar hakkında bilgi edinmek için kullandığınız bilgi kaynaklarını işaretleyiniz (3 adet işaretlenebilir)” sorusuna; katılımcıların %46,5’i ($n=726$) “Bilimsel kaynaklar (basılı/online)”, %79,2’si ($n=1235$) “Ders anlatan hocalar/ders notları”, %32,9’u ($n=514$) “Aile hekimim”, %5,8’i ($n=91$) “Eczacı”, %1,9’u ($n=30$) “Aşı firmaları”, %32,2’si ($n=502$) “Yakın çevrem”, %37,8’i ($n=590$) “Medya/sosyal medya” yanıtı ile karşılık verdi. “Bilimsel kaynaklar (basılı/online)” ve/veya “Ders anlatan hocalar/ders notları” yanıtlarının oranı öğrenim yılı arttıkça anlamlı biçimde arttı ($\chi^2=53,562$; $p < 0,001$).

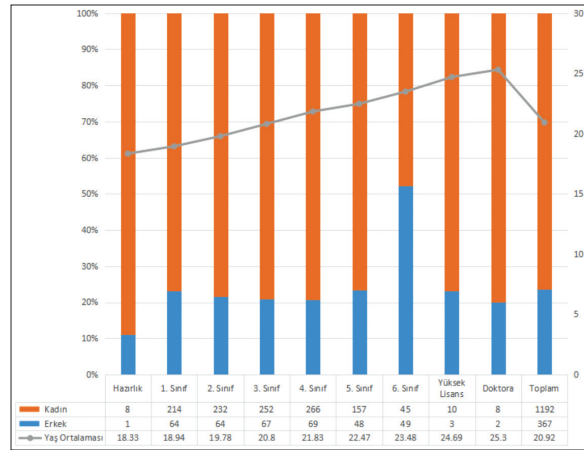
“Sizce aşıların yan etkileri mi yoksa aşılammama sonucu enfeksiyon hastalığı geçirilmesi mi daha cid-

di sonuçlar doğurur?” sorusuna, katılımcıların %2,1’i “Aşıların yan etkileri daha ciddi sonuçlar doğurur”, %60,8’i “Enfeksiyonu geçirmek daha ciddi sonuçlar doğurur”, %37,1’i ise “Aşıya ve enfeksiyona göre değişir” şeklinde yanıt verdi. “Enfeksiyonu geçirmek daha ciddi sonuçlar doğurur” yanıtının oranı öğrenim yılı arttıkça anlamlı biçimde arttı ($\chi^2=38,997$; $p<0,001$).

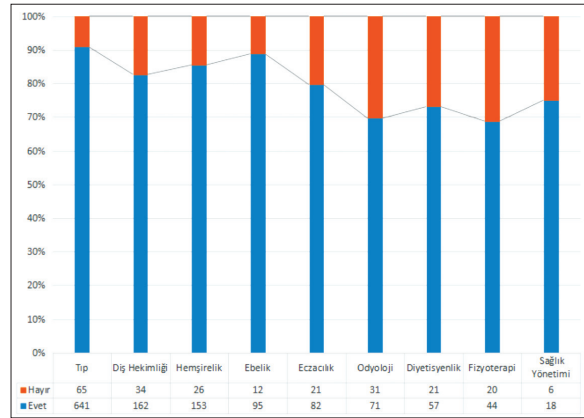
“Daha önce herhangi bir aşı sonrası istenmeyen etki yaşadınız mı?” sorusuna cevaben katılımcıların %70’i “Hayır”, %30’u “Evet” dedi. Yanıtların öğrenim yılına göre anlamlı fark göstermediği görüldü ($\chi^2=13,761$; $p=0,088$).

“Aşılar hakkındaki kanaatinizi en çok kimler belirliyor? (3 adet işaretlenebilir)” sorusuna katılımcıların %73,2’si (n=1141) “Sağlık Bakanlığı ve Bilimsel Danışma Kurulu hocaları”, %38’i (n=593) “Öğretmenler, öğretim üyeleri”, %84,2’si (n=1313) “Hekimler ve sağlık çalışanları”, %3,3’ü (n=51) “Aşı üreticisi firmalar”, %2,8’i (n=43) “Diyanet İşleri Başkanlığı”, %0,06’si (n=1) “Siyasi liderler”, %10,5’i (n=164) “Medya/sosyal medya/İnternet”, %4,4’ü (n=69) “Dinî kanaat belirleyiciler”, %28,7’si (n=447) “Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulayıcıları”, %19,5’i (n=305) “Aile, komşu, arkadaş çevresi”, %4,9’u (n=76) ise “Aşı karşıtı görüş belirten kişiler/sivil toplum kuruluşları” şeklinde yanıt verdi. İlk ve son sınıflardan gelen yanıtlar incelendiğinde son sınıfa gelindiğinde “Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulayıcıları” ve “Aşı karşıtı görüş belirten kişiler/sivil toplum kuruluşları” yanıtlarının oranında anlamlı bir azalma, “Sağlık Bakanlığı ve Bilimsel Danışma Kurulu hocaları”, “Öğretmenler, öğretim üyeleri” ve “Hekimler ve sağlık çalışanları” yanıtlarının oranında ise anlamlı bir artış görüldü ($\chi^2=18,276$; $p<0,001$).

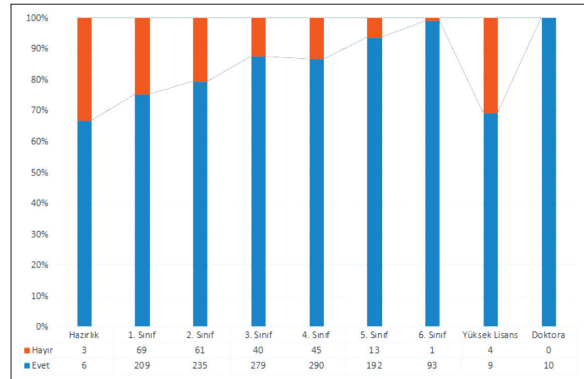
“Okuduğunuz fakülte/bölümde, tetanos ve hepatit B gibi aşıları ücretsiz yaptırma imkanınız var mı?” sorusuna cevaben katılımcıların %28,7’si “Evet”, %60,9’u “Bilgim yok”, %10,5’i ise “Hayır” dedi. “Bilgim yok” yanıtının oranı birinci sınıflarda %88,9 iken son sınıflarda %44,5’e geriledi ve aradaki fark anlamlıydı ($\chi^2=126,683$; $p<0,001$). Son sınıflarda “Bilgim yok” diyenlerin oranının tıp fakültesinde %14,9 (n=94), diş hekimliğinde %33,3 (n=24), eczacılıkta %75,9 (n=29), hemşirelikte %34,1 (n=41), ebelikte %51,7 (n=29), fizyoterapide %77,8 (n=18), diyetisyenlikte %88,9 (n=18), odyolojide %77,8 (n=27), sağlık yönetiminde ise %66,7 (n=3) olduğu görüldü.



Görsel 2. Katılımcıların yaş, cinsiyet ve öğrenim yılına göre dağılımı



Görsel 3. “Gerekli durumlarda (riskli maruziyet, rutin korunma) kendinize tereddüt etmeden aşı yaptırabiliyor musunuz?” sorusuna verilen yanıtların fakülte ve bölümlere göre dağılımı



Görsel 4. “Gerekli durumlarda (riskli maruziyet, rutin korunma) kendinize tereddüt etmeden aşı yaptırabiliyor musunuz?” sorusuna verilen yanıtların öğrenim yılına göre dağılımı

Belirli aşılarla ilgili algı, tutum ve tereddütler

Sağlık çalışanlarına kuvvetle önerilen dört aşı (hepatit B, tetanos, kızamık, suçiçeği) ile birlikte en az ve en

çok tartışılan iki aşıya (kuduz ve grip) yönelik algı ve tutumlara dair sorulara verilen yanıtların öğrenim yılına göre dağılımı Tablo 2’de sunulmuştur.

“Gerekli durumlarda (riskli maruziyet, rutin korunma) kendinize tereddüt etmeden aşı yaptırabiliyor musunuz?” sorusuna verilen yanıtlar incelendiğinde, tereddüt varlığının fakülte ve bölüme göre anlamlı farklılık gösterdiği ($\chi^2=65,281$; $p<0,001$) (Görsel 3), tıp fakültesi (%9,2) ve ebelik bölümünde (%11,2) en düşük, fizik tedavi (%31,3) ve odyoloji (%30,4) bölümlerinde ise en yüksek düzeyde olduğu, aşılarla duyulan güvenin öğrenim yılı ile orantılı olarak arttığı görüldü. ($\chi^2=63,034$; $p<0,001$) (Görsel 4).

“Bahsi geçen aşırı olmanın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?” sorusuna cevaben “Hayır” veya “Kararsızım” diyen katılımcıların tereddüt nedenlerinin dağılımı Tablo 3’te sunulmuştur.

Hepatit B, tetanos ve kuduz aşılarıyla ilgili tereddütlerin en yaygın nedeni “Yan etkilerinden kaygı duyuyorum” olurken, kızamık, suçiçeği ve grip aşıları için en sık işaretlenen tereddüt nedeni “Hastalığı geçirmenin aşıya göre daha koruyucu olduğunu düşünüyorum” idi.

Altı farklı aşı (hepatit B, tetanos, kızamık, suçiçeği, kuduz, grip) için ayrı ayrı sorulan “Kendisine veya yakınlarına ... aşısı yaptırmak istemeyen bir yakınınızı aşı için ikna etmeye çalışır mısınız?” sorularına verilen yanıtların öğrenim yılı ile ilişkisi incelendiğinde, grip aşısı hariç öğrenim düzeyi arttıkça olumlu cevap verme olasılığının da arttığı görüldü (hepatit B aşısı için $r=0,240$ ve $p<0,001$; tetanos aşısı için $r=0,175$ ve $p<0,001$; kızamık aşısı için $r=0,239$ ve $p<0,001$; suçiçeği aşısı için $r=0,252$ ve $p<0,001$; kuduz aşısı için $r=0,112$ ve $p<0,001$; grip aşısı için $r=0,051$ ve $p=0,44$) (Tablo 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Katılımcılarda aşıların etkililik ve güvenliliğine ilişkin tereddütlerin öğrenim yılı arttıkça azaldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, son sınıf öğrencilerinde belli tereddütlerin beklenenin aksine yüksek düzeyde devam ettiği görülmüştür. Ebelik ve hemşirelik bölümlerindeki kız öğrenci ağırlığı katılımcıların cinsiyet dağılımı üzerinde belirleyici olmuştur. Son sınıftaki her iki öğrenciden biri Türkiye’de aşıların gereğince test

edilmediğini ve dolayısıyla güvenli olmadığını, her beş öğrenciden biri ise enfeksiyonların önlenmesinde geleneksel tedavi (açlık, hacamat, sülük gibi) yöntemlerinin de etkili olabileceğini düşünmektedir. Bunlar oldukça yüksek oranlardır. Yine bu sonuçlar kayda değer sayıda öğrencinin üniversiteden aşıların güvenliliğine dair ciddi tereddütler ve de bulaşıcı hastalıklardan korunma yollarına ve geleneksel tedavi yöntemlerinin uygulama alanlarına dair belirgin bir kafa karışıklığı ile mezun olduğunu ortaya koymaktadır.

Kızamık ve suçiçeği aşılarına dair tereddütün en yaygın nedeninin “Hastalığı geçirmenin aşıya göre daha koruyucu olduğunu düşünüyorum” olması, kızamık ve suçiçeğinin solunum yoluyla bulaşarak büyük salgınlara ve erişkinlikte ölümcül olabilen komplikasyonlara yol açabildiğine dair temel bilgilerin yetersiz olabileceğini düşündürmüştür. Öğrenim sürecinde sağlık çalışanlarının kızamık ve suçiçeğine karşı aşılanmasının önemine daha fazla vurgu yapılması yerinde olacaktır.

Hepatit B, kuduz ve tetanos aşılarında ise beklendiği gibi hastalığı geçirmekle oluşacak bir doğal bağışıklığa güvenilmediği, ancak bu kez de yan etki kaygıları nedeniyle müteredit olunduğu belirlenmiştir. Aşıların güvenliliği konusunda T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen çalışmalara dair bilgilere müfredatlarda daha fazla yer verilmesi uygun olacaktır. Literatürde, hepatit B aşısı sonrası artan otoimmün olaylara (17), pandemik grip aşısı sonrası artan Guillain-Barré sendromu vakalarına (18) ve kızamık aşısı ile otizm prevalansı (19) arasındaki tartışmalı ilişkiye dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı’nca hazırlanan eğitim içeriklerinde Türkiye’de uzun yıllardır uygulanan bu aşılarla ilgili güvenlilik verilerine yer verilmesi, gerek sağlık öğrencilerinde gerek sağlık çalışanlarında gerekse toplum genelinde yan etkilerle ilişkin tereddütlerin giderilmesine katkıda bulunacaktır (20).

Grip aşısı, aşılar içinde en tereddütle karşılanan (%78,6) aşı olmuştur. Eğitimin diğer aşılarla yönelik tutumları olumlu yönde etkilediği görülse de, grip aşısına yönelik tutumlar incelendiğinde tereddütleri azaltmadığı ve aşılanma davranışını olumlu yönde etkileyemediği görülmektedir. Esasen grip aşısı risk gruplarından olmaları nedeniyle sağlık çalışanlarına önerilen bir aşı iken, her beş öğrenciden yalnızca biri bu aşının gerekli olduğunu ve grip aşısı olmak isteme-

yen bir yakınına aşılınmaya ikna etmeye çalışacağını söylemiş ve yalnızca altı öğrenciden biri bu yıl grip aşısı olduğunu/olacağını ifade etmiştir (21).

İkinci en tereddütle karşılanan (%18) aşının kuduz aşısı olması oldukça şaşırtıcı bir bulgudur. Oysa kuduz aşısı ankete, tedavisi olmayan, mutlak ölümcül bir hastalıktan kurtaran tek aşı olması itibarıyla en az tartışmalı bulunacak aşı olacağı düşünülerek dahil edilmişti. "Riskli maruziyet durumunda kuduz aşısı yaptırmanın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?" şeklindeki sorunun özellikle yeni öğrenciler tarafından yeterince anlaşılammış olma ihtimali nedeniyle bu sonucun ihtiyatla değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Sıralamada kuduz aşısından sonra suçiçeği (%18), kızamık (%13,9) ve hepatit B (%13,1) aşıları yer almış, en az tereddütle karşılanan (%8,8) aşı ise tetanos aşısı olmuştur. Bu tereddüt oranları, söz konusu hastalıkların risk gruplarından olan ve aşılarını tamamlaması beklenen sağlık çalışanı adayları için oldukça yüksek olup hedefe yönelik eğitimin gerekliliğine işaret etmektedir (22–24).

Öğrencilerin fakültelerinde ücretsiz aşılanabileceklerine dair farkındalıklarının ve aşılarla dair temel bilgi düzeylerinin, beklendiği üzere, öğrenim yılıyla birlikte arttığı görülmektedir. Bu durum eğitimin aşılama davranışını olumlu etkilediğinin dolaylı bir göstergesidir. Bununla beraber eczacılık, ebelik, fizyoterapi, diyetisyenlik, odyoloji ve sağlık yönetimi bölümlerinden ücretsiz aşılanabileceğini bilmeyen son sınıf öğrencilerinin oranının çok yüksek olduğu ve farkındalıkların artırılması gerektiği kanısındayız.

Herhangi bir aşı için 3 veya daha çok tereddüt nedeni bildiren öğrenciler katılımcıların %1,71'ini oluşturmaktadır (Tablo 3). Bu oran görece düşük görünmekle birlikte birer sağlık çalışanı adayları olan sağlık öğrencilerinin "aşı karşıtı" kampanyalarda kullanılacak "çoklu tereddüt"leri mutlaka ciddiye alınmalı, ilgili müfredat ve eğitim yöntemleri bu gözle yeniden değerlendirilmelidir. Bu tereddütlerin bilimsel veriler ve sorumluluk vurgusu temelinde ikna edici şekilde giderilmesi toplum sağlığı açısından hayli önemlidir.

Öğrencilerin Sağlık Bakanlığı'nın aşılama politikalarına ve Türkiye'de aşıların test sürecine dair güveninin öğrenim süresi boyunca arttığı görülmekle beraber bu artışın yeterli olmadığı kanaatindeyiz. Zira her iki son sınıf öğrencisinden birinin aşıların yeterince

güvenli olduğundan emin olmadığı görülmüştür. Eğitim sırasında aşılarla ve aşı politikalarına güven duyulmasının sağlanması, hatta mevcut aşıların onay alma ve piyasaya çıkma süreçlerinin tanıtılması, öğrencinin meslek hayatında aşılama hizmet ve kampanyalarına katılım ve desteğini artıracığı için, toplum sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir.

Öğrencilerin çoğunun toplumun aşılar hakkındaki bilgisini yetersiz bulduğu görülmüştür. Bu bulgu öğrencilerin toplumun aydınlatılması gereğinin farkında olduğunu göstermektedir. Öğrencilerin meslek hayatlarında kendilerine başvuracak bireyleri aydınlatabilmeleri için ise, bunu mümkün kılacak içerikte derslerin müfredatlara eklenmesi gerekmektedir.

Çocukluk çağı aşılarının kanunen zorunlu olması gerektiğini düşünenlerin sayısı, her ne kadar öğrenim yılı ile korelasyon göstermesi beklenmese de, artmaktadır. Bu gibi bir uygulama, doğurabileceği sonuçlar nedeniyle bir tartışma konusudur (25). Kanuni zorunluluğun aşılara yönelik tepki ve tereddütleri artıracığını düşünenler ve çözümün bunun yerine hekimlerin mütereddit bireylerin endişelerini saygıyla dinlemesinden ve fakat bu kimselere aşılamanın risklerini bildirmesinden geçtiğini savunanlar da vardır (26). Müfredatlarda aşılarla dair etik ve hukuki savlara ve aşı reddiyle karşılaşan bir sağlık personelinin nasıl hareket etmesi gerektiği hususuna daha çok yer verilmesi, öğrencilerin meslek hayatlarında karşılaşılabilecekleri problemlere karşı hazırlıklı olmasını sağlayacaktır.

Sağlık çalışanları toplumda yaygınlaşmakta olan aşı karşıtlığı sorununun çözümünde son derece önemli bir rol oynayacaktır. Bizzat sağlık çalışanlarıca yaşanan tereddütler ise onları bu rolden alıkoymaktadır (27). Bu tereddütlerin büyük oranda üniversite yıllarında olduğu göz önüne alınırsa, sağlık öğrencilerinde aşı tereddüdünün nedenlerine dair kapsamlı incelenmelere ihtiyaç vardır.

Son olarak, çalışmamızın birtakım limitasyonları bulunmaktadır. İlk, yüz yüze anket yöntemi yerine çevrimiçi anket yöntemi kullanılmış, rastgele bir örneklem hedeflenmekle birlikte, (sınıf ve bölüm dahil) katılımcı bilgileri katılımcıların kendi beyanları esas alınarak değerlendirilmiştir. Doğası gereği yanlılığa açık olan bu yöntemin bizzat kendisi çalışmanın limitasyonları arasında sayılmalıdır. Sağlık öğrencilerinin aşılarla ilişkin bilgi ve tutum skalasında "sağlık çalışan-

ları” ile “genel halk” arasında bir yerde olduğu düşünülürse, örneklemimizin bu iki popülasyonla kıyaslanamamış olması da çalışmamızın eksikliklerindedir. Aşı tereddüdüne dair yeni çalışmaların bu üç farklı popülasyonu karşılaştırmaya olanak tanıyacak şekilde planlanması uygun olacaktır.

Sonuç olarak, sağlık öğrencilerinde aşı tereddüdü genel olarak üst sınıflara geçildikçe azalmakla birlikte belli tereddütlerin son sınıfta dahi devam etmesi dikkat çekicidir. İlgili yükseköğretim müfredatları aşı konularında yalnızca bilgi değil doğru tutum ve farkındalık da kazandıracak şekilde gözden geçirilmelidir. Öğrencilerin öğrenimleri süresince en azından bir kez öğrenim gördükleri/staj yaptıkları kurumun “sağlık çalışanı aşılama birimi”ni ziyaret ederek uygulamalara katılmaları ve kendi aşılarıyla ilgili bilgi edinmeleri de aşı tereddüdünün azaltılmasında etkili olacaktır.

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

- Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. İçinde: Plotkin SA, Orenstein WA (ed.), Vaccines, 4. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:1–15.
- Soysal A. Aşı karşıtlığı. Madde, Diyalektik ve Toplum. 2018;1(3):263–71.
- Kutlu HH, Altındış M. Aşı karşıtlığı. Flora. 2018;23(2):47–58.
- UNICEF. Immunization programme. Erişim: www.unicef.org/immunization (erişildi: 20 Temmuz 2020).
- Şimşek Orhon F. Genişletilmiş Bağışıklama Programı'na her yönüyle bakış. Osmangazi Tıp Derg. 2020;(özel sayı):6–14.
- Gür E. Vaccine hesitancy—vaccine refusal. Turk Pediatri Ars. 2019;54(1):1–2.
- Dubé E, Vivion M, MacDonald NE. Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications. Expert Rev Vaccines. 2015;14(1):99–117.
- Leask J, Kinnersley P, Jackson C, Cheater F, Bedford H, Rowles G. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. BMC Pediatr. 2012;12:154.

- Óskarsson Ý, Guðnason Þ, Jónsdóttir GA, Kristinsson KG, Briem H, Haraldsson Á. Public opinion on childhood immunisations in Iceland. Vaccine. 2015;33(51):7211–6.
- Kempe A, Daley MF, McCauley MM, Crane LA, Suh CA, Kennedy AM, ve ark. Prevalence of parental concerns about childhood vaccines: the experience of primary care physicians. Am J Prev Med. 2011;40(5):548–55.
- Gürbüz Y, Tütüncü E, Şencan İ, Şendağ E, Callak F, Sevinç G, ve ark. İnfluenza A (H1N1) 2009 pandemisinde hastane çalışanlarının grip aşısına yaklaşımlarının araştırılması. Pam Tıp Derg. 2013;(1):12–7.
- Sevcan F, Ertem M, Özçullu N, Dorman V, Kubat NK. The evaluation of the opinions and attitudes of healthcare personnel of the province Diyarbakir against influenza A (H1N1) and the vaccination. Hum Vaccin. 2011;7(9):945–51.
- Örmen B, Türker N, Vardar İ, Kaptan F, El S, Ural S, ve ark. Hastane personeline pandemik influenza A (H1N1) aşı uygulamasının ardından aşılama hakkındaki görüşler ve gözlenen yan etkiler. Mikrobiyol Bül. 2012;46(1):57–64.
- Sarı T, Temoçin F, Köse H. Sağlık çalışanlarının influenza aşısına yaklaşımları. Klimik Derg. 2017;30(2):59.
- Erken RR, Ergin A. Health care personnel's attitudes and behaviours for vaccination recommendations of health care providers. Klimik Derg. 2019;32(3):259–64.
- Fortunato F, Tafuri S, Cozza V, Martinelli D, Prato R. Low vaccination coverage among Italian healthcare workers in 2013. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(1):133–9.
- Zafirir Y, Agmon-Levin N, Paz Z, Shilton T, Shoenfeld Y. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of “Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants” (ASIA): analysis of 93 cases. Lupus. 2012;21(2):146–52.
- Arias LHM, Sanz R, Sáinz M, Treceño C, Carvajal A. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: a meta-analysis. Vaccine. 2015;33(31):3773–8.
- Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, mumps, rubella vaccination and autism: a nationwide cohort study. Ann Intern Med. 2019;170(8):513–20.
- Dybsand LL, Hall KJ, Carson PJ. Immunization attitudes, opinions, and knowledge of healthcare professional students at two Midwestern universities in the United States. BMC Med Educ. 2019;19(1):242.
- Abalkhail MS, Alzahrany MS, Alghamdi KA, Alsoliman MA, Alzahrani MA, Almosned BS, ve ark. Uptake of influenza vaccination, awareness and its associated barriers among medical students of a university hospital in Central Saudi Arabia. J Infect Public Health. 2017;10(5):644–8.
- Marotta C, Raia DD, Ventura G, Casuccio N, Dieli F,

- D'Angelo C, ve ark. Improvement in vaccination knowledge among health students following an integrated extra curricular intervention, an explorative study in the University of Palermo. *J Prev Med Hyg.* 2017;58(2):E93–8.
23. Johnson DK, Mello EJ, Walker TD, Hood SJ, Jensen JL, Poole BD. Combating vaccine hesitancy with vaccine-preventable disease familiarization: an interview and curriculum intervention for college students. *Vaccines.* 2019;7(2):39.
24. Bechini A, Moscadelli A, Sartor G, Shtylla J, Guelfi MR, Bonanni P, ve ark. Impact assessment of an educational course on vaccinations in a population of medical students. *J Prev Med Hyg.* 2019;60(3):E171–7.
25. MacDonald NE, Harmon S, Dube E, Steenbeek A, Crowcroft N, Opel DJ, ve ark. Mandatory infant & childhood immunization: rationales, issues and knowledge gaps. *Vaccine.* 2018;36(39):5811–8.
26. Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA, de Hart MP, Halsey N. Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. *N Engl J Med.* 2009;360(19):1981–8
27. Dubé E. Addressing vaccine hesitancy: the crucial role of healthcare providers. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(5):279–80.

The Internet and Smartphone Addictions in a Sample of University Students: The Role of Search for Meaning in Life

Üniversite Öğrencilerinden Oluşan Bir Örneklemde İnternet ve Akıllı Telefon Bağımlılıkları: Yaşamda Anlam Arayışının Rolü

Abstract

Aim: In this study, we aimed to explore whether problematic and addictive uses of smartphones and the Internet conceptually differ from each other and gauge the predictive utility of the meaning in life dimensions (meaning of presence and search for meaning) and psychological health indicators (stress, depression, and anxiety) for such uses in university students.

Methods: The cross-sectional study included a total of 483 (317 females, 166 males) participants (mean age: 21.71±1.75 years) recruited from the Afyon Kocatepe University and the Afyonkarahisar Health Sciences University between December 2019 and February 2020. A sociodemographic form, the Fagerström Test for Nicotine Dependence, the Meaning in Life Questionnaire, the Internet Addiction Test, and the Smartphone Addiction Scale were administered.

Results: The findings suggested that smartphone and Internet addictions were highly correlated and both addictions could be predicted by the depression and stress indicators and the search for meaning dimension. Males tended to use the Internet via computers rather than smartphones.

Conclusion: We found that in case of stress, depression, and loss of meaning in life students were more likely to develop Internet and smartphone addictions as they tried to reconstruct or restore their meaning systems. Therefore, the evaluation and treatment strategies should include teaching how to reconstruct meaning systems and cope with stressful life situations in an adaptive way.

Keywords: Internet addiction; meaning in life; problematic Internet use; problematic smartphone use; search for meaning; smartphone addiction

Öz

Amaç: Bu çalışmada üniversite öğrencileri arasında akıllı telefon ve İnternet'in problemleri ve bağımlılık teşkil edici biçimde kullanımının kavramsal olarak birbirinden farklı olup olmadığını araştırmak ve yaşamda anlamın boyutlarının (anlam varlığı ve anlam arayışı) ve psikolojik sağlık ile ilgili göstergelerin (stres, depresyon, anksiyete) bu gibi kullanımları ne ölçüde yordayıcı olduğunu saptamak amaçlanmıştır.

Yöntem: Kesitsel çalışmamız Aralık 2019–Şubat 2020 döneminde Afyon Kocatepe Üniversitesi ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden ulaşılan toplam 483 (317 kadın, 166 erkek) katılımcı (ortalama yaş: 21,71±1,75 yıl) içerdi. Katılımcılara bir sosyodemografik form ile birlikte Fagerström Nikotin Bağımlılığı Testi, Yaşamda Anlam Ölçeği, İnternet Bağımlılığı Testi ve Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği uygulandı.

Bulgular: Akıllı telefon ve İnternet bağımlılıklarının birbiriyle yüksek düzeyde ilişkili olduğu ve iki bağımlılığın da depresyon ve stres göstergeleri ve anlam arayışı boyutu ile yordanabileceği görüldü. Erkekler İnternet'i akıllı telefondan çok bilgisayarda kullanma eğilimi içindeydi.

Sonuç: Stres, depresyon ve yaşamda anlam kaybı halinde anlam sistemlerini yeniden yapılandırmaya ya da kazanmaya çalışan öğrencilerin İnternet ve akıllı telefon bağımlılığı geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle değerlendirme ve tedavi stratejileri, yeni anlam sistemleri oluşturmayı ve yaşamdaki stresli durumlarla adaptif bir biçimde başa çıkmayı öğretmeyi içermelidir.

Anahtar Sözcükler: akıllı telefon bağımlılığı; akıllı telefonların problemleri kullanımı; anlam arayışı; İnternet bağımlılığı; İnternet'in problemleri kullanımı; yaşamda anlam

Pinar Dursun¹, Bedir Sala², Ahmet Uzer³

¹ Department of Psychology, Afyon Kocatepe University

² Department of Sociology, Afyon Kocatepe University

³ Department of Psychiatry, Afyonkarahisar Health Sciences University

Received/Geliş : 13.01.2021

Accepted/Kabul: 04.03.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.860677

Corresponding author/Yazışma yazarı

Pinar Dursun

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, ANS kampüsü, 03200 Afyonkarahisar, Turkey
E-mail: dursun.pinar@gmail.com

ORCID

Pinar Dursun: 0000-0002-1451-0998

Bedir Sala: 0000-0002-6892-2664

Ahmet Uzer: 0000-0003-2830-931X

INTRODUCTION

With the advances in recent technology, Internet and smartphone use has been on the rise globally, particularly in adolescents and university students. Besides making calls, smartphones today offer a wide variety of other functions, such as chatting with friends, using social media, online-gaming, web-browsing, banking, and shopping. The UK communication regulator Ofcom (1) reported a smartphone use rate of 93%, and the Turkish Statistical Institute data revealed that the rate of Internet use among individuals aged 16 to 74 years reached 79% in 2020, with a 4% increase compared to the 2019 figures (2). Other research conducted in 2019 showed that 91.8% of South Korean children aged 3 to 9 years use the Internet for about 35 hours per week (3). Furthermore, there is a shift toward Internet use via smartphones rather than laptops, with smartphones themselves turning into “small computers” or “handheld computers”. The South Korean Internet Security and Agency data showed that the rate of households owning computers has gradually decreased since 2012 (74.7% in 2017) while the rate of households owning smartphones has reached 94.1% (4).

Such statistics from different countries indicate that societies have been becoming more and more “smartphone-dependent”, together with serious new concerns about the addictive and problematic/pathological use of online technology, especially among university students as a vulnerable group for both types of addiction. Internet use, whether it be through smartphones or computers, meets different needs in the lives of students, including schoolwork, web-search, self-improvement, and social networking. It is important but not easy to distinguish between the due use and misuse or overuse of the Internet-based technology. Some studies suggest that smartphone and Internet addictions are quite interrelated (5), whereas others report distinctions between the two entities based on sex, personality characteristics, and demographic differences (6–8). For instance, Choi et al. (7) reported that the risk factors for smartphone addiction were female sex, anxiety, and alcohol use while the risk factors for Internet addiction were male sex and anxiety. Lee et al. (8) found that smartphones were used more by females and the Internet by males for online gam-

ing. However, the dual users constitute the most problematic group in the investigation of both addictions.

A great deal of research has shown that symptoms of addictive/pathological smartphone and Internet use, such as habitual checking behaviors, extreme use/dependence, withdrawal difficulties, and interference in psychosocial functioning are associated with various psychological entities including anxiety, depression, alcohol abuse, aggression, smoking, loneliness, boredom, low self-esteem, obsessive-compulsive behavior, attention deficits, impulsivity, and neuroticism (7–15), as well as with physical problems such as neck stiffness, blurred vision, back pain, and sleep and appetite loss (16,17).

In addictive habits there are protective factors such as a sense of meaning in life. The sense of meaning in life is defined as the perception and belief that life has a purpose, mission, importance and significance (18,19). It has two dimensions: experiencing meaning (the presence of meaning in life) and search for meaning, which refers to active search for understanding the meaning in life (18–20). The presence of meaning or a meaningful life has consistently been found to be correlated with well-being and psychological health indicators such as greater happiness and life satisfaction and less depression, anxiety and loneliness, and plays a protective or buffering role in coping with adversities, unlike the search for meaning, which generally works in the opposite direction (18–24).

Although the online activities of people vary greatly based on their personality traits, interests, attitudes, and demographic characteristics, it is common that they mirror the offline life and, for some people, the Internet can be a main source of meaning in life, especially in the course of the ongoing COVID-19 pandemic. The sense of meaning in life is generally derived from family and intimate relationships as well as from religion, personal development and material pursuits (25–27). The Internet appears to be one of the most convenient methods to communicate with loved ones, socialize and make new friends (online multiplayer games, social media), reach spiritual and developmental information (web-search, YouTube videos, blogs), and material pursuits (electronic transactions). However, the exact role of search for life meaning in problematic uses of smartphones and the Internet re-

Table 1. Sociodemographic characteristics

	n	%		n	%
Sex			University		
Female	317	65.6	AKU	381	78.9
Male	166	34.4	AHSU	102	21.1
Marital status			GPA		
Married	6	1.2	<2	58	12
Single	468	96.9	2-2.50	182	37.8
Divorced/widowed	9	1.9	2.51-3.50	220	45.6
			≥3.51	22	4.6
Program/Faculty			Grade		
Science and letters	183	38.7	First year	39	8.1
Education	55	11.6	Second year	115	23.9
Law	89	18.8	Third year	190	39.3
Tourism	44	9.3	Fourth year	104	21.6
Veterinary and medicine	102	21.6	Fifth ↑	34	7
Work status			Family monthly income		
Full-time	16	3.4	<2000 TL	87	18
Part-time	48	10.1	2000-4000 TL	232	48
Not working	410	86.5	4001-7000 TL	121	25.1
			≥7001 TL	43	8.9
Current residence			Individual monthly income		
State dormitory	197	40.8	<500 TL	107	22.4
Private dormitory	57	11.8	500-1000 TL	255	53.3
Private apart/flat	186	38.5	1001-1500 TL	69	14.4
Other	38	7.9	≥1501 TL	47	9.8
Maternal education level			Paternal education level		
Illiterate	27	5.6	Illiterate	12	2.5
Literate (drop-out)	15	3.1	Literate (drop-out)	9	1.9
Elementary school	223	46.2	Elementary school	143	29.6
Secondary school	79	16.4	Secondary school	100	20.7
High school	94	19.5	High school	127	26.3
University	36	7.5	University	69	14.3
Other	9	1.9	Other	23	4.8

AKU: Afyon Kocatepe University; AHSU: Afyonkarahisar Health Sciences University; GPA: grade point average

Table 2. The correlation matrix of variables

Measures	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Internet addiction	1	0.79**	-0.22**	0.16**	0.43**	0.37**	0.45**	0.07
2. Smartphone addiction		1	-0.20**	0.18**	0.39**	0.34**	0.42**	0.06
3. Presence of meaning			1	0.11*	-0.47**	-0.30**	-0.39**	0.05
4. Search for meaning				1	-0.01	0.00	0.02	-0.04
5. Depression					1	0.68**	0.75**	-0.04
6. Anxiety						1	0.72**	-0.04
7. Stress							1	-0.08
8. Age								1
M	32.52	89.34	25.83	23.85	7.05	6.17	7.84	21.71
SD	18.91	33.18	6.20	7.76	5.05	4.57	4.79	1.75
N	483	483	483	483	483	483	483	483

M: mean; N: total number of participants; SD: standard deviation

* p<0.05

** p<0.01

mains to be determined due to the limited literature on the subject. A study addressing the meaning in life dimensions within the context of the relationship between online game addiction and bullying in Chinese adolescents found that, contrary to search for meaning, presence of meaning functioned to protect from harmful impacts of bullying victimization in boys. In girls, presence of meaning mediated victimization and online game addiction, suggesting that less meaning could explain how victimization led to online game addiction (28). Another study on Chinese college students showed that presence of meaning and self-esteem partially mediated the effect of impulsivity on Internet addiction (29). In other words, increased meaning in life plays a protective role in the development of Internet addiction, especially in impulsive individuals.

Although neither smartphone nor Internet addiction is included in behavioral addictions, obsessive-compulsive spectrum disorders, or impulse-control disorders in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (30) due to conceptualization disagreements and lack of definitional consensus, there is still a need for empirical studies to elucidate the true nature and risk factors of these entities in risk groups including university students, who more tend

to seek novelty and take risks compared to other age groups, especially when they live separately from their parents. Thus, in this study, we aimed to explore the differences between problems related to smartphone- and computer-based Internet use and investigate the correlations of these two types of addiction in university students. We examined the associations between psychological health indicators (depression, anxiety, stress) and the meaning in life dimensions (presence of meaning and search for meaning) and attempted to gauge the predictive utility of these measures for the two entities.

