

ANKARA MEDICAL JOURNAL

Vol. 16, Num. 2, 2016 / Cilt: 16, Sayı: 2, 2016

www.ankaramedicaljournal.com

e-ISSN: 2148-4570



Ankara Yıldırım Beyazıt University
Faculty of Medicine
Department of Family Medicine

ANKARA MEDICAL JOURNAL

Vol. 16, Num. 2, 2016 / Cilt 16, Sayı: 2, 2016

e-ISSN: 2148-4570

Managing Editor and Owner / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü ve İmtiyaz Sahibi

- Mehmet UĞURLU, On behalf of Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine

Editor in Chief / Baş Editör

- Yusuf ÜSTÜ, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine

Associate Editors / Yardımcı Editörler

- Hameed AKLAN, Sana University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Dept. of Radiology, Yemen
- La AVALIANI, Tbilisi State Medical University, Dept. of Propedeutics, Georgia
- Aylin BAYDAR ARTANTAŞ, Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine
- B. Furkan DAĞCIOĞLU, Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Eiad A. AL-FARIS, King Saud University, College of Medicine, Dept. of Family and Community Medicine, Saudi Arabia
- İrep KARATAŞ ERAY, Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine
- Abdulsattar KHAN, King Faisal University, College of Medicine, Dept. of Family and Community Medicine, Saudi Arabia
- Ahmet KESKİN, Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Tuncer KILIÇ, Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine

Section Editors / Bölüm Editörleri

- Ayşe Filiz YAVUZ AVŞAR, Obstetrics & Gynecology
- Zehra AYCAN, Pediatrics
- Bülent YALÇIN, Internal Medicine
- Abdussamed YALÇIN, General Surgery

Biostatistics Editor / Biyoistatistik Editörü

- Yavuz SANİSOĞLU, Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Dept. of Biostatistics

English Editing / İngilizce Editörü

- Gamze BOZCUK GÜZELDEMİRCİ, Ankara Atatürk Training and Research Hospital

Editorial Advisory Board / Editöryal Danışma Kurulu

- Ümit AYDOĞAN, Gülhane Military Medical Academy, Dept. of Family Medicine
- Okay BAŞAK, Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Uğur BİLGE, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Işıl İrem BUDAKOĞLU, Gazi University, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Education
- Nafiz BOZDEMİR, Çukurova University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Fatma Gökşin CİHAN, Konya NEÜ, Meram Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Bekir ÇAKIR, Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine
- Ali ÇAYKÖYLÜ, Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Psychiatry
- Mustafa ÇELİK, Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Reşat DABAK, Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine
- Nezhir DAGDEVİREN, Trakya University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Serpil DEMİRAĞ AYDIN, Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Reyhan ERSOY, Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine
- Süleyman GÖRPELİOĞLU, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine
- Dilek GÜLDAL, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Rabia KAHVECİ, Ankara Numune Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine
- Nazan KARAOĞLU, Konya NE University, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Education and IT
- İsmail Hamdi KARA, Düzce University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine

- Ljiljana Cvejanov KEZUNOVIC, University of Montenegro, Medical Faculty Podgorica, Dept. of Family Medicine, Montenegro
- Valentina Christova MADJOVA, Medical University of Varna, Dept. of General Medicine, Bulgaria
- M. Mümtaz MAZICIOĞLU, Kayseri Erciyes University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Salih MOLLAHALİLOĞLU, Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Public Health
- Kurtuluş ÖNGEL, İzmir Kâtip Çelebi University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Adem ÖZKARA, Ankara Numune Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine
- Danica Rotar PAVLIČ, University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine, Slovenia
- Richard ROBERTS, University of Wisconsin, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine, Past President of WONCA and AAFP
- Esra SAATÇI, Çukurova University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Mehmet SARGIN, İstanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Ljubin ŠUKRIEV, President of AGP/FM SEE, Macedonia
- Oğuz TEKİN, Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine
- Mustafa Raşit TOKSÖZ, Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Plastic ve Reconstructive Surgery
- Dilek TOPRAK, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine
- Engin TUTKUN, Ankara Hospital of Occupational Diseases
- Murat ÜNALACAK, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- İlhami ÜNLÜOĞLU, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
- Zeynep TUZCULAR VURAL, İstanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine
- Chris van WEEL, Radboud University Nijmegen, The Netherlands, Emeritus Professor of Family Medicine / General Practice / Australian National University, Professor of Primary Health Care Research / Past President of WONCA
- Ömer Hınc YILMAZ, Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Public Health
- Hakan YAMAN, Akdeniz University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine

Editorial Secretary / Yayın Sekreteryası

- Gamze BOZCUK GÜZELDEMİRCİ, Ankara Atatürk Training and Research Hospital

Organization, Preperation and Correspondence / Organizasyon, Hazırlık ve Yazışma Adresi

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept. of Family Medicine
Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Bilkent / Ankara / Türkiye

Date of Issue / Yayın Tarihi: 23.05.2016

Ankara Medical Journal is an international peer-reviewed journal and is published quarterly. The responsibility of the articles published belongs to the authors.
Dergimiz uluslararası hakemli bir dergi olup üç ayda bir yayımlanmaktadır.
Yayımlanan makalelerin sorumluluğu yazarlara aittir.