MATERIALS AND METHODS

Participants and procedure

Voluntary participants were recruited through convenience sampling from two universities (the Afyon Kocatepe University—AKU and the Afyonkarahisar Health Sciences University—AHSU) in the city of Afyonkarahisar, Turkey. All instruments were administered in regular classroom environment by trained members of the Yeşilay Club. Participants were orally informed about the study, and the administration of the instruments generally took 20–25 minutes. The data collection period started in December 2019 and

Table 3. The standard multiple regression analyses for Internet and smartphone addictions

Measures	Internet addiction				Smartphone addiction			
	b (SEb)	Beta(β)	t	p	b (SEb)	Beta(β)	t	p
Sex	0.65 (0.14)	0.18	4.505	0.000***	0.02 (0.014)	0.07	1.759	0.079
Presence of meaning	-0.02 (0.01)	-0.05	-1.204	0.229	-0.01 (0.01)	-0.04	-0.804	0.422
Search for meaning	0.04 (0.01)	0.18	4.526	0.000***	0.04 (0.01)	0.18	4.496	0.000***
Depression	0.70 (0.30)	0.15	2.313	0.021*	0.07 (0.03)	0.15	2.246	0.025*
Anxiety	0.34 (0.28)	0.07	1.190	0.234	0.02 (0.03)	0.05	0.755	0.451
Stress	1.44 (0.36)	0.26	4.031	0.000***	0.13 (0.04)	0.25	3.751	0.000***
R	0.53				0.47			
R ²	0.28				0.22			
ΔR ²	0.27				0.21			
F (6,476)	30.567***			0.000***	23.011***			0.000***

Females were coded as 1 and males were coded as 2.

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.001

ended in February 2020, due to the COVID-19 regulations put into effect throughout Turkey. As a result, we could reach a smaller portion of the students than we initially expected, particularly in the AHSU (35.8%), and only a total of 491 students (106 from the AHSU and 385 from the AKU) completed the questionnaires.

Measurements

Sociodemographic form: It was prepared by the authors and included basic questions about age, sex, marital status, department/faculty, financial status, parental characteristics, and general social life (club memberships, sports activities, artistic interests, etc.).

The Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND): The 8-item Fagerström Tolerance Questionnaire was developed in 1978 for the measurement of physical dependence on nicotine (31) and had subsequently been reduced to 6 items to address psychometric weaknesses (32). Scores ≥ 4 indicate presence of addiction and scores ≥ 7 indicate strong addiction. It has satisfactory reliability and validity coefficients (32,33). Its Turkish adaptation (34) displayed similar properties with a Cronbach alpha coefficient of 0.56 (0.63 in the present study).

The Meaning in Life Questionnaire (MLQ): It is a 10-item self-report questionnaire ranging from 1 (absolutely untrue) to 7 (absolutely true), designed for the measurement of the two dimensions of meaning in life: presence of meaning (MLQ-P: the extent to which people think and feel their lives are meaningful) and search for meaning (MLQ-S: the extent to which people search for more meaning) (18). There are 5 items for each dimension, with scores ranging from 5 to 35. The Cronbach alpha coefficients for MLQ-P and MLQ-S were reported as 0.86 and 0.87, respectively. In its Turkish adaptation (35), the same values were reported as 0.83 and 0.87, respectively (0.79 and 0.89 in the present study).

The Internet Addiction Test (IAT): It is a 20-item self-report questionnaire ranging from 1 (never) to 5 (always), developed for the measurement of general characteristics of addiction, including compulsive use (36,37). The Cronbach alpha coefficient was calculated as 0.89 previously (37) and 0.90 in the Turkish adapta-

tion by Bayraktar (38). The cut-off score for presence of addiction was reported as 50; however, only total scores were used within the scope of the present study and the Cronbach alpha coefficient was calculated as 0.94.

The Smartphone Addiction Scale (SAS): It is a 33-item self-report questionnaire ranging from 1 (definitely no) to 6 (definitely yes), developed by Kwon et al. (39) based on Young's Internet addiction test (33) for the measurement of risky behavior in smartphone use. Higher scores indicate a higher risk of smartphone addiction. No cut-off score was reported. There are 6 subscales in the original instrument and 7 in its Turkish adaptation. The Cronbach alpha coefficient was calculated as 0.96 previously, 0.95 in the Turkish adaptation performed by Demirci et al. (40), and 0.95 in the present study.

Depression-Anxiety-Stress Scale Short-Form (DASS-21): It is a 21-item self-report scale ranging from 0 (never) to 3 (always), derived from the 42-item DASS developed by Lovibond and Lovibond for the assessment of anxiety, depression, and stress symptoms, with 7 items for each (41). As suggested, the summed scores for each subscale are multiplied by 2 in order to make them comparable to the DASS normative data scores. The Cronbach alpha coefficients for anxiety, depression, and stress were respectively calculated as 0.84, 0.91, and 0.90 previously (42); 0.66, 0.68, and 0.61 in the Turkish adaptation by Sariçam (43); and 0.84, 0.86, and 0.84 in the present study.

Finally, the smartphone scale used in the present study did not include any cut-off value for addiction presence or severity; and as our scope did not include finding any group difference based on addiction severity, the terms "addiction", "pathological use", and "problematic use" were used interchangeably.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (v. 22.0 for Windows). Descriptive statistics were calculated for all continuous and categorical variables, except for the FTND scores not taken into analysis because only less than half of the participants reported that they smoked cigarettes. The Pearson product-moment analysis was

performed to examine the relationships between the variables. As there have been a very limited number of studies on the role of the meaning in life dimensions in smartphone and Internet addictions, standard multiple regression analyses were performed to determine the risk and protective factors for both addictions. Prior to all analyses, all scores were investigated for the assumptions for multiple regression, including normality, outliers and multicollinearity; and all were found to be satisfactory.

Study ethics

The study protocol was approved by the institutional review board of the Afyon Kocatepe University (18.04.2019-67).

RESULTS

The study included a total of 483 (317 females, 166 males) participants, with a mean age of 21.71 ± 1.75 (range: 18–32) years. Most participants were from the AKU (78.9%), were studying at the faculty of science and letters (38.8%), were third-grade students (39.3%), had a grade point average of 2.51–3.00 (45.6%), were single (96.9%), were living in the state dormitory (40.8%), were currently not working (86.5%), and had a monthly income of 500–1000 TL (53.3%). The fathers of the participants were mostly elementary (29.7%) and high (26.3%) school graduates while the mothers were mostly elementary school graduates (46.2%). In 48% of the participants, monthly family income was between 2000 and 4000 TL. Most of all participants reported that they did not regularly attend any sports game or activity (78.1%), that they were not involved in any artistic or creative activity (82.6%), and that were not a member of any club in the campus (73.5%). The rate of non-alcohol substance use was 2.7%. Of all participants, 37.5% reported cigarette-smoking, of whom 15.5% was found to be addicted based on the FTND cut-off score. Participant sociodemographic characteristics are summarized in Table 1.

In terms of Internet addiction, 20.1% of participants had a greater score than 50, which is the cut-off score for Internet addiction. On the other hand, neither the original scale nor its Turkish version has a generally accepted cut-off score for smartphone ad-

diction, as mentioned previously. The Pearson product-moment analysis showed no correlation between age and smartphone and Internet addiction scores, the two meaning in life dimensions, and the DASS-21 depression, anxiety and stress subscale scores. Internet and smartphone addiction scores were highly correlated with each other ($r = -0.79$, $p < 0.001$) and were both positively correlated with depression ($r = 0.43$, $p < 0.001$; $r = 0.39$, $p < 0.001$), anxiety ($r = 0.37$, $p < 0.001$; $r = 0.34$, $p < 0.001$), stress ($r = 0.45$, $p < 0.001$; $r = 0.42$, $p < 0.001$), and search for meaning ($r = 0.16$, $p < 0.001$; $r = 0.18$, $p < 0.001$), and negatively correlated with presence of meaning ($r = -0.22$, $p < 0.001$; $r = -0.20$, $p < 0.001$), respectively.

In order to investigate the role of the three psychological health indicators (depression, anxiety, and stress) and two dimensions of meaning in life (presence and search), two standard multiple regression analyses were performed for Internet and smartphone addictions. Since age was found to be uncorrelated with all variables, it was not included in the regression analyses. As can be seen in Table 3, findings showed that regression models and multiple regression coefficients were significant for Internet ($R = 0.53$, $p < 0.001$; $F [6, 476] = 30.567$, $p < 0.001$) and smartphone addictions ($R = 0.47$, $p < 0.001$; $F [6, 476] = 23.011$, $p < 0.001$). In terms of Internet addiction, the model explained 28% of the variance. Specifically, being male ($\beta = 0.18$, $t = 4.505$, $p < 0.001$), search for meaning ($\beta = 0.18$, $t = 4.526$, $p < 0.001$), depression ($\beta = 0.15$, $t = 2.313$, $p < 0.05$), and stress ($\beta = 0.26$, $t = 4.031$, $p < 0.001$) were significant predictors of Internet addiction. In terms of smartphone addiction, the model explained 22% of the variance. Specifically, search for meaning ($\beta = 0.18$, $t = 4.496$, $p < 0.001$), depression ($\beta = 0.15$, $t = 2.246$, $p < 0.05$), and stress ($\beta = 0.25$, $t = 3.751$, $p < 0.001$) were found to contribute significantly to smartphone addiction.

DISCUSSION AND CONCLUSION

As expected, we found that both Internet and smartphone addiction scores were highly positively correlated with the two meaning in life dimensions and the three psychological health indicators of depression, anxiety, and stress. Being male, searching for meaning, depression, and stress were significant predictors

of Internet addiction while only searching for meaning, depression, and stress were significant predictors of smartphone addiction. Accordingly, our findings suggested that the two types of addiction were quite overlapping in nature except for their relationship with gender. This is consistent with previous studies reporting that male sex was correlated with computer-use Internet addiction (44–47), which could be explained by younger age at first use of the Internet, online gaming, watching videos with sexual content, and greater use of social media. Compared with smartphones, computers are more appropriate for online gaming, especially in the university campus where wireless Internet access is free and unlimited and where parental control is diminished. Also, virtual social interactions can provide a sense of identity and connection, contributing to the addictive use of these technologies.

Our findings also showed that both addiction types had common psychological properties, sharing the same predictors of depression, stress, and search for meaning. As mentioned above, a number of studies demonstrated that psychological health indicators, such as depression and anxiety, were the most common risk factors for both addictions (14,15,36,47,48). Although our findings failed to demonstrate the role of anxiety, depression and perceived stress are generally important factors in triggering Internet and smartphone abuse, especially in academic settings by their possible role in providing emotional regulation (49). Research on Turkish high school students found that 38% of the variance in Internet addiction and 19% of the variance in smartphone addiction were accounted for by emotional regulation strategies (50). In other words, students with low self-esteem or poor motivation as well as those fearing rejection or needing approval more often tend to abuse the Internet and smartphones in an effort to relieve or alleviate their negative emotions, including distress and depressive and suicidal feelings (36,51,52). However, in our study, anxiety was not found to make a significant contribution to either addiction, which is inconsistent with previous findings that both Internet and smartphone addictions were positively correlated with anxiety symptoms, especially when measured with the Beck Anxiety Scale (53–55). This unexpected finding might be related to the anxiety and stress subscale items in the DASS-21. For instance,

the DASS-21 anxiety subscale includes items more related to physical symptoms of state or situational anxiety (such as difficulty breathing, feeling of shakiness, trembling, feeling scared, and panic) rather than of trait or general anxiety, whereas the stress subscale focuses on chronic nonspecific arousal symptoms (irritability, being easily frustrated, upset or agitated, feeling touchy and impatient, difficulty calming down and tolerating, tendency to overreact). Physical symptoms of anxiety might not be linked to pathological Internet and smartphone use. Also, a systematic review of 23 peer-reviewed papers showed that depression was the most consistent finding with a greater effect size while anxiety was found to be a less consistent finding with small effect sizes (56). Future studies to measure trait anxiety would be more descriptive and exploratory in these addictions.

Our findings also suggested that only the search for meaning dimension was a significant predictor of both types of addiction. Surprisingly, some very limited but consistent data in the literature indicate that a sense of meaning in life, rather than search for meaning, has a negative relationship with Internet addiction (28,29,57,58). For instance, Ghaderi Rammazi et al. (58) found that presence of meaning was inversely associated with Internet addiction in university students while search for meaning showed no relationship at all. However, our finding makes sense theoretically or conceptually because search for meaning refers to an active process of search to make experiences comprehensible, worthwhile, coherent and valuable and an effort to have broader purposes that will provide a sense that one's life matters (18,19). It is an ambivalent/complicated but crucial process and might include asking basic but reflective questions about one's unique place in the world. Meaningful life is much more than mere existence or passive experience. Rather, it is an active examination of "one's life as a whole, making sense of it, infusing direction into it, and finding value in it" (19). Similarly, according to Frankl (59), life contains hidden meanings designed for everyone and one's true task is to discover or search for the meanings in their lives. Yet, this is a difficult and potentially frustrating process and this is why most people in modern times often have a sense of meaningless and feelings of depression and emp-

tinness, the alleviation of which is sought in material or hedonistic pleasures, which can lead to addictions. Frankl (59) stated that for modern people hedonistic pleasures functioned as a way of coping with boredom and meaninglessness. In this context, our finding suggests that those who lack meaning or need higher meanings in their lives seem to spend more time on the Internet, perhaps looking for ways to reconstruct or restore the meaning in their lives. Since our focus in the present study was not on why and how individuals used the Internet, we did not ask our participants about their general or specific sources of meaning in life, but this could well be the subject of another study. Considering that Internet and smartphone addictions were also associated with levels of depression and stress, it could be assumed that a significant portion of our participants had not been able to attain adequate meaning in their lives and tended to develop their addiction during the search for it. Also, the assistance to be provided to university students by school counselors or clinicians should probe the reasons why they lost their sense of meaning at the first place, which might include psychological traumas (60), and should encourage involvement in artistic, physical, and social activities.

Finally, the main limitations of our study should be noted. First, the size of the samples from both universities remained small with the disruption of the COVID-19 pandemic. The data collection period was terminated earlier than initially planned because, considering the increasing levels of anxiety and stress among students in the face of the COVID-19 outbreak, we thought that it would not be appropriate to continue data collection by using any online version of the instruments. Secondly, instead of the DASS-21 that we used, separate clinical instruments could be used for more precise assessments of the role of depression and anxiety in behavioral addictions. Lastly, cross-sectional study designs using the convenience sampling method always involves a problem of generalization, although we tried to avoid this by collecting data from different faculties and universities, together with the specification “in a sample of university students” in the study title.

In conclusion, to our knowledge the present study was a first study to demonstrate the relationships be-

tween smartphone and Internet addictions and depression, anxiety, and stress as well as the meaning in life dimensions in university students, of which depression, stress, and search for meaning were found to be significant predictors of both addictions. However, since it was a correlational study, it remains unclear whether the psychological entities investigated (depression, stress, and search for meaning) lead to Internet and smartphone addictions or vice versa (61). Future studies with longitudinal designs and a different focus on traumatic experiences and personal sources of meaning in life would help to better understand the nature of these pathologies in university students, who constitute a vulnerable risk group.

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.

Acknowledgements

We thank Dr. Yusuf Gökçe and the Afyonkarahisar branch of the Turkish Green Crescent Society (*Yeşilay*) for their contribution to the conceptualization and data collection.

REFERENCES

1. Ofcom. The UK is now a smartphone society (2015). Available at: <http://media.ofcom.org.uk/news/2015/cmr-uk-2015> (accessed: 1 January 2021).
2. The Turkish Statistical Institute. The research of household use of communication technologies (2020). Available at: [https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-\(BT\)-Kullanım-Arastırması-2020-33679](https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-(BT)-Kullanım-Arastırması-2020-33679) (accessed: 1 January 2021).
3. Statista. Internet penetration in South Korea (2020). Available at www.statista.com/statistics/226712/internet-penetration-in-south-korea-since-2000 (accessed: 1 January 2021).
4. The Korean Internet and Security agency. Survey reports (2020). Available at: www.kisa.or.kr/eng/useful-report/surveyReport_View.jsp?cPage=1&p_No=262&b_No=262&d_No=82&ST=&SV= (accessed: 2 January 2021).
5. Ben-Yehuda L, Greenberg L, Weinstein A. Internet addiction by using the smartphone-relationships between

- Internet addiction, frequency of smartphone use and the state of mind of male and female students. *J Addict*. 2016;2(1):22–7.
6. Mok JY, Choi SW, Kim DJ, Choi JS, Lee J, Ahn H, et al. Latent class analysis on Internet and smartphone addiction in college students. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:817–28.
 7. Choi SW, Kim DJ, Choi JS, Ahn H, Choi EJ, Song WY, et al. Comparison of risk and protective factors associated with smartphone addiction and Internet addiction. *J Behav Addict*. 2015;4(4):308–14.
 8. Lee SY, Lee D, Nam CR, Kim DY, Park S, Kwon JG, et al. Distinct patterns of Internet and smartphone-related problems among adolescents by gender: latent class analysis. *J Behav Addict*. 2018;7(2):454–65.
 9. Tsai HF, Cheng SH, Yeh TL, Shih CC, Chen KC, Yang YC, et al. The risk factors of Internet addiction—a survey of university freshmen. *Psychiatr Res*. 2009;167(3):294–9.
 10. Ayar D, Bektas M, Bektas I, Kudubes AA, Ok YS, Altan SS, et al. The effect of adolescents' Internet addiction on smartphone addiction. *J Addict Nurs*. 2017;28(4):210–4.
 11. Elhai JD, Dvorak RD, Levine JC, Hall BJ. Problematic smartphone use: a conceptual overview and systematic review of relations with anxiety and depression psychopathology. *J Affect Disord*. 2017;207:251–9.
 12. Lee SJ, Kim B, Choi TK, Lee SH, Yook KH. Associations between smartphone addiction proneness and psychopathology. *Korean J Biol Psychiatr*. 2014;21(4):161–7.
 13. Wegmann E, Stodt B, Brand M. Addictive use of social networking sites can be explained by the interaction of Internet use expectancies, Internet literacy, and psychopathological symptoms. *J Behav Addict*. 2015;4(3):155–62.
 14. Ho RC, Zhang MW, Tsang TY, Toh AH, Pan F, Lu Y, et al. The association between Internet addiction and psychiatric co-morbidity: a meta-analysis. *BMC Psychiatr*. 2014;14:183.
 15. Yücens B, Üzer A. The relationship between Internet addiction, social anxiety, impulsivity, self-esteem, and depression in a sample of Turkish undergraduate medical students. *Psychiatr Res*. 2018;267:313–8.
 16. Kim TH, Kang MS. Type analysis and countermeasures of side effects of using smart phone. *J IKEEE*. 2013;17(12):2984–94.
 17. Zhang MW, Tran BX, Hinh ND, Nguyen HL, Tho TD, Latkin C, et al. Internet addiction and sleep quality among Vietnamese youths. *Asian J Psychiatr*. 2017;28:15–20.
 18. Steger MF, Frazier P, Oishi S, Kaler M. The meaning in life questionnaire: assessing the presence of and search for meaning in life. *J Couns Psychol*. 2006;53(1):80.
 19. Martela F, Steger MF. The three meanings of meaning in life: distinguishing coherence, purpose, and significance. *J Posit Psychol*. 2016;11(5):531–45.
 20. Aiena BJ, Buchanan EM, Smith CV, Schulenberg SE. Meaning, resilience, and traumatic stress after the Deepwater Horizon oil spill: a study of Mississippi coastal residents seeking mental health services. *J Clin Psychol*. 2016;72(12):1264–78.
 21. Park CL. Making sense of the meaning literature: an integrative review of meaning making and its effects on adjustment to stressful life events. *Psychol Bull*. 2010;136(2):257–301.
 22. Steger MF, Frazier P. Meaning in life: one link in the chain from religiousness to well-being. *J Couns Psychol*. 2005;52(4):574–82.
 23. Steger MF, Kawabata Y, Shimai S, Otake K. The meaningful life in Japan and the United States: levels and correlates of meaning in life. *J Res Pers*. 2008;42(3):660–78.
 24. Steger MF, Oishi S, Kashdan TB. Meaning in life across the life span: levels and correlates of meaning in life from emerging adulthood to older adulthood. *J Posit Psychol*. 2009;4(1):43–52.
 25. Battista J, Almond R. The development of meaning in life. *Psychiatry*. 1973;36:409–27.
 26. O'Connor K, Chamberlain K. Dimensions of life meaning: a qualitative investigation at mid-life. *Br J Psychol*. 1996;87(3):461–77.
 27. Steger MF. Making meaning in life. *Psychol Inq*. 2012;23(4):381–5.
 28. Zhao H, Li X, Zhou J, Nie Q, Zhou J. The relationship between bullying victimization and online game addiction among Chinese early adolescents: the potential role of meaning in life and gender differences. *Child Youth Serv Rev*. 2020;116:105261.
 29. Zhang Y, Mei S, Li L, Chai J, Li J, Du H. The relationship between impulsivity and Internet addiction in Chinese college students: a moderated mediation analysis of meaning in life and self-esteem. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131597.
 30. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5. ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013.
 31. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav*. 1978;3:235–41.
 32. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86:119–27.
 33. Pomerleau CS, Carton SM, Lutzke ML, Flessland KA, Pomerleau OF. Reliability of the Fagerstrom tolerance

- questionnaire and the Fagerstrom test for nicotine dependence. *Addict Behav.* 1994;19:33–9.
34. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ C, Bayram NG, Uysal O, Yılmaz V. Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Turk Turk Toraks.* 2004;52(2):115–21.
35. Dursun P. The Role of Meaning in Life, Optimism, Hope and Coping Styles in Subjective Well-being [unpublished dissertation]. Ankara: Middle East Technical University Social Sciences Institute, 2012.
36. Young KS. Internet addiction: the emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychol Behav.* 1998;(1):237–44.
37. Young K. Internet addiction: diagnosis and treatment considerations. *J Contemp Psychother.* 2009;39(4):241–6.
38. Bayraktar F. The Role of Internet Usage in the Development of Adolescents [unpublished master's thesis]. Izmir: Ege University Social Sciences Institute; 2001.
39. Kwon M, Lee JY, Won WY, Park JW, Min JA, Hahn C, et al. Development and validation of a smartphone addiction scale (SAS). *PLoS One.* 2013;8(2):e56936.
40. Demirci K, Orhan H, Demirdas A, Akpınar A, Sert H. Validity and reliability of the Turkish version of the Smartphone Addiction Scale in a younger population. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;24(3):226–34.
41. Lovibond SH, Lovibond PF. *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales*, 2. ed. Sydney: Psychology Foundation of Australia; 1995.
42. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav Res Ther.* 1995;33:335–43.
43. Sariçam H. The psychometric properties of Turkish version of Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21) in health control and clinical samples. *Behav Cogn Psychother.* 2018;7(1):19–30.
44. Fattore L, Melis M, Fadda P, Fratta W. Sex differences in addictive disorders. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):272–84.
45. Heo J, Oh J, Subramanian SV, Kim Y, Kawachi I. Addictive Internet use among Korean adolescents: a national survey. *PLoS One.* 2014;9(2):e87819.
46. Chaudhari B, Menon P, Saldanha D, Tewari A, Bhattacharya L. Internet addiction and its determinants among medical students. *Ind Psychiatry J.* 2015;24(2):158.
47. Lam LT, Peng ZW, Mai JC, Jing J. Factors associated with Internet addiction among adolescents. *Cyberpsychol Behav.* 2009;12(5):551–5.
48. Boumosleh JM, Jaalouk D. Depression, anxiety, and smartphone addiction in university students—a cross sectional study. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182239.
49. Samaha M, Hawi NS. Relationships among smartphone addiction, stress, academic performance, and satisfaction with life. *Comput Hum Behav.* 2016;57:321–5.
50. Yıldız MA. Emotion regulation strategies as predictors of Internet addiction and smartphone addiction in adolescents. *J Educ Sci Psychol.* 2017;7(1):66–78.
51. Caplan S, Williams D, Yee N. Problematic Internet use and psychosocial well-being among MMO players. *Comput Hum Behav.* 2009;25(6):1312–9.
52. Park S, Hong KEM, Park EJ, Ha KS, Yoo HJ. The association between problematic Internet use and depression, suicidal ideation, and bipolar disorder symptoms in Korean adolescents. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(2):153–9.
53. Hawi NS, Samaha M. Relationships among smartphone addiction, anxiety, and family relations. *Behav Inf Technol.* 2017;36(10):1046–52.
54. Demirci K, Akgönül M, Akpınar A. Relationship of smartphone use severity with sleep quality, depression, and anxiety in university students. *J Behav Addict.* 2015;4(2):85–92.
55. Dalbudak E, Evren C, Aldemir S, Coskun KS, Ugurlu H, Yildirim FG. Relationship of Internet addiction severity with depression, anxiety, and alexithymia, temperament and character in university students. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2013;16(4):272–8.
56. Elhai JD, Dvorak RD, Levine JC, Hall BJ. Problematic smartphone use: a conceptual overview and systematic review of relations with anxiety and depression psychopathology. *J Affect Disord.* 2017;207:251–9.
57. Çevik C, Çiğerci Y, Kılıç İ, Uyar S. Relationship between smartphone addiction and meaning and purpose of life in students of health sciences. *Perspect Psychiatr C.* 2020;56(3):705–11.
58. Rammazi MG, Askarizadeh G, Ahmadi G, Divsalar K. The role of psychiatric symptoms, social support and meaning in life in predicting Internet addiction among university students: a causal model. *J Pract Clin Psychol.* 2018;6(2):101–10.
59. Frankl VE. *Man's Search for Meaning*. Oxford: Washington Square Press; 1985.
60. Dursun P, Saraçlı S, Konuk O. The roles of meaningful life and posttraumatic stress in posttraumatic growth in a sample of Turkish university students. *Procedia Soc Behav Sci.* 2014;159:702–6.
61. Stanković M, Nešić M, Čičević S, Shi Z. Association of smartphone use with depression, anxiety, stress, sleep quality, and Internet addiction. Empirical evidence from a smartphone application. *Pers Individ Differ.* 2021;168:110342.

A Radiographic Study on the Effect of Menopause on Proximal Femoral Angle Parameters

Menopozun Proksimal Femur Açığı Parametrelerine Etkisi Üzerine Radyografik Bir Çalışma

Abstract

Aim: In this study we aimed to investigate the effects of menopause on the femoral inclination angle (FIA) and femoral Alsberg angle (FAA) parameters in pelvic anteroposterior radiography.

Methods: The FIA and FAA data were retrospectively reviewed in a total of 133 female subjects with natural menopause (the menopause group) and regular menstrual cycles (the control group) who were admitted to our orthopedics and traumatology clinic and underwent anteroposterior pelvic X-ray examination between October 2019 and June 2020.

Results: There was a statistically significant difference between the menopause and control groups in terms of age ($p<0.001$), right-side FAA values ($p<0.001$), and right- and left-side FIA values ($p<0.001$ and $p=0.026$, respectively). Only the left-side FAA values did not differ significantly between the groups ($p=0.446$). All parameter measurements were higher in the menopause group.

Conclusion: The finding that the FIA and FAA values were higher in the menopause group could be attributed to the fact that menopause occurs in the later decades of life and brings along changes in lifestyle. We recommend that the presence of menopause as a factor that can affect bone structure and metabolism in various ways should also be considered in studies on bone morphometry.

Keywords: Alsberg angle; inclination angle; menopausal status; proximal femur; radiography

Öz

Amaç: Bu çalışmada menopozun pelvik anteroposterior radyografi parametrelerinden femur inklinasyon açısı (FIA) ve femur Alsberg açısı (FAA) üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Ekim 2019—Haziran 2020 döneminde ortopedi ve travmatoloji kliniğimize gelen ve anteroposterior pelvik röntgeni çekilen menopozlu (menopoz grubu) ve düzenli menstrüel sikluslu (kontrol grubu) toplam 133 kadına ait FIA ve FAA verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Menopoz ve kontrol grupları arasında yaş ($p<0,001$), sağ FAA değeri ($p<0,001$) ve de sağ ve sol FIA değerleri (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,026$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Sadece sol FAA değerleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,446$). Tüm parametre ölçümleri menopoz grubunda daha yüksekti.

Sonuç: Menopozlu kadınlarda FIA ve FAA değerlerinin daha yüksek olması menopozun ileriki yaşlarda ortaya çıkmasına ve yaşam tarzında değişikliklere neden olmasına bağlanabilir. Kemik morfolojisine dair çalışmalarda kemik yapısı ve metabolizmasını çeşitli şekillerde etkileyebilecek olan menopoz varlığının da dikkate alınmasını tavsiye etmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Alsberg açısı; inklinasyon açısı; menopoz durumu; proksimal femur; radyografi

Seda Sertel Meyvaci¹, Yasin Emre Kaya²

¹ Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Bolu Abant İzzet Baysal University

² Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Bolu Abant İzzet Baysal University

Received/Geliş : 25.12.2020

Accepted/Kabul: 29.03.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.846959

Corresponding author/Yazışma yazarı

Seda Sertel Meyvaci

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Gököy Kampüsü, 14030 Bolu, Turkey
E-mail: sedasertelmeyvaci@gmail.com

ORCID

Seda Sertel Meyvaci: 0000-0002-9450-145X
Yasin Emre Kaya: 0000-0002-5412-8355

INTRODUCTION

Menopause, a natural part of the aging process, is described as the lack of oocytes in the ovaries and manifests clinically when a woman has not menstruated for one year (1,2). The main physiological changes in the menopausal transition are hormonal, with decreased levels of estrogen and increased levels of circulating androgen (2), which lead to various lipid metabolic disorders that can affect the post-menopausal lipid profile and cause changes in the body composition (2,3).

Previous studies on the menopausal changes in body composition mainly reported increased abdominal visceral adiposity with general adiposity (4,5). Abdominal visceral fat accumulation is increased by androgen hormones while ovarian estrogens (E2) increase the storage of peripheral fat in gluteal and femoral subcutaneous regions (6). Besides menopause, aging is associated with a decline in the basal metabolic rate and a decrease in lean body mass, bone mineral density, and physical activity (7–9). Studies investigating the menopause- and aging-related changes of bone structure and metabolism have focused on the risk of hip fracture in postmenopausal osteoporosis due to decreased bone mineral density (10–12). However, it appears that only a limited number of studies have addressed the relationship between menopause and morphometry of the proximal femur, which is an important component of the hip joint (13–15). Thus, in this study we aimed to radiographically evaluate the effects of menopause on femoral inclination angle (FIA) and femoral Alberg angle (FAA) as two important parameters in proximal femur morphometry.

MATERIALS AND METHODS

Sample selection

The FIA and FAA data were retrospectively reviewed in female subjects aged between 20 and 68 years who were admitted to the Orthopedics and Traumatology Clinic of the Bolu Abant İzzet Baysal University Medical Faculty and underwent anteroposterior (AP) pelvic X-ray examination between October 2019 and June 2020. The subjects were divided into groups: those with natural menopause (the menopause group) and those with regular menstrual cycles (the control group). We

excluded women with any pathology that could affect the radiographic results, women with radiographs not taken in appropriate position, and those with a history of inflammatory arthritis, trauma, joint surgery, and congenital skeletal system diseases. Menopausal status was determined by asking questions to the women.

Parameter definition and measurement

The FIA and FAA were assessed bilaterally in the AP radiographs used. The measurements were performed three times by two experienced researchers, and the mean values were calculated and recorded. In addition to these measurements, the age and menopausal status data of each subject were also recorded in an Excel sheet.

FIA: The inward angle at the intersection of the anatomical axis of the femur and the axis of the femoral neck (Figure 1).

FAA: The inward angle at the intersection of the anatomical axis of the femur and the pineal line at the femoral neck and head intersection (13) (Figure 1).

Pelvic X-ray technique: Digital AP view X-rays were taken according to a standard protocol, with the patellae facing vertically if allowed by the internal rotation of the hip. The focus of the X-ray source was the pubic symphysis. The distance between the source and subject was 900 to 1200 mm (16).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the IBM SPSS (v. 21). Descriptive statistics were presented as mean (\pm standard deviation) for each variable. Normality of the data was checked using the Kolmogorov–Smirnov test and graphical methods. Inter-group differences were analyzed with significance test of difference between two means. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the relationship between variables. Linear regression analysis was used for adjustment for age. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Board of the Bolu Abant İzzet Baysal

Table 1. Descriptive statistics (N=133)

	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Right-side FIA	136.37°	10.46°	135°	100.97°	159.52°
Right-side FAA	45.50°	8.72°	44.73°	22.0°	69.01°
Left-side FIA	132.19°	8.59°	131.85°	92.38°	155.02°
Left-side FAA	40.84°	7.64°	40.84°	21.40°	65.79°

FAA: femoral Alsberg angle; FIA: femoral inclination angle; SD: standard deviation

Table 2. The mean measurements in the groups

	Menopausal status		p
	No (n=66)	Yes (n=67)	
Age (years)	31.71±6.76°	55.55±5.72°	<0.001
Right-side FIA	131.03±8.99°	141.62±9.08°	<0.001
Right-side FAA	42.69±8.21°	48.27±8.37°	<0.001
Left-side FIA	130.53±9.47°	133.83±7.35°	0.026
Left-side FAA	40.33±7.91°	41.34±7.40°	0.446

FAA: femoral Alsberg angle; FIA: femoral inclination angle; SD: standard deviation

Table 3. The FIA-FAA correlation analysis

	FAA			
	Right-side		Left-side	
	r	p	r	p
FIA	0.737	<0.001	0.692	<0.001

FAA: femoral Alsberg angle; FIA: femoral inclination angle

Table 4. The univariate and multiple linear regression analysis adjusted for age

	Univariate			Age-adjusted		
	b	t	p	b	t	p
Right-side						
FAA	0.883 (0.743-1.023)	12.466	<0.001	0.779 (0.647-0.912)	11.621	<0.001
Left-side						
FAA	0.778 (0.638-0.918)	10.972	<0.001	0.773 (0.663-0.912)	10.944	<0.001

b: regression coefficient; FAA: femoral Alsberg angle; t: t-statistical value
FIA was taken as the dependent variable.

University (2020/77). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

RESULTS

The study included a total of 133 subjects with a mean age of 43.72±13.49 years. Of these, 67 were menopausal women and 66 were controls who met the inclusion

criteria. Descriptive statistics for the FIA and FAA parameters are presented in Table 1.

There was a statistically significant difference between the menopause and control groups in terms of age (p<0.001), with the mean age being higher in the menopause group (55.55±5.72 years) than in the control group (31.71±6.76 years).

Similarly, a significant difference was found between the two groups in terms of right-side FIA

($p < 0.001$), left-side FIA ($p = 0.026$), and right-side FAA ($p < 0.001$). Although left-side FAA values were higher in the menopause group, the difference was not significant ($p = 0.446$) (Table 2).

There were a highly positive significant correlation between the right-side FIA and right-side FAA values and a moderate positive significant correlation between the left-side FIA and right-side FAA values (Table 3). After adjustment for age (Table 4), the correlations between the right-side FAA and right-side FIA values and between the left-side FAA and left-side FIA values were found to be significant ($p < 0.001$ for each comparison).

DISCUSSION AND CONCLUSION

E2 (17β -estradiol) has an effect on osteoblasts, and the level of circulating E2 decreases after menopause (17,18). Knowledge about the effects of menopause on the morphometric structure of bones will contribute to our understanding of the dynamic interaction of factors affecting bone structure and metabolism, on which the literature contains only limited data (13–15,19). A study on the relationship between proximal femur geometry and hip fracture risk investigated the parameters of hip axial length, femoral length (FL) and femoral neck width (FNW) and reported an increased FNW/FL ratio in the fracture group (20). Another study investigated the change in FNW as a bone loss marker in menopausal transition and found that FNW increased during the transition to menopause (21). A study on postmenopausal women with a mean age of 56.7 ± 5.4 years reported a mean FIA measurement of $123.9 \pm 5.4^\circ$ and concluded that FIA was effective in predicting the risk of hip fracture (22).

In the present study, we found a significant difference between the menopause and control groups in terms of right-side FIA, left-side FIA, and right-side FAA values. When compared with the values reported by Gnudi S et al. (22), our FIA measurements were found to be higher. We believe that this might have been due to ethnicity-related differences, although the mean ages of the subjects in the two studies were similar. A study where menopausal status was considered reported a mean right-side FIA of $143.87 \pm 7.33^\circ$, left-side FIA of $134.73 \pm 7.87^\circ$, right-side FAA of

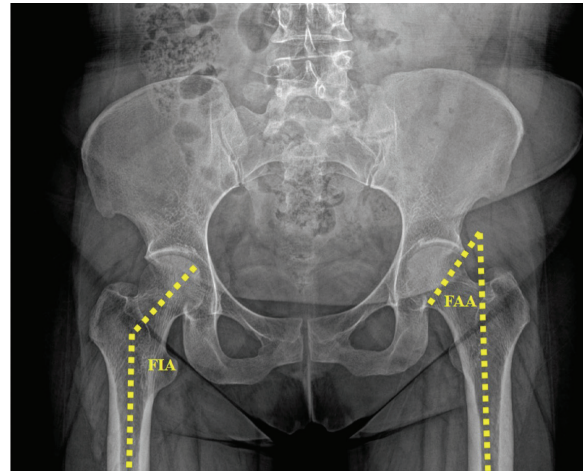


Figure 1. The FIA and FAA measurement methods

$50.60 \pm 8.24^\circ$, and left-side FAA of $43.35 \pm 8.82^\circ$ (13) and, although close, our measurements were lower than these figures. We attribute this to possible differences in menopausal years and factors other than presence of menopause that could affect bone metabolism. A study (23) on women with advanced age whose menopausal status was not stated reported a mean right-side FIA of 125.8° (120.9° – 132.9°) and left-side FIA of 125.7° (122.9° – 134.6°), which are lower than our measurements, possibly due to age differences between the samples in the two studies despite their similarity in ethnicity.

Although we found a significant difference between our menopause and control groups in terms of FIA and FAA values, no such difference was reported in the previously cited study (13) that compared groups of surgical and natural menopause. The fact that we compared menopausal and non-menopausal subjects in our study could offer an explanation based on the menopause-related difference of E2 levels. The finding of no significant difference in E2 levels is an expected result when groups of surgical (where the ovaries are removed) and natural (where oocytes are naturally lost) menopause are compared. The level of E2 can affect values of bone morphometry as E2 has been reported to play an important role in bone formation and remodeling, helping the prevention of bone loss (24). A lack of E2 leads to deteriorated synchronization and imbalance in the activity of osteoclasts and osteoblasts, which result in increased bone loss and then osteoporosis in postmenopausal women (25,26).

Finally, the limitations of the present study includes primarily the retrospective design. The magnification coefficient, which is important in radiography, could not be calculated, limiting the data to those on the two angle parameters. However, studies should also include analyses of bilateral femoral asymmetry, leg dominance, blood hormone levels, and body composition.

To our knowledge, there has been no study investigating the relationship between E2 and bone morphometry values in comparison by menopausal status. In our study, we observed higher FIA and FAA values in menopausal women. We believe that aging and menopause-related differences in E2 levels could have caused the changes in the morphometric structure of the femur. Accordingly, we recommend that menopausal status, sex hormone levels, and body composition changes should also be considered in future studies on bone morphometry.

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.

Acknowledgments

The authors thank gynecologist Prof. Dr. Ülkü Mete Ural and the volunteer participants.

REFERENCES

- Nusrat N, Nishat Z, Gulfareen H, Aftab M, Asia N. Knowledge, attitude and experience of menopause. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(1):56–9.
- Ko SH, Kim HS. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients*. 2020;12(1):202.
- Marchand GB, Carreau AM, Weisnagel SJ, Bergeron J, Labrie F, Lemieux S, et al. Increased body fat mass explains the positive association between circulating estradiol and insulin resistance in postmenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(5):E448–56.
- Wildman RP, Tepper PG, Crawford S, Finkelstein JS, Sutton-Tyrrell K, Thurston RC, et al. Do changes in sex steroid hormones precede or follow increases in body weight during the menopause transition? Results from the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1695–704.
- Liedtke S, Schmidt ME, Vrieling A, Lukanova A, Becker S, Kaaks R, et al. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity*. 2012;20(5):1088–95.
- Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem*. 2015;72:1–75.
- Lazzer S, Bedogni G, Lafortuna CL, Marazzi N, Busti C, Galli R, et al. Relationship between basal metabolic rate, gender, age, and body composition in 8,780 white obese subjects. *Obesity*. 2010;18(1):71–8.
- Dubé MC, Lemieux S, Piché ME, Corneau L, Bergeron J, Riou ME, et al. The contribution of visceral adiposity and mid-thigh fat-rich muscle to the metabolic profile in postmenopausal women. *Obesity*. 2011;19(5):953–9.
- Wee J, Sng BYJ, Shen L, Lim CT, Singh G, De SD. The relationship between body mass index and physical activity levels in relation to bone mineral density in premenopausal and postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):1–8.
- Sipilä S, Törmäkangas T, Sillanpää E, Aukee P, Kujala UM, Kovanen V, et al. Muscle and bone mass in middle-aged women: role of menopausal status and physical activity. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):698–709.
- Barron RL, Oster G, Grauer A, Crittenden DB, Weycker D. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2020;31(11):2103–11.
- Zhuang HF, Wang PW, Li YZ, Lin JK, Yao XD, Xu H. Analysis of related factors of brittle hip fracture in postmenopausal women with osteoporosis. *Orthop Surg*. 2020;12(1):194–8.
- Sertel Meyvaci S, Bamaç B, Duran B, Çolak T, Memişoğlu K. Effect of surgical and natural menopause on proximal femur morphometry in obese women. *Ann Anat*. 2020;227:151416.
- Lee DH, Jung KY, Hong AR, Kim JH, Kim KM, Shin CS, et al. Femoral geometry, bone mineral density, and the risk of hip fracture in premenopausal women: a case control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):1–6.
- Gnudi S, Sitta E, Fiumi N. Bone density and geometry in assessing hip fracture risk in postmenopausal women. *Br J Radiol*. 2007;80:893–7.
- Heep H, Xu J, Löchteken C, Wedemeyer C. A simple and convenient method guide to determine the magnification of digital X-rays for preoperative planning in total hip arthroplasty. *Orthop Rev*. 2012;4(1):e12.

17. Cervellati C, Bergamini CM. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(5):739–53.
18. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J*. 2003;50(6):657–61.
19. Kim KM, Brown JK, Kim KJ, Choi HS, Kim HN, Rhee Y, et al. Differences in femoral neck geometry associated with age and ethnicity. *Osteoporos Int*. 2011;22:2165–74.
20. Dinçel VE, Şengelen M, Sepici V, Çavuşoğlu T, Sepici B. The association of proximal femur geometry with hip fracture risk. *Clin Anat*. 2008;21:575–80.
21. Shieh A, Ishii S, Greendale GA, Cauley JA, Karvonen-Gutierrez C, Karlamangla AS. A bone resorption marker as predictor of rate of change in femoral neck size and strength during the menopause transition. *Osteoporos Int*. 2019;30(12):2449–57.
22. Gnudi S, Sitta E, Pignotti E. Prediction of incident hip fracture by femoral neck bone mineral density and neck-shaft angle: a 5-year longitudinal study in post-menopausal females. *Br J Radiol*. 2012;85:467–73.
23. Farinelli L, Baldini M, Bucci A, Ulisse S, Carle F, Gigante A. Axial and rotational alignment of lower limb in a Caucasian aged non-arthritic cohort. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021;31(2):221–8.
24. Costa SMB, Feltran GS, Namba V, Silva TM, Hallur RLS, Saraiva PP, et al. Infraphysiological 17 β -estradiol (E2) concentration compromises osteoblast differentiation through Src stimulation of cell proliferation and ECM remodeling stimulus. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:111027.
25. Nicks KM, Perrien DS, Akel NS, Suva LJ, Gaddy D. Regulation of osteoblastogenesis and osteoclastogenesis by the other reproductive hormones, activin and inhibin. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;310(1–2):11–20.
26. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1186–94.

Determination of the Normal Range for Thyroid Uptake of Technetium-99m Pertechnetate in a Turkish population

Türk Bir Popülasyonda Normal Tiroid Teknesyum-99m Perteknetat Alım Aralığının Belirlenmesi

Abstract

Aim: This study aimed to determine the normal range for thyroid uptake of technetium-99m (^{99m}Tc) pertechnetate in a Turkish population.

Methods: The retrospective study included 73 (54 females, 19 males) consecutive euthyroid patients, all of whom underwent thyroid scintigraphy using ^{99m}Tc-pertechnetate as a component of parathyroid scintigraphy for parathyroid adenoma localization. The value of thyroid uptake of ^{99m}Tc-pertechnetate at the 20th minute was calculated for each patient.

Results: The mean patient age was 56.4±15.2 years; the mean thyroid-stimulating hormone level was 1.15±0.48 uIU/mL. The median and interquartile range values of ^{99m}Tc-pertechnetate uptake were 0.8% and 0.56–1.15%, respectively. The normal range for thyroid uptake of ^{99m}Tc-pertechnetate was determined to be 0.26–1.64%. There was a negative correlation between ^{99m}Tc-pertechnetate uptake and age ($r=-0.33$, $p=0.002$).

Conclusion: We propose that our new normal range for thyroid uptake of ^{99m}Tc-pertechnetate based on significantly lower values compared with those currently in use in Turkey is appropriate for use to evaluate thyroid function in thyroid disorders in the population of Istanbul.

Keywords: technetium-99m pertechnetate; thyroid; thyroid scintigraphy

Öz

Amaç: Bu çalışmada Türk bir popülasyonda normal tiroid teknesyum-99m perteknetat alım aralığını belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif çalışmamız paratiroid adenom lokalizasyonu için uygulanan paratiroid sintigrafisinin bir bileşeni olarak teknesyum-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapılan ardışık 73 (54 kadın, 19 erkek) ötiroid hasta içerdi. Her hasta için 20. dakikada tiroid teknesyum-99m perteknetat alım değeri hesaplandı.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 56,4±15,2 yıl, ortalama tiroid uyarıcı hormon düzeyi 1,15±0,48 uIU/mL idi. Medyan ve çeyrekler arası aralık teknesyum-99m perteknetat alım değerleri sırasıyla %0,8 ve %0,56–1,15 idi. Belirlenen normal tiroid teknesyum-99m perteknetat alım aralığı %0,26–1,64 oldu. Yaş ve teknesyum-99m perteknetat alımı arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($r=-0,33$; $p=0,002$).

Sonuç: Türkiye’de kullanımda olanlara kıyasla anlamlı biçimde daha düşük değerlere dayanan yeni normal tiroid teknesyum-99m perteknetat alım aralığımızın, İstanbul nüfusunda tiroid hastalıklarında tiroid fonksiyonu değerlendirmelerinde kullanılmaya uygun olduğu savındayız.

Anahtar Sözcükler: teknesyum-99m perteknetat; tiroid; tiroid sintigrafisi

Serkan Gungor¹

¹ Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Istanbul Medeniyet University

Received/Geliş : 16.04.2021

Accepted/Kabul: 23.05.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.917241

Corresponding author/Yazışma yazarı

Serkan Güngör

Dumlupınar Mah., D100 No. 98, Kadıköy, Istanbul, Turkey

E-mail: dr.serkan81@hotmail.com

ORCID

Serkan Gungor: 0000-0002-0543-5690

INTRODUCTION

The thyroid uptake of radioactive iodine provides a quantitative method for the evaluation of thyroid gland function, commonly used for the differentiation of hyperthyroidism from other causes of thyrotoxicosis and determination of therapeutic dose range in hyperthyroid patients (1). Thyroid uptake imaging (TUI) can be performed using different radiopharmaceuticals, and the use of iodine-131 (I-131) poses a serious risk due to high radiation doses to the thyroid gland (1-3 rad/mCi administered) based on its long half-life and β -particle emission (2). Although recommended by the Society of Nuclear Medicine for use in TUI in patients with thyrotoxicosis, I-131 is not used in routine thyroid imaging in Turkey. Iodine-123 (I-123) is another radiopharmaceutical effective in thyroid imaging, with a shorter half-life (13 hours), a gamma photon suitable for imaging using conventional scintillation cameras (159 keV), and no β -radiation. On the other hand, the availability of I-123 is reduced by its high cost and complex production process in cyclotron (3). Technetium-99m (^{99m}Tc) pertechnetate is also used for thyroid scintigraphy and uptake imaging. Associated with lower costs, higher availability, less procedure time, less radiation to the patient, and preferable energy (140 KeV), ^{99m}Tc -pertechnetate remains a commonly used radiopharmaceutical in the evaluation of thyroid function (1). In most cases, all data required for accurate diagnosis are provided by the use of ^{99m}Tc -pertechnetate uptake and imaging, although the thyroid does not organify ^{99m}Tc -pertechnetate. With such advantages, ^{99m}Tc -pertechnetate is the radiopharmaceutical preferred by most nuclear medicine clinics in Turkey in evaluations of the thyroid gland.

The normal reference range for thyroid uptake in euthyroid people may vary according to many factors, including iodine consumption, medication, hormonal changes, geographical region, and conditions such as gestation (4–6), and has indeed changed over the last two decades (7). Also, it has been suggested that it should be validated specifically for a given population (8,9). According to published data, the normal range for thyroid uptake of ^{99m}Tc -pertechnetate varies substantially depending on region (10,11). Recently, Ramos et al. (0.4–1.7%), Hamunye et al. (0.15–1.69%),

Macauley et al. (0.2–2.0%), and Wang et al. (0.82–3.52%) studied the normal range for thyroid uptake of ^{99m}Tc -pertechnetate for their own societies (11–14).

There is currently no globally established normal range for thyroid uptake of ^{99m}Tc -pertechnetate. Based on data reported previously in the literature, the lower and upper limits for the Turkish population could be accepted to be 0.24 to 0.7% and 2.9 to 4.0%, respectively (1,15–17). In an effort to contribute to the literature, the present study aimed to determine the normal range for thyroid uptake of ^{99m}Tc -pertechnetate in a population living in Istanbul.

MATERIALS AND METHODS

Sample selection

The retrospective study included 73 consecutive patients (54 females, 19 males) living in Istanbul, Turkey, between February 2016 and December 2019. All patients underwent thyroid scintigraphy using ^{99m}Tc -pertechnetate as a component of parathyroid scintigraphy for parathyroid adenoma localization. Thyroid scintigraphy and uptake imaging were performed for 15–25 minutes after the intravenous injection of ^{99m}Tc -pertechnetate. In all patients, the thyroid function test results were normal 1 year before and after the imaging, and no nodule was seen on thyroid ultrasonography. We excluded patients with a history of cardiac, renal or thyroid disease and use of any medicine or supplement which might affect thyroid function. We also excluded patients who had received iodinated contrast or radionuclide administration within 6 months of thyroid imaging and those who had received radioiodine treatment. For all patients, biochemical evaluation of thyroid function was performed in laboratory conditions. Patient characteristics are summarized in Table 1.

^{99m}Tc -pertechnetate scintigraphy

All ^{99m}Tc -pertechnetate uptake data were provided from two tertiary referral hospitals. Thyroid scintigraphy as a component of dual-tracer parathyroid subtraction scintigraphy was before the parathyroid scintigraphy, which was not within the scope of the present study. Each patient received 100 MBq of ^{99m}Tc -pertechnetate intravenously. The percentage uptake of ^{99m}Tc -pertechnetate by the thyroid gland was deter-

Figure 1. The %uptake distribution by age and sex

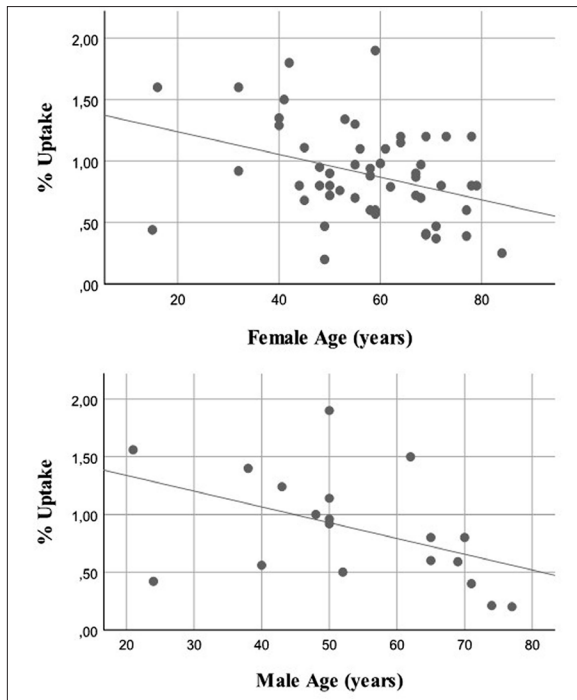
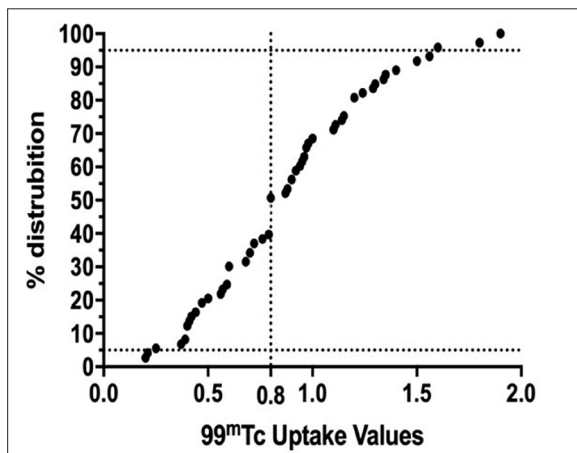


Figure 2. The cumulative %uptake line for all participants



The dotted lines represent the 5th and 95th percentiles.

mined at the 20th minute by using scintigraphic imaging techniques. The images were obtained with dual-head gamma cameras (Mediso, Hungary), equipped with a low-energy, high-resolution, parallel-hole collimator, on 128x128 matrix and at zoom 2. Images of the syringe were obtained before and after radiopharmaceutical injection. The images of the syringe and anterior neck were obtained for 1 minute and for 100.000 counts, respectively. Thyroid uptake of ^{99m}Tc-pertechnetate at the 20th minute was calculated by the

formula: Thyroid uptake % = $\left(\frac{[\text{thyroid counts} - \text{background counts}]}{[\text{pre-injection syringe counts} - \text{post-injection syringe counts}]} \right) \times 100\%$.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (v. 25) (IBM Corp.) and Prism (v. 5.0) (Graph Pad Software, Inc.) software packages. Normality of the data was checked using the Shapiro–Wilk test and histogram graphs. Descriptive statistics were presented as mean (\pm standard deviation) or median (interquartile range: minimum–maximum) values. Intergroup comparisons were made using the Mann–Whitney U test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

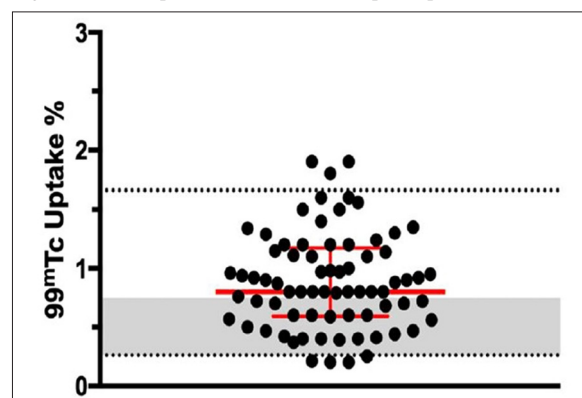
Study ethics

The study protocol was approved by the ethics committee of our hospital (2020-0166) and the requirement for obtaining informed consent was waived.

RESULTS

The study included a total of 73 patients, of whom 33 were from the Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Istanbul Medeniyet University (Center 1), and 40 were from the Department of Nuclear Medicine, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital (Center 2). The mean patient age was 56.4 ± 15.2 (range: 15–84) years, the mean thyroid-stimulating hormone (TSH) level was 1.15 ± 0.48

Figure 3. The %uptake distribution for all participants



The dotted lines represent the 5th and 95th percentiles. The shadowed area highlights the values that would have been interpreted as low based on previous research.

Table 1. Center-based comparison of the mean values

	Center 1 (n=33)	Center 2 (n=40)	<i>p</i>
Age (years)	56.8±13.5	56.1±16.6	0.820
TSH (uIU/mL)	1.09±0.47	1.19±0.50	0.410
Free-T3 (pg/mL)	2.65±0.42	2.68±0.78	0.246
Free-T4 (ng/mL)	0.88±0.26	1.05±0.38	0.355
Uptake (%)	0.88±0.35	0.89±0.46	0.811

TSH: thyroid-stimulating hormone

Table 2. Sex comparison of the mean values

	Male (n=19)	Female (n=54)	<i>p</i>
Age (years)	53.8±15.6	58.0±14.1	0.413
TSH (uIU/mL)	1.31±0.66	1.45±0.90	0.979
Free-T3 (pg/mL)	2.65±0.66	2.70±0.39	0.933
Free-T4 (ng/mL)	1.05±0.44	0.93±0.26	0.223

TSH: thyroid-stimulating hormone

Table 3. Sex comparison of the median ^{99m}Tc-pertechnetate uptake values

	Median	Interquartile range	Observed range
Male (n=19)	0.80	0.54–1.24	0.2–1.90
Female (n=54)	0.80	0.57–1.14	0.2–1.90
All patients (N=73)	0.80	0.56–1.15	0.2–1.90

(0.35–2.05) uIU/mL, the mean free triiodothyronine (T3) level was 2.66±0.51 (0.94–3.34) pg/mL, and the mean free thyroxine (T4) level was 0.97±0.34 (0.01–2.83) ng/mL.

There was no statistically significant difference between the two center samples in terms of age, thyroid function test results, and uptake values (Table 1). Similarly, there was no significant difference between the two sexes in terms of age and thyroid function test results (Table 2). The median ^{99m}Tc-pertechnetate uptake values for both sexes and the entire population are presented in Table 3.

The percentage (%) uptake distributions by age for both sexes are presented in Figure 1. No significant correlation between age and %uptake was observed in either sex (for females, $r=-0.128$, $p=0.368$; for males, $r=0.101$, $p=0.689$). Thyroid uptake was found to be negatively correlated with age ($r=-0.33$, $p=0.002$) (Figure 1).

The thyroid uptake values were found to be non-normally distributed, and thus the reference range was represented by the range between the 5th and 95th percentiles: 0.26–1.64%. The cumulative %uptake line

is shown in Figure 2, and the %uptake distribution is shown in Figure 3. Based on previous research, if the reference range had been accepted as 0.5–4%, 32.8% of the patient uptake results would have been interpreted as low (the shadowed area in Figure 3).

DISCUSSION AND CONCLUSION

In our study, the normal range for thyroid uptake of ^{99m}Tc-pertechnetate in a Turkish population of 73 was determined to be 0.26–1.64%. Both upper and lower limits of this range are significantly different from those in the normal range (0.5–4%) that is currently used in our tertiary referral hospitals and many other medical centers in Turkey (15). However, the currently used normal range (0.5–4%) may lead to underestimation in hyperthyroidism, which would result in a significant number of undiagnosed patients, who might suffer significant comorbidities such as arrhythmias, osteoporosis, and fractures. The range determined in our study is similar to those reported in recent studies from Brazil (0.4–1.7%), Namibia (0.15–1.69%), and the UK (0.2–2.0%), where lower values were not

considered anomalous (11–13). On the other hand, other studies conducted in China (0.82–3.52), the US (0.5–4.0%), and the UK (0.4–3.0%) reported ranges with higher limits than ours (14–16).

The very low uptake values in our study could be related to the dietary intake of iodine. Iodine consumption may affect the uptake of ^{99m}Tc -pertechnetate because iodide competes with ^{99m}Tc -99-pertechnetate for the transporter (18). Under the conditions of moderate iodine deficiency, the thyroid uptake of ^{99m}Tc -pertechnetate shows an inverse correlation with urinary iodine excretion as a substitute for iodine supply, but not with TSH (19). It has been reported that the reference range for ^{99m}Tc -pertechnetate uptake under TSH suppression will not change significantly when the iodine supply conditions turn from mild iodine deficiency to iodine sufficiency (20). Although variation in iodine intake is thought to be responsible for different thyroid uptake values, it is difficult to determine the exact relationship. As for our study, since it was not expected that our participants with a mean age of 59.4 ± 14.4 years would be iodine-deficient, their iodine levels were not measured.

Another possible cause for lower thyroid uptake values is exposure to competitive inhibitors of the sodium iodide symporter, such as perchlorate, thiocyanate, and nitrate. Studies have shown that low iodine intake, coupled with concurrent exposure to such iodide uptake inhibitors, may result in decreased thyroid function (21–24). However, further research is needed to determine the possible role of these inhibitors in low ^{99m}Tc -pertechnetate uptake seen in a mildly iodine-deficient area.

Other important factors for different thyroid uptake measurements are intra- and inter-observer variations and different scintigraphy protocols, as has been reported recently (25). In our study, we compared values in patients from two tertiary hospitals and did not find any significant difference.

Similar to previous studies, we found a negative correlation between age and ^{99m}Tc -pertechnetate uptake (13,26). This could be explained by the physiological decline in iodine uptake secondary to a decrease in colloid content and follicular volume in elderly people (27). We think that age-related decrease in ^{99m}Tc -pertechnetate uptake should be considered

while interpreting images of patients from different age groups. However, because of the small size of our sample, we did not perform an age-based analysis.

Finally, the present study has several limitations. In addition to the small sample size, we performed no urine iodine concentration evaluation to verify sufficient iodine intake. However, in Turkey the presence of iodine in table salt is regulated, and this is the reason why Istanbul is not an iodine-deficient area.

In conclusion, we propose that our new normal range for thyroid uptake of ^{99m}Tc -pertechnetate, based on significantly lower values compared with those currently in use in most hospitals in Turkey, is appropriate for use to evaluate thyroid function in thyroid disorders in the population of Istanbul. Our findings indicate that the normal reference ranges should be periodically revalidated for different regions and age groups in Turkey, which would require further prospective, larger-scale studies.

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.

Acknowledgements

The author sincerely thanks Dr. Ünal Can and Dr. Rahime Orak (Department of Nuclear Medicine, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital) for their valuable support.

REFERENCES

1. Van't Hoff W, Pover GG, Eiser NM. Technetium-99m in the diagnosis of thyrotoxicosis. *Br Med J*. 1972;4(5834):203–6.
2. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2514–25.
3. Paras P, Hamilton DR, Evans C, Herrera NE, Lagunas-Solar MC. Iodine-123 assay using a radionuclide calibrator. *Int J Nucl Med Biol*. 1983;10(2–3):111–5.
4. Stanley MM, Astwood EB. The response of the thyroid gland in normal human subjects to the administration of thyrotropin, as shown by studies with I131. *Endocrinology*. 1949;44(1):49–60.

5. Halnan KE. The radioiodine uptake of the human thyroid in pregnancy. *Clin Sci*. 1958;17(2):281–90.
6. Kearns JE, Philipsborn HF Jr. Values for thyroid uptake of I-131 and protein-bound iodine in “normal” individuals from birth to twenty years. *Q Bull Northwest Univ Med Sch*. 1962;36(1):47–50.
7. Blum M, Chandra R. Lower normal values for 131 I thyroid uptake not related to the ingestion of white bread. *J Nucl Med*. 1971;12(11):743–5.
8. Schneider PB. Simple, rapid thyroid function testing with 99mTc-pertechnetate thyroid uptake ratio and neck/thigh ratio. *AJR Am J Roentgenol*. 1979;132(2):249–53.
9. Selby JB, Buse MG, Gooneratne NS, Moore DO. The Anger camera and the pertechnetate ion in the routine evaluation of thyroid uptake and imaging. *Clin Nucl Med*. 1979;4(6):233–7.
10. Anjos DA, Etchebehere EC, Santos AO, Lima MC, Ramos CD, Paula RB, et al. Normal values of [99mTc]pertechnetate uptake and excretion fraction by major salivary glands. *Nucl Med Commun*. 2006;27(4):395–403.
11. Ramos CD, Wittmann DEZ, Etchebehere EC, Tambascia MA, Silva CA, Camargo EE. Thyroid uptake and scintigraphy using 99mTc pertechnetate: standardization in normal individuals. *Sao Paulo Med J*. 2002;120(2):45–8.
12. Hamunyela RH, Kotze T, Philotheou GM. Normal reference values for thyroid uptake of technetium-99m pertechnetate for the Namibian population. *J Endocrinol Metab Diabetes S Afr*. 2013;18(3):142–7.
13. Macauley M, Shawgi M, Ali T, Curry A, Howe K, Howell E, et al. Assessment of normal reference values for thyroid uptake of technetium-99m pertechnetate in a single centre UK population. *Nucl Med Commun*. 2018;39(9):834–8.
14. Wang C, Zhao Y, Shen Y. Inaccuracy of thyroid to background uptake ratio in evaluating technetium-99m-pertechnetate thyroid uptake and establishing an improved algorithm. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2019;7(2):160–71.
15. Atkins HL, Richards P. Assessment of thyroid function and anatomy with technetium-99m as pertechnetate. *J Nucl Med*. 1968;9(1):7–15.
16. de Garreta AC, Fisas CS, Glass HI, Goolden AW. Measurement of the uptake of 99mTc by the thyroid. *Br J Radiol*. 1968;41(492):896–8.
17. Hurley PJ, Maisey MN, Natarajan TK, Wagner HN Jr. A computerized system for rapid evaluation of thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;34(2):354–60.
18. Chung JK. Sodium iodide symporter: its role in nuclear medicine. *J Nucl Med*. 2002;43(9):1188–200.
19. Bähre M, Hilgers R, Lindemann C, Emrich D. Physiological aspects of the thyroid trapping function and its suppression in iodine deficiency using 99mTc pertechnetate. *Acta Endocrinol*. 1987;115(2):175–82.
20. Reinhardt MJ, Högerle S, Trupkovic T, Krause TM, Moser E. Influence of urinary iodine excretion on thyroid technetium-99m pertechnetate uptake with and without TSH suppression: what happens when iodine supply increases? *Eur J Nucl Med*. 1998;25(11):1475–81.
21. Steinmaus C, Miller MD, Howd R. Impact of smoking and thiocyanate on perchlorate and thyroid hormone associations in the 2001–2002 national health and nutrition examination survey. *Environ Health Perspect*. 2007;115(9):1333–8.
22. Gatseva P, Vladeva S, Argirova M. Evaluation of endemic goiter prevalence in Bulgarian schoolchildren: results from national strategies for prevention and control of iodine-deficiency disorders. *Biol Trace Elem Res*. 2007;116(3):273–8.
23. Ozpinar A, Kelestimur F, Songur Y, Can O, Valentin L, Caldwell K, et al. Iodine status in Turkish populations and exposure to iodide uptake inhibitors. *PLoS One*. 2014;9(2):e88206.
24. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsu T, Özbaş S, Yücesan F, Tezel B, et al. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(7):617–22.
25. Gul SS. Wrongs known as right in thyroid scintigraphy and uptake study. *Eur Res J*. 2019;5(1):142–7.
26. Kidokoro-Kunii Y, Emoto N, Cho K, Oikawa S. Analysis of the factors associated with Tc-99m pertechnetate uptake in thyrotoxicosis and Graves’ disease. *J Nippon Med Sch*. 2006;73(1):10–7.
27. Griffin JE. Hypothyroidism in the elderly. *Am J Med Sci*. 1990;299(5):334–45.

The Radiological and Clinical Outcomes of Routinely Performed Second Head Computed Tomography in Children with Mild Traumatic Brain Injury

Hafif Travmatik Beyin Yaralanması olan Çocuklarda Rutin Olarak Çekilen İkinci Bilgisayarlı Beyin Tomografisinin Radyolojik ve Klinik Sonuçları

Abstract

Aim: In this study, we aimed to assess how the routine use of a second head computed tomography (CT) scan contributed to therapeutic approach in children diagnosed with mild traumatic brain injury (TBI).

Methods: The retrospective study included children with mild TBI who had traumatic lesions on initial head CT and underwent a second CT scan as performed routinely at our pediatric emergency department between August 2010 and August 2014. Patient data (age and sex, mechanism of trauma, symptoms, physical examination findings, results of the first and second head CT scans, time between the two scans, and medical and surgical treatments) were recorded.

Results: A total of 113 patients met the inclusion criteria and 57.5% of them were male. The median patient age was 28 (interquartile range: 6.5–80) months. Seventy-two (63.7%) patients were asymptomatic on admission and there was no finding on physical examination in 54 (47.8%) patients. Of all traumatic lesions, 64.9% were linear skull fracture, 13.7% subdural hematoma, 13% contusion, 3.8% subarachnoid hemorrhage, 3% epidural hematoma, 0.8% intraparenchymal hemorrhage, and 0.8% depressed skull fracture. The routine second head CT scans were performed after 11±2.5 hours and revealed progression in 6.2% of the patients. No subsequent change in medical treatment or neurosurgical intervention occurred.

Conclusion: Although the progression rate in routinely repeated CT at our emergency department was 6.2%, there was no change in the medical and neurosurgical interventions performed.

Keywords: children; head computed tomography; traumatic brain injury

Öz

Amaç: Bu çalışmada ilk bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) hafif travmatik beyin yaralanması (TBY) olan çocuklarda rutin olarak çekilen ikinci BBT'nin tedavi yaklaşımına katkısını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif çalışmamız Ağustos 2010–Ağustos 2014 döneminde pediatrik acil servisinde hafif TBY'li çocuklar arasından ilk BBT'sinde travmatik lezyon görülen ve rutin olarak ikinci kez BBT çekilen hastalarla gerçekleştirildi. Hasta verileri (yaş ve cinsiyet, travma mekanizması, belirtiler, fizik muayene bulguları, ilk ve ikinci BBT bulguları, iki BBT arasındaki süre, medikal ve cerrahi tedaviler) kaydedildi.

Bulgular: Çalışma, dahil edilme kriterlerini sağlayan ve %57,5'i erkek olan toplam 113 hasta içerdi. Ortanca hasta yaşı 28 (çeyrekler arası aralık: 6,5–80) ay idi. Hastaların 72'si (%63,7) hastaneye kabul sırasında asemptomatikti ve 54 (%47,8) hastada bir fizik muayene bulgusu yoktu. Travmatik lezyonların %64,9'u lineer kafatası fraktürü, %13,7'si subdural hematoma, %13'ü kontüzyon, %3,8'i subaraknoid kanama, %3'ü epidural hematoma, %0,8'i intraparenkimal kanama, %0,8'i çökme fraktürü idi. Rutin ikinci BBT 11±2,5 saat sonra çekilmiş ve hastaların %6,2'sinde ilerleme ortaya koymuştu. Sonrasında medikal ya da nörocerrahi tedavide bir değişiklik olmamıştı.

Sonuç: Acil servisimizde rutin olarak tekrarlanan BBT'de ilerleme oranı %6,2 olmakla birlikte uygulanan medikal ve nörocerrahi tedavilerde bir değişiklik olmamıştır.

Anahtar Sözcükler: bilgisayarlı beyin tomografisi; çocuklar; travmatik beyin yaralanması

Anil Er¹, Aykut Çağlar¹,
Fatma Akgül¹, Emel
Ulusoy¹, Murat Duman¹,
Durgul Yılmaz¹

¹ Division of Pediatric
Emergency Medicine,
Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, Dokuz
Eylül University

Received/Geliş : 11.02.2021

Accepted/Kabul: 29.05.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.878492

Corresponding author/Yazışma yazarı
Durgul Yılmaz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk
Acil Bakım Bilim Dalı, 35340 İzmir, Turkey
E-mail: durgul.ozdemir@deu.edu.tr

ORCID

Anil Er: 0000-0002-2805-5420
Aykut Çağlar: 0000-0002-2805-5420
Fatma Akgül: 0000-0002-6503-2279
Emel Ulusoy: 0000-0002-2827-1553
Murat Duman: 0000-0001-6767-5748
Durgul Yılmaz: 0000-0002-4944-2913

INTRODUCTION

Pediatric traumatic brain injury (TBI) is a global health problem as an important cause of disability and death (1,2). The majority of emergency department admissions due to pediatric head trauma consist of cases of mild TBI, which is defined as a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 13–15 within the first 24 hours (1,3). Head computed tomography (CT) is a rapid and reliable tool for the diagnosis of TBI requiring immediate intervention (4,5). Although the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) decision rules for initial head CT have been widely implemented, physicians have great difficulty in ordering repeated head CT in children with mild TBI whose initial head CT has revealed a traumatic lesion (4).

Age-related structural and developmental features complicate the proper evaluation of children in follow-up (4,6,7). Neurological assessment is a major challenge due to difficulties in comprehension and cooperation, especially in preverbal children (7,8). Accordingly, in TBI concerns about progression and the consequent need for neurosurgical intervention result in physicians scheduling a second head CT routinely (9–11). However, the data on effects of early neurosurgical intervention on outcomes of pediatric TBI are inadequate (7,12). Furthermore, repeated CT is accompanied by other problems such as increased exposure to ionizing radiation, increased healthcare costs, and loss of health workforce (7,10,13,14). As children are more sensitive to radiation and have a greater risk of radiation-induced malignancies due to longer life expectancy, a CT dose reduction without compromising diagnostic ability and the selective use of CT are crucial (15,16). Despite all these considerations, there have been limited data on the use of repeated head CT in children with mild TBI, and determination of patients who could clinically benefit from a second head CT remains controversial (5,8,10–12,17,18). Thus, in this study we aimed to evaluate the diagnostic and clinical value of second head CT results and their contribution to medical treatment and/or neurosurgical interventions in children with mild TBI who had a traumatic lesion on the initial head CT. We hypothesized that the results of second head CT would lead to no significant change in medical and/or neurosurgical interventions.