Ankara Medical Journal is indexed / abstracted in CiteFactor, DOAJ, DRJI, EBSCOhost, GIF (Global Impact Factor), Google Scholar, HINARI, Index Copernicus, InfoBase Index, J-Gate, Journal Index, Journal TOCs, SHERPA/RoMEO, TUBITAK Turkish Medical Index, Turkish Citation Index, Turkish Medline and Ulrichs Web Global Serials Directory

Ankara Medical Journal, CiteFactor, DOAJ, DRJI, EBSCOhost, GIF (Global ImpactFactor), Google Scholar, HINARI, Index Copernicus, InfoBase Index, J-Gate, Journal Index, Journal TOCs, SHERPA/RoMEO, TUBITAK Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline ve Ulrichs Web Global Serials Directory tarafından endekslenmektedir.

Contents / İçindekiler

From The Editor / Editörden

Original Researches / Araştırmalar

- 133** Mentalizing Deficits in Parents of Patients with Schizophrenia: A Cross Sectional Study
Şizofreni Hastalarının Ebeveynlerinde Mentalizasyon Problemleri: Çapraz Kesitsel Bir Çalışma
- 142** Serum Vitamin D Concentrations Among Pregnant Women and Its Influence on the Fetal Anthropometric Measurements
Gebe Kadınlarda Serum D Vitamin Konsantrasyon Düzeyi ve Bunun Fetal Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisi
- 149** Böbrek Hücreli Karsinomlu Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi
Demographic Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Renal Cell Cancer: Single Center Experience
- 163** Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sürekli Mesleki Gelişime Yaklaşımları
Approaches of Medical Faculty Students Towards Continuing Professional Development
- 170** Türkiye’de Ağız ve Diş Sağlığı Merkezlerindeki Hizmetlerin Finansmanı ve Harcamaların Değerlendirilmesi
Evaluation of the Expenses and Financing of Services in Oral and Dental Health Services in Turkey
- 182** Role of Renal Resistive Index in Predicting the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Mild to Moderate Renal Insufficiency
Renal Resistive İndeks’in Hafif Orta Böbrek Yetersizliği Olan Koroner Arter Hastalarında Hastalık Şiddetini Belirlemedeki Yeri
- 191** Knowledge Level, Attitude and Behaviours About Glucose Challenge Test Among Turkish Pregnant Women
Türk Populasyonundaki Gebelerin Glukoz Yükleme Testi Hakkındaki Bilgi Düzeyleri, Tutum ve Davranışları
- 200** Aile Hekimliği Asistanlarının Rahim İçi Araçlar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Rotasyonunun Bilgi Düzeyine Etkisi
The Knowledge Levels of Family Medicine Residents on Intrauterine Devices and the Effect of Obstetrics and Gynaecology Rotation on Their Knowledge Levels

Reviews / Derlemeler

- 208** Toplum Ruh Sağlığı Merkezlerinde Hemşirenin Rolü
The Role of the Nurse in Community Mental Health Centers
- 215** Zika Virüs Salgınları ve Virüsün Gebelikte Fetal Anomalilerle İlişkisi
Zika Virus Outbreaks and its Relation to Fetal Abnormalities in Pregnancy
- 220** Proloterapi: Kronik Ağrı Yönetiminde Etkili Bir Yöntem
Prolotherapy: A New Method for Chronic Pain Management in Family Medicine
- 225** The Use of Herbal Supplements in Pregnancy
Gebelikte Bitkisel Ürünlerin Kullanımı
- 232** Gastroenteroloji Alanında Farmakogenetik Bilginin Kullanılması
The Use of Pharmacogenetic Knowledge in Gastroenterology
- 239** Ulusal Erken Tanı ve Tarama Programı: Kistik Fibrozis
National Early Diagnosis and Screening Program: Cystic Fibrosis

Case Reports / Olgular

- 242** Dikkat: Takayasu Çıkabilir
Attention: It May Be Takayasu
- 250** Extracorporeal Shock Wave Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Case Report
Diyabetik Ayak Ülserinde Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisi: Olgu Sunumu

From the Editor / Editörden

Dear colleagues,

We are happy to present you the second issue of 2016. We hope that our selected eight original research articles, six reviews and two case-reports would draw your attention for this issue.

Our aim to reach the goals for our destination keeps us fresh and motivated and please do not forget that your support and feedback are equally valuable to us in this journey.

Please stay tuned for the next issue.

Assoc. Prof. Dr. Yusuf Üstü

**Mentalizing Deficits in Parents of Patients with Schizophrenia:
A Cross Sectional Study**
**Şizofreni Hastalarının Ebeveynlerinde Mentalizasyon Problemleri:
Çapraz Kesitsel Bir Çalışma**

Derya Büyüköz¹, Mustafa Uğurlu¹, Görkem Karakaş Uğurlu², Ali Çayköylü²

¹Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Psychiatry

²Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry

Abstract

Objectives: Although, there is an increasing number of studies about cognitive and neuropsychological deficits in the parents of patients with schizophrenia, there are few studies on mentalizing in this population. The aims of this study are to determine the presence of mentalizing deficits as an endophenotype in parents of patients with schizophrenia, as well as in patients with schizophrenia.

Materials and Methods: Fifty parents of patients with schizophrenia were selected according to the DSM IV-TR criteria. For the comparison group, 50 parents of patients suffering from chronic physical diseases were also included in the study for a total of 100 participants. We used the Dokuz Eylül Theory of Mind Scale to assess the parents of patients with schizophrenia and the healthy comparisons.

Results: When compared with healthy comparisons, the parents of patients with schizophrenia showed lower performance in first degree wrong belief, metaphor, irony coupler, faux pas coupler, and empathic understanding tests with all components of mentalizing.

Conclusion: Our finding determining that mentalizing deficits in parents of patients with schizophrenia suggest that mentalizing deficits indicates a possible endophenotype of schizophrenia. However, many studies supporting these conclusion are needed.

Key words: Parents, endophenotype, mentalization, schizophrenia, mentalizing

Öz

Amaç: Bilişsel bozukluklar ve nöropsikoloji alanında, şizofreni hastalarının akrabaları ile yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmakla beraber, bu örneklem üzerinde mentalizasyon üzerine çalışmalar nispeten az sayıdadır. Bu çalışmanın amacı şizofreni hastalarının ebeveynlerinde olası mentalizasyon sorunlarının varlığını bir endofenotip göstergesi olarak araştırmaktır.

Materyal ve Metot: DSM-IV-TR' ye göre şizofreni tanısı almış 50 hastanın herhangi bir ebeveyni risk grubunu oluştururken, kronik fiziksel hastalıkları olan 50 hastanın herhangi bir ebeveyni ise sağlıklı karşılaştırma grubu olarak seçildi. Çalışmada tüm katılımcılara Dokuz Eylül Zihin Teorisi Ölçeği uygulandı.

Bulgular: Sağlıklı karşılaştırma grubuna göre şizofreni hastalarının ebeveynlerinde birinci derece yanlış inanış, metafor, ironi kavrama, faux pas kavrama ve empatik anlayış testlerini içeren tüm mentalizasyon alt puanlarında daha düşük performans gözlemlendi.

Sonuç: Bulgularımız, şizofreni hastalarında gözlemlediğimiz mentalizasyon sorunlarının şizofreni için bir endofenotip olarak dikkate alınabileceğine işaret etmektedir. Bununla beraber, bu değerlendirmeye varmadan önce daha fazla sayıda benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ebeveyn, endofenotip, mentalizasyon, şizofreni, zihinselleştirme

Correspondence / Yazışma Adresi:

Dr. Mustafa Uğurlu

Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Psychiatry, Bilkent, Ankara

e-mail: dr_ugurlu@yahoo.com

Date of submission: 28.02.2016

Date of acceptance: 10.04.2016

Introduction

The theory of mind (ToM) term was first used by the primatologist Premack and the psychologist Woodruff in 1978 in their study describing the skills of chimpanzees in

understanding the mental state of other individuals of the same species. Premack and Woodruff were searching for the answer as to whether chimpanzees mentally understand the wishes, beliefs, and attitudes of their comrades in a similar manner to humans and react accordingly in a social environment.¹⁻³ Since the publication of this study, many different definitions related to predicting the mental state of others have been made. Among these, various terms, such as mentalizing, mentalization, metarepresentation, mindreading, and other minds, have been used.^{4,5}

The ToM can be explained as the ability to attribute mental conditions, such as beliefs, hopes, intentions, desires, emotions, pretending, knowledge, to oneself and others; it enables one to understand that mental conditions can be the induce of behavior and thus it can be used to explain and estimate behavior.⁴⁻⁶ Initially described in common developmental disorders, Mtz disorders were later understood not to be limited to autism, and have thus been studied in schizophrenia and bipolar disorder.^{4,5} In terms of ToM, delusional symptoms can be explained that patients with schizophrenia instead of taking beliefs as subjective representations of reality, equate their representations with reality and may therefore have difficulty distinguishing between subjectivity and objectivity and pursue false beliefs in the form of delusional thought.⁷

It is known that genetic factors play an important role in the etiology of schizophrenia, and approximately thirty schizophrenia-associated loci have been identified through a genome-wide association study.⁸ While schizophrenia has a prevalence of 1% in society, its prevalence is 12% among children who have one parent with schizophrenia, 40% among children who have both parent with schizophrenia, 8% in non-twin siblings, 12% in dizygotic twins, and 47% in monozygotic twins.⁹

In psychotic disorders, it is proposed that the risk of the disease is due to the co-occurrence of many genes, each with a small effect, and that this clinical picture is based on the manifestation of these effects together, which develops once an assumed threshold of predisposition is passed.¹⁰ In a family with a preponderance of genetic diseases that carries both the disease and the genes susceptible to the disease, it has been emphasized that broader approaches to studying the common characteristics of members who are not sick are necessary. Disease is related to genes; however, the characteristics that do not cause open clinical occurrences are called endophenotypes.¹¹

To determine the endophenotypes of schizophrenia, some studies have examined the defects found in electrophysiological changes, soft neurological findings, and structural changes that were observed with neuroimaging methods and neuropsychological tests, and their findings present important data in this area.^{12,13} The theory of mind is one of these findings. There are also studies that have brought Mtz defects to the agenda as a possible candidate endophenotype for schizophrenia.^{14,15}

The aim of this study was to determine the presence of Mtz defects in parents of patients with schizophrenia.

Materials and Methods

The study began after permission was granted by the Non-Medication Local Ethics committee of our hospital, Yıldırım Beyazıt University Ankara Atatürk Training and Research Hospital.

Participants

All patients had been diagnosed with schizophrenia according to the DSM-IV-TR scale. Of all the parents of patients who were admitted to the psychiatry clinic or were attending the psychiatric clinic for check-ups, the parents who graduated from at least primary school, were between 35-65 years of age, and gave informed, written consent were allowed to participate in the study group.

The parents whose children regularly applied to any clinic for chronic (lasting more than 1 year) physical disease (these patients of parents in control group have had orthopedic impairments, vision problems, rheumatological disease or diabetes mellitus, require maintenance from time to time and did not have any psychiatric disorder), who graduated from at least primary school, were between 35-65 years of age, and gave informed, written consent were accepted for the control group in the study. This healthy control group of parents was matched with the study group in terms of age, gender, and educational level.