MATERIALS AND METHODS

The retrospective cohort study was performed in the pediatric emergency department (PED) of the Dokuz Eylül University between August 2010 and August 2014. We included children with mild TBI (with a GCS score of 13 to 15) who had a positive initial head CT scan and subsequently underwent a second CT scan as part of routine clinical practice. A positive head CT scan was defined as the presence of lesions related to head trauma, such as skull fracture (linear, depressed or skull-base), epidural hematoma (EDH), subdural hematoma (SDH), contusion, intraparenchymal hemorrhage (IPH), and subarachnoid hemorrhage (SAH). We excluded newborns as well as patients who had penetrating or non-accidental injury, neurological disorder, hereditary or acquired coagulopathy, bone metabolism disorder, or a history of neurosurgery, who required neurosurgical intervention before a second head CT scan, and who were admitted more than 24 hours after trauma.

During the study period, our PED had approximately 60.000 annual admissions and five pediatric residents participated in the management of patients under the supervision of two academic staff. Also, two pediatric emergency fellows joined the staff after March 2013. The initial head CT was performed based on the PECARN decision rules (4), but there was no protocol for the use of a second head CT scan in our PED.

A blinded chart reviewer obtained demographic and clinical data from the electronic medical records and excluded the patients with incomplete data. The form used abstracted data on patient age and sex, trauma mechanism, admission symptoms, physical examination findings, initial and second head CT findings, time between the two scans, and medical treatments (anti-epileptic drugs, hypertonic saline, mannitol) and neurosurgical interventions (craniotomy, external ventricular drainage). The mechanism of trauma was classified as fall, pedestrian struck, motor vehicle accident, bicycle-related injury, and struck by an object. The patients were divided into two groups: preverbal (<2 years) and verbal (≥ 2 years).

The primary outcomes studied were progression in the second head CT scan and a subsequent requirement

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

	Preverbal (n=44)	Verbal (n=69)	p
Sex, n (%)			
Male	25 (56.8)	40 (58.0)	0.904
Female	19 (43.2)	29 (42.0)	
Trauma mechanism, n (%)			
Fall	37 (84.1)	47 (68.1)	0.038
Head struck by an object	7 (15.9)	7 (10.1)	
Pedestrian struck by vehicle	-	8 (11.6)	
Motor vehicle accident	-	6 (8.7)	
Bicycle collision	-	1 (1.4)	
Symptoms on admission, n (%)			
Asymptomatic	34 (77.2)	38 (55.1)	0.017*
Symptomatic	10 (22.8)	31 (44.9)	
Vomiting	7 (63.4)	12 (36.4)	
Loss of consciousness	4 (36.6)	12 (36.4)	
Headache	-	5 (15.1)	
Amnesia	-	4 (12.1)	
Findings on physical examination, n (%)			
No finding	13 (26.5)	41 (59.4)	0.028†
Finding	31 (73.5)	28 (40.6)	
Scalp hematoma	31 (86.1)	24 (75.0)	
Scalp laceration	4 (11.1)	8 (25.0)	
Palpable skull fracture	1 (2.8)	-	

*Comparison of symptomatic and asymptomatic patients

†Comparison of patients with and without physical examination findings

for medical or neurosurgical treatment. Second head CT findings were defined as “no progression” if there was no new lesion or the size, number and severity of the initial lesion was the same or improved, and “progression” if there was a new lesion or the size, number, or severity of the initial lesion had increased. All scan findings were reported by radiologists under the supervision of the same academic pediatric radiologist.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS (v. 22.0) software package (IBM Corp., Armonk, NY). Descriptive statistics were presented as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for quantitative data. Categorical data were expressed as rates. The difference between the rates was analyzed using the chi-square test or Fisher’s exact test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

The study protocol was approved by the local ethics committee. Verbal informed consent was obtained from the parents of the patients.

RESULTS

During the study period 2376 patients with mild TBI were admitted to our PED. Of these, 251 (10.6%) had a head CT scan according to the PECARN decision rules, of whom 120 (47.8%) had a positive initial head CT scan and underwent a second CT scan. After the exclusion of 1 patient with incomplete data, 2 with ventriculoperitoneal shunt, and 4 admitted more than 24 hours after trauma, the study population consisted of 113 patients.

The median age was 28 (IQR: 6.5–80) months, and 65 (57.5%) of all patients were male. Fall (74.3%) was the most common mechanism of injury, followed by struck by an object (12.4%), pedestrian struck by vehicle (7.1%), motor vehicle crash (5.3%), and bicycle collision (0.9%). On admission, 72 (63.7%) of the patients were asymptomatic and 5 of the remaining 41 patients had more than one symptom. The symptoms were vomiting (41.3%), loss of consciousness (34.8%), amnesia (13%), and headache (10.9%). There was no physical examination finding in 54 (47.8%) patients. Demographic and clinical characteristics of the two study groups are summarized in Table 1.

Table 2. Initial and second head CT findings in the study groups

	Preverbal (n=44)	Verbal (n=69)	<i>p</i>
Initial head CT findings, n (%)			
Linear skull fracture	35 (70.0)	50 (61.7)	
SDH	4 (8.0)	14 (17.3)	
Contusion	6 (12.0)	11 (13.6)	
SAH	2 (4.0)	3 (3.7)	
EDH	1 (2.0)	3 (3.7)	0.097
IPH	1 (2.0)	-	
Depressed skull fracture	1 (2.0)	-	
Second head CT finding, n (%)			
Progression	1 (2.3)	6 (8.7)	0.244
No progression	43 (97.7)	63 (91.3)	

CT: computed tomography; EDH: epidural hematoma; IPH: intraparenchymal hemorrhage; SAH: subarachnoid hemorrhage; SDH: subdural hematoma

Table 3. Demographics and clinical findings of patients with progression in second head CT

Age / Sex	Mechanism of injury	Admission symptom	Physical examination	Initial head CT finding	Second head CT finding
2 years / Male	Fall	Vomiting	Scalp hematoma and laceration	SDH	Increased size of SDH
2 years / Female	Fall	Vomiting	Scalp hematoma	Linear fracture	Linear fracture and IPH
10 years / Male	Fall	LOC	Scalp hematoma and laceration	Linear fracture and EDH	Increased size of EDH
2 years / Male	Fall	Vomiting	-	Linear fracture and SDH	Increased size of SDH
5 years / Male	Fall	Vomiting	-	Linear fracture and SDH	Increased size of SDH
5 months / Female	Fall	LOC	Scalp hematoma	Linear fracture and EDH	Increased size of EDH
10 years / Male	Fall	Headache	Scalp hematoma and laceration	Linear fracture	EDH

CT: computed tomography; EDH: epidural hematoma; IPH: intraparenchymal hemorrhage; LOC: loss of consciousness; SDH: subdural hematoma

The CT findings are summarized in Table 2. The initial head CT revealed a total of 131 lesions, of which 64.9% were linear skull fracture, 13.7% SDH, 13% contusion, 3.8% SAH, 3% EDH, 0.8% IPH, and 0.8% depressed skull fracture. Medical treatment was not required based on the initial head CT findings. The mean time between the first and second scans was 11±2.5 hours. Second head CT scans revealed progression in 7 (6.2%) patients, who were subsequently hospitalized in the neurosurgical service but did not require medical treatment or neurosurgical intervention (Table 3).

DISCUSSION AND CONCLUSION

To our knowledge, the present study was one of the few studies investigating the diagnostic and clinical value of second head CT scans in a pediatric cohort with mild TBI. We found that second head CT scans revealed progression in 6.2% of the patients with at least one traumatic lesion initially. However, as hy-

pothesized, in none of these patients the medical treatment or neurosurgical intervention was changed.

The literature contains reports of various progression rates, ranging from 5.7 to 48%, in the use of repeated head CT in pediatric TBI (5,7–9,11–13,17–20). Almost all of these figures are higher compared to our results (5,7–9,12,13,17,19). This could be attributed to the effects of different sample characteristics, including patient age, TBI severity, the indications for and time of ordering a second head CT scan, and contemporaneous trends in neurosurgical practice. Figg et al. reported a progression rate of 13% in 40 children with severe TBI, in whom most of the repeated CT use was within routine clinical practice (13). A study on moderate and severe pediatric TBI showed that a second head CT scan scheduled within 24 to 36 hours revealed progression in 27% and new lesions in 9% of the patients included (9). In a pediatric cohort with moderate and severe TBI, the progression rate was reported to be 23.8% overall and 10% in routinely repeated CT (19). As the researchers focused on moderate and se-

vere pediatric TBI, these results could be explained by concerns about the neurological outcomes in critical patients. However, mild TBI is more common in children, and physicians should attempt to establish a balance between the contributions and detrimental effects of repeated head CT. From this point of view, Hollingworth et al. reported that the rates of worsening and new injury were respectively 13% and 17% in a large cohort that consisted of almost equally distributed cases of moderate–severe and mild pediatric TBI. In this study, second head CT scans revealed deterioration in 20% of the patients with mild TBI, but there was no data elucidating the reasons for the ordering of the scans (12). Similarly, Aziz et al. reported a progression rate of 21% in children with mild, moderate, and severe TBI, and 85% of repeated CT was due to neurological deterioration. They also reported that the rate of progression found in second CT scans performed routinely was 18% (17). These higher rates are expectable because the study samples included cases of moderate and severe TBI. The number of studies focusing on mild TBI only, in accordance with our study, is limited. Our results are supported by a single-center study on 120 cases of mild TBI, which reported a progression rate of 6.6% in routinely repeated head CT (11). However, our study is still different from previous studies as we evaluated children with mild TBI in two age groups. We found that (preverbal) children aged <2 years were more asymptomatic but more frequently had findings on physical examination compared with (verbal) children aged ≥2 years; and contrary to expectations, in the preverbal group there was only one child with progression. Other important results of our study were about patients with progression; all children with progression were symptomatic at the time of admission and almost all of them were seen to have a linear fracture in the first head CT scan.

As for the requirement for medical and/or surgical treatment, low rates were reported even in children with moderate and severe TBI (5,13,17). Hollingworth et al. concluded that only 1% of children with mild TBI needed neurosurgical intervention and all these patients showed decline in GCS scores (12). In a study on 47 critically injured children, 11% of the patients underwent surgery, but patients who underwent routinely repeated CT did not require neurosurgical in-

tervention (14). Moreover, Bata et al. demonstrated that patients with mild TBI did not require subsequent intervention, even though the overall rates of medical and neurosurgical treatment were 18.3% and 7%, respectively (5). In accordance with the literature, we found that routinely repeated CT led to no change in the management of patients with progressive traumatic lesions.

The main limitations of our study are the retrospective design and the lack of data on time between injury and initial head CT and on long-term neurological outcomes. As our study included a small sample of patients with mild TBI from a single center, our results may not be representative of all patients.

In conclusion, we found that the progression rate in routinely repeated CT was 6.2% in pediatric patients with mild TBI, although the lesion progression detected did not change the medical or surgical management. Nevertheless, prospective studies with larger cohorts are needed to determine the standards for repeated head CT.

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. Chen C, Peng J, Sribnick EA, Zhu M, Xiang H. Trend of age-adjusted rates of pediatric traumatic brain injury in U.S. emergency departments from 2006 to 2013. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1171.
2. Coulter IC, Forsyth RJ. Paediatric traumatic brain injury. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):769–74.
3. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Med Clin North Am*. 2020;104(2):213–38.
4. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, Hoyle JD Jr, Atabaki SM, Holubkov R, et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet*. 2009;374(9696):1160–70.
5. Bata SC, Yung M. Role of routine repeat head imaging in paediatric traumatic brain injury. *ANZ J Surg*. 2014;84(6):438–41.

6. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric traumatic brain injury: characteristic features, diagnosis, and management. *Neurol Med Chir.* 2017;57(2):82–93.
7. Durham SR, Liu KC, Selden NR. Utility of serial computed tomography imaging in pediatric patients with head trauma. *J Neurosurg.* 2006;105(Suppl. 5):365–9.
8. Givner A, Gurney J, O'Connor D, Kassarian A, Lamorte WW, Moulton S. Reimaging in pediatric neurotrauma: factors associated with progression of intracranial injury. *J Pediatr Surg.* 2002;37(3):381–5.
9. Tabori U, Kornecki A, Sofer S, Constantini S, Paret G, Beck R, et al. Repeat computed tomographic scan within 24–48 hours of admission in children with moderate and severe head trauma. *Crit Care Med.* 2000;28(3):840–4.
10. Dawson EC, Montgomery CP, Frim D, Koogler T. Is repeat head computed tomography necessary in children admitted with mild head injury and normal neurological exam? *Pediatr Neurosurg.* 2012;48(4):221–4.
11. Howe J, Fitzpatrick CM, Lakam DR, Gleisner A, Vane DW. Routine repeat brain computed tomography in all children with mild traumatic brain injury may result in unnecessary radiation exposure. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(2):292–5.
12. Hollingworth W, Vavilala MS, Jarvik JG, Chaudhry S, Johnston BD, Layman S, et al. The use of repeated head computed tomography in pediatric blunt head trauma: factors predicting new and worsening brain injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(4):348–56.
13. Figg RE, Stouffer CW, Kolk WEV, Connors RH. Clinical efficacy of serial computed tomographic scanning in pediatric severe traumatic brain injury. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(3):215–8.
14. Schnellinger MG, Reid S, Louie J. Are serial brain imaging scans required for children who have suffered acute intracranial injury secondary to blunt head trauma? *Clin Pediatr.* 2010;49(6):569–73.
15. Goodman TR, Mustafa A, Rowe E. Pediatric CT radiation exposure: where we were, and where we are now. *Pediatr Radiol.* 2019;49(4):469–78.
16. Ideguchi R, Yoshida K, Ohtsuru A, Takamura N, Tsuchida T, Kimura H, et al. The present state of radiation exposure from pediatric CT examinations in Japan—what do we have to do? *J Radiat Res.* 2018;59(suppl. 2):ii130–6.
17. Aziz H, Rhee P, Pandit V, Ibrahim-Zada I, Kulvatunyou N, Wynne J, et al. Mild and moderate pediatric traumatic brain injury: replace routine repeat head computed tomography with neurologic examination. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(4):550–4.
18. Yilmaz H, Yilmaz O. Follow-up computed tomography requirement of pediatric head trauma patients with abnormal imaging findings. *World Neurosurg.* 2019;124:e764–8.
19. da Silva PS, Reis ME, Aguiar VE. Value of repeat cranial computed tomography in pediatric patients sustaining moderate to severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2008;65(6):1293–7.
20. Stein SC, Spettell CM. Delayed and progressive brain injury in children and adolescents with head trauma. *Pediatr Neurosurg.* 1995;23(6):299–304.

İdiyopatik Santral Erken Ergenlik Tanılı Bir Grup Hastanın Başvuru ve Büyüme Özellikleri

The Admission and Growth Characteristics of a Group of Patients Diagnosed with Idiopathic Central Precocious Puberty

Öz

Amaç: Bu çalışmada idiyopatik santral erken ergenlik (SEE) tanılı hastalarda etiyoloji, prognoz, klinik özellikler ve tedavi yanıtı üzerine bir değerlendirme amaçlanmıştır.

Yöntem: Çocuk endokrinoloji polikliniğimizde Haziran 2001–Eylül 2015 döneminde idiyopatik SEE tanısı konmuş olan toplam 175 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların büyük kısmı kız ve 6 yaşından büyük idi. Gonadotropin salgılatıcı hormon analogları ile tedavinin kilo aldırmadığı, erken başvuru ve erken tedavi ile öngörülen boyda artış sağlandığı saptandı.

Sonuç: İdiyopatik SEE'li hastalarda erken tanı ve tedavi büyüme potansiyelinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: erken ergenlik; erken ergenlik tedavisi; gonadotropin salgılatıcı hormon analogları; hedef boy; öngörülen boy

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the etiology, prognosis, clinical characteristics, and treatment response in patients diagnosed with idiopathic central precocious puberty (CPP).

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of a total of 175 patients who were diagnosed with idiopathic CPP at our pediatric endocrinology outpatient clinic between June 2001 and September 2015.

Results: Most of the patients were girls and older than 6 years of age. We found that treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues did not cause weight gain, and that younger age at admission and early treatment resulted in an increase in predicted height.

Conclusion: Early diagnosis and treatment play an important role in the preservation of growth potential in patients with idiopathic CPP.

Keywords: gonadotropin-releasing hormone analogues; precocious puberty; precocious puberty treatment; predicted height; target height

Şeyma Sönmez Şahin¹,
Ayla Güven²

¹ Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

² Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Endokrinolojisi

Geliş/Received : 23.10.2020
Kabul/Accepted: 07.06.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.815696

Yazışma yazarı/Corresponding author

Şeyma Sönmez Şahin

Sahrayıcedit Mah., Mengi Sok. no.1, Yıldız Apt. d. 29, Kadıköy, İstanbul, Türkiye
E-posta: sonmezseyma@hotmail.com

ORCID

Şeyma S. Şahin: 0000-0002-2648-3683
Ayla Güven: 0000-0002-2026-1326

GİRİŞ

Ergenlik, çocukluktan erişkinliğe geçildiği, üreme işlevi ve cinsel olgunluk kazanıldığı, ikincil cinsiyet özelliklerinin ortaya çıktığı süreçtir (1). Genelde ergenliğin ilk bulgusu kızlarda meme gelişiminin başlaması, erkeklerde ise testislerin büyümesidir (2).

Ergenlik başlangıç yaşı ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte, takvim yaşından ziyade kemik yaşına göre belirlenmektedir. Kemik yaşı kızlarda 10, ve erkeklerde 11 olduğunda pubertal değişim başlar (3). Ergenliğin başlaması sadece kronolojik yaşla ilgili basit bir süreç olmayıp pek çok iç ve dış faktörden etkilenir. Büyüme, vücut yağ dağılımı, diyet, stres, sirkadyen ritim, ışık alma süresi, gonadal steroidler, lokomotor sistem aktivitesi, pek çok nörotransmitter ve nöropeptit gonadotropin salgılatıcı hormon (GnSH) sekresyon sistemini etkiler (4). Günümüzde çevre kirleticiler ve endokrin bozucular üzerinde dikkatle durulmaktadır.

Erken ergenlik genellikle ikincil cinsiyet özelliklerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce gelişimi olarak tarif edilmektedir. Diğer bir tanımla ise, ergenliğin beklenen yaştan 2,5 standart deviyasyon daha erken başlamasıdır. Tanımlara kızlarda menarşın 9 yaşından önce görülmesi de eklenebilir (5). Santral erken ergenlik (gonadotropinlere bağlı) ve erken ergenlik (gonadotropinlere bağlı olmayan) olarak sınıflandırılmaktadır. Santral erken ergenlik (SEE) idiyopatik olabildiği gibi merkezi sinir sistemi tümörlerine ve yapısal bozukluklarına bağlı olarak da gelişebilir.

Erken ergenliğin uzun dönemde en belirgin etkisi erişkinlik boyunun azalmasıdır (6,7). Tedavi görülmediğinde, kızlarda 8–12 cm, erkeklerde 12–20 cm boy kaybı olabilmektedir (8). Erken ergenlik bulguları, ileri kemik yaşı, tahmini boy azalması ve gonadotropin testlerinde ergenlikle uyumlu yanıtı olan hastalar, ergenlik gelişimini baskılamak ve erişkinlik boyunu artırmak amacıyla GnSH agonistleri ile tedavi edilmektedir (9). Kullanılan iki preparat löprolid asetat ve triptorelin asetatıdır. GnSH analogları (GnSH-a) ile tedaviye genellikle kızlarda 11, erkeklerde 12 yaşına kadar devam edilmektedir.

Bu çalışmada erken tanı ile erişkinlik boyunu artırmak, erken ergenliğin getirebileceği psikososyal sorunları azaltmak ve olası altta yatan nedenlerin tespiti ile yaşam süresini uzatmak amaçlanmıştır. Tanı ve tedavi maliyetinin yüksek olduğu bu hastalıkta hangi

semptomların öne çıktığını saptamak yapılacak tetkik sayısını azaltacak, tedaviden fayda görecektir yaş aralığını belirlemek gereksiz tedavileri önleyecektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2001—Eylül 2015 döneminde Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde SEE tanısı konmuş olan 175 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalar içinden merkezi sinir sistemi lezyonu olan 22 hasta çalışma dışı bırakılmış, böylece çalışma örneklemini 153 hastadan oluşturmuştur.

Hasta dosyalarından başvuru takvim yaşı (TY) ve şikayetleri; başvuruya kadar geçen süre ile başvuru ve izlem sırasındaki boy-ağırlık verileri; vücut kitle indeksi (VKİ), anne-baba boyu, kemik yaşı, doğum ağırlığı, gebelik süresi verileri; bazal ve uyarılmış luteinizan hormon, folikül uyarıcı hormon, estradiol ve total testosteron, 17-hidroksiprogesteron, tiroid uyarıcı hormon, serbest T4, dehidroepiandrosteron sülfat, kortizol, prolaktin düzeyleri; pelvik ve skrotal ultrasonografi ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleri; tedaviye başlama yaşı, tedavide kullanılan ilaç ve ilaç dozu verileri kaydedildi.

Boy, ≤ 2 yaşındaki hastalarda hasta yatırılarak standart 1 mm aralıklı boyölçer ile (infantometre) kullanılarak verteks ve topuk arasındaki mesafenin ölçümü ile, 2 yaşından büyük hastalarda ise Harpenden stadyometresi (Holtain Ltd., Britanya) ile ölçüldü. İki yaşından küçükler çıplak halde 10 gr aralıklı tartı (SECA 354; Hamburg, Almanya) ile, 2 yaşından büyükler ise üzerlerinde ince kıyafetlerle tartıldı. Baş çevresinin ölçümü 1 mm aralıklı plastik mezura ile glabella ve oksipital kemiğin en çıkıntılı yeri arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı.

Tüm hastalarda sistemik muayene gerçekleştirildi. Meme gelişimi ve pubik kıllanma değerlendirmeleri Tanner Cinsel Gelişim Evreleme Sistemi'ne (10) göre, testis volüm ölçümleri Prader orşidometresi ile yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (v. 21) programıyla (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) gerçekleştirildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Analizler hastalar başvuru yaşına göre ayrılarak yapıldı. Katego-

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik ve oksolojik özellikleri (ortalama±standart deviyasyon)

	Toplam	Erkek (n=13)	Kız (n=140)
Başvuru yaşı (yıl)	8,25±1,2	7,84±2,6	8,28±1,1
Belirtilerin başlangıç yaşı (yıl)	7,85±1,3	7,45±2,5	7,88±1,1
Başvuru boy (cm)	131,1±11,3	124,7±2	131,7±10,1
Başvuru ağırlık (kg)	32,56±8,5	29,7±12,5	32,8±8,1
Kemik yaşı/Boy yaşı	1,1±0,2	1,01±0,2	1,11±0,2
Doğum ağırlığı (kg)	3,07±0,6	3,38±0,8	3,04±0,6
Doğum haftası	39,2±1,8	38,5±3	39,3±1,6
Hedef boy (cm)	158,76±10,2	179,42±10,4	157,14±8,2
6. ay boy (cm)	136,05±10,7	130±36	136,55±9,5
6. ay ağırlık (kg)	35,54±9,3	33,62±14,6	35,71±8,7
12. ay boy (cm)	139,33±10,2	133,23±18	139,88±9,1
12. ay ağırlık (kg)	38,4±10,2	36,5±14,9	38,5±9,7
6. ay büyüme hızı (cm)	8,36±3,1	10,88±3,9	8,14±2,9
12. ay büyüme hızı (cm)	7±2,1	8,71±3,7	6,84±1,8

rik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare testiyle araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki fark normal dağılım gösteren verilerde Student t-testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arası ilişkiler Pearson korelasyon analiziyle incelendi. Ortalama değerler standart deviyasyon değerleriyle birlikte sunuldu. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma etiği

Çalışma protokolü hastanemiz etik kurulunca (15.12.2015-0173) onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışılan SEE'li 153 hastanın 140'ı kızdı ve kız ve erkek hasta sayıları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve oksolojik özellikleri ile 6. ve 12. ay büyüme hızları Tablo 1'de cinsiyete göre sunulmuştur.

Kız hastalarda en sık meme büyümesi, ikinci olarak pubik kıllanma, erkek hastalarda ise pubik kıllanma ve aksiller kıllanma nedeniyle başvurulduğu görüldü (Tablo 2).

Hastaların 127'sinde kraniyal görüntüleme yapıldı; bu hastaların %91'i kızdı.

Dokuz hastada GnSH-a tedavisinde tedaviye yetersiz yanıt nedeniyle doz iki katına çıkarılmıştı. Baş-

langıç tedavisine kısmi yanıt veren bu hastaların yaşları 7,58-9,66 yıl aralığındaydı ve 7'si (%77) kızdı.

Başlangıçta ($p<0,001$) ve tedavinin 1. yılında ($p=0,001$) öngörülen boy bakımından kız ve erkekler arasında anlamlı fark vardı (Tablo 3). Ayrıca tüm örnekleme tedavisi öncesinde ve tedavinin 1. yılında öngörülen boy arasında da anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Bu farklılık erkeklerde ($p=0,027$) göre kızlarda ($p<0,001$) daha belirgindi.

Tüm örneklem için olmak üzere; tedavinin başlangıcından önceki, 6. ayındaki ve 12. ayındaki vücut kitle indeksi standart deviyasyon skorları (VKİ-SDS) arasında anlamlı fark saptanmadı. Altıncı ay büyüme hızları ile 12. ay büyüme hızları arasında ise anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Bu farklılık kız ve erkeklerin büyüme hızları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de gözlemlendi.

Başvuru yaşı ile 12. ay büyüme hızı arasında ters korelasyon saptandı ($r=-0,307$, $p=0,001$). Başvuru boyu ile 6. ay ($r=-0,251$, $p=0,005$) ve 12. ay ($r=-0,377$, $p<0,001$) büyüme hızları arasında da ters korelasyon saptandı. VKİ ile bazal LH arasında ise pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,274$, $p=0,001$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, Partsch'ın (5) belirttiği 10/1 oranı gibi, kız/erkek hasta oranı 9/1 olarak saptanmıştır. Alikeşişli ve ark. (11) erken ergenlikli 100 erkek hastayı in-

celemiş, ortalama başvuru yaşını $7,7 \pm 1,9$ yıl, ortalama şikayet başlangıç yaşını ise $6,8 \pm 1,7$ yıl olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda ortalama yaş kız hastalar için $8,28 \pm 1$, erkek hastalar içinse $7,84 \pm 3$ yıl idi.

Alikaşifoğlu ve ark.'ın çalışmasında (11) hastaların %65,1'inde kliniğe pubik kıllanma şikayetiyle başvurulmuştur. Bizim çalışmamızda da erkeklerde en yaygın başvuru şikayeti pubik kıllanma ve testis büyümesi idi. Yine Giabicani ve ark.'ın (12) 493 kız hastayla yaptığı çalışmada olduğu gibi, bizim kız hastalarımızda da en sık başvuru nedeni meme gelişimi olarak saptandı.

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığıyla doğan çocuklarda, özellikle de erken çocukluk döneminde hızlı kilo ve boy artışı olan çocuklarda erken ergenlik insidansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (13). Çalışmamızda 24 (%16) hastanın gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığıyla doğmuş olduğu saptandı.

Literatürde kraniyal görüntülemenin kızlarda 6 yaşından küçüklerde, erkeklerde ise tüm hastalarda yapılması önerilmiştir (14). Biz ise olası organik patolojileri gözden kaçırmamak amacıyla bu önerinin dışına çıkarak 6 yaşından büyük kız hastalarımızın çoğunda kraniyal görüntüleme yaptık.

Wolters ve ark. (15) GnSH-a tedavisinin kilolu hastalara kilo aldırmadığını, normal vücut ağırlığı olan hastalara kilo aldırıldığını ortaya koymuştur. Sluis ve ark. (16) ise kilo alımının tedavi süresinin uzunluğu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların tedavinin başlangıcından önceki, 6. ayındaki ve 1. yılındaki VKİ-SDS'leri değerlendirildi ve bir artış saptanmadı. Cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde de VKİ-SDS'de artış gözlenmedi.

GnSH-a tedavisinde ana amaçlardan biri erişkinlik boyunda artış sağlamaktır ve bu konuda çok sayıda çalışma mevcuttur. Partsch ark. (5), bu tedavi sonucunda 8 yaşından büyük kız hastalarda öngörülen boyda anlamlı artış saptamamıştır. Fakat aynı çalışmada 8 yaş altı hastalarda ise tedavi ile öngörülen boyda artış saptanmış, bu artışın özellikle kızlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Pasquino ve ark. (17) da öngörülen boyda anlamlı artış bildirmiştir. Biz de tedavi öncesine ve sonrasına dair verileri karşılaştırdığımızda öngörülen boyda anlamlı artış saptadık ve bu artış iki grup ve cinsiyette de mevcut olmakla birlikte kız hastalarda çok daha belirgindi.

Tablo 2. Başvuru şikayetlerinin cinsiyete göre dağılımı

	Erkek	Kız	Total
Meme gelişimi	0	88	88
Pubik kıllanma	4	13	17
Aksiller kıllanma	3	15	8
Penis büyümesi	2	0	8
Testis büyümesi	4	0	4
Menarş	0	8	8
Toplam	13	114	127

Tablo 3. İki cinsiyette tedavi öncesi ve sonrası öngörülen boylar

	Öngörülen boy (cm)		
	Tedavi öncesi ortalama±SD (en az-en fazla)	Tedavinin 1.yılında ortalama±SD (en az-en fazla)	p
Kız	157,1±6 (124-177)	158,04±6 (140,9-176,6)	<0,001
Erkek	179,4±6 (163,7-195)	184,9±6 (177,8-192)	0,027

SD: standart deviyasyon

GnSH-a tedavisi artmış büyüme hızını normale döndürerek ve kemik matürasyonunu yavaşlatmak suretiyle kemik yaşı artış hızını azaltarak öngörülen boyda artış sağlamaktadır. Carel ve ark.'ın (18) 58 kız hastayla yaptığı çalışmada ortalama büyüme hızı $8,4 \pm 2,2$ cm/yıl'dan $5,9 \pm 1,1$ cm/yıl'a düşmüş, buna paralel olarak ortalama kemik yaşı artış hızı da $0,5 \pm 0,2$ yıl'a gerilemiştir. Bizim çalışmamızda KY/TY oranı yaş grupları arasında farklıydı; bu fark tedavinin 12. ayında ortadan kalktı. Bu sonuç GnSH-a tedavisinin ilk yılda bile hastalarda KY'nin ilerlemesini azaltarak öngörülen boyda artış sağladığını göstermektedir.

Tedaviye başlama yaşı tedavi öncesi ve sonrası kemik yaşı ile olumlu ilişki gösterirken 12. ay büyüme hızı ile ters ilişki gösterdi. Tedaviye başlamakta ne kadar gecikilirse, kemik yaşı o kadar ileri olacak ve nihai boydaki azalma artacaktır.

Son olarak çalışmamızın temel limitasyonları belirtilmelidir. İdiyopatik erken ergenliğe sebep olduğu düşünülen endokrin bozucularla ilgili bir tetkik yapmadığımız için bu hususta yorum yapamamakla birlikte aileler tedavi süresince endokrin bozuculara maruziyet konusunda uyarıldılar. Ayrıca, hastaların tedavinin 2. yılındaki büyüme hızları çalışmamızın kapsamı dışında kaldığından, hastalarımızın uzun vadede nasıl büyüdükleri hususunda veriler sunulamamıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda idiyopatik SEE'li hastalarda hastaneye başvurunun çoğunlukla hasta 6

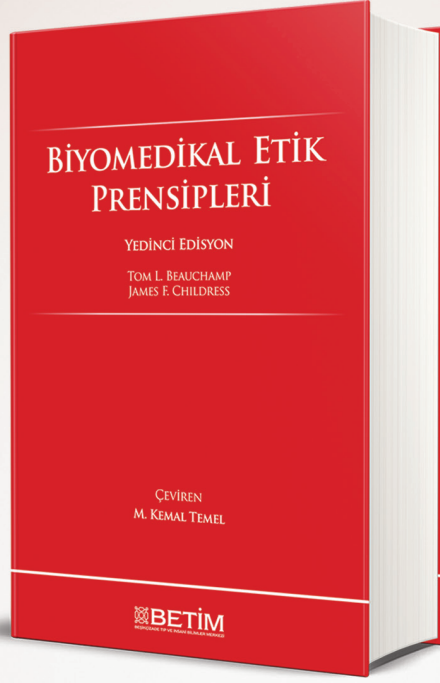
yaşından büyükken gerçekleştiği, 1 yıllık GnSH-a tedavisiyle bile öngörülen boyda artış sağlandığı ve tedavinin kilo artışına neden olmadığı, GnSH-a tedavisi uygulanan hastalarda tedavi başlangıcında hasta yaşı ne kadar küçükse o kadar iyi büyüme sağlandığı ortaya konmuştur.

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. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of the puberty in primates. *Endocrinol Rev.* 2001;22:111–51.
2. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20:1–14.
3. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F (ed.), *Pediatric Endocrinology*, 5. ed. Londra: Informa Healthcare; 2007:272–303.
4. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction.* 2005;129:675–83.
5. Partsch CJ, Heger S, Sippel WG. Management and outcome central precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 2002;56:129–48.
6. Comite F, Cassoria F, Barnes KM, Hench KD, Dwyer A, Skerda MC, ve ark. Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty: long term effect on somatic growth, bone maturation and predicted height. *JAMA.* 1986;255:2613–6.
7. Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB Jr. Adult height in precocious puberty after long term treatment with doslorelin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1235–40.
8. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(ek 1):S3–8.
9. Anasti JN, Flack MR, Frolich J. A potential novel mechanism of precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:276–9.
10. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol.* 1976;3:109–26.
11. Alikasıfoğlu A, Vurallı D, Gonc EN. Changing etiological trends in male precocious puberty: evaluation of 100 cases with central precocious puberty over the last decade. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:340–4.
12. Gaibicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single center study. *PloS One.* 2013;8(7):e70931.
13. Ibanez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res.* 2006;65(ek 3):112–5.
14. Trivin C, Couto-Silva AC, Sainte-Rose C, Chemaitilly W. Presentation and evolution of organic central precocious puberty according to the type of CNS lesion. *Clin Endocrinol.* 2001;54:289–94.
15. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:304–11.
16. van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SLS, Keizer-Schrama SMPFM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin End Met.* 2002;87:506–12.
17. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;126:11–4.
18. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Repr Update.* 2004;10(2):135–47.



BIYOMEDİKAL 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

Rates of Cranial Computed Tomography before and during the COVID-19 Restrictions in Turkey

Türkiye’de COVID-19 Kısıtlamaları Sırasındaki ve Öncesindeki Kraniyal Bilgisayarlı Tomografi Oranları

Abstract

Aim: In this study, we aimed to compare the admission and examination data of patients who presented to our emergency department with neurological symptoms in April 2019 (before) and April 2020 (during the COVID-19 pandemic).

Methods: The study included patients who underwent cranial computed tomography (CT), including patients who additionally underwent CT angiography for suspected stroke. Thus, the study sample consisted of a total of 960 patients, of whom 676 (Group I) presented before the COVID-19 pandemic and 284 (Group II) during the course of the pandemic. The data were reviewed retrospectively.

Results: The rates of the indications for cranial CT did not statistically significantly ($p=0.143$) differ between Group I and II: suspected stroke, 76.2% vs. 72.9%; trauma, 22.5% vs. 23.6%; and tumors 1.3% vs. 3.5%, respectively. The rate of finding vessel obstruction on CT angiography was significantly ($p<0.05$) higher in Group II (25% vs. 65%). The rate of confirmed cases of stroke was significantly ($p<0.001$) higher in Group II (6.7% vs. 18.7%). Also, the rates of ischemic and hemorrhagic stroke were both significantly higher in Group II ($p<0.001$ and $p=0.043$, respectively).

Conclusion: While measures for the prevention of the spread of COVID-19 infection have led to a decrease in hospital admissions, a conspicuous increase was observed in the rate of patients with stroke during the same period of time.

Keywords: computed tomography; coronavirus; COVID-19 pandemic

Öz

Amaç: Bu çalışmada, Nisan 2019 ve Nisan 2020 aylarında (COVID-19 pandemisi öncesinde ve sırasında) nörolojik semptomlarla acil servisimize başvuran hastaların başvuru ve muayene verilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız, inme şüphesi nedeniyle ayrıca bilgisayarlı tomografik anjiyografi yapılanlar dahil, acil servisimize başvuran ve kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilen hastalarla gerçekleştirildi. Böylece çalışma örneklemini 676’si (Grup I) COVID-19 pandemisinden önce, 284’ü (Grup II) COVID-19 döneminde başvuran hastalar olmak üzere, toplam 960 hasta içerdi. Veriler retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Grup I ve II arasında kraniyal BT endikasyon oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.143$) fark görülmedi: inme şüphesi, (sırasıyla) %76,2’e karşı %72,9; travma, %22,5’e karşı %23,6; tümör, %1,3’e karşı %3,5. BT anjiyografide vasküler oklüzyon saptama oranı Grup II’de anlamlı biçimde ($p<0,05$) daha yüksekti (%25’e karşı %65). Teyit edilmiş inme vakalarının oranı Grup II’de anlamlı biçimde ($p<0,001$) daha yüksekti (%6,7’ye karşı %18,7). Ayrıca, hem iskemik hem hemorajik inme oranı yine Grup II’de anlamlı biçimde daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,043$).