Any parents destined for the control group who had physical diseases affecting their mental and/or mental state, vision disorders or hearing loss, and/or a history of medication use that affects cognitive functions in the previous 6 months were excluded from the study.

Data collection tool

Socio-demographic data sheet: A sociodemographic form prepared by the researchers who were aware of the study aims was used for all cases. This form included questions designed to determine the sociodemographic characteristics of the parents.

Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I): The SCID-I was developed by First et al. for use as a diagnostic tool for psychiatric disorders according to DSM-IV criteria, and takes a semi-structured interview form aiming to diagnose current or lifelong axis I disorders. It was translated into Turkish by Özkürkçügil et al., and its reliability and validity studies for our country have been completed.^{16,17}

Dokuz Eylul Theory of Mind Index (DEToMI): The Dokuz Eylul Theory of Mind Scale (DEToMI) was completed by Değirmencioğlu with reliability and validity studies. In Degirmencioğlu's study, the correlation between DEToMI and Empathic Skill Index (convergent validity) were found to be statistically significant in schizophrenia group ($r=0.42$ $p<0.01$). Also, DEToMI has an acceptable internal consistency (Cronbach's Alpha=0.67); inter rater reliability ($r=0.99$) and test-retest reliability ($r=0.80$).¹⁸ Designed to measure the first degree false belief, second degree false belief, irony, metaphor, empathy, and faux pas (gaff) scales of ToM, the scale comprises a total of 18 questions, including 5 picture and 7 story questions. The points of the scale are given according to the answer key, with each answer accepted as correct given 1 point. With 1 point for each correct answer, the lowest score an individual can have is 0, while the highest is 18.

Procedure

The diagnosis of schizophrenia was confirmed by using SCID-I. The Dokuz Eylul Theory of Mind Scale (DEToMI) was used to investigate the cognitive abilities of the parents of patients with schizophrenia and the comparisons within the framework of ToM. This procedure was completed with 100 people: 50 parents of patients with schizophrenia and 50 control parents.

Statistical Analysis

Numerical variables are summarized as mean and standard deviations, while categorical variables are given as frequency and percentages. The limit of statistical significance was determined as “ $p < 0.05$ ”. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to identify the distribution of all variable groups for comparisons. Parametric or non-parametric statistical methods were used considering dispersion properties of variables. In a pilot study (10 Healthy comparison and 10 Parents of patients with schizophrenia), the required sample size was calculated as 80 (when $\alpha = 0.05$ and $\text{power} = 0.90$). All statistical analyses were performed with SPSS software (version 16; IBM, Chicago, IL) and Gpower.

Results

The study is comprised of 100 individuals, 50 parents of schizophrenic patients and 50 parents of individuals with chronic physical disease. Of all participants, 45% ($n = 45$) were male and 55% ($n = 55$) were female. The sociodemographic characteristics of the parents of patients with schizophrenia and healthy comparisons included in the study are given in Table 1.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the test and control groups

	PPS n (%)	HC n (%)	χ^2 / t	p
Age (year)*	55.62±6.14	52.70± 6.86	2.240 **	.027
Marital Status				
Married/ Widowed	44 (88)	47 (94)	1.118	0.290
Divorced	6 (12)	3 (6)		
Educational level				
Primary school	35 (70)	34 (68)	.331	0.847
High school	8 (16)	7 (14)		
Third level	7 (14)	9 (18)		
Occupation				
Housewife	24 (48)	18 (36)	3.218	0.200
Regular work	7 (14)	14 (28)		
Retired	19 (38)	18 (36)		
Place of residence				
City	45 (90)	45 (90)	0	1
Rural	5 (10)	5 (10)		
Monthly income †				
0-500	21 (42)	22 (44)	2.155	0.340
500-1000	26 (52)	21 (42)		
1000 and above	3 (6)	7 (14)		
Smoking Habit				
No	39 (78)	44 (88)	1.772	0.183
Yes	11(22)	6 (22)		

PPS: Parents of Patients with Schizophrenia, HC: Healthy Comparison,

*mean ± standart deviation, **t value, † U.S.D.

When the DEToMI scores of the parents of patients with schizophrenia and DEToMI scores of the healthy comparisons were compared, we found that the total points and all subscale scores of the parents of schizophrenic patients were lower than those scored by the healthy comparisons. We also found higher rates of suicide and more family histories of psychiatric illness in relatives of patients with schizophrenia than we did among the control group. The DEToMI total and subscale scores as well as the suicide and psychiatric history in relatives of schizophrenic patients and the healthy comparisons are summarized in Table 2.

The effect size and power of the study for DEToMI total score (considering mean and standard deviation) respectively were 2.02 and 0.95.

Table 2. Comparison between the test and control groups in terms of clinical parameters

	Groups	Mean±S D	Percentiles			Z [†]	p
			25 th	50 th	75 th		
DETMS total points	PPS	11.12±3.21	9	11	14	7.464	< 0.001
	HC	16.10±1.44	15	16	18		
First degree false belief points	PPS	2.98±1.36	2	4	4	4.814	< 0.001
	HC	3.94±0.23	4	4	4		
Second degree false belief points	PPS	1.08±0.75	1	1	2	7.481	< 0.001
	HC	2.50±0.54	2	3	3		
Metaphor concept points	PPS	1.04±0.78	0	1	2	4.138	< 0.001
	HC	1.66±0.55	1	2	2		
Empathic understanding points	PPS	4.38±0.98	4	5	5	3.579	< 0.001
	HC	4.90±0.36	5	5	5		
Irony concept points	PPS	1.32±1.09	0	1	2	3.579	< 0.001
	HC	2.36±0.69	2	2	3		
Faux pas concept points	PPS	0.32±0.47	2	2	2	4.763	< 0.001
	HC	0.76±0.43	3	3	3		
		RPS n (%)	RHC n (%)			χ²	p
Suicide history in family	Yes	4 (8)	0 (0)			-	0.117**
	No	46 (92)	50 (100)				
Psychiatric history in family	Yes	2 (4)	20 (40)			17.336	< 0.001*
	No	48 (96)	30 (60)				

DETMS: Dokuz Eylül Theory of Mind Scale

PPS: Parents of Patients with Schizophrenia, HC: Healthy Comparisons

RPS: Relatives of Patients with Schizophrenia, RHC: Relatives of Healthy Comparisons

Discussion

In our study, we compared the parents of individuals with a diagnosis of schizophrenia to parents of patients with physical diseases. We identified a deficit in the Mtz functions in the parents of individuals with schizophrenia. Our findings are in accordance with the few previous studies in the literature that have researched Mtz disorders in relatives of schizophrenics.^{19,20}

These sparse studies focusing on Mtz components have assessed the parents of individuals with schizophrenia. The first of these studies, conducted by Anselmetti et al., used the task of arranging pictures in order and in accordance with our results, found that the non-psychotic parents of patients with schizophrenia performed worse in terms of Mtz functioning compared to healthy comparisons. They also found that both the patients and their parents were significantly slower at ordering the pictures than the control group, and concluded that this slowness may be related to disrupted processing of the social interactions described in the story.²¹ A recent study on the unaffected first-degree relatives of schizophrenic individuals identified a deficit in mentalizing, overlapping with those seen in schizophrenic individuals, after accounting for factors such as age, educational level, and general cognitive performance.²² In a study assessing Mtz disorders among schizophrenic individuals, their healthy relatives, and healthy comparisons, Janssen et al found that the relatives of schizophrenics performed at a level between the schizophrenic patients and the healthy comparisons in tests of understanding allusions. Moreover, this observed disorder was independent of IQ, education, age, and severity of psychopathology. Janssen et al. concluded that Mtz changes may be considered determinant of schizophrenia or its endophenotypes in particular.¹⁹ However, some studies have shown contrary results. For example, a study by Kelemen et al. using the eyes test found no significant difference between first degree relatives of schizophrenic individuals and healthy comparisons.²³ In two separate studies using first degree false belief stories, second degree false belief stories, and the eyes test, Pentaraki et al found no Mtz disorder in the parents of schizophrenics compared with healthy comparisons. Instead, they found that Mtz functions were affected by the intelligence levels of the individuals, and, as a result, they concluded that Mtz functioning should not be considered an endophenotype for schizophrenia.^{24,25}

Regardless of the presence of a psychiatric disorder, some changes in psychological-cognitive processes have been shown, such as; decision-making and executive functions, and these changes were considered endophenotypes.²⁶ Similarly, the effects of genetic factors in the development of psychiatric disorders have been considered. Higher rates of psychiatric disorders are observed in relatives of affected individuals than among the general population. According to the multifactorial threshold model, each genetic factor alone has a small effect, yet the threshold is passed when enough genetic factors come together and clinical manifestations emerge²⁷. Although our present study does not focus on this issue, our finding that the number of psychiatric disorders in the relatives of patients with schizophrenia is higher than in the healthy comparisons can be interpreted that Mtz creates susceptibility to other psychiatric disorders, but this inference must be supported by appropriate designed studies.

The relationship between mentalizing deficit and psychiatric disorder has been shown.² Therefore, to avoid bias, we have concluded a control group consisting of parents of patients with the physical disease for at least one year. But, we have not investigated the burden of caregivers effect on mentalizing deficit in control group. Although, mentalizing is a neurodevelopmental concept and in the absence of corruptive factors, mentalization maturation is completed at an early age, it can be said that biological or psychosocial (caregiver burden in our study) factors that make disruption in the regions of the brain responsible for processing mentalizing may cause an acquired mentalizing deficit.²⁸ This seems to be one of the limitations of our study.

The inconsistency of the results of studies researching Mtz performance in first degree relatives or parents of individuals with a schizophrenia diagnosis is noteworthy, and there are some reasons for this. First, different components of Mtz have been assessed by different tests. Some of the Mtz tests used in these studies involve stories read aloud, and others used caricature drawings.²⁹⁻³² Mtz is a skill with at least four components (first degree Mtz, second degree Mtz, the metaphor and irony concept, and the faux pas concept). Whenever studies compare the differences in these components between the study group and the healthy comparisons, they usually feature only one or two components. The various cognitive deficits such as reduced attention span, difficulties with memory, reasoning, judgement, problem solving and decision making are another confusing variables that may affect Mtz performance in schizophrenia patients.³³ All of these inconsistencies make both administering and evaluating Mtz tests difficult, and thus increase the inconsistency between the results of studies.

In the present study, we used 7 story and 5 picture questions to measure first degree Mtz. Then, we used metaphor and irony concepts, the faux pas concept, and empathic understanding skills to measure second degree Mtz. The DEToMI was inspired by all tasks in the literature, and is a scale that encompasses these tasks in a synthesis. The story topics prepared for the scale are taken from daily life, and care was taken to use clear and simple expressions. Moreover, the picture tasks were designed for people who have difficulty following the text. In short, our aim was to assess different Mtz components without too many tests or too many methods, which is a superior aspect of our study. Our findings show that there are significant differences between the groups in terms of all of the sub-scale of DEToMI. This case implies that there is a pause in the early stage of mentalizing development in parents of patients with schizophrenia as well as patient with schizophrenia.⁷ A study with larger sample consisting of patients with schizophrenia having different clinical manifestations and their parents carried out for the sub-scale of DEToMI may produce remarkable results.