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonunun yayılımını önlemek için alınan önlemler hastane başvurularında azalmaya neden olurken, aynı dönemdeki inme oranlarında belirgin bir artış gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: bilgisayarlı tomografi; COVID-19 pandemisi; koronavirüs

Basak Atalay¹, Nesrin Gunduz¹, Murat Asik¹

¹ Department of Radiology, Faculty of Medicine, İstanbul Medeniyet University

Received/Geliş : 03.04.2021

Accepted/Kabul: 08.06.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.909018

Corresponding author/Yazışma yazarı

Başak Atalay

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey
E-mail: basak_hosgoren@yahoo.com

ORCID

Basak Atalay: 0000-0003-3318-3555
Nesrin Gunduz: 0000-0001-8754-5676
Murat Asik: 0000-0002-5267-1602

INTRODUCTION

Since it was first reported in China and subsequently declared a pandemic by the World Health Organization in March (1), the novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) has been the most serious public health problem worldwide.

Most patients with COVID-19 have mild to moderate symptoms. Severe disease has been found to be associated with cardiovascular disease, diabetes mellitus, chronic respiratory disease, and cancer (2,3). The main route of transmission is close contact with infected people and infectivity tends to depend on the severity of the disease (4), rendering social distancing and isolation the main preventive measures. In Turkey, soon after the first confirmed case in the country (10 March 2020), all non-emergency surgical procedures were postponed by the national health authority in order to prevent COVID-19 transmission and preserve hospital capacity. State and private hospitals were designated as “pandemic hospitals”, and the working hours and shifts of healthcare workers were reorganized accordingly. Schools, including higher education institutions, were closed on 16 March 2020, and since then a distance education strategy has been adopted. Given the poorer prognosis and higher mortality in the elderly, official restrictions toward people aged ≥ 65 years were imposed on 21 March 2020, which, in April 2020, were expanded to include all age groups on weekends. People were asked not to visit hospitals during the course of the pandemic unless it was truly necessary. During the same period of time, a decrease was reported in the rate of stroke patients presenting to emergency departments (5–7). However, it remains unclear whether this decrease might have been because patients with minor stroke and transient ischemic attack accordingly postponed seeking medical care. Thus, in this study we aimed to compare the admission and examination data of patients who presented to our emergency department with neurological symptoms in April 2019 and April 2020.

MATERIALS AND METHODS

Study sample

The study included patients who presented to our emergency department with neurological complaints

and underwent cranial computed tomography (CT) with or without diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) as indicated by suspected stroke, trauma, or tumors in April 2019 and April 2020. The study was conducted in one of the busiest city hospitals in Turkey during the lockdown period. During the study period, in line with the recommendations of the Turkish Ministry of Health, we performed a SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) test only in case of suspected infection, and none of the patients included in our stroke group tested positive for COVID-19.

CT imaging

CT imaging was performed using 16-slice Multidetector CT (GE Healthcare Optima CT520, USA). The scanning protocol included non-enhanced cranial CT in all cases. After the start of dye injection using the bolus-tracking technique, a contrast-enhanced CT scan was performed in patients in whom CT angiography was deemed necessary. The post-processing techniques included axial, sagittal, coronal, and curved multiplanar reconstruction and maximum and minimum intensity projection. The reconstructed images had a slice thickness of 2.5–3.0 mm and a reconstruction interval of 1.5–2 mm.

DW-MRI

Cranial DW-MRI was performed with a 1.5 Tesla MRI device (General Electric, Signa Excite). The examination protocol for axial DW images was as follows: TR/TE: 5900/98 ms, field of view: 250×250 mm, section thickness: 5 mm, matrix: 128×128, and b value: 0 and 1000 s/mm². Apparent diffusion coefficient (ADC) maps were generated automatically by the software used.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS (v. 19.0). Normality of continuous variables was checked by the Shapiro–Wilk test. Descriptive statistics were presented as mean (\pm standard deviation) for normally distributed and median (quartile: 25th–75th percentile) for non-normally distributed continuous variables, and as frequency (percentages) for categorical variables. Independent two-group comparisons were made us-

ing the Mann–Whitney U test and unpaired *t*-test for non-normally distributed and other continuous variables, respectively. When the assumptions were met, intergroup proportion comparisons were made using Pearson’s chi-square test, while Fisher’s exact test was used whenever at least one expected count in the contingency table cells was less than 5. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

After the initial permission of the Turkish Ministry of Health, the study protocol was approved and the requirement for obtaining informed consent was waived by the Clinical Research Ethics Committee of the Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital (13.05.2020-0241).

RESULTS

The study included a total of 960 patients (471 females, 489 males), with a median age of 62 (range: 43–77) years. Group I ($n=676$) consisted of patients who presented in April 2019 (i.e., before the COVID-19 outbreak), and Group II ($n=284$) consisted of patients who presented in April 2020 (during the course of the COVID-19 pandemic). We performed CT in all patients, of whom 203 (21.1%) underwent DW-MRI. Cerebral CT angiography was performed in 71 (7.4%) patients. The indication for medical imaging was suspected stroke in 722 (75.2%), trauma in 219 (22.8%), and tumors in 19 (2%) patients.

The median age did not statistically significantly ($p=0.073$) differ between Group I and II (61 [range: 42–77] vs. 65 [47–78] years, respectively). The sex distribution did not significantly ($p=0.081$) differ between the two groups (344 [50.9%] vs. 127 [44.7%] females). The rate of undergoing DW-MRI did not significantly ($p=0.085$) differ between the two groups (19.7% vs. 24.6%).

On the other hand, the rate of undergoing cerebral CT angiography was significantly ($p < 0.001$) higher in Group II (4.1% vs. 15.1%). The rate of finding vessel obstruction on CT angiography was also significantly ($p < 0.05$) higher in Group II (25% vs. 65%).

The rates of the indications for cranial CT did not significantly ($p=0.143$) differ between the two groups:

suspected stroke, 76.2% vs. 72.9%; trauma, 22.5% vs. 23.6%; and tumors 1.3% vs. 3.5%.

The rate of confirmed cases of stroke was significantly ($p < 0.001$) higher in Group II (6.7% vs. 18.7%). Also, the rates of patients with ischemic (5.2% vs. 14.4%) and hemorrhagic (1.5% vs. 3.5%) stroke were both significantly higher in Group II ($p < 0.001$ and $p=0.043$, respectively). However, the numbers of the patients with ischemic and hemorrhagic stroke were quite similar in the two groups. The intergroup comparisons are summarized in Table 1.

DISCUSSION AND CONCLUSION

In our study, we compared the admission and radiological examination data of patients who presented to our emergency department and underwent cranial CT before and during the COVID-19 pandemic. The university hospital at which our emergency department is located is one of the busiest city hospitals in Turkey and located in the most populous region of Turkey, where COVID-19 infection was prevalent during the study period. Accordingly, the present study results might be representative of the patient distributions at admission during the studied period of the COVID-19 pandemic.

We found that the number of cranial CT scans decreased from April 2019 to April 2020, probably due to the general decrease in admission to emergency departments during the pandemic. However, we observed a remarkable increase in the rate of stroke and signs of significant vascular occlusion. Among the indications for cranial CT, the most common were suspected stroke, trauma, and tumors in both years. The CT examinations in 2020 revealed significantly higher rates of ischemic and hemorrhagic stroke although the patient numbers were similar, and therefore it could be speculated that there were many unnecessary emergency visits before the COVID-19 pandemic. The total number of patients and rate of patients who underwent cranial CT with or without MRI were much lower in April 2020 than in April 2019. However, the rate of scans with abnormal findings (large vascular occlusions in most of the patients) increased. This would lead to significant neurological symptoms, increasing the rates of stroke and admission to the emergency department.

Table 1. Patient demographic and clinical characteristics

	Group I (n=676)	Group II (n=284)	<i>p</i>
Age (years)	61 (42–77)	65 (47–78)	0.073
Sex, n (%)			
Male	332 (49.1)	157 (55.3)	0.081
Female	344 (50.9)	127 (44.7)	
DWI, n (%)	133 (19.7)	70 (24.6)	0.085
CT-angiography, n (%)	28 (4.1)	43 (15.1)	<0.001
Stroke, n (%)			
Ischemic	35 (5.2)	41 (14.4)	<0.001
Hemorrhagic	10 (1.5)	10 (3.5)	0.043

CT: computed tomography; DWI: diffusion-weighted imaging

Our data on COVID-19 in Turkey were obtained from the website of the Turkish Ministry of Health. Most of the cases in Turkey were reported in major urban areas. The Ministry of Health and other governmental authorities took a series of measures, including the abovementioned restrictions, to prevent the spread of the infection, which resulted in a significant decrease in the number of patients who presented or were referred to hospitals, including those with trauma. Furthermore, fear of getting infected also contributed to the avoidance of nonvital visits to hospitals, particularly in the elderly population. For all these reasons, a decrease was reported in the number of emergency department admissions (8,9), including those of patients with transient ischemic attack (TIA)/acute stroke, which was explained by a similar avoidance in patients with TIA and mild stroke based on fear of infection at medical facilities during the pandemic (10). However, it was also maintained in rebuttal letters that the percentage of patients requiring immediate neurological consultation remained similar (11). All these hypotheses need to be tested with new studies on large series. A recent study by Altschul et al. reported a delay in patients presenting to hospitals and, consequently, worse outcomes (12). They used the term “collateral damage” for non-infected patients who had an acute stroke during the course of the pandemic and who ignored its mild symptoms, adopting a watch-and-wait strategy (13), to which Hoyer et al. also attributed the reduction in stroke rates during the pandemic (6). It appears that the COVID-19 pandemic will continue to have different effects on both admission distribu-

tions and non-infected patients. While studies on the relationship between stroke and COVID-19 infection accumulate, data on non-COVID-19-related stroke remain lacking.

It has currently been reported that ischemic stroke has been more common during the COVID-19 pandemic (14,15). The relationship between coagulopathy and thrombosis with COVID-19 has been a hot topic in the literature. Instead of the relationship between COVID-19 and stroke, in the present study we evaluated the stroke rates in non-COVID-19 patients. Comparing the same months of 2019 and 2020, we observed an increased stroke rate. However, considering that patients with more significant neurological findings might have been referred to emergency departments and that hospital visits were decreased due to fear and other factors, this can be interpreted as a relative increase.

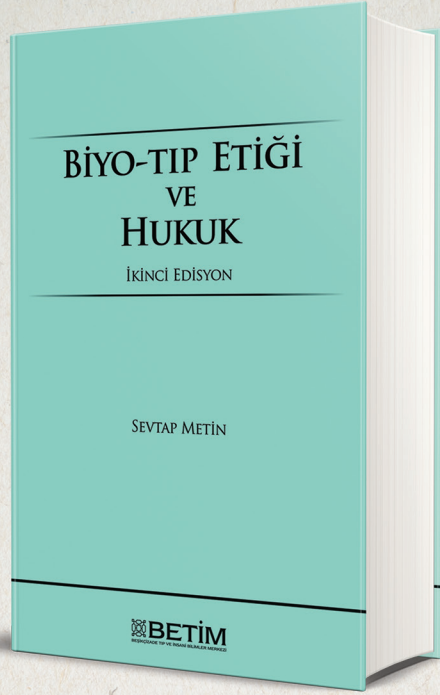
Finally, the main limitations of our study are the single-center and retrospective design and the short study period despite the large sample size. In conclusion, while measures for the prevention of the spread of COVID-19 infection have led to a decrease in hospital admissions, a conspicuous increase was observed in the rate of patients with stroke during the same period of time.

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. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
2. Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9.
3. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068–77.
4. Ağalar C, Öztürk Engin D. Protective measures for COVID-19 for healthcare providers and laboratory personnel. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):578–84.
5. Sezgin M, Ekizoğlu E, Yeşilot N, Çoban O. Stroke during COVID-19 pandemic. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2020;57(2):83–4.
6. Hoyer C, Ebert A, Huttner HB, Puetz V, Kallmünzer B, Barlinn K, et al. Acute stroke in times of the COVID-19 pandemic: a multicenter study. *Stroke.* 2020;51(7):2224–7.
7. Tsigoulis G, Katsanos AH, Ornello R, Sacco S. Ischemic stroke epidemiology during the COVID-19 pandemic: navigating uncharted waters with changing tides. *Stroke.* 2020;51(7):1924–6.
8. Siegler JE, Heslin ME, Thau L, Smith A, Jovin TG. Falling stroke rates during COVID-19 pandemic at a comprehensive stroke center. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104953.
9. Pop R, Quenardelle V, Hasiu A, Mihoc D, Sellal F, Dugay MH, et al. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke pathways insights from the Alsace region in France. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):1783–7.
10. Bersano A, Pantoni L. On being a neurologist in Italy at the time of the COVID-19 outbreak. *Neurology.* 2020;94(21):905–6.
11. Caproni S, Di Schino C, Costantini F, Parisi G, Colosimo C. Letter to the editor: COVID-19 does not reduce stroke-related emergencies. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(5):1259–60.
12. Altschul DJ, Haranhalli N, Esenwa C, Unda SR, Ramos RG, Dardick J, et al. The impact of COVID-19 on emergent large-vessel occlusion: delayed presentation confirmed by ASPECTS. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(12):2271–3.
13. Dhand A, Luke D, Lang C, Tsiaklides M, Feske S, Lee JM. Social networks and risk of delayed hospital arrival after acute stroke. *Nat Commun.* 2019;10(1):1206.
14. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
15. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669.



BİYO-TIP ETİĞİ VE HUKUK

SEVTAP METİN

Biyo-tıp etiği, muhtaç olanlara gerektiği şekilde yardım etme biçimindeki genel ahlaki yükümün, doktorun faaliyetinde somutlaştırılması olarak görülür. 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 geçirilemeyeceği 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

The Seton Technique in Perianal Fistula Surgery: Clinical Outcomes of Two Different Types of Seton Material

Perianal Fistül Cerrahisinde Seton Tekniği: İki Farklı Seton Materyalinin Klinik Sonuçları

Abstract

Aim: In this study we aimed to compare the recurrence, incontinence and treatment success rates in patients with perianal fistulas (PF) who were operated on using two different seton materials.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records (PF characteristics, length of hospital stay and follow-up, postoperative complications, and presence of recurrence and incontinence) of a total of 66 patients who were diagnosed with PF and operated on using the seton method in a medical faculty hospital between January 2016 and May 2020. The patients were divided into two groups according to the seton material used (Prolene or elastic band material obtained from surgical gloves). Incontinence assessments were made using the Jorge–Wexner incontinence scoring system.

Results: Of the patients, 48 (72.7%) were male and 18 (27.3%) were female. Prolene and elastic seton materials were used in the surgery of 26 (39.4%) and 40 (60.6%) patients, respectively. The general recovery rate was 93.9%, recurrence rate was 7.6%, and incontinence rate was 6.1%. Although the recurrence and incontinence rates were higher in the Prolene group, there was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.074$ and $p=0.292$, respectively).

Conclusion: Elastic material obtained from surgical gloves can be used as a seton in PF surgery, with low rates of recurrence and acceptable rates of incontinence similar to those with traditional cutting seton materials.

Keywords: anal fistula; elastic seton; incontinence

Öz

Amaç: Bu çalışmada iki farklı seton materyali kullanılarak ameliyat edilen perianal fistül (PF) hastalarında nüks, inkontinans ve tedavi başarı oranlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2016–Mayıs 2020 döneminde bir tıp fakültesi hastanesinde PF tanısı alan ve seton yöntemi kullanılarak ameliyat edilen toplam 66 hastanın tıbbi verileri (fistül özellikleri, hastanede kalış ve takip süreleri, postoperatif komplikasyonlar, nüks ve inkontinans varlığı) retrospektif olarak incelendi. Hastalar, kullanılan (Prolene veya cerrahi eldivenlerden elde edilen elastik bant) seton materyaline göre iki gruba ayrıldı. İnkontinans değerlendirmesi için Jorge–Wexner inkontinans skorlama sistemi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 48'i (%72,7) erkek, 18'i (%27,3) kadındı. Yirmi altı hasta (%39,4) Prolene, 40 hasta (%60,6) elastik bant seton kullanılarak ameliyat edilmişti. Genel iyileşme oranı %93,9, nüks oranı %7,6, inkontinans oranı %6,1 idi. Prolene grubunda nüks ve inkontinans oranları daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,074$ ve $p=0,292$).

Sonuç: Cerrahi eldivenden elde edilen elastik materyal, geleneksel kesici seton materyalleri gibi düşük nüks ve kabul edilebilir inkontinans oranları ile PF cerrahisinde seton olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: anal fistül; elastik seton; inkontinans

Murat Yıldırım¹, Hüseyin Bakır²

¹ Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University

² Department of General Surgery, Yozgat City Hospital

Received/Geliş : 25.03.2021
Accepted/Kabul: 02.07.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.903232

Corresponding author/Yazışma yazarı

Hüseyin Bakır

Genel Cerrahi/Cerrahi Onkoloji Kliniği,
Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat, Turkey
E-mail: drhbakir@gmail.com

ORCID

Murat Yıldırım: 0000-0003-2682-8570
Hüseyin Bakır: 0000-0002-4282-7351

INTRODUCTION

Perianal fistula (PF) is one of the most common anal diseases that require surgery. The first accounts of PF date back to the 4th century BCE, reporting a patient in whom Hippocrates used horsehair to create a cutting seton for treatment (1). The most common etiological theory is that following infection of the anal crypt gland the inflammation moves to the sphincter area and creates an abscess that leads to fistula development. Other etiologies include Crohn's disease, trauma, anal fissures, anorectal tumors, previous radiation therapy, and infections such as tuberculosis. The incidence of fistula development following an abscess is approximately 33% (2). The disease is more common between the ages of 30 and 50 years and in males (with a male/female ratio of 2/1). Fistulas can cause perianal swelling, pain, bleeding, discharge, and various non-specific symptoms. The diagnosis involves digital rectal examination, anal manometry, fistulography, rectosigmoidoscopy, magnetic resonance imaging (MRI) and computerized tomography (CT) (3).

Although there are various types of classification, the currently commonly accepted and used one is the classification of Parks et al., where anal fistulas are divided into 4 groups: intersphincteric, transsphincteric, extrasphincteric, and suprasphincteric fistulas, among which intersphincteric anal fistulas are the most common, with a rate of 45% (4).

The most effective treatment is surgery. The ideal surgical treatment should eliminate the fistula tract, protect the sphincter functions, prevent recurrence, and also should not cause incontinence (2). Various techniques have been reported for use in fistula treatment. The most common ones are fistulotomy, fistulectomy, and seton methods. Recently, anal fistula plugs, fibrin adhesive sealants, ligation of intersphincteric fistula tracts (the LIFT procedure), and flap procedures have been used to treat complex fistulas, although the superiority and success rates of these treatments remain controversial (5).

In the treatment of complex PFs, the seton method is still the most widely used method in order to minimize fecal incontinence by preserving the sphincter (6). The seton used is generally a loose seton or a tighter cutting seton. In inflammatory bowel diseases or chronic inflammatory diseases, generally a loose seton

is placed in the perianal region for obstruction prevention and fistula drainage. On the other hand, PFs due to other causes, which constitute the majority of fistula cases, are treated with a cutting seton. Selection of the correct seton material is essential for sustainable quality of life and recovery with a minimum number of surgeries (7). Accordingly, in the present study we aimed to compare the recurrence, incontinence and treatment success rates in PF patients who were operated on using two different seton materials.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed the medical records of consecutive patients diagnosed with PF and operated on at the general surgery clinic of the Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty between January 2016 and May 2020. The hospital information system was searched using the International Classification of Diseases code of K60.3 and the operation code "61057". Patient data (age and sex, fistula type and degree, comorbidities, American Society of Anesthesiologists scores, postoperative hospital stay, postoperative complications, presence of incontinence, operation time, the seton material used, preoperative MRI and rectosigmoidoscopy/colonoscopy findings were processed in a database. We excluded patients who were younger than 18 years of age, who had a history of malignancy or fistulas developing secondary to trauma, and who were not operated on using the seton technique. All patients were examined by a general surgery specialist who was an academic member of the clinic. Pretreatment evaluations included clinical examination of the perineum and anorectum, history of surgical treatment in this region, and pelvic MRI and rectosigmoidoscopy when necessary.

Surgical procedure

In all patients, preoperative intestinal cleansing was performed by applying 210 ml sodium dihydrogen phosphate + disodium hydrogen phosphate enema (BT Enema). The operations were performed in the lithotomy position under general and spinal anesthesia. Prophylactic intravenous first-generation cephalosporin was administered. Anorectal examination was performed to exclude external and internal openings

Table 1. Patient demographic and clinical characteristics

		n (%)
Sex	Male	48 (72.7)
	Female	18 (27.3)
Recurrence	-	61 (92.4)
	+	5 (7.6)
Recovery	-	4 (6.1)
	+	62 (93.9)
Incontinence	-	62 (93.9)
	+	4 (6.1)
Magnetic resonance imaging	-	1 (1.5)
	+	65 (98.5)
Rectosigmoidoscopy / Colonoscopy	-	10 (15.2)
	+	56 (84.8)
Additional disease	None	56 (84.8)
	Asthma	2 (3)
	DM	4 (6.1)
	UC	1 (1.5)
	Crohn's disease	2 (3)
	CAD	1 (1.5)
Seton material	Prolene	26 (39.4)
	Elastic band	40 (60.6)
		Mean±SD (min.-max.)
Age (years)		44±13.78 (22-78)
Hospital stay (days)		1.27±0.48 (1-3)
Operation time (min)		32.68±11.78 (20-90)
Follow-up (months)		18.85±16.30 (5-60)

CAD: coronary artery disease; DM: diabetes mellitus; max.: maximum; min.: minimum; SD: standard deviation; UC: ulcerative colitis

of the fistula, accompanying abscess formations, and other anorectal pathologies. Following the first examination, the fistula tract was identified with a stylet wire (Figure 1). In cases where it was difficult to find the internal opening, hydrogen peroxide prepared in a suitable solution was used. In this application, after hydrogen peroxide was administered from the external opening, the internal opening was detected by detecting the hydrogen peroxide coming from the internal opening when viewed with the help of anal retractors. Fistulas were classified according to the Parks classification (4). Elastic or cutting seton (no. 1 Prolene) was applied with a non-absorbable material in complicated and high-type fistulas. The elastic seton was created by cutting a thick circular strip from a surgical glove (no. 7 latex surgical glove, Beybi® Istanbul, Tur-

key). Then, 1/0 silk suture connected to the stylet wire was passed through the fistula tract, and the elastic seton was placed in the canal under the guidance of the silk suture (Figure 2). It was attached to the sphincters without excessive tension. The internal opening of the fistula was curetted. The skin and anoderm on the fistula tract were cut. The same procedures were performed in the Prolene group.

At the 6th hour after the operation, the patients were allowed to eat normally after liquid food, and analgesia was provided with non-steroidal anti-inflammatory drugs. They were informed about the use of Prolene and elastic seton material. They were warned that the anal area would be washed with warm water after defecation and the seton materials be moved intermittently, and that serous discharge might occur

Table 2. Demographic and clinical comparison of the study groups

		Prolene (n=26)	Elastic band (n=40)	p
		n (%)	n (%)	
Sex	Female	17 (35.4)	31 (64.6)	0.280 ^a
	Male	9 (50)	9 (50)	
Fistula type	Intersphincteric	10 (43.5)	13 (56.5)	0.710 ^b
	Transsphincteric	9 (37.5)	15 (62.5)	
	Suprasphincteric	3 (27.3)	8 (72.7)	
	Extrasphincteric	3 (42.9)	4 (57.1)	
Recurrence	-	22 (36.1)	39 (63.9)	0.074 ^b
	+	4 (80)	1 (20)	
Recovery	-	3 (75)	1 (25)	0.292 ^b
	+	23 (37.1)	39 (62.9)	
Incontinence	-	23 (37.1)	39 (62.9)	0.292 ^b
	+	3 (75)	1 (25)	
Etiology	Abscess	12 (37.5)	20 (62.5)	0.786 ^b
	IBD	2 (66.7)	1 (33.3)	
	Idiopathic	11 (37.9)	18 (62.1)	
	Uncertain	1 (50)	1 (50)	
		Median (min.-max.) (Mean±SD)	Median (min.-max.) (Mean±SD)	
Age (years)		41.46±11.22 38 (24–64)	45.65±15.12 42.5 (22–78)	0.230 ^c
Hospital stay (days)		1 (1–2) (1.19±0.40)	1 (1–3) (1.33±0.52)	0.312 ^d
Operation time (min)		31 (20–90) (35.35±15.51)	30 (20–60) (30.95±8.32)	0.260 ^d
Follow-up (months)		12 (6–48) (20.77±15.01)	9 (5–60) (17.60±17.16)	0.071 ^d

IBD: inflammatory bowel disease; max.: maximum; min.: minimum; SD: standard deviation

^a chi-square test

^b Fisher's exact test

^c Mann-Whitney U test

^d Student's t-test

before recovery. All patients received postoperative institutional information as they were discharged.

All patients were called for a follow-up visit within the first week. In addition, they were recommended to come to the clinic in case of seton drop. Then, they were called for weekly and monthly follow-ups for seton, wound, recurrence, and incontinence assessments.

The PF recurrence was defined as permanent discharge from the perianal wound or fistula development in and/or near the original canal during postoperative follow-up. The presence of recurrence was also confirmed by MRI. In all patients, incontinence assessment was performed using the Jorge-Wexner

incontinence scoring system (8).

The Jorge-Wexner system is the most commonly used tool for the effectiveness evaluation of surgical PF treatments in terms of frequency and presentation of different types of anal incontinence (gas/liquid/solid incontinence / pad use / lifestyle changes), based on a total score ranging from 0 to 20 (0=perfect continence, 20=complete incontinence). The patients with a score ≥ 1 were classified as incontinent.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (v. 22.0) software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were presented as mean±standard

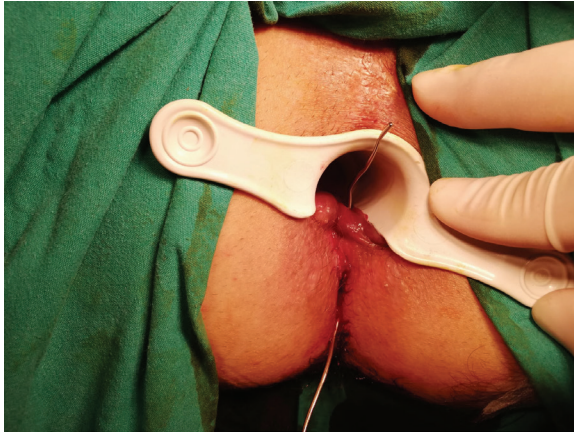


Figure 1. Fistula tract identification with a stylet wire

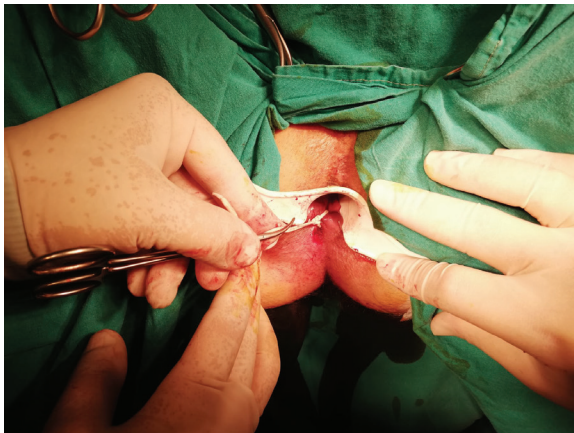


Figure 2. Placement of elastic seton material in the fistula canal

deviation (minimum–maximum) for numerical data and as number and percentage for categorical data. Normality of the data was checked using the Shapiro–Wilk test. In numerical variable comparisons between two independent groups, Student's *t*-test was used for normally distributed variables and the Mann–Whitney U test for non-normally distributed variables. Relationships or ratio comparisons between categorical variables were investigated using the chi-square test or Fisher's exact test according to the number of data in the Jorge–Wexner system crosstab cells. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

The permission to use clinical data of the patients included was granted by the Ethics Committee of the Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty (19-KAEK-222). All procedures were performed in

accordance with the ethical standards of the responsible institutional and national committees on human experimentation and the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was also obtained from all patients.

RESULTS

The seton technique was applied in 66 (56.9%) of a total of 116 patients who underwent surgical PF treatment, and all of these 66 patients were included. Of the patients included, 48 (72.7%) were male and 18 (27.3%) were female. The mean patient age, operation time, hospital stay, and follow-up were 44 ± 13.78 (22–78) years, 32.68 ± 11.78 (20–90) minutes, 1.27 ± 0.48 (1–3) days, and 18.85 ± 16.30 (5–60) months, respectively. Four patients underwent PF surgery previously, and one had a history of hemorrhoidectomy. Patient demographic and clinical characteristics are presented in Table 1.

The PF etiology was perianal abscess in 32 (48.5%) patients, idiopathic in 29 (43.9%), and inflammatory bowel disease in 3 (4.5%) (Figure 3).

According to the examination performed under anesthesia and pelvic MRI results, 24 (36.4%) fistulas were transsphincteric, 23 (34.8%) were intersphincteric, 11 (16.7%) were suprasphincteric, and 7 (10.6%) were extrasphincteric (Figure 4).

Pelvic MRI and rectosigmoidoscopy/colonoscopy were performed preoperatively in 98.5% and 84.8% of the patients, respectively. Two patients underwent polypectomy for polyps detected in the sigmoid colon during colonoscopy. Colonoscopy findings compatible with Crohn's disease were observed in a patient who had no previous diagnosis.

All patients were discharged on the first or second postoperative day. After discharge none of them needed narcotic analgesics or re-hospitalization or developed infective complications or significant bleeding.

Of all patients, 26 (39.4%) were operated on using Prolene and 40 (60.6%) using elastic band seton. Demographic and clinical characteristics of the two groups are compared in Table 2. No statistically significant intergroup difference was found in sex distribution, fistula type, hospital stay, operation time, and recovery, incontinence and recurrence rates ($p > 0.05$) (Table 2).

Recovery after surgical treatment was achieved in 93.9% of all patients. Two of the 4 patients who could not recover had Crohn’s disease, and the other two developed recurrence. The overall recurrence rate was 7.6% (n=5). The recurrence rate was higher in the Prolene group (p=0.07).

Postoperative incontinence was observed in 4 (6.1%) patients (Figure 5). The mean Jorge–Wexner Score was 1.67 for the Prolene group and 1.00 (with incontinence) for the elastic seton group. Although the incidence of incontinence was higher in the Prolene group, the difference was not significant (p=0.2).

Subgroup analyses of the Jorge–Wexner incontinence assessment results showed that, while there was no patient with solid incontinence, fluid incontinence was detected in 1 patient (in the Prolene group) and gas incontinence in 3 patients (2 in the Prolene group and 1 in the elastic seton group), with no pad use or lifestyle change.

DISCUSSION AND CONCLUSION

PF management continues to be a problem for surgeons due to two important complications: recurrence and incontinence. In our study, we evaluated the results of PF treatment using two different types of seton material, which are easy to obtain, durable, affordable, and supplied in sterile packaging. In both of our study groups, the recovery, recurrence, and incontinence rates were similar to those reported in the literature. The recurrence and incontinence rates did not significantly differ between the two groups, although they were higher in the Prolene group.

In PF, surgical treatments vary depending on the surgical technique and the surgeon’s experience. The traditional surgical treatment is principally aimed at the prevention or minimization of incontinence and recurrence, in addition to general recovery with no sepsis. This requires careful cutting of the internal and external anal sphincters (9). While simple and low fistulas can be safely treated with fistulotomy alone without sphincter damage, complex fistulas are more difficult to manage. Varying degrees of damage to the sphincter muscles can occur and cause functional consequences that are difficult to repair. Many treatment methods have been developed to preserve the complex

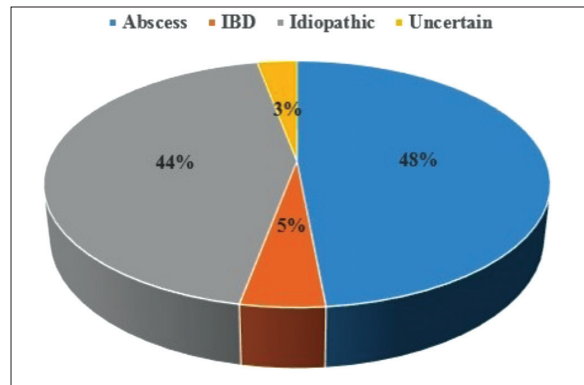


Figure 3. Etiological distribution
IBD: inflammatory bowel disease

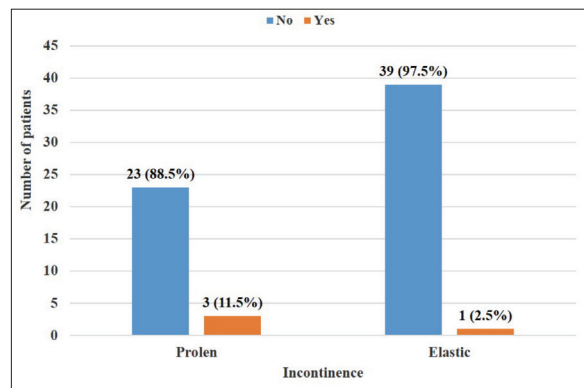


Figure 4. Presence of incontinence in the study groups

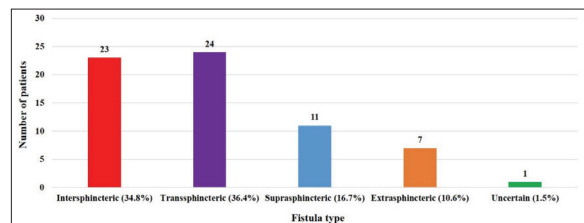


Figure 5. Distribution of fistula types

sphincter mechanism, including the use of cutting seton, loose seton, rectal mucosa advancement flaps, LIFT, anal fistula plugs, and fibrin glue (10–13). Nonetheless, it remains controversial which of these methods is superior or ideal. For example, the LIFT procedure, aimed at protecting both internal and external anal sphincters, was first defined in 2006 by Rojana-sakul et al. (10) and attracted attention due to its high success and low incontinence rates. There have been studies showing that with this method continence is preserved effectively with recovery rates of 47 to 98% (14–16), despite the ongoing need for prospective,

randomized, long-term studies with objective evaluations of incontinence. Another accepted method is the use of fibrin glue. Though initially promising, this method has been found to be associated with recovery rates of 14 to 74% in long-term follow-up (17–18). Also, there is a lack of evidence on the success of these alternative methods when used in complex recurrent fistulas and inflammatory bowel disease.

The use of a seton in management of anal fistulas was first described centuries ago, with the term seton deriving from the Latin word “seta” meaning “bristle”. It is a relatively simple technique with a good cure rate that is universally accepted (19). Setons are widely used to prevent fecal incontinence and recurrence in the treatment of complex and high fistulas (1), protecting sphincter function and preventing fistula formation by providing abscess drainage. Cutting setons, with low rates of incontinence and recurrence and high rates of recovery, have been successfully applied in patients with high extrasphincteric and complex fistulas as well as in patients with Crohn’s disease who are among the difficult-to-treat patients (20–21).

Seton selection and patient management depend on the surgeon’s choice and experience. A wide variety of seton materials have been described, including suture materials such as silk and Prolene, plastic locking cables, stainless steel wires, chemical materials, silicone and rubber bands. In an international survey on surgeons’ choices of seton materials (22), silicone (72%) was found to be the most preferred, followed by silk (23%), rubber band (11%), and Prolene (10%).

Although Prolene suture is used as cutting seton material in our clinic, we also use elastic seton material obtained from surgical gloves as defined by Chuang-Wei et al. (23) and Menteş et al. (24). Menteş et al. reported that they achieved a 100% success rate in their series of 20 patients. They subsequently published a prospective study using the same seton method, which they called “hybrid seton”, in 128 consecutive patients (25). They reported that hybrid setons could be a viable alternative for use in high anal fistulas with no need for postoperative adjustment.

Various rates of recovery and recurrence have been reported in the use of setons. In our series, the overall recovery and recurrence rates were 93.6% and 7.6%, respectively. While 15.3% in the Prolene group,

the recurrence rate was 2.5% in the elastic seton group. Menteş et al. (24) reported that the recovery and recurrence rates were respectively 100% and 5% in their series of 20 patients. Chuang-Wei et al. (23) reported a recurrence rate of 0.9% in their study where they used elastic bands. In another study using Prolene suture, recurrence rate was calculated as 2.4% (26). Two studies using cutting Prolene (27) and another slow-cutting seton material (28) reported a recurrence rate of 6.3% and 12%, respectively. We were able to find a limited number of studies comparing different seton materials, with one of them being a prospective study comparing silk and Prolene seton materials. The authors reported that there was no significant difference between the two groups in terms of recurrence, and the mean number of operations required was higher in the silk group, where the feeling of comfort was also greater (7). However, in most of these studies, inflammatory bowel disease was excluded. In our series, 2 of the patients who did not recover had Crohn’s disease and 2 were recurrence patients who had been operated on at least twice before. Although the recurrence rate was higher in the Prolene group, the difference from the elastic seton group was not significant.