Although, the sample size of the survey may seem small, power analysis showed that this sample size was sufficiently powerful to allow conclusions about the absence of differences between the two groups. In our study, mean total score of DEToMI ($11,1\pm 3,2$) is lower than mean total score of DEToMI in control group in original validity - reliability study ($13,1\pm 2,71$) and this comparison is another indication that increases the power of the results and reducing bias. It shows that mentalizing may be an endophenotype for schizophrenia. However, there is need for more studies on the clinical significance of this endophenotype in unaffected individuals.

Acknowledgements: We would like to thank Ms. B. Değirmencioğlu, who developed the original Dokuz Eylül Theory of Mind Index, for the support.

References

1. Stone VE, Baron-Cohen S Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998;10:640-56.
2. Brune M, Brune-Cohrs U. Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:437-55.
3. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences* 1978;1:515-26.
4. Sayin A, Candansayar S. Theory of Mind in Schizophrenia. *New/Yeni Symposium Journal* 2008; 46:74-80.

5. Bora E. Theory of mind in schizophrenia spectrum disorders. *Turk Psikiyatri Derg* 2009;20:269-81.
6. Abu-Akel A, Abushua'leh K. 'Theory of mind' in violent and nonviolent patients with paranoid schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:45-53.
7. Brüne M. "Theory of Mind" in Schizophrenia: A Review of the Literature. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:21-42.
8. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
9. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
10. Cannon TD, Gasperoni TL, van Erp TG, Rosso IM. Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic studies. *Am J Med Genet* 2001;105:16-9.
11. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998; 21: 102-5.
12. Ozer S, Ayhan Y, Uluşahin A. The utility of an endophenotype approach in overcoming the difficulties in bipolar and schizophrenia genetics. *Turkish Journal of Psychiatry* 2003;15:125-37.
13. Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K. Şizofrenide nörofizyolojik ve nörokognitif genetik belirleyicilerin (endofenotip) yeri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2008;11:12-9.
14. Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004;71:285-95.
15. Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, et al. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophr Bull* 2006;32:507-24.
16. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I (SCID-I), clinician version. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1997.
17. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu IV E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:233-6.
18. Değirmencioğlu B. İlk kez geliştirilecek olan Dokuz Eylül Zihin Teorisi Ölçeği'nin (DEZTÖ) Geçerlik ve Güvenirlik çalışması. Sinirbilimler Anabilim Dalı. DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2008. (Yüksek Lisans Tezi) <https://dspace.deu.edu.tr/xmlui/handle/12345/10171> Erişim tarihi: 14 Mart 2016.
19. Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, van Os J. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:110-7.
20. Irani F, Platek SM, Panyavin IS, et al. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res* 2006;88:151-60.
21. Anselmetti S, Bechi M, Bosia M, et al. 'Theory' of mind impairment in patients affected by schizophrenia and in their parents. *Schizophr Res* 2009;115:278-85.
22. de Achaval D, Costanzo EY, Villarreal M, Jauregui IO, Chiodi A, Castro MN, et al. Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 2010;48:1209-15.
23. Kelemen O, Keri S, Must A, Benedek G, Janka Z. No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:146-9.
24. Pentaraki A, Stefanis N, Stahl D, Kaliora S, Roukas D, Theleritis C, et al. 170-Theory of mind as a potential endophenotype of schizophrenia: Understanding false beliefs in families with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;98:103.
25. Pentaraki AD, Stefanis NC, Stahl D, Theleritis C, Touloupoulou T, Roukas D, et al. Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: a family study. *Cogn Neuropsychiatry* 2012;17:64-89.
26. Jimenez-Trevino L, Blasco-Fontecilla H, Braquehais MD, Ceverino-Dominguez A, Baca-Garcia E. Endophenotypes and suicide behaviour. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39:61-9.
27. Hasler G. Evaluating endophenotypes for psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:91-2.
28. Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:459-73.
29. Wellman HM, Liu D. Scaling of theory-of-mind tasks. *Child Dev* 2004;75:523-41.
30. Charman T, Baron-Cohen S, Swettenham J, Baird G, Cox A, Drew A. Testing joint attention, imitation, and play as infancy precursors to language and theory of mind. *Cognitive Development* 2000;15:481-98.

31. Dolan M Fullam R. Theory of mind and mentalizing ability in antisocial personality disorders with and without psychopathy. *Psychol Med* 2004;34:1093-102.
32. Hiller RM, Weber N Young RL. The validity and scalability of the Theory of Mind Scale with toddlers and preschoolers. *Psychol Assess* 2014;26:1388-93.
33. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426.

Serum Vitamin D Concentrations Among Pregnant Women and Its Influence on the Fetal Anthropometric Measurements

Gebe Kadınlarda Serum D Vitamin Konsantrasyon Düzeyi ve Bunun Fetal Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisi

Melahat Yıldırım¹, Raziye Desdicioğlu¹, Ali İpek², Halil Kara³, Gülcan Dauletkazin⁴, Ayşe Filiz Yavuz Avşar¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Obstetrics and Gynecology

²Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Radiology

³Yıldırım Beyazıt University, Department of Pharmacology

⁴Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic

Abstract

Objectives: Vitamin D is a fat-soluble vitamin which comes primarily from exposure to sunlight. Vitamin D deficiency (VDD) in pregnancy is found to be related to adverse pregnancy outcomes including preeclampsia, hypertension, caesarean section, preterm birth, etc. In this current study, we aimed to evaluate the relationship between VDD and fetal anthropometric measurements, amniotic fluid abnormalities, and placental location in pregnant women with singleton pregnancies.

Materials and Methods: This prospective study consisted of 268 pregnant women who attended to the antenatal clinics for their routine second trimester prenatal ultrasound screening. VDD is defined as <30 nmol/L (equals to 12 ng/ml) based on the criteria regarding the vitamin D status. Study population was subdivided into two groups with respect to their serum 25(OH)D levels: Group 1 - VDD group (n= 190); 25(OH)D <12 ng/ml, and Group 2 - normal vitamin D (NVD) group (n= 78); 25(OH)D ≥ 12 ng/ml. Fetal anthropometric measurements, placental location, and amniotic fluid abnormalities were compared between groups. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean vitamin D was 7.52 ± 2.26 ng/ml in VDD group, and 22.61 ± 19.40 ng/ml in NVD group (p=0.001). There were no differences in the measurements of fetal biparietal diameter, femur length, abdominal circumference, cisterna magna, lateral ventricles and transverse cerebellar diameter between groups (p> 0.05). Fifty five % of women in VDD group and 46.6% of the cases in NVD group had their placenta located in corpus posterior of the uterus (p= 0.145). Ten out of 190 women in VDD group and 7 out of 78 women in NVD group had polyhydramnios in the study (p= 0.457).

Conclusion: The current study failed to demonstrate the relationship between VDD and fetal anthropometric measurements, amniotic fluid abnormalities, and placental location in pregnant women at 20-25 weeks of gestation. Based on the findings in literature, we can assume that other protective mechanisms may play role in preventing fetus from the influence of VDD during the second trimester or fetus has not been affected from the disease, because fetus does not require much calcium and vitamin D due to its small bone mass during this period. The adverse impact of VDD on the fetal bone development can be prevented by appropriate treatment in pregnancy.

Key words: Vitamin D, pregnancy, fetal measurement, vitamin D deficiency

Öz

Amaç: D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup güneş ışığından elde edilir. Gebelikte D vitamini eksikliği (DVE) preeklampsi, hipertansiyon, sezaryen doğumlar, preterm doğum gibi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada tekil gebeliği olan kadınlarda DVE ile fetal antropometrik ölçümler, amnion sıvısı anormallikleri ve plasental lokalizasyonu arasında ilişki incelendi.

Materyal ve Metot: Bu prospektif çalışma ikinci trimesterde rutin ultrason değerlendirmesi için antenatal kliniğe başvuran 268 gebeden oluşmaktadır. D vitamini ile ilgili kriterlere dayanılarak DVE serum vitamin D <30 nmol/L (12 ng/ml) olarak tanımlandı. Çalışma popülasyonu D vitamini düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1 - DVE grubu (n= 190); 25(OH)D <12 ng/ml, ve grup 2 - normal D vitamini (NVD) grup (n= 78); 25(OH)D ≥ 12 ng/ml. Fetal antropometrik ölçümler, plasental lokalizasyon ve amniotik sıvı anormallikleri iki grup arasında karşılaştırıldı. P $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Ortalama D vitamin düzeyi DVE grubunda $7,52\pm 2,26$ ng/ml ve NVD grubunda $22,61\pm 19,40$ ng/ml idi. İki grup arasında fetal biparyetal çap, femur uzunluğu, abdominal çap, sisterna magna, lateral ventrikül, ve transserebellar çap ölçümleri bakımından farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). DVE grubunun %55 inde ve NVD grubunun %46,6 sında korpus posteriorda lokalize plasenta tespit edildi ($p=0,145$). DVE grubunda 190 kadının 10 unda ve NVD grubunda 78 kadının 7 sinde polihidramniyoz tespit edildi ($p=0,457$).

Sonuç: Bu çalışmada 20-25. haftadaki gebe kadınlarda DVE ile fetal antropometrik ölçümler, plasental lokalizasyon ve amniotik sıvı anormallikleri arasında ilişki tespit edilemedi. Literatürdeki çalışmalara dayanarak, DVE den fetüsü koruyan başka mekanizmaların varlığı olduğunu düşünebilir ya da bu dönemde fetüsün kemik kütlesi küçük olduğundan, çok fazla Ca ve D vitaminine ihtiyaç duymuyor olabilir. Bununla beraber DVE nin fetal kemik gelişimine olan negatif etkisini önlemek için gebelikte uygun tedavi verilmelidir.

Anahtar kelimeler: D vitamini, gebelik, fetal ölçümler, D vitamini eksikliği

Correspondence / Yazışma Adresi:

Dr. Melahat Yıldırım

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Obstetrics and Gynecology, Bilkent, Ankara / Turkey

e-mail: melahatyildirim@yahoo.com

Date of submission: 13.03.2016

Date of admission: 20.04.2016

Introduction

Vitamin D is a fat-soluble vitamin which is obtained primarily from sun exposure. In order to become activated, it undergoes two hydroxylation reactions in the body. First, vitamin D is converted to 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in the liver, and second reaction occurs in the kidney as 25(OH)D is hydroxylated to form active 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D].^{1,2} Vitamin D status can be assessed by measuring serum concentration of 25(OH)D (1) which has a reasonably long half-life in the circulation.³ The importance of vitamin D for skeletal development, modulation of calcium homeostasis, bone formation, and resorption has been well described in literature.^{1,4} It has also other vital roles in regulation of immune function, cell growth, and inflammation in the body.^{1,4,5} Adequate vitamin D status is defined as having serum 25(OH)D concentrations greater than 50 nmol/L (or 20 ng/mL) in general population.¹ In addition, vitamin D insufficiency is described as having serum 25(OH)D below 12 ng/ml (30 nmol/liter) in the body.⁶