The rate of postoperative fecal incontinence following seton treatment ranges widely from 0 to 70% (26,29). Such a wide range may be due to differences in the surgical materials and techniques used and the numbers of patients investigated. It is also possible that patients may give incorrect information out of embarrassment, especially in rural populations. Indeed, the incontinence rates in two different studies where elastic seton material was used were 20% and 3.6% (24,30), while a meta-analysis of larger series where different seton materials were used reported a mean fecal incontinence rate of 12% (31). In our series, while there was no solid fecal incontinence, the mean rate of incontinence was 6.1%, with liquid incontinence in 1 patient and gas incontinence in 3. Although it was more common in the Prolene group, there was no significant difference between the two groups. All patients recovered during long-term follow-up without additional treatment.

Since there was no difference between the use of elastic seton material and Prolene suture in terms of revealing the fistula tract and placing the material,

there was no significant difference between our study groups in terms of hospital stay and operation time. However, although there was no significant difference in terms of rates of recurrence and incontinence, we think that treatment with elastic seton material offers some advantages, such as more comfort, elasticity, thinness, low cost, easy availability, and soft texture.

Finally, the main limitation of our study was the retrospective design, not allowing postoperative pain scorings and quality-of-life assessments, while one of its specific aspects was that we used an internationally valid tool for incontinence assessment. In conclusion, in the surgical treatment of PF, elastic seton material as obtained from surgical gloves can be a good choice with low rates of recurrence and acceptable rates of incontinence similar to those with traditional cutting seton materials. Slow and careful cutting of the sphincters contributes to the prevention of incontinence. However, there is still a need for prospective randomized controlled studies with larger series.

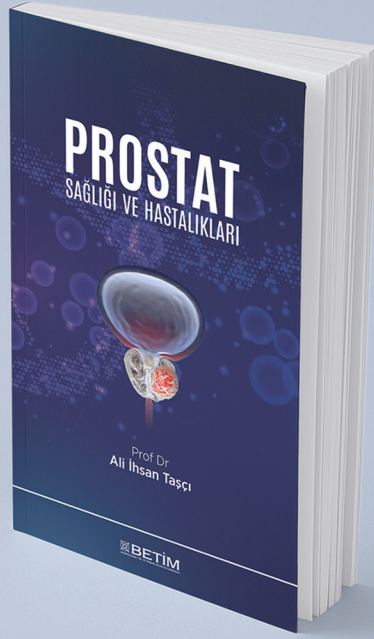
Conflict of Interest and Financial Disclosure

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

- Malik AI, Nelson RL. Surgical management of anal fistulae: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2008;10(5):420–30.
- Cariati A. Fistulotomy or seton in anal fistula: a decisional algorithm. *Updates Surg.* 2013;65(3):201–5.
- Bleier JI, Moloo H. Current management of cryptoglandular fistula-in-ano. *World J Gastroenterol.* 2011;17(28):3286–91.
- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg.* 1976;63(1):1–12.
- Sileri P, Cadeddu F, D'Ugo S, Franceschilli L, Blanco GV, Luca E, et al. Surgery for fistula-in-ano in a specialist colorectal unit: a critical appraisal. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:120.
- Leventoğlu S, Menteş BB. Anal fistula plug for treatment of complex anorectal fistula. *Turk J Colorectal Dis.* 2007;17:211–4.
- Akici M, Ersen O. The effect of suture selection in complex anal fistulas on the success of cutting seton placement and patient comfort. *Pak J Med Sci.* 2020;36(4):816–20.
- Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(1):77–97.
- Memon AA, Murtaza G, Azami R, Zafar H, Chawla T, Laghari AA. Treatment of complex fistula in ano with cable-tie seton: a prospective case series. *ISRN Surg.* 2011;2011:636952.
- Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(3):581–6.
- Sentovic SM. Fibrin glue for anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:498–502.
- Ellis CN, Rostas JW, Greiner FG. Long-term outcomes with the use of bioprosthetic plugs for the management of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:798–802.
- Subhas G, Bhullar JS, Al-Omari A, Unawane A, Mittal VK, Pearlman R. Setons in the treatment of anal fistula: review of variations in materials and techniques. *Dig Surg.* 2012;29:292–300.
- Lehmann JP, Graf W. Efficacy of LIFT for recurrent anal fistula. *Colorectal Dis.* 2013;15:592–5.
- Lo O, Wei R, Foo D, Law WL. Ligation of intersphincteric fistula tract procedure for the management of cryptoglandular anal fistula. *Surg Pract.* 2012;16:120–1.
- Tan KK, Tan IJ, Lim FS, Koh DC, Tsang CB. The anatomy of failures following the ligation of intersphincteric tract technique for anal fistula: a review of 93 patients over 4 years. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1368–72.
- Buchanan GN, Bartram CI, Phillips RK, Gould SW, Halligan S, Rockall TA, et al. Efficacy of fibrin sealant in the management of complex anal fistula: a prospective trial. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:1167–74.
- Patrlj L, Kocman B, Martinac M, Jadrijevic S, Sosa T, Sebecic B, et al. Fibrin glue-antibiotic mixture in the treatment of anal fistulae: experience with 69 cases. *Dig Surg.* 2000;17:77–80.
- Goldberg SM, Garcia-Aguilar J. The cutting seton. In: Phillips RKS, Luniss PJ (ed.), *Anal Fistula.* London: Chapman & Hall Medical; 1996:95–102.
- Tyler KM, Aarons CB, Sentovich SM. Successful sphincter-sparing surgery for all anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1535–9.
- Takesue Y, Ohge H, Yokoyama T, Murakami Y, Imamura Y, Sueda T. Long-term results of seton drainage on complex anal fistulae in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2002;37:912–5.
- Ratto C, Grossi U, Litta F, Di Tanna GL, Parello A, De

- Simone V, et al. Contemporary surgical practice in the management of anal fistula: results from an international survey. *Tech Coloproctol.* 2019;23(8):729-41.
23. Chuang-Wei C, Chang-Chieh W, Cheng-Wen H, Tsai-Yu L, Chun-Che F, Shu-Wen J. Cutting seton for complex anal fistulas. *Surgeon.* 2008;6:185-8.
 24. Menten BB, Oktemer S, Tezcaner T, Azili C, Leventoglu S, Oğuz M. Elastic one-stage cutting seton for the treatment of high anal fistulas: preliminary results. *Tech Coloproctol.* 2004;8:159-62.
 25. Ege B, Leventoglu S, Menteş BB, Yılmaz U, Öner AY. Hybrid seton for the treatment of high anal fistulas: results of 128 consecutive patients. *Tech Coloproctol.* 2014;18(2):187-93.
 26. Theerapol A, So BY, Ngoi SS. Routine use of setons for the treatment of anal fistulae. *Singapore Med J.* 2002;43:305-7.
 27. Zbar AP, Ramesh J, Beer-Gabel M, Salazar R, Pescatori M. Conventional cutting vs. internal anal sphincter-preserving seton for high trans-sphincteric fistula: a prospective randomized manometric and clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2003;7(2):89-94.
 28. Lykke A, Steendahl J, Wille-Jørgensen PA. Høje analfistler behandlet med langsomt skaerende seton [Treating high anal fistulae with slow cutting seton]. *Ugeskr Laeger.* 2010;172(7):516-9.
 29. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong DW, Goldberg SM, Madoff RD. Cutting seton versus two-stage seton fistulotomy in the surgical management of high anal fistula. *Br J Surg.* 1998;85:243-5.
 30. Mylonakis E, Katsios C, Godevenos D, Nousias B, Kappas AM. Quality of life of patients after surgical treatment of anal fistula; the role of anal manometry. *Colorectal Dis.* 2001;3:417-21.
 31. Ritchie RD, Sackier JM, Hodde JP. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. *Colorectal Dis.* 2009;11(6):564-71.



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

A Comparison of Obstetric and Neonatal Outcomes and Subchorionic Hematoma Effects in Pregnant Women with Threatened Abortion and Healthy Controls

Abortus İmminensli ve Sağlıklı Gebe Kadınlarda Obstetrik ve Neonatal Sonuçların ve Subkoriyonik Hematomun Etkilerinin Karşılaştırılması

Abstract

Aim: In this study, we aimed to compare the obstetric and neonatal outcomes and effects of subchorionic hematoma (SH) in women with threatened abortion (TA) and healthy controls.

Methods: The medical records of pregnant women were retrospectively reviewed. The obstetric and neonatal outcomes in 138 pregnant women diagnosed with TA (study group) were compared with those in 138 randomly selected healthy controls. The outcomes were also compared according to SH presence as revealed by ultrasonography (USG) in the first trimester.

Results: The groups were demographically homogeneous. The mean infant weight and 1st-minute Apgar score were lower and the low-birth-weight infant rate was higher in the study group. The SH rate was statistically significantly higher in the study group ($p<0.05$), while there was no significant difference between the two groups in terms of birth week, preterm labor, postmaturity, delivery type, preeclampsia, placental abruption, and 5th-minute Apgar scores ($p>0.05$). In the control group, there was no significant difference between women with and without SH in terms of obstetric and neonatal outcomes. In the study group, the mean 5th-minute Apgar score was found to be significantly ($p=0.002$) higher in pregnant women with SH than in those without.

Conclusion: TA may increase the likelihood of a low-birth-weight infant and a low 1st-minute Apgar score by affecting fetal weight gain and well-being. SH alone without other risk factors does not appear to affect neonatal and obstetric outcomes in healthy pregnant women. Concomitant SH and TA without additional risk factors may positively affect 5th-minute Apgar scores.

Keywords: neonatal outcomes; obstetric outcomes; threatened abortion

Öz

Amaç: Bu çalışmada abortus imminensli (Aİ) kadınlarda ve sağlıklı kontrollerde obstetrik ve neonatal sonuçları ve subkoriyonik hematom (SH) varlığının etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Gebe kadınlara ait tıbbi veriler retrospektif olarak incelendi. Aİ tanılı 138 gebenin (çalışma grubu) obstetrik ve neonatal sonuçları, rastgele seçilmiş 138 sağlıklı kontrolün sonuçları ile karşılaştırıldı. Bu sonuçlar birinci trimesterde ultrasonografiyle tespit edilen SH varlığına göre de karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar demografik açıdan homojendi. Çalışma grubunda ortalama bebek ağırlığı ve 1. dakika Apgar skoru daha düşük, düşük doğum ağırlıklı bebek oranı daha yüksekti. SH oranı çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekken ($p<0,05$), iki grup arasında doğum haftası, erken doğum, postmatürite, doğum şekli, preeklampsi, plasental abrupsiyon ve 5. dakika Apgar skorları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunda SH'li ve SH'siz kadınlar arasında obstetrik ve neonatal sonuçlar açısından anlamlı fark yoktu. Çalışma grubunda ise SH'siz kadınlara kıyasla SH'li kadınlarda 5. dakika Apgar skorları anlamlı biçimde ($p=0,002$) daha yüksekti.

Sonuç: Aİ, fetal kilo alımını ve iyilik halini etkileyerek düşük doğum ağırlıklı bebek ve düşük 1. dakika Apgar skoru ihtimalini artırabilir. Diğer risk faktörleri olmaksızın tek başına SH, sağlıklı gebelerde neonatal ve obstetrik sonuçlar üzerinde etkili görünmemektedir. Diğer risk faktörleri olmadığında konkomitan Aİ ve SH 5. dakika Apgar skorlarını olumlu etkileyebilir.

Anahtar Sözcükler: abortus imminens; neonatal sonuçlar; obstetrik sonuçlar

Aysun Tekeli Taskomur¹, Ozlem Erten²

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Amasya University

² Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kütahya University of Health Sciences

Received/Geliş : 14.01.2021

Accepted/Kabul: 02.07.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.861511

Corresponding author/Yazışma yazarı

Aysun Tekeli Taşkömür

Kirazlıdere Mah., Turgut Özal Cad., Merkez, Amasya, Turkey

E-mail: dr.isoon77@hotmail.com

ORCID

Aysun T. Taskomur: 0000-0001-7839-6963

Ozlem Erten: 0000-0002-3178-8297

INTRODUCTION

Threatened abortion (TA) is uterine bleeding that develops without cervical dilation during the first 20 weeks of pregnancy, and seen in 16–25% of all pregnancies (1). With current conservative methods, treatment is possible only in 50% of the cases. Following first-trimester hemorrhages, 95–98% of the pregnancies with fetal heartbeat on ultrasonography (USG) can be up to 20 weeks of gestation (2). The etiology is mostly unknown. Bleeding seen in early pregnancy causes serious anxiety in expectant mothers.

It remains important to determine the risks following the first-trimester hemorrhage and the likely maternal and obstetric outcomes for the timely delivery of the necessary ante- and perinatal care. Elucidation of the TA etiology depends on accurate determination of the underlying pathophysiology, which is thought to increase some risks in the later stages of pregnancy, with many hypotheses proposed so far but no clear conclusions yet (3,4). Thus, in the present study we aimed to review and compare the clinical outcomes and complications in a number of randomly selected healthy pregnant women and pregnant women with TA.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed the medical records of patients who were treated for TA in the gynecology and maternity ward of the Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital between 1 January 2016 and 31 December 2017. The study was conducted in May 2019.

During the study period, the number of pregnant women hospitalized and treated for TA was 226. In 52 of these patients, spontaneous abortion occurred before a fetal heartbeat was observed and some patients underwent dilatation/curettage due to missed pregnancy. Eight pregnant women had thrombophilia and were excluded from the study because thrombophilia could affect obstetric and neonatal outcomes. Twenty-eight women had spontaneous abortion in the following days. After the exclusion of all these patients, the remaining 138 pregnant women with TA formed the study group.

During the study period, a total of 3884 pregnant women were followed up and delivered at the study hospital. We excluded 1950 women with a history of

hypertensive diseases of pregnancy (n=357), thrombophilia (n=443), hyperemesis gravidarum (n=776), gestational diabetes mellitus and diabetes mellitus (n=311), and other systemic diseases (n=63) because these conditions could affect obstetric and neonatal outcomes. Then, from among the remaining 1934 healthy pregnant women, 138 were selected randomly and formed the control group. Randomization was performed using a simple random numbers table to equalize the size of the study and control groups.

We compared demographic and other characteristics (age, height, weight, body mass index [BMI], parity, education level), obstetric outcomes (birth weight, birth week, delivery type, low-birth-weight infant, preterm labor, postmaturity, preeclampsia, and placental abruption), and neonatal results (1st- and 5th-minute Apgar scores). The groups were also compared according to the presence of subchorionic hematoma (SH) as detected ultrasonographically in the first trimester.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS (v. 21.0) software package. The sample size being >30, normality of the data was checked using the Shapiro–Wilk test. Intergroup comparisons were made using the Mann–Whitney U test and the independent sample *t*-test for non-normally and normally distributed variables, respectively. The relationships between categorical variables was analyzed using the chi-square test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Study ethics

The study protocol was approved by the ethics committee of the Amasya University (02.05.2019-30).

RESULTS

The age, parity, height, weight, BMI, and education level distributions were similar in the two groups ($p > 0.05$) (Table 1). The mean birth week in the patient and control groups were 38.63 ± 1.54 and 38.82 ± 2.59 weeks, respectively; and the difference was not statistically significant ($p = 0.456$) (Table 2). The mean birth weight was significantly ($p = 0.018$) lower in the study group (3180.22 ± 458.77 g) than in the control group (3306.64 ± 462.98 g) (Table 2).

Table 1. Comparison of sociodemographic and other characteristics

		Study group (n=138)	Control group (n=138)	<i>p</i>
Age (year)		27.77±5.82	28.46±5.78	0.927
Height (cm)		162.30±5.02	161.51±5.96	0.831
Weight (kg)		80.5±8.14	81.54±11.62	0.659
BMI		30.64±3.53	31.30±4.50	0.132
Education level	Illiterate	2 (1.4%)	3 (2.2%)	0.906
	Primary school	8 (5.8%)	13 (9.4%)	
	Middle school	33 (23.9%)	38 (27.5%)	
	High school	58 (42.0%)	44 (31.9%)	
	University	27 (19.6%)	14 (10.1%)	
Parity	Nulliparity	64 (46.4%)	38 (27.5%)	0.540
	Multiparity	74 (53.6%)	100 (72.5%)	

BMI: body mass index

p values were calculated with the chi-square test (education level and parity) and the independent samples *t*-test.

Table 2. Comparison of obstetric and neonatal outcomes

		Study group (n=138)	Control group (n=138)	<i>p</i>
Birth weight (g)		3180.22±458.77	3306.64±462.98	0.018
Birth week (week)		38.63±1.54	38.82±2.59	0.456
Preterm labor	Yes	15 (10.9%)	7 (5.1%)	0.074
	No	123 (89.1%)	131 (94.9%)	
Postmaturity	Yes	6 (4.3%)	10 (7.2%)	0.485
	No	132 (95.7%)	128 (92.8%)	
Low birth weight	Yes	9 (6.5%)	2 (1.4%)	0.034
	No	129 (93.5%)	136 (98.6%)	
Delivery type	Normal	51 (37.0%)	57 (41.3%)	0.461
	Caesarean	87 (63.0%)	81 (58.7%)	
Preeclampsia	Yes	2 (1.4%)	0 (0%)	0.999
	No	136 (98.6%)	138 (100.0%)	
Placental abruption	Yes	2 (1.4%)	0 (0%)	0.999
	No	136 (98.6%)	138 (100.0%)	
1 st -minute Apgar score		8.74±0.71	8.91±0.53	0.025
5 th -minute Apgar score		9.76±0.66	9.86±0.43	0.309
Subchorionic hematoma	Yes	98 (71.0%)	15 (10.9%)	0.009
	No	40 (29.0%)	123 (89.1%)	

p values were calculated with the independent samples *t*-test (birth weight, birth week, 1st-minute Apgar score, 5th-minute Apgar score) and the chi-square test.

Table 3. The SH-based intergroup comparison of obstetric and neonatal outcomes

	Study group (n=138)			Control group (n=138)		
	SH on USG	No SH on USG	<i>p</i>	SH on USG	No SH on USG	<i>p</i>
Birth weight (g)	3187.45±466.74	3162.50±443.93	0.856	3401.33±358.14	3296.22±474.11	0.237
1 st -minute Apgar score	8.74±0.66	8.73±0.85	0.383	8.80±0.56	8.93±0.53	0.372
5 th -minute Apgar score	9.82±0.48	9.63±0.98	0.002	9.87±0.35	9.86±0.45	0.854
Low birth weight	5 (5.1%)	4 (10.0%)	0.242	0 (0%)	2 (1.6%)	0.794
Placental abruption	2 (2.0%)	1 (2.5%)	0.654	0 (0%)	0 (0%)	-
Preeclampsia	1 (1.0%)	1 (2.5%)	0.497	0 (0%)	0 (0%)	-

SH: subchorionic hematoma; USG: ultrasonography

p values were calculated with the independent samples *t*-test (birth weight, 1st-minute Apgar score, 5th-minute Apgar score) and the chi-square test.

The rate of delivery by Cesarean section was 63% (n=87) in the study group and 58.7% (n=81) in the control group. There was no significant difference between the groups in terms of delivery type (p=0.461) (Table 2). When the two groups were compared for the presence of placental abruption and preeclampsia, there were 2 (1.4%) women with preeclampsia and 2 (1.4%) with placental abruption in the study group while there was no subject with preeclampsia or placental abruption in the control group. However, the difference between the groups was not significant (p>0.05) (Table 2).

The rate of preterm labor was 10.9% (n=15) in the study group and 5.1% (n=7) in the control group, with the difference being not significant (p=0.074) (Table 2). The rate of postmaturity was 4.3% (n=6) in the study group and 7.2% (n=10) in the control group, and again the difference between the two groups was not significant (p=0.48) (Table 2).

Significantly (p=0.034) more low-birth-weight infants were delivered in the study group (9 [6.5%] vs. 2 [1.4%]) (Table 2). The mean infant weight was also significantly lower in the study group. These findings suggest that TA has a negative effect on fetal weight gain.

The mean 1st-minute Apgar score was significantly (p=0.025) lower in the study group than in the control group (8.74±0.71 vs. 8.91±0.53). (Table 2). However, there was no significant (p=0.309) difference between the groups in terms of mean 5th-minute Apgar scores (9.76±0.66 vs. 9.86±0.43, respectively) (Table 2).

The obstetric USG performed in the first trimester revealed a SH area in 71% (n=98) of the study group and 10.9% (n=15) of the control group, and the difference between these rates was significant (p=0.009) (Table 2). In the control group, there was no significant difference between women with and without SH in terms of obstetric and neonatal outcomes. In the study group, the mean 5th-minute Apgar score was found to be significantly (p=0.002) higher in pregnant women with SH than in those without (9.82±0.48 vs. 9.63±0.98) (Table 3).

DISCUSSION AND CONCLUSION

TA affects almost one-quarter of all pregnancies. It has been hypothesized that the underlying pathophysiologies cause an increase in various risks in the later

stages of pregnancy (2), and that detecting the possible complications in later pregnancy could help to better understand the currently unclear TA pathophysiology (3,4), as well as to reduce TA-associated costs. Although measures that can be taken based on identified risks can also cause a cost increase, if neonatal mortality can be reduced, this can be ignored. SH detected on USG without bleeding can cause anxiety in the physician and expectant mother. Studies have shown that pregnant women with SH have an increased risk of abortion and intrauterine growth retardation, and that SH is associated with an increased risk of early and late pregnancy loss, placental abruption, and early membrane rupture. In the present study, in addition to our assessments of obstetric and neonatal outcomes, we also assessed for SH-related intergroup differences (5,6).

TA was found to be associated with high rates of preterm labor and abortion (2,7). In normal pregnancy, the contractile and relaxant mechanisms of the uterus are in equilibrium. If this balance is disturbed, uterotonic mediators are exposed and the uterus begins to contract, which may increase the risk of abortion and preterm labor (8,9). While increasing the uterine contractility, as has been shown previously, this reduces the risk of atony in the postpartum period (10). Therefore, it can be hypothesized that there is an excessive response to intrinsic uterotonics based on TA (7,8,11). In our study, we found a higher rate of preterm labor in the study group (10.9% vs. 5.1%), although the difference was not significant (p=0.074) (Table 2). Of the initial 226 pregnant women with TA, 52 had spontaneous abortion without any fetal cardiac activity or had dilatation/curettage due to missed pregnancy, and 28 had spontaneous abortion in the following days. According to these numbers, 80 (35%) of a total of 226 pregnant women with TA had abortion.

The maternal and perinatal outcomes reported in 31 studies were reviewed in a meta-analysis performed to identify the subsequent risks in pregnant women treated for TA. First-trimester bleeding was found to increase the risks of premature labor, intrauterine growth retardation, and perinatal death, which were hypothesized to be associated with chronic inflammatory reaction occurring in the decidua with bleeding, defects in placental development, thin and fragment-

ed placental wall formation, and minimal cytotrophoblast invasion of the spiral arteries (4,12). It was suggested that placenta previa, placental abruption, and antepartum bleeding of unknown cause could be caused by placental development disorders while preterm labor, premature-preterm membrane rupture, and preeclampsia are caused by impaired invasion of the spiral arteries (9,12). In our study, we found that the mean infant weight was lower in the study group, and that the percentage of low-birth-weight infants was also higher in the study group ($p<0.05$) (Table 2). We also found that 1st-minute Apgar scores were affected and were lower in the study group ($p=0.025$) (Table 2). However, there was no significant ($p=0.309$) difference between the study and control groups in terms of 5th-minute Apgar scores (Table 2). Also, the two groups did not differ significantly in the number of preeclampsia and placental abruption cases they included (Table 2).

While we observed generally lower 1st-minute Apgar scores in the study group, we unexpectedly found that pregnant women with SH in the same group had better 5th-minute Apgar scores ($p=0.002$) (Table 3), which was also supported by the fact that the presence of isolated SH in healthy pregnant women without additional risk factors did not appear to negatively affect obstetric and neonatal outcomes. A clinical hematoma may have a positive effect on Apgar scores by limiting bleeding and playing a mitigating role, compared to TA, where there is only bleeding. However, larger studies would be needed to prove this hypothesis.

An important issue in obstetrics is antenatal care, which, for example, includes the use of vaginal progesterone to prevent preterm labor in pregnant women with a short cervix (13,14) and use of low-dose aspirin to prevent preeclampsia development in those with a history of preeclampsia (12). It is thus important to determine the TA-related risks in later pregnancy, as this would allow precautions to be taken in order to prevent neonatal deaths due to these complications.

In our study, USG revealed that 71% ($n=98$) of the study group had SH around the gestational sac while only 10.9% ($n=15$) of the control group had SH. Bleeding around the gestational sac may play a triggering role in the release of mediators in the uterus, leading to the onset of a chronic inflammatory process and af-

fecting placental development. Such bleeding, rather than SH presence, can be considered sufficient for these risks to exist (15) and, according to our results, may cause low fetal weight by negatively affecting intrauterine fetal weight gain and well-being. Finally, it should be noted that, similar to previously reported findings (16), we observed that isolated SH in the absence of additional risk factors did not affect obstetric and neonatal outcomes in healthy pregnant women. Moreover, SH in TA may positively affect 5th-minute Apgar scores, possibly with a limiting effect on bleeding. However, more studies are needed to draw firm conclusions.

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

- Farrell T, Owen P. The significance of extrachorionic membrane separation in threatened miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(9):926–8.
- Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG.* 2010;117(3):245–57.
- Uerpaiojkit B, Charoenvidhya D, Tannirandom Y, Wacharaprechanont T, Manotaya S, Samritpradit P, et al. Sonographic findings in clinically diagnosed threatened abortion. *J Med Assoc Thai.* 2001;84(5):661–8.
- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):745–50.
- Ozkaya E, Altay M, Gelişen O. Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, preterm labour and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(3):210–2.
- Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1205–12.
- Wijesiriwardana A, Bhattacharya S, Shetty A, Smith

- N, Bhattacharya S. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Obstet Gynecol.* 2006;107(3):557–62.
8. Pawelec M, Pałczyński B, Krzemieniewska J, Karmowski M, Koryś J, Łątkowski K, et al. Initiation of preterm labor. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22(2):283–8.
 9. Madhappan B, Kempuraj D, Christodoulou S, Tsapikidis S, Boucher W, Karagiannis V, et al. High levels of intrauterine corticotropin-releasing hormone, urocortin, tryptase, and interleukin-8 in spontaneous abortions. *Endocrinology.* 2003;144(6):2285–90.
 10. Ziganshin AU, Zefirova JT, Zefirova TP, Ziganshina LE, Hoyle CH, Burnstock G. Potentiation of uterine effects of prostaglandin F₂{alpha} by adenosine 5'-triphosphate. *Obstet Gynecol.* 2005;105(6):1429–36.
 11. Ozdemirci S, Karahanoglu E, Esinler D, Gelisen O, Kaynakçioğlu F. Influence of threatened miscarriage on pregnancy and early postpartum period: a case-control report. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(10):1186–9.
 12. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen AK, Hämäläinen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013;120(1):64–74.
 13. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):3–6.
 14. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11–13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):75–83.
 15. Jouppila P. Clinical consequences after ultrasonic diagnosis of intrauterine hematoma in threatened abortion. *J Clin Ultrasound.* 1985;13(2):107–11.
 16. Naert MN, Rodriguez AM, Khadraoui H, Naqvi M, Fox NS. Association between first-trimester subchorionic hematomas and adverse pregnancy outcomes after 20 weeks of gestation in singleton pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2019;134(4):863–8.

Laparoscopic Morgagni Hernia Repair without Sutures Using Only Composite Mesh in Patients with Large Defects

Büyük Defektli Hastalarda Sadece Kompozit Meş Kullanarak Dikişsiz Laparoskopik Morgagni Hernisi Tamiri

Abstract

In this report, we present the clinical characteristics and surgical outcomes of three pediatric patients who presented to our clinic with congenital Morgagni hernia and were treated with laparoscopic surgery using only mesh.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia; laparoscopic procedures; Morgagni hernia; surgical mesh

Öz

Bu raporda konjenital Morgagni hernisi ile kliniğimize getirilen ve sadece meş kullanılan laparoskopik cerrahi yoluyla tedavi edilen üç pediyatrik hastanın klinik özellikleri ve cerrahi sonuçları sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: cerrahi meş; konjenital diyafragmatik herni; laparoskopik işlemler; Morgagni hernisi

Murat Kabaklıoğlu¹, Murat Kaya¹

¹ Department of Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, Düzce University

Received/Geliş : 04.12.2020
Accepted/Kabul: 08.02.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.835682

Corresponding author/Yazışma yazarı

Murat Kabaklıoğlu

Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Düzce, Turkey
E-mail: mkabaklioglu@gmail.com

ORCID

Murat Kabaklioglu: 000-0002-2894-0470
Murat Kaya: 0000-0001-6650-0145

INTRODUCTION

Congenital Morgagni hernia (CMH) is a rare midline defect that occurs when intra-abdominal organs pass into the thoracic cavity from the section known as the Larrey's gap, where the superior epigastric arteries pass. It constitutes 2–6% of all diaphragm hernias (1). It is thought to be caused by the failure of the costochondral arch and the tendinous sternal part of the diaphragm. Most of the cases involve the omentum and colon (2), while cases involving the liver, stomach, and small intestines are rare. Most of the patients are asymptomatic and diagnosed incidentally in chest radiographs. The incidence of accompanying anomalies, especially malrotation, ranges from 30 to 50%.

While it is agreed that patients with CMH should be treated surgically, the treatment to be carried out in asymptomatic cases remains controversial, although surgical treatment still seems to be preferable because of the risk of strangulation in herniated organs and the recent advances in minimally invasive surgery. In this report, we present the clinical characteristics and surgical outcomes of pediatric patients who presented to our clinic with CMH and were treated with laparoscopic surgery using only mesh.

CASES

Case 1

The 4-month-old male patient was admitted to the emergency department with complaints of cough and fever and diagnosed with CMH at the consultation requested because of suspicious chest radiographs (CXR) (Figure 1-I). He was scheduled for elective surgery and the diagnosis was confirmed by tomography (Figure 2). Cardiac echo was evaluated as normal. However, the patient developed a perianal abscess during follow-up and the operation was postponed. At the request of the family, the surgery was performed in the summer period, when the patient was 10 months old, and by then he received pneumonia treatment four times for his fever and cough. A wide CMH was detected in the operation, which was completed with the placement of a 12x16 cm mesh. During the operation, it was found that the stomach and transverse colon were herniated, and the hernia was reduced. The pouch was very close to the pericardium and was not removed. Oral feeding

was started 20 hours after the operation. The patient, who was discharged on the second postoperative day, was followed up for 2 years. Chest radiographs showed that the residue due to the sac left gradually decreased until it remained minimal (Figure 1-IV).

Case 2

A 10-year-old girl was under follow-up for Down syndrome, hypothyroidism and ASD, and a CMH was detected in the chest X-ray (Figure 1-II) taken due to recurrent lung infections. The diagnosis was confirmed by tomography. (Figure 2). After cardiac echo examination, the patient was operated on under elective conditions. It was found that she had a rather large hernia and malrotation, and that the cecum was herniated together with the appendix. Appendectomy was performed after reduction. The Ladd procedure was not needed because the patient was 10 years old and had no malrotation-related complaint. Removal of the sac was not considered because its borders were very close to the pericardium. The process was completed with the placement of a 12x13 cm mesh. The artifact due to the sac seen in the early postoperative radiographs disappeared completely in the follow-up films (Figure 1-V). There was no complication after 3 years of follow-up.

Case 3

A 23-month-old female patient who was under follow-up for nephrolithiasis was diagnosed with CMH after recurrent lung infections, and the decision for surgical treatment could be made one year later. The patient was operated on after cardiology consultation, and hernia repair was performed laparoscopically by placing only mesh. After the cecum and appendix were withdrawn from the hernia sac, only appendectomy was performed without considering the Ladd procedure as no malrotation-related change was detected in the gastrointestinal system. Feeding was started at the postoperative 16th hour. The patient, whose chest radiographs were normal, was discharged on the second day (Figure 1-VI).

Report ethics

After the surgical procedures were explained in detail to the parents of the patients, their written informed consent, together with the approval of the Düzce Uni-

Table 1. Patient pre-, peri- and postoperative data

Patient	Age	Sex	Accompanying pathology	Symptoms	Operation time	Start of oral feeding	Length of hospital stay	Postoperative follow-up time	Complications
I	10 months	Male	—	Recurrent lung infections	50 min	16 th hour	2 days	18 months	Residual appearance on CXR
II	10 years	Female	Down syndrome, hypothyroidism	Recurrent lung infections	45 min	20 th hour	2 days	36 months	—
III	23 months	Female	Nephrolithiasis	Recurrent lung infections	40 min	20 th hour	2 days	24 months	—

versity Institutional Review Board (2020/257), was obtained for the use of the patient data and the publication of the present report.

OPERATIONS

Operative technique

All three of the patients underwent diaphragmatic hernia repair under elective conditions with use of standard laparoscopic equipment. Peritoneal access was achieved by placing a 5-mm subumbilical camera port using the open Hasson technique. Then, two 5-mm ports were placed into the abdomen under the direct view of the camera so that the foramen was the center point of the triangle. For optimal access to the diaphragmatic defect, splitting of the falciform ligament and all necessary adhesiolysis procedures were performed. It helped to reduce the contents of the sac by using the reverse Trendelenburg position. The hernia contents were carefully lowered into the peritoneal cavity. The maximum defect diameters were measured to be 7.0×10.5 cm, 5.8×7.0 cm, and 6.4×9.8 cm, respectively. According to the CXR and CT findings, the cecum and omentum were in the hernia sac in the second and third patients. These patients with malrotation additionally underwent appendectomy. In all cases, the hernia sac was not touched because there was an unacceptably high risk of damage to the mediastinal structures.

A Parietex™ polyester composite mesh (Covidien) was attached to the diaphragm to close the defects. A laparoscopic fixation device (AbsorbaTack™, Covidien) was used to place 5-mm non-absorbable nails circumferentially around the web using the double crown technique, with the outermost nails being placed 1 cm from the edge. Closing the diaphragm de-

fect prior to mesh fixation, together with the pins being only 4.1-mm-long, reduces the likelihood of damage to the mediastinal structures at this step. However, maximum care should be taken when fixing the mesh, and excessive upward force should be avoided when spiking the diaphragm.

Outcome and follow-up

Postoperatively, all patients were followed up in the outpatient clinic for 2 years with intermittent physical examination and CXR. All patients recovered without recurrence in a mean follow-up time of 20 months. In one patient, CXR showed residual appearance due to the sac left, although there was no clinical manifestation. None of the patients had any gastroesophageal reflex-related complaint.

DISCUSSION

CMH, first described in 1769, is a rare diaphragmatic anomaly that occurs when abdominal contents herniate into the chest cavity through a congenital defect in the retrosternal region (3). Although the true incidence of CMH, which accounts for 2 to 6% of all congenital diaphragmatic hernias (CDHs), is not known, it is estimated to affect 1 in 2000–5000 live births. Among all CDHs, it has an increasing incidence with the increase in the diagnosis of asymptomatic patients (11% in recent publications) (4). CMH is located on the right side in most (90%) of the cases while it is bilateral in 8%. CMH located on the left side is rare, probably because the pericardium adheres to the diaphragm and supports it (5). All of our patients had CMH located on the right side.

In the literature, the rate of CMH patients with chromosomal and congenital anomalies has been re-

ported around 20% (6), with the most common (38%) anomaly being Down syndrome (DS) (7). Consistently, one (33.3%) of our patients had DS. Clinicians should consider CMH in children with DS who are admitted to hospital for recurrent chest infections. A 2-way chest X-ray can help to prevent CMH misdiagnosis (8). In the literature the rate of concurrent anomaly in CMH patients ranges from 34 to 50% (9), with congenital heart disease being the most common accompanying anomaly. Thus, a comprehensive cardiac evaluation, including echocardiography, is required before CMH surgery. Furthermore, a remarkable feature of CMH is its association with malrotation, which should be considered during the surgical repair. Malrotation was present in 2 (66.6%) of our patients, and appendectomy was added to the surgery.

As survival rates in children with congenital syndromes have increased, the rate of CMH diagnosis has also increased and the age of symptom onset has gradually decreased. However, although the rate of diagnosis has recently increased in children, CMH may remain asymptomatic until adulthood and most children are diagnosed incidentally by CXR taken for other reasons. Respiratory complaints have become more pronounced as the age at diagnosis has decreased (10). Also, like Bochdalek hernia, CMH can occur acutely in infants (9). One of our patients was diagnosed at the age of 4 months when he was admitted for recurrent chest infection, and he was operated on electively at 8 months of age.

While there is a general consensus on the surgical treatment of patients with clinically manifest CMH, opinions differ as to the approach to be taken in asymptomatic cases. Surgeons tend to advocate surgical repair for eliminating potential strangulation complications, despite their low frequency (11,12). The choice of trans-thoracic or transabdominal approach seems to be a controversial point in the surgical treatment of patients with CMH (13). The thoracoscopic approach used by thoracic surgeons has not attracted attention in the treatment of pediatric patients because of various factors including narrow working area, reduction difficulty, presence of malrotation, inefficiency in bilateral cases, and increased risk of perioperative complication (14,15).

Both open and laparoscopic transabdominal procedures have proven highly efficient in the surgical

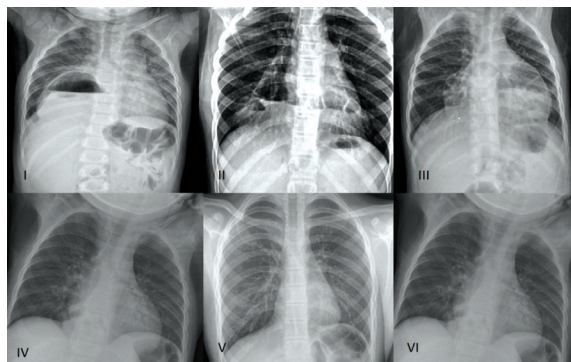


Figure 1. The pre- (I, II, III) and postoperative (IV, V, VI) chest X-rays

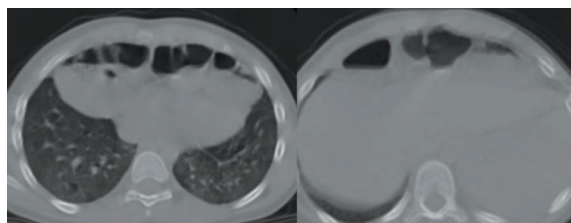


Figure 2. Tomographic images of two patients

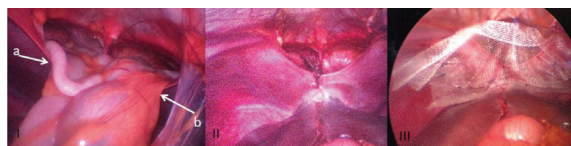


Figure 3. Laparoscopic images: I) herniation of the cecum and appendix due to malrotation, II) appearance of the defect after reduction, III) placement of mesh.

treatment of CMH. The recent advances in minimally invasive surgery have made laparoscopic repair an effective and safe option for use in children with CMH. Following the first successful laparoscopic CMH repair in 1992, several laparoscopic techniques have been described for the repair of this type of hernia, such as primary closure with interrupted or continuous suture and a supportive mesh (16–19). The laparoscopic suture technique is straightforward in experienced hands but, in the presence of an undeveloped anterior edge, does not allow the direct closing of the defect, with the risk of recurrence. One way to avoid this is to stitch the posterior edge to the sternum and rib edge. However, this technique is not easy laparoscopically, and some authors reported a method of removing sutures and tying subcutaneous tissue nodes extracorporeally to join the posterior edge of the hernia along the entire anterior abdominal wall (19,20).

In these methods, respiratory distress and pain caused by the stretched diaphragm are inevitable. In order to avoid these complications and difficulties, we recommend repair without sutures using only mesh. We used this technique in all three of our laparoscopically treated patients and none of them had recurrence during the follow-up period.

The issue of hernia sac removal during surgical treatment remains controversial. In the past it was done in all patients treated with an open approach, but the rate of hernia sac excision is now reduced by the laparoscopic-assisted approach. It was reported that during follow-up the rate of recurrence was higher in patients who underwent open surgery and whose sac was removed, compared to groups who were treated with the laparoscopic-assisted approach without this procedure (5,20). Although it is thought that unremoved hernia sacs may cause residual appearance on postoperative radiographs, it should be kept in mind that pericardial injury may occur while removing sacs adhered to the surrounding tissues (21). In addition to making the surgery easier, the greatest benefit of not touching the hernia sac is the prevention of complications from unnecessary dissection, including pericardial injury, which can be fatal because of pneumopericardium (22). We found that the appearance due to the untouched hernia sacs in two of our patients disappeared on follow-up CXR, but the artifact image, albeit minimal, continued to be seen in one of our patients operated on at a young age. However, no problem was observed in any of our patients during the follow-up period.

Although there are case series showing that all CMHs can be successfully repaired without using mesh, the use of composite mesh materials has become routine in CMH repair today. Some authors even maintain that mesh use is sometimes the best or only option in the surgical treatment of large CMHs (23,24).

Although mesh use is common among surgeons treating CMHs, studies on the mesh use alone without suturing have so far been inadequate. In our patients, we aimed to prevent the possible suture-related complications during repair, and also we believe that we could reduce the pain and respiratory distress caused by suture-related tension. Our approach can be particularly useful in the treatment of large defects, facilitat-

ing the operation and shortening the operation time. However, the small patient number and the short follow-up time are the main limitations of our study and more evidence is needed.

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. Cullen ML, Klein MD, Phillipart AI. Congenital diaphragmatic hernia. *Surg Clin North Am.* 1985;65:1115–38.
2. Salman AB, Tanyel FC, Şenocak ME, Büyükpamukçu N. Four different hernias are encountered in the anterior part of the diaphragm. *Turk J Pediatr.* 1999;41:483–8.
3. Federico JA, Ponn RB. Foramen of Morgagni hernia. In: Shields TW, Locicero III J, Ponn RB (ed.), *General Thoracic Surgery.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:647–50.
4. Al-Salem AH, Zamakhshary M, Al-Mohaidly M, Al-Qahtani A, Abdulla MR, Naga MI. Congenital Morgagni's hernia: a national multicenter study. *J Pediatr Surg.* 2014;49(4):503–7.
5. Al-Salem, Ahmed H. Congenital Morgagni hernia. In: *Atlas of Pediatric Surgery.* Berlin: Springer; 2020:331–9.
6. El-Bakouri A, Sylvestre K, Hamrerras I, Bouali M, El-Hattabi K, Bensardi FZ, et al. Morgagni's hernia presented with respiratory distress and lead to death: a case report and literature review. *Asian J Res Surg.* 2020;3(1):1–6.
7. Picard E, Ben Nun A, Fisher D, Schwartz S, Goldberg M, Goldberg S. Morgagni hernia mimicking pneumonia in Down syndrome. *J Pediatr Surg.* 2007;42(9):1608–11.
8. Jetley NK, Al-Assiri AH, Al-Helal AS, Ali AMB. Down's syndrome as a factor in the diagnosis, management, and outcome in patients of Morgagni hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46(4):636–9.
9. Al-Salem A. Congenital Morgagni's hernia and associated anomalies. *J Pediatr Surg Specialities.* 2009;3(3):173–85.
10. Esposito C, Escolino M, Varlet F, Saxena A, Irtan S, Philippe P, et al. Technical standardization of laparoscopic repair of Morgagni diaphragmatic hernia in children: results of a multicentric survey on 43 patients. *Surg Endosc.* 2017;31(8):3320–5.
11. Gangopadhyaya AN, Upadhyaya VD, Gupta DK, Shar-

- ma SP. Obstructed Morgagni's hernia. *Indian J Pediatr.* 2007;74(12):1109–10.
12. Vaos G, Skondras C. Colonic necrosis because of strangulated recurrent Morgagni's hernia in a child with Down's syndrome. *J Pediatr Surg.* 2006;41:589–91.
 13. Horton JD, Hofmann LJ, Hetz SP. Presentation and management of Morgagni hernias in adults: a review of 298 cases. *Surg Endosc.* 2008;22(6):1413–20.
 14. Golden J, Barry WE, Jang G, Nguyen N, Bliss D. Pediatric Morgagni diaphragmatic hernia: a descriptive study. *Pediatr Surg Int.* 2017;33:771–5.
 15. Ryan JM, Rogers AC, Hannan EJ, Mastrosimone A, Arumugasamy M. Technical description of laparoscopic Morgagni hernia repair with primary closure and onlay composite mesh placement. *Hernia.* 2018;22(4):697–705.
 16. Orita M, Okino M, Yamashita K, Morita N, Esato K. Laparoscopic repair of a diaphragmatic hernia through the foramen of Morgagni. *Surg Endosc.* 1997;11:668–70.
 17. Bortul M, Calligaris L, Gheller P. Laparoscopic repair of a Morgagni–Larrey hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Techn.* 1998;8(5):309–13.
 18. Dutta S, Albanese CT. Use of a prosthetic patch for laparoscopic repair of Morgagni diaphragmatic hernia in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2007;17(3):391–4.
 19. Azzie G, Maoate K, Beasley S, Retief W, Bensoussan A. A simple technique of laparoscopic full-thickness anterior abdominal wall repair of retrosternal (Morgagni) hernia. *J Pediatr Surg.* 2003;38:768–70.
 20. Alqahtani A, Al-Salem AH. Laparoscopic-assisted versus open repair of Morgagni hernia in infants and children. *Surg Laparosc Endosc Perc Techn.* 2011;21:46–9.
 21. Gördü B, Soyer T, Ekinci S, Katnak İ, Çiftçi AÖ, Tan-yel FC. Morgagni hernili olguların klinik özellikleri ve cerrahi tedavi sonuçları. *Çocuk Cerrahisi Derg.* 2018;32(1):19–22.
 22. Anadolu AI, Gerçel G, Kocaman OH. Laparoscopic repair of Morgagni hernia in children. *Ann Med Surg.* 2020;30(56):7–10.
 23. Pironi D, Palazzini G, Arcieri S. Laparoscopic diagnosis and treatment of diaphragmatic Morgagni hernia: case report and review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2008;79:29–36.
 24. Sanford Z, Weltz AS, Brown J, Shockcor N, Wu N, Park AE. Morgagni hernia repair: a review. *Surg Innov.* 2018;25(4):389–99.

Demans ile Temporal Lob Epilepsisi Arasındaki İlişki

The Relationship between Dementia and Temporal Lobe Epilepsy

Öz

Temporal lob epilepsisi ve Alzheimer hastalığı (AH), hipokampus ve meziyal temporal yapılarda benzer bir fizyopatoloji sergiler. Her iki hastalıkta da klinik bulgulardan önce nöral ağ değişiklikleri mevcuttur. İki antite arasındaki bu benzerlik nedeniyle, çeşitli çalışmalarda nöbetler ve bunama arasında nasıl bir ilişki olduğu araştırılmıştır. Bu çalışmada ise, meziyal temporal sklerozlu bireylerin demansa daha yatkın olup olmadığı ve AH'nin epilepsiye yol açıp açmadığı sorularına cevap aranmıştır. Bu doğrultuda, biri uzun yıllardır epilepsi tedavisi görmekteyken demans tanısı alan, diğerine ise aynı anda hem epilepsi hem demans tanısı konan yetmişli yaşlardaki iki hastanın klinik bulguları ele alınmıştır. Diğer bir konu olarak da, AH'de nöbet görülme olasılığının oldukça yüksek olmasından doğan AH'nin nöbetlere yol açıp açmadığı sorusu ve bunun kognitif yıkımla olan ilişkisi, çeşitli çalışmalardan veriler ışığında tartışılmıştır. Ayrıca bu ilişki hızlanmış unutkanlık ve konsolidasyon bağlamında da ele alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı; demans; hipokampal skleroz; temporal lob epilepsisi

Abstract

Temporal lobe epilepsy and Alzheimer's disease (AD) are similar in their physiopathology in the hippocampus and mesial temporal structures. In both diseases, there are neural network changes before the clinical manifestations. Considering this similarity between the two entities, the relationship between seizures and dementia has been investigated in various studies. In the present study, we attempt to answer the questions of whether individuals with mesial temporal sclerosis are more likely to develop dementia and whether AD causes epilepsy. With this design, we discuss the clinical findings of two patients in their seventies, of whom one was diagnosed with dementia while under epilepsy treatment for many years and the other received a concurrent diagnosis of epilepsy and dementia. Furthermore, whether AD causes seizures as another question arising from the high probability of seizures in AD and its relationship to cognitive impairment are discussed in the light of data from various studies. This relationship is also discussed in the context of accelerated long-term forgetting and consolidation.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; hippocampal sclerosis; temporal lobe epilepsy

Erol Yıldırım¹, Kübra Soğukkanlı Kadak², Lütfü Hanoğlu³

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Psikoloji Bölümü; İstanbul Medipol Üniversitesi, Sinirbilim Anabilim Dalı

² İstanbul Medipol Üniversitesi, Sinirbilim Anabilim Dalı

³ İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı; İstanbul Medipol Üniversitesi, Sinirbilim Anabilim Dalı

Geliş/Received : 15.08.2020
Kabul/Accepted: 03.01.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.781043

Yazışma yazarı/Corresponding author

Erol Yıldırım

İstanbul Medipol Üniversitesi, İTBF, Psikoloji Bölümü, Kavacık Güney Kampüsü, Beykoz, İstanbul, Türkiye
E-posta: erolyildirim@gmail.com

ORCID

Erol Yıldırım: 0000-0002-0575-7278
Kübra S. Kadak: 0000-0002-9855-8859
Lütfü Hanoğlu: 0000-0003-4292-5717

GİRİŞ

Temporal lob epilepsisi (TLE) ve Alzheimer hastalığının (AH), hipokampus ve meziyal temporal yapılarıdaki fizyopatolojik süreçlerinin benzerliği son zamanlarda daha fazla dikkat çekmektedir. AH'nin erken döneminde hipokampus ve entorinal kortekste ortaya çıkan amiloid plakların ve nörofibriler yumakların TLE'lilerde de mevcut olduğu, pek çok çalışmada gösterilmiştir (1-4).

Diğer yandan, hipokampusun CA1 ve subikulum bölgelerindeki nöronal kayıp ve gliosis ile karakterize nöropatolojik bir bulgu (5) olan ve temporal lob nöbetlerinin nedenleri arasında ilk sırada yer alan hipokampal skleroz (HS), son yıllarda yaşlılardaki kognitif kötüleşmenin ve nörodejeneratif hastalıkların bir bileşeni olarak değerlendirilebilmektedir. HS görülen demans hastalarında (HSD) hipokampusa ek olarak amigdala ve entorinal kortekste de atrofi ve nöronal kayıp bildirilmiş (6), HSD'ye anoksik-iskemik hasarın ve nörodejeneratif nedenlerin yol açtığı belirtilmiştir (7,8).

Bu fizyopatolojik değişiklikler nörogörüntüleme de tespit edilmektedir. Manyetik rezonans (MR) volümetri her iki durumda da meziyal ve lateral temporal bölgelerde atrofi göstermektedir. Pozitron-emisyon tomografisi çalışmaları ile gösterilen bazal temporal bölgede hipometabolizma, AH ve TLE'de karakteristik bulgulardır (2,8).

Yapılan çalışmalarda hem AH'de hem de TLE'de fonksiyonel nöronal ağlarda önemli değişiklikler saptanmış, iki hastalıkta da klinik bulgulardan çok önce osilatuar ritmik aktiviteler ve nöral ağ hipersenkronizasyonları gibi, hem aktivasyon hem de deaktivasyon içerikli önemli nöral ağ değişiklikleri bildirilmiştir (2,3,9). Böylece son dönemde "Nöbetler bunamaya neden olur mu?" veya "Bunama nöbetlere neden olur mu?" veyahut da "Nöbetler ve bunama birbiriyle ilişkili olabilir mi?" gibi sorular gündeme gelmiştir (9-11). Bu çerçevede bazı araştırmacılarca epilepsinin kendi başına bir hastalık olmaktan ziyade bir semptom olarak düşünülebileceği ileri sürülmektedir (10).

Fizyopatolojilerindeki dikkat çekici benzerlikler nedeniyle, biri hayatın sonunda diğeri başında görülen bu iki klinik antite arasındaki ilişkilere dair cevaplanması gereken pek çok soru mevcuttur. Bu makalenin amacı, şu iki temel soruyu örnek vakalar ve klinik

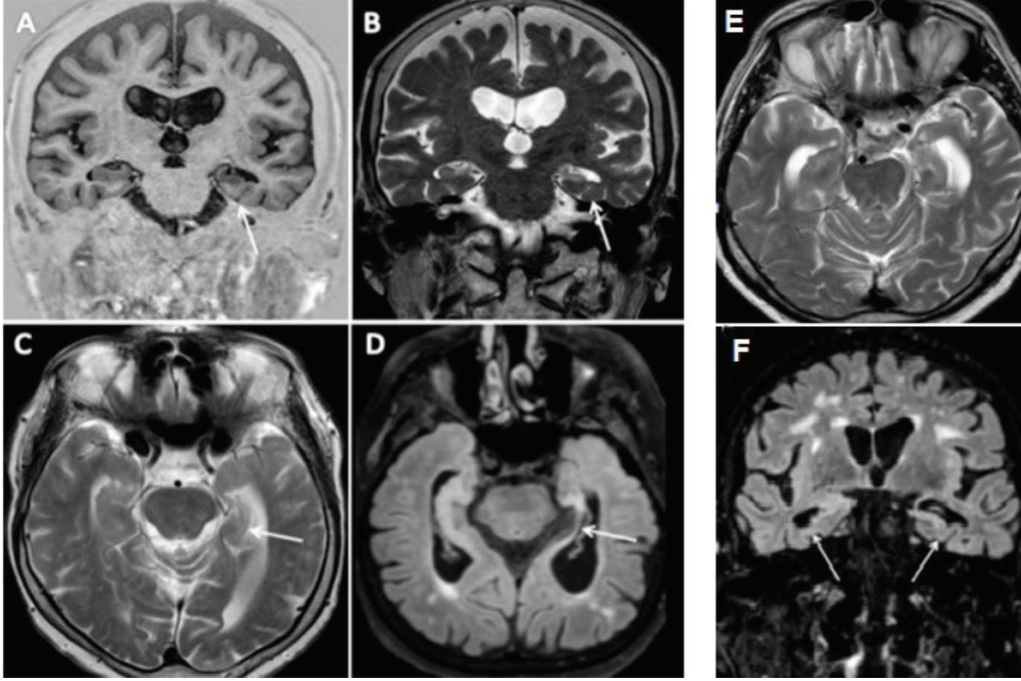
ilişki üzerinden tartışmaktır: (i) Normal popülasyona kıyasla meziyal temporal sklerozlu hastaların ileri yaşlarda demans geliştirme riski daha yüksek midir? (ii) AH, alta yatan fizyopatolojinin benzerliği nedeniyle epileptik nöbetlere yol açar mı ve bu nöbetler (veya subklinik aktivite) tedavi edilmezse hastadaki kognitif yıkım şiddetlenir mi?

TARTIŞMA

Birinci vaka 75 yaşında, sağ elini kullanan, evli, çocukluk döneminden itibaren epileptik nöbetler nedeniyle takip edilen bir kadın hasta idi. Hasta, son bir yılda gelişen unutkanlık şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Ailesi hastanın aynı şeyleri tekrar tekrar sorduğunu, eşyalarını kaybettiğini, bazen uykudan uyandıktan sonra bir süre etrafını tanımadığını ve işlevselliğinin giderek bozulduğunu bildirdi. Hastada, bazen korku hissi şeklinde bir auranın eşlik ettiği, başın sola dönmesi, donuklaşma ve çiğneme hareketleri şeklinde yaklaşık bir dakika süren bir nöbet paterni görülmekteydi. Nöbetin ardından postiktal konfüzyonu ve konuşma zorluğu da oluyordu.

Nörolojik muayene bulguları normaldi. Elektroensefalografide (EEG) evre 1 ve 2 uykuda sol temporal alanda sık aralıklarla 60-120 uV izole keskin ve diken dalga deşarjları saptandı. Uyanıklık döneminde aralıklı olarak sol temporal alanda 2-3 Hz 30-60 uV polimorfik delta aktivitesi ve sol temporal alanda izole keskin dalga deşarjları izlendi. MR görüntüleme de sol meziyal temporal sklerozla uyumlu olarak T1 ağırlıklı sekanslarda sol hipokampal atrofi, konfigürasyonda bozulma ve sinyal intensitesinde artış izlendi. Sağ hipokampusta hacim kaybı ve sinyal değişikliği izlenmemiş olup ayrıca yaygın kortikal atrofiler mevcuttu (Görsel 1). Floro-2-deoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi (FDG-PET) görüntülemesinde ise sol temporal lobda anterior, meziyal ve lateral kortekste belirgin hipometabolizma izlendi. Sol frontal korteks ve sol kaudat nükleusta da daha ılımlı hipometabolizma izlendi.

Nöropsikolojik değerlendirmede bellekte kayıt bozukluğuna ek olarak görsel algıda ve görsel-uzamsal ve yürütücü işlevlerde bozulma tespit edildi. Standartize Mini-Mental Test (SMMT) puanı 19, Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi öğrenme puanı 73, kendili-



Görsel 1. Vaka 1 ve 2'ye ait MR görüntüleri. **Vaka 1:** T1 ağırlıklı IR koronal (A); T2 ağırlıklı DRIVE koronal (B); T2 ağırlıklı TSE aksiyal (C); FLAIR 3D sagittal (temporal loba paralel aksiyal rekonstrüksiyon) MR görüntüleri (D): sol hipokampusun anormal morfolojisindeki azalmış hacim ve artmış T2 sinyali, internal mimaride kayıp, lateral ventrikülün anormal morfolojisindeki simetrik büyüme, internal mimaride kayıp. **Vaka 2:** T2 TSE aksiyal (E); FLAIR koronal (F) görüntüleri: iki taraflı azalmış hipokampal hacim, lateral ventriküllerde simetrik büyüme.

ğinden hatırlama puanı 6, toplam hatırlama puanı 6 idi. Bir dakikada 8 hayvan ismi söyleyebilen hasta, DSM-IV'e göre "Alzheimer tipi demans" tanısı aldı.

Klinik takipte tedaviye asetilkolinesteraz inhibitörü (Aİ) eklenmesiyle unutkanlıkta kısmi bir düzelme sağlandı. İki yıllık takip süresince klinik epileptik nöbetlerin giderek seyrekleşmesine karşın kognitif bozulmanın Aİ dozunun artırılmasına ve tedaviye mementin eklenmesine karşın progresse olduğu görüldü.

İkinci vaka ise 74 yaşında, sağ elini kullanan, evli bir erkek hasta idi ve baş dönmesi, unutkanlık ve dengeşizlik şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Hastanın ailesi, son 7 aydır yeni şeyleri öğrenmede giderek artan güçlük ve anlık amnestik ataklar tarif etti. Bilindiği kadarıyla epileptik nöbet öyküsü yoktu.

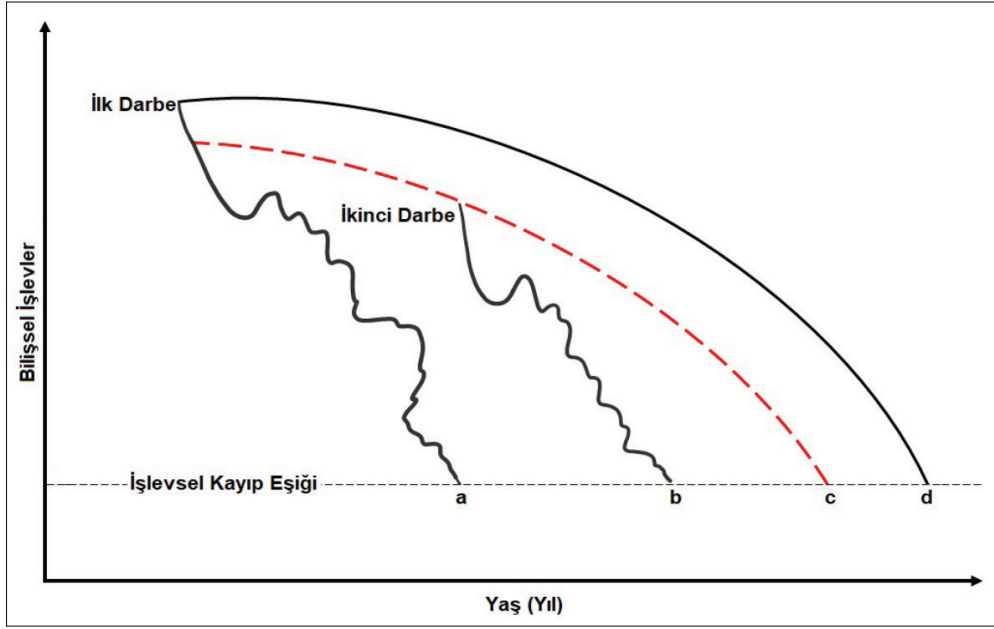
Nörolojik muayene bulguları normaldi. EEG'de sol temporal alanda hiperventilasyon sırasında her 5-15 saniyede bir 1-3 saniyelik 2-3 Hz 40-70 uV polimorfik delta aktivitesi izlendi. MR görüntülemeye ise, bilateral hipokampal atrofi ve sinyallerin hafif derecede arttığı görüldü (Görsel 1). FDG-PET'de solda ve bilateral mezialde daha belirgin olmak üzere her iki temporal alanda hipometabolizma tespit edildi.

Nöropsikolojik değerlendirmede cevap inhibisyonu, sözel akıcılık, karmaşık dikkat gibi frontal işlevlerde etkilenme ile verbal ve nonverbal bellekte belirgin düzeyde etkilenme tespit edildi ve bir kognitif yıkım paterni olduğu düşünüldü. SMMT puanı 23, Öktem-SBST öğrenme puanı 61, kendiliğinden hatırlama puanı 0, tanıma puanı 7 ve toplam hatırlama puanı 7 idi. Bir dakikada 11 hayvan ismi söyleyebilen hasta, DSM-IV'e göre "Alzheimer tipi demans" tanısı aldı.

Lamotrigin ve Aİ tedavisine başlandıktan sonra hastanın nöbet benzeri unutkanlık ve baş dönmesi atakları ortadan kalktı; ancak unutkanlıkta ve günlük yaşamdaki işlevsellikte belirgin bir değişim gözlenmedi.

Normal popülasyona kıyasla mezial temporal sklerozlu hastalarda ileri yaşlarda demans gelişme riski daha yüksek midir?

Gowers, daha 1881 kadar erken bir tarihte bazı durumlarda demans ve epilepsinin altında aynı bozukluğun yatmakta olabileceğini ima eden "epileptik demans" kavramını ortaya atmıştır (9). Epilepsinin bilişsel gerilemeye veya "epileptik demans"a yol açmadığından uzun süredir şüphe duyulmaktaydı.



Görsel 3. Bilişsel işlev ve yaş (yıl) grafiği. Görseldeki (a) eğrisi epilepsi hastalarındaki hızlı seyri, (b) ilk darbeden sonra "ikinci darbe" ile epilepsinin aldığı seyri, (c) eğrisi "ilk darbe"den sonra epilepsi hastalarındaki bilişsel seyri, (d) eğrisi normal yaşlanmadaki bilişsel seyri göstermektedir (20).

Epileptik yaşlılarda bilişsel bozukluğun daha yüksek oranlarda görülüyor olması, bu bireylerin demans ilerleme ihtimalinin daha mı fazla olduğunu sorgulamaktadır. Global kognitif bozulma genellikle kronik ilaca dirençli epilepsi (İDE) bağlamında bildirilmesine rağmen, bu hastaların ne kadarının ve hangilerinin risk altında olduğu bilinmemektedir (9,12,13).

İDE'li hastalarda yapılan klinik çalışmalar demansla epilepsi arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir. Martin ve ark. normal yaşlılarla kıyasladıkları bir grup İDE'li yaşlının tüm kognitif işlevlerde daha kötü performans sergilediğini bildirmiştir (14). Jokeith ve Ebner'in bulgu ve yorumları da otuz yıldan uzun süren epilepsinin bilişsel gerileme ile ilişkili olduğu yönündedir. Onlara göre dirençli TLE yavaş fakat süregelen bilişsel bozulma ile ilişkili olup epilepsi beyin fonksiyonlarının telafi kapasitesini zamanla tüketmektedir. Bununla birlikte, daha yüksek beyin rezervi göstergesi olarak ileri düzey eğitim, bilişsel gerilemeyi geciktirebilir (15).

Yine TLE'li 96 hastayı kontrol grubu ile kıyasladıkları kesitsel çalışmalarında Hermann ve ark., TLE'de üç ayrı bilişsel fenotip tanımlamıştır (16). TLE'li hastaların %47'sini oluşturan ilk grup, sağlıklı kontrollerle göre dil, yürütücü işlevler ve psikomotor hız gibi spesifik alanlarda minimal bir bozulma göstermiştir.

İkinci grupta, yani hastaların %24'ünde, özellikle bellekte hafif ve orta dereceli bozulma izlenmiştir. Hastaların %29'unu oluşturan üçüncü grupta ise bilişsel bozulma orta ve ileri düzeyde bulunmuş ve bunlar bellek, yürütücü işlevler ve görsel algı ile ilgili bozulmalar olarak kaydedilmiştir. Bu son gruptaki hastaların daha yaşlı, daha uzun süredir nöbet geçirmekte, daha fazla Aİ almakta ve diğer iki gruptaki bireylerden daha fazla anormal beyin hacmine sahip olduğu bildirilmiştir. Dört yıl sonra bu gruptaki hastalar, kognitif işlevlerde global bir bozulma göstermiştir.

Popülasyon temelli araştırmalar açısından bakıldığında, İngiltere ve Kanada'da yapılan bazı çalışmalarda kronik epilepsi ile AH arasında net bir epidemiyolojik bağ olduğu belirtilmiştir (8). van Duijn ve ark. ise vaka-kontrol çalışmalarında epileptik bireylerde AH tanısı alma riskinin nispeten arttığını göstermiştir (9,17). Ancak yeni sistematik metaanalizlerinde Subota ve ark., epilepsi ve demansın görülme sıklığına dair nüfus temelli çalışmaların yetersiz olup net bir ilişki ortaya koyamadığını belirtmiştir. Ayrıca, analize dahil edilen çalışmaların hiçbirinde demansla epilepsi için belirgin risk faktörleri de ortaya konmamıştır (11).

Sonuç olarak, kognitif kaybın özellikle TLE ile komorbid olarak ortaya çıktığı görülse de, bu bozulmanın

altında yatan mekanizmalar nöbet sıklığı gibi klinik faktörlerin ve eksitotoksitenin hücrel mekanizmalarının incelenmesine rağmen tam olarak anlaşılammıştır. Yine de komplike ve multifaktöriyel bir sürecin sözkonusu olduğu açıktır. Çalışmalarda HS, devam eden nöbet aktivitesi, antiepileptik ilaçların etkisi, cerrahi sonrası etkilenme, hipokampusta izlenen taupati, ilave kafa travmaları gibi pek çok faktörün bozulan bilişsel performans ile ilişkisine değinilmiştir (8,9).

Epilepsideki bilişsel kayıpla ilgili bazı açıklamalar bulunmaktadır (Görsel 3). Bilişsel gerilemenin ilerleyici olmaktan ziyade “kaskadik” olduğunu öne süren Helmstaedter ve Elger’e (18) göre; epilepsi başlangıçta nörogelişimsel bir kesilmeye neden olur, bunun sonucunda çocukta kognitif bir kayıp ortaya çıkar, ancak bu kayıp hastalığın sürmesiyle daha fazla artmaz (ilk darbe hipotezi). Gerçekten de sözel öğrenmenin yaşla ilişkili seyri incelendiğinde, erken başlangıçlı kronik TLE’li erişkin hastalarda bilişsel gerilemenin sağlıklı kontrollerdeki gerileme ile büyük ölçüde paralel olduğu görülür (c ve d eğrisi). Bununla birlikte sözkonusu kesilmeye bağlı olarak, epileptik hastalar normal insanlardan daha erken bir yaşta kendi “bilişsel zirve”lerine ulaşırlar (18). Düşük başlangıç seviyelerinden ötürü, epileptik hastaların bilişsel işlevleri yaşamın erken dönemlerinde bozulmuş olabilir; bu da yanlış bir şekilde ilerlemeci düşüş olarak yorumlanabilir (19). Ayrıca bu bireyler daha düşük bilişsel performansla başlayıp, işlevsel bozukluk veya demans için eşik değere daha erken ulaşırlar. HS’nin diğer patolojilere kıyasla bilişsel performansı daha fazla bozduğu gösterilmiştir; dolayısıyla kronik TLE’li hastalarda görülen şey ilerleyici bir bilişsel kayıptan ziyade hem gelişimsel bir engel, hem de zihinsel yaşlanmayla olumsuz etkileşim gösteren bilişsel bir bozulma niteliğindedir (18). Alternatif bir açıklama ise ilk darbe nörogelişimsel bir bozukluk veya travmatik beyin hasarı olduğunda epilepsinin ilkinden daha fazla sarmaya yol açan “ikinci darbe”yi oluşturduğu yönündedir (b eğrisi). Diğer bir açıklama ise zamanla epileptik kişilerde bilişsel gerilemenin seyrinin, hızlanmış bilişsel yaşlanma (a eğrisi) ile sağlıklı bireylerdekinden daha fazla sarmasıdır (9,20).

İlk açıklamadan ve araştırma bulgularından yola çıkılarak, epilepsiyi giderek ilerleyen bir hastalık olarak ele almak yerine epilepsinin beynin olgunlaşmasına ve

bilişsel gelişime nasıl etki ettiğine odaklanmak gerektiği belirtilmektedir. Uzun vadede epilepsi “erken bunama” riskini artırdığından risk altındaki hastalar belirlenmeli ve TLE’de en başta görülen bilişsel gerilemeye engel olmak için ek çaba gösterilmelidir (18).

Breuer’in bu fikri biraz daha işlediği ve yaşlanma sürecine adapte ettiği görülmektedir. Epilepsi başlangıcındaki erken etkilenme, ileriki yaşamda daha zayıf bilişsel kapasite ile ilişkilidir ve yedek kapasite kaybına işaret etmektedir. Normal yaşlanmanın beklenen değişimleriyle birlikte, bu durum bilişsel gerilemede çok özel bir sürece yol açabilir: hızlanmış bilişsel yaşlanma. Böylece bir “ilk darbe”den geçmiş olan epileptik hastada komorbid problemler geliştiğinde, epilepsinin zaten savunmasız ve rezervlerini kaybetmiş olan beyne etkisi plastisite kaybı ve “hızlanmış bilişsel yaşlanma” şeklinde tezahür etmektedir (13).

Breuer’e göre bu seyir iki türlü olabilir. Çocukluk dönemindeki epilepsilerin oluşturduğu etkilenmenin kümülatif sonuçları erişkin yaşamda kötü bilişsel sonuçlara yol açabilir. Burada birikim ve kronikliğin bir sonucu olarak izlenecek olan kademeli düşüş temel faktördür. Bu durum Gowers’ın geçmişte “epileptik demans” olarak adlandırdığı duruma benzer. Ancak, epilepsi/nöbetler ve bilişsel düşüşün biriken etkisi arasındaki ilişki birçok karıştırıcı faktörün varlığı nedeniyle kesin sonuçlara götürecek şekilde ayırtılamaz (13). Bu “birikim-kroniklik modeli”nin yanı sıra, bilişsel gerileme için “ikinci darbe modeli” de sözkonusu olabilir. Bu senaryo daha çok “yedek kapasite” kavramı ya da beyin esnekliği kaybı ile ilgilidir. Yaşlanma süreçlerinde beyin, hastalığın ve epilepsinin altında yatan patolojinin etkisiyle, işlev telafisini daha az yapabilir hale gelmektedir (13).

Beyin nöronal plastisitesi yaşla birlikte azaldığından, erişkin ve geriyatrik başlangıçlı epilepsisi olan hastalar da bilişsel bozulma ve yine hızlanmış bilişsel yaşlanma riski altındadır. Ek olarak, geç başlangıçlı epilepsilerde komorbidite (özellikle inme ve diğer kardiyovasküler hastalıklar), metabolik bozukluklar, nöbetlere artan enflamatuvar yanıt ve çoklu ilaç kullanımı gibi pek çok faktör de bu süreçte etkili olabilir (9,13).

TLE’de önemli bellek bulgularından biri de “hızlanmış unutma” (İng. *accelerated long-term forgetting—ALF*) olgusudur. Araya zaman girmesiyle deneyimin etkisinin normalden daha hızlı azalması olarak

da tarif edilebilecek olan hızlanmış unutmama, konsolidasyon süreçleri ile ilişkilendirilmiştir ve öğrenilmiş bilginin hızlı unutulmasına işaret etmektedir (21). Halihazırda tartışmalı olsa da özellikle hipokampal yapısal hasar ve süregiden epileptik nöbet aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (22). Sen ve ark. bu tür uzun süreli bellek sorunlarının demans gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür (9). Hızlanmış unutmamanın ayrıca AH ile ilgili ilk kognitif belirti olabileceği de vurgulanmaktadır (23). Yine Weston ve ark. hızlanmış uzun süreli unutmamanın otozomal dominant AH'nin erken presemptomatik bir özelliği olabileceğini ve bunun diğer amnestik bozukluklardan önce ortaya konabileceğini bildirmiştir (24). Konsolidasyon süreçleri ileride iki durum arasındaki klinik ilişkide önemli bir bağlantı teşkil edebilir. Bu nedenle halihazırda kullanılan bellek testlerinin, konsolidasyon süreçlerini ve hızlanmış unutmamayı değerlendirmek üzere yeniden düzenlenmesi önemli olabilir.

Vaka 1'de, çocukluk çağından beri devam eden temporal lob nöbetlerinin kognisyonu bozduğu ve yavaş yavaş hipokampal devreye zarar vererek Helmstaedter'in öne sürdüğü gibi progresif bellek kaybına yol açtığı, demansiyel süreci kolaylaştırdığı söylenebilir (18). Bu durum Avanzini ve ark.'ın yorumlarıyla da uyumludur (25). Ancak hastanın klinik tanı sırasındaki yaşı 71'dir ki bu ortalama AH başlangıç yaşına kıyasla erken bir yaş değildir. Klinik seyirde dikkat çekici özelliklerden biri hastanın demansiyel sürecin erken evrelerinde asetilkolinesteraz ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti ile tedaviden bellek işlevleri bakımından yarar görmüş olmasıdır. Ancak klinik olarak bu etkinin diğer AH'lilerde olduğundan daha erken kaybolduğu kanısındayız. Yine epileptik nöbetler ciddi bir ilaç rejimi değişikliği olmaksızın demansiyel süreç ile azalma göstermiş hatta sonrasında tamamen durmuş olsa da, bunun klinik demans tablosuna bir etkisi olmamıştır.

AH altta yatan fizyopatolojinin benzerliği nedeniyle epileptik nöbetlere yol açar mı ve bu nöbetler (veya subklinik aktivite) tedavi edilmezse hastadaki kognitif yıkım şiddetlenir mi?

Sporadik AH'de nöbet insidansı normal popülasyona göre 5-10 kat fazlayken, erken başlangıçlı AH'de ellili yaşlarda bu oranın 87 kata kadar çıktığı belirtilmiştir

(26). AH'de, özellikle de amiloid prekürsör protein/beta amiloid geninde mutasyon meydana geldiğinde epilepsi riskinin arttığı sonucuna varılmıştır. Yine erken başlangıçlı AH ve presenilin-1 geninde mutasyon halinde yüksek epilepsi riski bildirilmiştir (11,27). AH'nin geç başlangıçlı epileptik nöbetler için ciddi bir risk faktörü olduğu açıktır. Ancak hastalardaki bilişsel bozukluklar ve ayrıca metodolojik problemler nedeniyle AH'de nöbet prevalansını kesin olarak bilmek güçtür. Bu güçlük göz önüne alındığında, literatürde bildirilen %0,5 ila 64'lük geniş aralık anlaşılır hale gelmektedir (2).

Vossel ve ark. 53 hasta içeren retrospektif, öncül çalışmalarında (28) epileptik nöbetleri de olan amnestik hafif bilişsel bozukluk (aHBB) hastalarının, epilepsisi olmayan aHBB hastalarına göre 6,8 yıl daha erken kognitif kötüleşme gösterdiğini bildirmiş, aynı zamanda subklinik epileptiform aktivitesi olan AH'li hastalarda da bilişsel gerilemenin daha erken başladığını göstermiştir. HBB ve AH'li hastalarda nöbet başlangıç zamanı, bilişsel düşüş başlangıcına yakın bir kümelenme ($p < 0,001$) göstermiştir. Nöbetlerin yarısı (%47) parsiyel nöbetler şeklinde ve yine yarısından fazlası (%55) nonkonvülsif olmuştur. Epileptik odaklar başka çalışmalarda da gösterildiği gibi ağırlıklı olarak tek taraflı ve temporal odaklı olmuştur (2,28,29). Daha sonra Cretin ve ark. (30), Vossel ve ark.'ın çalışmasını izleyerek "AH'nin epileptik varyantı" olarak adlandırmayı önerdikleri benzer bir grup hasta bildirmiş ve bu varyantın klinik özelliklerini şu şekilde tanımlamıştır: Altmış yaş civarında başlayan temporofrontal lob epilepsisinden oluşur ve 1 ila 10 yıl boyunca izole kalır. Daha sonra bellekle ilgili yakınmalar başlar ve HBB evresinde sporadik AH tanısı konur. Antiepileptik ajanlarla tedavi genellikle nöbetlerde azalma ve SMMT skorunda stabilite sağlasa da, herhangi bir öznel bilişsel rahatlama olmamaktadır.

Epileptik nöbetler AH progresyonunu hızlandırabilir ve AH'li hastaların dalgalanan bilişsel performansıyla ilgili bazı semptomları açıklayabilir. Vossel ve ark. epileptik nöbet öyküsü olmayan 33 AH'li hastayı bir gecelik video-EEG monitörizasyon ve eş zamanlı 1 saatlik MEG çekimi ile izleyip 19 sağlıklı kontrolle karşılaştırdığında hastaların %42,4'ünde subklinik epileptiform aktivite saptamıştır. Kontrollerde ise bu oran %10,5'te kalmıştır (31). Seri EEG çekimleri veya EEG monitörizasyonu, interiktal ve subklinik epilep-

tiform aktiviteyi saptamak için rutin EEG'den daha etkili görünmektedir (2,31). Meziyal temporal lobdaki epileptiform deşarjları güvenilir şekilde tespit edebilecek noninvaziv yöntemler geliştirilinceye kadar, epilepsinin geleneksel kafa derisi kayıtları kullanılarak doğru şekilde saptanması klinik bir sorun olmaya devam edecek gibi görünmektedir.

Multifaktöriyel nedenler, belirsiz klinik başlangıçlar ve epilepsinin epizodik fenotipiyle ilgili kimi hususlar bu iki bozukluğun doğru tespitini zorlaştırmaktadır. TLE demansı bazen yıllarca maskeleyebilir ve de konvülsif olmayan ya da hafif parsiyel nöbetler tanısı belirsizliğe yol açabilir. İleri yaşta demansı taklit eden epilepsi tanısı alan hastalara dair bildirimler mevcuttur (32,33). Tipik EEG bulgularının varlığında ya da klinik semptomlar açıkça epizodik hale geldiğinde veya aşırı davranışsal nöbetler halinde "epileptik psö-dodemans" tanısı konabilir; ama bu da AH'nin olası eş zamanlı varlığını maskeleyerek daha fazla hataya neden olabilir (26).

Gaitatzis ve ark. epilepsi komorbiditelerine dair çalışmalarında AH ve demansları "paylaşılan risk faktörü ilişkisi" çerçevesinde değerlendirmiştir. Bu ilişki, iki bağımsız durumun gelişimi için ortak bir risk faktörünün varlığından kaynaklanır ve bir durumun diğerinin mevcudiyetinde daha sık görülmesi suretiyle iki yönlüdür. Paylaşılan risk faktörü çevresel, yapısal, nörokimyasal (biyolojik) veya genetik olabilir (34).

Nöbetlerin ve bilişsel bozulmanın altında yatan nedenler belirlenememiş olmakla beraber amiloid kümelenme, nörofibriler yumaklar ve de limbik sistem ve diğer kortikal alanlardaki nöron kaybı gibi durumların eksitasyon-inhibisyon dengesinin bozulmasıyla ilgili olabileceğinden şüphelenilmektedir. Epileptik aktivite ve kronik eksitabiliteye yanıt olarak beyin şebekelerinin yeniden organizasyonu gibi telafi edici değişimler özellikle dentat girusta meydana gelir (1). Erken evre AH'de telafi edici yanıtlar ile bilişsel bozulma arasında bir ilişki bulunmaktadır; ancak nöbetlerin bilişsel yıkımla ilişkisi hala tartışılmaktadır (13,26). Bazı hastalarda AH'nin patomekanizması ve ilerlemesi, hipokampal ağları içeren epileptik nöbetlerle ilişkili olabilir. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, AH'de amiloid birikiminde hipereksitasyonun rolü gibi, bu ilişkinin bazı temel unsurlarını açıklığa kavuşturmuştur (2,3,35). İnsan patolojisine dair çalışmalar

ise, Noebels'e göre tropik bir fırtınanın "ısı motoru"nu besleyen sıcaklığın ve nemin pozitif geri besleme döngüsü gibi, AH'li beyinde yüksek A β ile sinaptik hiperaktivite, hücre ölümü ve hipokampal yapılar içinde sinaptik yeniden örgütlenmenin patolojik bir aşamasının beslendiğini doğrulamaktadır (26).

EEG giderek kompüstasyonel sinirbilimin konusu haline gelmektedir. Bu da frekansların, mekânsal senkronizasyonun ve sinyallerin bilgi içeriğinin analizinde yeni yaklaşımların ortaya konabilmesi için yeni fırsatlar sağlamaktadır. Bu, hem TLE hem de HBB hastalarında belleğin bozulma mekanizmalarını aydınlatması hem de doğal olarak çeşitli tedavi seçenekleri sunması bakımından oldukça ümit vericidir (12).

Son zamanlarda aslında bir patolojik antite olarak tanımlanan HS, nöbet öyküsü olmayıp da bellek sorunları yaşayan yaşlı kişilerde gittikçe daha çok fark edilmektedir ve bu gözlem konu ile ilişkili başka bir pencere açmaktadır. Alttı yatan nedenlerin heterojenliği göze çarparken HSD'ye anoksik-iskemik hasarın ve nörodejeneratif nedenlerin yol açtığı belirtilmiştir (36). HS'nin tasnifi klinik görünümünün ve patolojik özelliklerinin belirsizliği nedeniyle oldukça zordur. HS, CA1 alanı ve hipokampusun subikulum alanlarında piramidal nöronların aşırı kaybı ve gliozisi ile karakterize olup sıklıkla AH ve frontotemporal demans (FTD) tablolarında görülmektedir. HS, tau-negatif ve *TAR DNA-binding protein 43* (TDP-43) ile giden FTD'de %75 oranında bildirilmiştir (6). HSD'yi klinik olarak ayırt etmek oldukça güçtür ve sıklıkla amnestik belirtiler görülmesi akla ilk olarak AH'yi getirmektedir (6). Bunun yanında hastalarda özbakımı ihmal, perseverasyon ve disinhibisyon gibi FTD ile ilişkili anormal davranışlar gözlenebilir. On dokuz HSD hastasından oluşan bir seride FTD ile ilişkili davranışsal belirtiler bildirilmiştir (37). Onyike ve ark. ise HSD vakalarında hem AH'yi düşündürecek ilerleyici amnestik demans hem de FTD'yi düşündürecek davranışsal belirtiler olduğunu belirtmiştir. Bunun yanında HSD'yi AH'den ayırt etmeyi sağlayacak klinik veriler henüz yetersiz olmakla birlikte HSD'de davranışsal belirtiler görülürken yürütücü işlevlerin göreceli olarak korunduğu düşünülmektedir (5).

Lozsadi ve ark. bizim ikinci vakamıza çok benzeyen; nöbetler, progresif kognitif yıkım ve hipokampal atrofi ile seyreden bir vaka bildirmiştir (38). Vakada

karbamazepin (600 mg/gün) kullanılarak hem nöbetlerde hem de unutkanlıkta azalma sağlanmıştır. Bizim vakamızda lamotrigin ve asetilkolinesteraz tedavisine başladıktan sonra unutmaya ataklarında azalma olsa da unutkanlık şikayetlerinde belirgin bir düzelme olmamıştır. Kanaatimizce bizim vakamız, antiepileptik tedavi ile nöbet benzeri durumların ortadan kalkmasına karşın demansiyel tablonun düzelmemesi nedeniyle literatürde bildirilen, AH'yi taklit eden epileptik vakalardan ayrılmaktadır (32). Görülen nöroradyolojik bulgular HSD ile uyumludur. HSD ilk tanımlandığında AH ile ilintilendirilmekte iken, son zamanlarda FTD'nin bir alt sınıfı olarak değerlendirilmektedir. Bu çerçevede vakamızda bazı frontal işlevlerde belirgin düzeyde etkilenme olması, tablonun FTD'ye doğru ilerleyebileceğini de düşündürülebilir.

Yakın zamanda bu tablo, bir çalışma grubu tarafından altta yatan proteinopati üzerinden yeni bir nöropatolojik antite olarak tanımlanmıştır (39): "*limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy—LATE*". Keşfedilen genetik risk varyantları LATE'nin AH ile bazı patogenetik mekanizmaları paylaştığını, fakat aynı zamanda kendine özgü bazı mekanizmaları da olduğunu göstermektedir. LATE'nin doğası henüz yeterince anlaşılammıştır. Bu tablo toplum temelli otopsi kohortlarında beyinlerin %25'inde bildirilmiştir ve toplumun en yaşlı kesimi (kullanılan İngilizce tabirle "*older olds*") için risk oluşturmaktadır (39). Bu demografik grubun birçok ülkede hızla genişlediği göz önüne alındığında, LATE'nin halk sağlığı üzerindeki az bilinen ancak artan etkisi dikkate alınmalıdır.

SONUÇ

Her ne kadar ileri yaşlarda unutkanlık şikayeti demans ile ilişkilendirilse de unutkanlık epizodik ataklar şeklinde olduğunda akla epilepsi/subklinik deşarjlar gelmelidir. Nonkonvülsif sıklıkla tanınmayan nöbetler, AH'deki belleksele ve davranışsal belirtilerin giderek kötüleşmesine yol açabilir. Bu kişilerde antiepileptik tedavi epileptik aktivitenin AH'ye etkisini önleyebilir ve bilişsel performansı iyileştirebilir (2). Ayrıca ağ hipereksitabilitesi, daha genel olarak AH'de tedavi için olası bir hedef sunmaktadır. AH'li hastalarda epileptiform aktiviteyi saptamak için uzun süreli nörofizyolojik izlem gereklidir ve AH'de patolojik ağ hiperakti-

vitesinin kapsamı tam olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmalarla AH'de aberan ağ aktivitesinin değerlendirilmesinin ve tedavi edilmesinin etkililiği araştırılmalı ve nöbetler, sessiz nörofizyolojik anormallikler veya ağ stabilizasyon stratejilerinden yararlanabilecek popülasyonların alt grupları tanımlanmalıdır (40). Levetirasetam gibi antiepileptikler dahil bu bozulmuş mekanizmayı düzeltecek ve nöromodülasyon da içerecek yeni tedavilerin hastalığın seyrini değiştirebileceği düşünülmektedir (3). Tedavi için en sık reçete edilen antiepileptiklerden olan lamotrigin ve levetirasetam ile elde edilen sonuçlar, fenitoin ile elde edilen sonuçlara göre daha iyi görünmektedir (28).

Bilim camiasının ilgisini yeni yeni çekmeye başlayan epilepsi ve dejeneratif demansiyel süreçler arasındaki tartışmalı ilişki, hem klinik açıdan hem de altta yatan mekanizmaların tanımlanması bakımından önemlidir. Multifaktöriyel nedenler, belirsiz klinik başlangıçlar ve epilepsinin epizodik fenotipiyle ilgili hususlar bu iki bozukluğun doğru tespitini zorlaştırmaktadır. Söz konusu üst üste binmiş fenomeninin bir komorbidite mi yoksa bir karşılıklı birbirini tetikleme mi olduğu henüz aydınlatılamamıştır. Bununla beraber bu klinik görünüm, AH ve epilepsideki nörodejeneratif fizyopatolojik süreçlerin benzerliği şeklinde yorumlanabilir. Bizim iki vakamızın hem klinik özellikleri hem de muhtemel fizyopatolojik süreçleri yukarıda arz edilen bilgi ve hipotezlerle tam uyuşmamaktadır. Tüm bunlar çok daha fazla klinik çalışmaya ve yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

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. Chin J, Scharfman HE. Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer's disease and potential underlying mechanisms. *Epilepsy Behav.* 2013;26(3):343–51.
2. Horváth A, Szűcs A, Barcs G, Noebels JL, Kamondi A. Epileptic seizures in Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(2):186–92.
3. Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneu-

- ron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(12):777–92.
4. Tai XY, Koepp M, Duncan JS, Fox N, Thompson P, Baxendale S, ve ark. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections. *Brain J Neurol*. 2016;139(9):2441–55.
 5. Leverenz JB, Agustin CM, Tsuang D, Peskind ER, Edland SD, Nochlin D, ve ark. Clinical and neuropathological characteristics of hippocampal sclerosis: a community-based study. *Arch Neurol*. 2002;59(7):1099–106.
 6. Onyike CU, Pletnikova O, Sloane KL, Sullivan C, Troncoso JC, Rabins PV. Hippocampal sclerosis dementia: an amnesic variant of frontotemporal degeneration. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):83–7.
 7. Probst A, Taylor KI, Tolnay M. Hippocampal sclerosis dementia: a reappraisal. *Acta Neuropathol*. 2007;114(4):335–45.
 8. Tai XY, Bernhardt B, Thom M, Thompson P, Baxendale S, Koepp M, ve ark. Review: neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical, pathological and neuroimaging evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(1):70–90.
 9. Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain J Neurol*. 2018;141(6):1592–608.
 10. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition—a bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83–9.
 11. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):962–72.
 12. Höller Y, Trinka E. What do temporal lobe epilepsy and progressive mild cognitive impairment have in common? *Front Syst Neurosci*. 2014;8:58.
 13. Breuer LEM, Boon P, Bergmans JWM, Mess WH, Besseling RMH, de Louw A, ve ark. Cognitive deterioration in adult epilepsy: does accelerated cognitive ageing exist? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;64:1–11.
 14. Martin R, Griffith HR, Sawrie S, Knowlton R, Faught E. Determining empirically based self-reported cognitive change: development of reliable change indices and standardized regression-based change norms for the multiple abilities self-report questionnaire in an epilepsy sample. *Epilepsy Behav*. 2006;8(1):239–45.
 15. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(1):44–50.
 16. Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ, Chan F, Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(1):12–20.
 17. van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. Risk factors for Alzheimer’s disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20(ek 2):S4–12.
 18. Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain J Neurol*. 2009;132(10):2822–30.
 19. Baxendale S, Heaney D, Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive consequences of childhood-onset temporal lobe epilepsy across the adult lifespan. *Neurology*. 2010;75(8):705–11.
 20. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet*. 2020;395(10225):735–48.
 21. Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain J Neurol*. 2008;131(9):2243–63.
 22. Elliott G, Isaac CL, Muhlert N. Measuring forgetting: a critical review of accelerated long-term forgetting studies. *Cortex*. 2014;54(100):16–32.
 23. Baker J, Zeman A. Accelerated long-term forgetting in epilepsy—and beyond. Erişim: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-45066-7_24.
 24. Weston PSJ, Nicholas JM, Henley SMD, Liang Y, Macpherson K, Donnachie E, ve ark. Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer’s disease: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):123–32.
 25. Avanzini G, Depaulis A, Tassinari A, de Curtis M. Do seizures and epileptic activity worsen epilepsy and deteriorate cognitive function? *Epilepsia*. 2013;54(ek 8):14–21.
 26. Noebels J. A perfect storm: converging paths of epilepsy and Alzheimer’s dementia intersect in the hippocampal formation. *Epilepsia*. 2011;52(ek 1):39–46.
 27. Velez-Pardo C, Arellano JI, Cardona-Gomez P, Del Rio MJ, Lopera F, De Felipe J. CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer’s disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(7):751–6.
 28. Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, ve ark. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1158–66.

29. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav.* 2009;14(1):118–20.
30. Cretin B, Sellal F, Philippi N, Bousiges O, Di Bitonto L, Martin-Hunyadi C, ve ark. Epileptic prodromal Alzheimer's disease, a retrospective study of 13 new cases: expanding the spectrum of Alzheimer's disease to an epileptic variant? *J Alzheimers Dis.* 2016;52(3):1125–33.
31. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, Mizuiri D, Honma SM, Dowling AF, ve ark. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2016;80(6):858–70.
32. Ito M, Echizenya N, Nemoto D, Kase M. A case series of epilepsy-derived memory impairment resembling Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23(4):406–9.
33. Tombini M, Koch G, Placidi F, Sancesario G, Marciani MG, Bernardi G. Temporal lobe epileptic activity mimicking dementia: a case report. *Eur J Neurol.* 2005;12(10):805–6.
34. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia.* 2012;53(8):1282–93.
35. Barr WB. Do patients with temporal lobe epilepsy and cognitive decline have Alzheimer's disease or chronic traumatic encephalopathy (CTE)? *Epilepsy Curr.* 2017;17(2):96–8.
36. Bandopadhyay R, Liu JYW, Sisodiya SM, Thom M. A comparative study of the dentate gyrus in hippocampal sclerosis in epilepsy and dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(2):177–90.
37. Blass DM, Hatanpaa KJ, Brandt J, Rao V, Steinberg M, Troncoso JC, ve ark. Dementia in hippocampal sclerosis resembles frontotemporal dementia more than Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63(3):492–7.
38. Lozsadi DA, Chadwick DW, Larner AJ. Late-onset temporal lobe epilepsy with unilateral mesial temporal sclerosis and cognitive decline: a diagnostic dilemma. *Seizure.* 2008;17(5):473–6.
39. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, ve ark. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain J Neurol.* 2019;142(6):1503–27.
40. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):311–22.

1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeleri 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-endiye 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 Çıkamazı, 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 kelimededen 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) 1 tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atıf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla 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.

KISALTMA 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.

Tesbit çıbanlarının Nefasi intan tedavisindeki kıymeti.

Dr. Hasan Yusuf Başkam

İzmir Memleket Hastanesi Baştabib ve Nisaiye Vilâdiye Servisi Şefi.

Bir kaç senedenberi servisimde çok eski bir usulü tedavi olan (tesbit çıbanlar)ı tatbik etmedeyim, memnuniyete şayan dördüğümden bunu yeni başdan tedavi usullerim arasına ilâve ettim, beni bu kanaata sevkededen oldukça kesretli vak'alarından aldığım müsbet ve muvaffakiyetli neticelerdir. Herkesin malûmu olduğu üzere bu usul Fochier metodu namile tanılır ve bir çok doktorlar tarafından yalnız nefasi intanlarda değil, her cins intanlarda da tatbik edile gelmiştir.

Nefasi intanların hiç bir lokalizasyon göstermeyen şekilleri gayet vahim telakki idilir; Fochier bu çıbanın tutmasını (intanı lokalize ediyor) deye izah ederdi ve tutan bir çıbanın inzarını da müsait telakki ederdi.

Bu çıban her hangi muharriş bir maddenin cilt altına zerkî suretile tahassül eder, Fochier ilk defa kinin mahlûlu zerk ediyordu, bu mahlûlle sabit kat'î bir netice alamadığından sarfınazar ederek (Ess. de Therebenthine) i tercih etti ve bu usulü tedâvi derhal büyük bir şöhret aldı, Thierry, Charles, Budin, Latorre gibi kuvvetli tarafdarlar kazandı, sonra Fochier'in talebesi Prof. Fabre bu usulü tamamen benimsedi. Fabre da evvelâ hocası gibi (intan amilî mikropolar bu tahriş noktası tarafından cezbolunarak lokalize oluyor) diye izah ediyordu sonradan bu fikrini değiştirdi (tahriş noktasında harabiyete uğrayan ensicenin inihalinden mütevellit toplanan mayide mikropoların ve toksinlerin tadilini mucip olacak bir hassanın vücuduna) kail oldu ve en nihayet fikrini şu noktada bağladı (esans dö terebantın kana karışarak kanda bulunan streptokoklar için spesifik bir muzadı taaffün vazifesini gördüğünü) dermeyeran etti.

Bazı müellifler bir taraftan kilye için muharriş olduğunu diğer taraftan lökositozu azalttığını ileri sürerek bu usüle tarafdar olmadılar.

Ben servisimde bu aleyhdarların iddia ettikleri noktaları esaslı surette tetkik ettim, her hangi bir sepsis vak'asında idrar tahlilini, kilyelerin kabiliyeti nufuziyesini araştırılmasını ihmal etmedim, albumini ve üstüvaneleri mevcut bir vak'aya muharriş tedavi tatbikinden içtinap ederim, fakat kilye cihetinden bu gibi marazi anasır göstermeyen vakayide tesbit çıbanından sonra kilyeler üzerine menfi bir tesir husule getirdiğini görmedim.

İkinci nokta üzerinde bilhassa ısrarla söyleyebilirimki: tesbit çıbanı lokositozu azaltmaz bilâkis mebzulen artırır aşağıdaki istatistiklerde görüleceği veçhile 3-4 bin Lokositi sayılan hastalarda tesbit çıbanından sonra 3-4 misli artmış vak'alarımız vardır, istatistikimizde lokositleri azalmış vak'alarada

şahit olacaksınız. Esasen bunlarda bedeni müdafa okadar düşmüştür ki çıbanıda tutmamış, terebantın gibi muharriş maddelere uzviyette cevap verecek takat kalmamıştır. Bunlar esasen ölümlü neticelenmiştir.

Fochier günde iki defa da birer santimetre mikâbî cilt altına zerk etmek üzere 3 gün devam ediyordu. Bazı vilâdiyeciler iki üç c. c. tatbik ederler, ben servisimde 5 c. c. tatbik ederek 48 saat intizar ediyorum. Bu müddet zarfında pikür noktasında hiç bir reaksiyon yoksa aynı noktaya tekrar 5 c. c. tatbik ediyorum. Bundan 48 saat sonrada hemogram yapıyorum. Tutmamış bir vak'ada formül üzerinde bariz bir değişiklik görünmez. Müsbet ve kuvvetli vekayide lökosit adedi yükselir, bu yükseklik ve mevzii reaksiyon nisbetinde seriri levhada bariz bir eyilik yüz göstermeğe başlar, esans dö terebantın muhakkak surette hemen cilt altına, nesci hücreviye zerk edilmelidir bu noktanın çok ebemmiyeti vardır.

Çok sathi derm, epiderm içerisine zerk edilen vekayide eskar olur. Hakiki eskar fena bir âlâmettir, teknik hatasından mütevellit eskarların hiç bir kıymeti yoktur. Neticeyi yanlış verir ve bizi seririyatta aldadır. Fikrimce bu enjeksiyonları bizzat tatbik ederek teknik hatası yüzünden yanlış bir reaksiyon alınmasına mani olmalıdır. Daha derin yapılan zerkler sifakta; adalatta derin tahribat yapabilir. Mevzii reaksiyon göstermez, veya geç gösterir ve bizi şaşırır. Mevzii olarak fahzin vahşisinde mafsaldan uzak bir noktaya tatbiki muvafıktır. Bazı müellifler memeden inen şakulî hattın hasralardaki noktaî telâkisini tavsiye ederler. Biz daima bacakdan yapmağı muvafık görüyoruz. 48 saat hiç bir reaksiyon göstermezse aynı noktadan yine 5 c. c. zerk yapıyoruz. Bazı müellifler mukâbil tarafa yapılmasını tavsiye ediyor. Ben bunu mahzurlu görüyorum. Çünkü bazı vak'ayı olmuşturki mukabil tarafta ikinci sıringayı yapınca hu sıringanın uyanırdığı münebbih kudretin tesiri altında birinci apsede teşekkül ediyor bu suretle kadının iki tarafında apse hasıl oluyor. Kadının şifa yollarını düşünürken vücudunu delik deşik etmeyeceği hiç hakkımız olmadığını itiraf etmeye mecburuz.

Fochier birinci apsenin tamamen ve vazih bir surette tuttuğu halde ateşin düşmediği takdirde ikinci bir apseyi vücutta getirmeden birinciyi açmayı tavsiye ediyor. Fakat biz birinci apse tuttuğu takdirde ikinciyi yapmağı lüzüm görmüyoruz. Vazih surette teşekkül eden bir apse 7-8 gün zarfında kâfi miktarda vücutta müdafaa elemanı hazırladığına kailiz, çünkü bu usulü daima laboratuvarında kontrol ederek yolumuzda yürütmekteyiz.

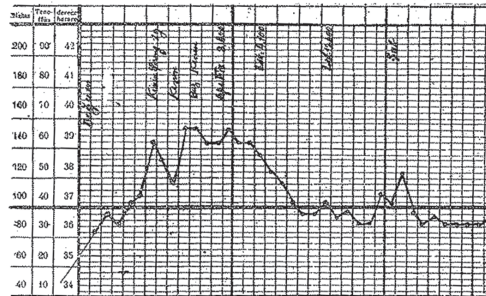
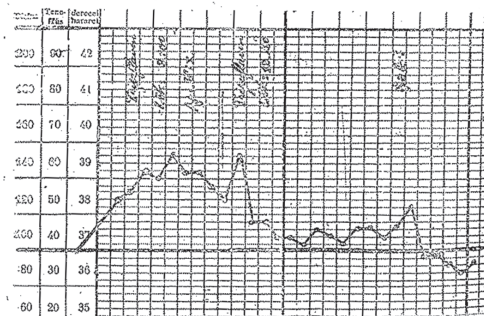
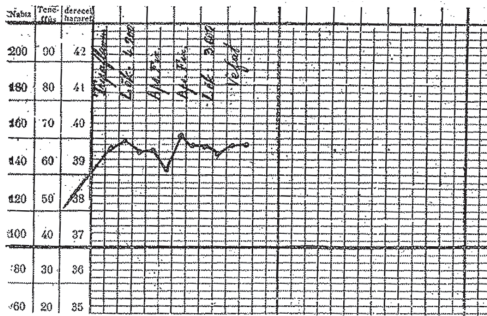
Tesbit çıbanlarının seyirleri: Vahim vak'alarda zerk noktasında hiç bir reaksiyon görülmez hatta o derecedeki ertesi gün zerk noktasını bile göremeyiz. Müsait vak'alarda gayet şiddetli reaksiyon görülür. Üç arazla kendisini tanıtır, ağrı, kırmızılık, şişlik. Bu fenomenlerin başlangıç ve seyirleri çok mütehavvildir. Bazan bir kaç saatta vücudünü göstermeye başlar. Bazan 24 — 48 saat sonra başlar biz bu reaksiyonların tahassül ve çıbanın teşekkülünün sür'atına nazaran inzarı tayin ederiz. Ne kadar erken olursa inzara o kadar iyi, ne kadar geç olursa o kadar gayrı müsait telâkki edilir, vazih reaksiyon gösterenler de hemen birkaç gün sonra çıban teşekkül eder altıncı göntüne doğru flükütasyon hissedilmiye başlar. Nihayetlenmesi de mütehavvildir. Bazı vakayide birkaç hafta içinde tamamen massolunarak dışarıya akmaz. Bazılarında cildi fevkalâde şeffaf bir hale gelir cildi deler akar. Biz bermutat 8 inci günü açarız. Aseptik kıyâ akar bazan temevvüt etmiş ensice parçaları da çıkarılır, akan mayiin kokusu vazih surette terebantın kokusudur. Çok geniş isfasele ensice bulunmadığı takdirde çıban 8 ilâ 10 günde eyi olur. Bazan adeleye kadar bütün ensice isfasele olarak lambo tarzında çıkar. Bu gibi vak'alarda çıbanın eyileşmesi günlere muhtaçtır.

Tesbit çıbanlarının tesiratu hakkında müellifler

tamamen aleyhde bir fikirde olmadıklarından mevcut neşriyata nazaran hakiki kıymeti hakkında kat'i bir söz söylemek biraz müşküldür. Fakat inzara tayinindeki kıymeti hakkında bütün dünya mütefiktir, tutan bir apse iyillige; tutmayan fenalığa alâmettir.

Fochier metodunun tatbiki için bir endikasyon göstermek mümkün müdür? Tecrübelerimize göre hastalığın başlangıcında vahim seyreden, büyük, haruri temevvücat gösteren bilhassa piyemik şekillerde endikedir. Biz ne Fochier gibi mikropları enjeksiyon noktasına çekdiğine, nede Fabre gibi istreptokok için katil bir tesire malik olduğu fikrinde değiliz vak'alarımıza ve tecrübelerimize istinaden bu bapdaki edindiğimiz kanaat şudur:

Tesbit çıbanları kuvvetli surette bir (*Choc Therapie*) dir. Müdafaai uzviye için değerli bir vasıta. Müdafaai elemanlarını derhal seferber kılar. Bedeni mukavemeti artırır. Sepsiz tedavilerinde mühimce bir mevki verilmesine müsaittir. Bilhassa çok vahim görünen bir vak'ada çıbanı kuvvetli bir surette tutması müsait bir inzara delâlet etmesi itibarile bizi istikbalden ümitvar ederek daha cesaretle hastaya sarılmamıza, elimizden gelen bütün vesaitin istimaline medar olur. Bizi bu kanaate sevkeden vak'alarımızın hülâsatan pilânçosunu takdim ediyorum.



Hastalık	Lökosit	Apse tarihi	Apseden sonra Lökosit	Şak tarihi	Yardımcı	Netice
Sepsis	8 000	25 / 3 / 933	14 000	2 / 4 / 933	Tripa.	Şifa
Doğum	6 700	16 / 3 / 933	Apse tutmadı	—	—	Vefat
»	4 100	17 / 3 / 933	16 000	28 / 3 / 933	—	Şifa
»	3 000	27 / 3 / 933	Apse tutmadı	—	—	Vefat
Sıkıt	3 600	3 / 9 / 933	17 000	12 / 9 / 933	—	Şifa
Sepsis	4 100	17 / 9 / 933	7 600	27 / 9 / 933	—	»
Sıkıt	6 700	25 / 9 / 933	14 000	4 / 10 / 933	—	»
Doğum	4 600	27 / 10 / 933	9 100	6 / 11 / 933	—	»
»	6 800	24 / 11 / 933	17 000	1 / 11 / 933	—	»
»	—	1 / 12 / 933	—	Aynı günde	Aynı günde	vefat
Sıkıt	—	2 / 12 / 933	—	»	»	»
Sepsis	2 160	14 / 12 / 933	—	»	»	»
Meşime iht.	7 200	28 / 12 / 933	11 100	6 / 1 / 934	—	Şifa
Sepsis	3 400	18 / 1 / 934	Apse tutmadı	—	Tripa.	48 saatte v.
Doğum	18 200	20 / 3 / 934	22 000	28 / 1 / 934	»	Şifa
»	8 400	28 / 1 / 934	11 800	3 / 2 / 934	Tripa, buz	»
Meşime iht.	6 000	28 / 1 / 934	9 000	6 / 2 / 934	—	»
Sıkıt	4 000	13 / 2 / 934	10 000	20 / 2 / 934	—	»
»	12 400	19 / 2 / 934	29 300	—	Serum, buz	48 saatte v.
Sepsis	8 000	24 / 2 / 934	Apse tutmadı	—	S. Fiz. S. Glyc.	3 günde v.
Doğum	18 200	27 / 2 / 934	26 400	7 / 3 / 934	Electrargol	Şifa
»	22 000	6 / 3 / 934	21 000	Apse tutmadı	»	6 ncı gün v.
Sıkıt	3 200	10 / 3 / 934	14 200	24 / 3 / 934	—	Şifa
Doğum	6 200	24 / 3 / 934	17 200	31 / 3 / 934	Tripa, kinin	»
Sepsis	12 400	8 / 4 / 934	12000—16000	15 / 4 / 934	Elect. serum	»
Doğum	8 100	9 / 4 / 934	19 400	Apse tutmadı	—	9 uncu gün v.
Sepsis	2 800	10 / 4 / 934	7 600	» »	—	2 » »
Doğum	9 200	23 / 4 / 934	Apse tutmadı	» »	—	1 » »
»	8 200	26 / 4 / 934	6 000	» »	—	4 » »
»	6 300	7 / 5 / 934	18 400	13 / 5 / 934	—	Şifa
Sıkıt	8 800	17 / 5 / 934	14 700	—	Electrargol	Vefat
»	4 100	23 / 5 / 934	11 200	31 / 5 / 934	»	Şifa
Doğum	3 200	23 / 5 / 934	4 100	Apse tutmadı	—	Vefat
Sıkıt	3 600	9 / 6 / 934	13 100	15 / 6 / 934	—	Şifa
Meşime iht.	3 800	16, 18/6/934	4 200	Apse tutmadı	»	Vefat
Sepsis	8 600	21 / 7 / 934	13 600	28 / 7 / 934	Omnadin	Şifa
Doğum	12 600	5 / 8 / 934	14 100	13 / 8 / 934	—	»
»	4 100	6 / 8 / 934	—	—	—	0 gün v.
»	8 900	15 / 8 / 934	10 800	28 / 8 / 934	—	Şifa
Sıkıt	10 400	15 / 8 / 934	—	—	—	0 gün v.
Sepsis	6 100	1 / 11 / 934	24 500	Zatürre oldu	—	Vefat
Doğum	11 200	3 / 11 / 934	13 000	21 / 11 / 934	Tripa.	Şifa
Sepsis	9 000	11 / 11 / 934	16 300	19 / 11 / 934	—	Piyemi ile v.
Doğum	3 400	12 / 11 / 934	11 200	21 / 11 / 934	—	Şifa
Sepsis	4 700	21 / 11 / 934	8 000	30 / 11 / 934	Tripa.	»

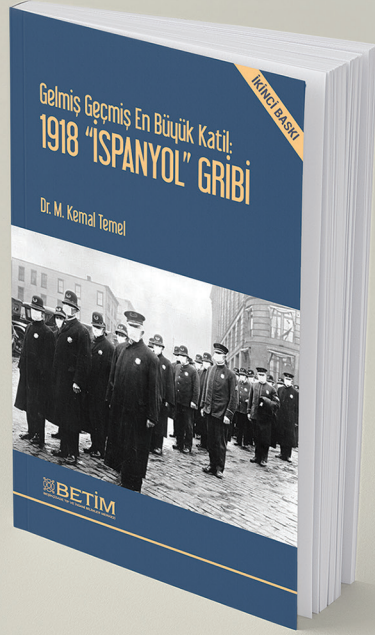


MODERN TIP VE ETİK I

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



Gelmis 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 *Gelmis 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