Vitamin D deficiency (VDD) is a common worldwide health problem with a high prevalence among infants, children, adolescents, adults and elders.⁷ If severe enough, it can preclude normal bone mineralization leading to clinical manifestations such as rickets or osteomalacia.⁸ Vitamin D levels in the body fluctuate with the changing seasons. Manifestations of VDD are more common during the winter season when vitamin D levels reach their lowest levels.⁹

VDD in pregnancy is found to be related to an increased risk of pre-eclampsia, hypertension, caesarean section, preterm birth, and gestational diabetes mellitus etc.¹⁰⁻¹⁴ Studies have shown that there is a strong relationship between maternal VDD and adverse maternal and fetal outcomes including lower maternal weight gain and reduced bone mineral acquisition during early postnatal life.^{15,16} Inadequate vitamin D intake

during pregnancy has been found to be related to low infant birth weight.¹⁷ Another study investigating the relationship between maternal vitamin D status and postnatal growth reported significantly higher weights during the first year of life for children whose mothers received vitamin D supplementation during pregnancy.¹⁸ Recent study has suggested that the bone mass of newborn is closely related to the maternal serum vitamin D concentrations during pregnancy¹⁹ and maternal vitamin D intake has been shown to decrease the risk of wheezing symptoms in early childhood.²⁰

The present study set out to evaluate the association between maternal vitamin D status measured in the second trimester in pregnancy and fetal anthropometric measurements, amniotic fluid index, and placental location in pregnant women with singleton pregnancies.

Materials and Methods

This prospective cross sectional study was carried out at Ankara Ataturk Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic. The project is approved by the Institutional Ethical Committee of the hospital and written informed consent was obtained from all participating women. The study population consisted of 268 pregnant women who attended to the antenatal clinics for their routine second trimester prenatal ultrasound screening at 20-25 weeks of gestation. The gestational age was determined based on the combination of last menstrual period and ultrasound findings during early pregnancy in all cases. BMI was calculated as weight (kg)/height squared (m^2) in the study. Inclusion criteria for participants were maternal ages between 18–40 years, singleton pregnancies with a live fetus, gestational age between 20 and 25 weeks, and healthy pregnant women without any medical disorders. Since Vitamin D metabolism is affected by obesity,²¹ pregnant women with normal BMI ($18-25 \text{ kg}/m^2$) were included in the study. Pregnant women with disorders such as rheumatoid arthritis, thyroid, adrenal, or parathyroid diseases, hepatic or renal failure, bone disease, type 1 diabetes mellitus, malabsorption, alcohol consumption, illicit drug use, blood transfusion, and multiple pregnancies were excluded from the study. Venous blood samples were withdrawn from the brachial vein of the patients in the morning, after overnight fasting in order to determine serum calcium (Ca), 25(OH)D levels. Serum 25(OH)D concentration was measured by a high-performance liquid chromatography (HPLC) method with use of a Chromsystems kit (recovery: >85% (Coefficient of variation (CV): 4%). Serum Ca was both measured by colorimetry using the Siemens-advia kit. VDD is defined as < 30 nmol/L (equals to 12 ng/ml) based on criteria regarding the vitamin D status.²² Study population was subdivided in to two groups based on their serum 25(OH)D levels group1- VDD group (n= 190) ; 25(OH)D <12 ng/ml, and group 2- normal vitamin D (NVD) group (n= 78) ; 25(OH)D \geq 12 ng/ml. Routine ultrasound examination carried out at 20 to 25 weeks of gestation with a Logic 9 sonographic equipment using a 7.5 MHz convex transabdominal probe (General Electric, Milwaukee, WI, USA). Placental location in the uterine cavity, amniotic fluid index, fetal anthropometric measurements including biparietal diameter (BPD), abdominal circumference, femur length, transcerebellar diameter (TCD), cisterna magna (CM), lateral ventricles, nasal bone were determined during the ultrasound screening. These measurements were compared between two

groups. Data were analyzed using the SPSS software package Version 21.0 (released 2012, IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). The Kolmogorov-Smirnov test was performed to test the normality of distribution of the variables. Continuous variables with normal distribution were presented as mean \pm SD. Fetal anthropometric measurements, serum Ca and Vitamin D levels were compared between two groups by using Student's T test. Placental location and amniotic fluid abnormalities were compared between groups by using Chi square test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The mean maternal age was 26.56 ± 5.18 years in VDD group and 27.45 ± 5.06 years in NVD group ($p=0.331$) (Table 1). The mean gestational age was 21.69 ± 1.62 weeks in VDD group and 21.92 ± 1.82 weeks in VND group. The mean pregestational BMI was found as 24.19 ± 4.45 kg/m² in VDD group and 23.93 ± 4.53 kg/m² in NVD group ($p=0.705$). The mean vitamin D concentrations were measured as 7.52 ± 2.26 ng/ml and 22.61 ± 19.40 ng/ml in VDD and NVD groups respectively. Serum Ca concentrations were 8.71 ± 0.67 mg/dl in VDD group and 8.69 ± 0.73 mg/dl in NVD group in the study ($p=0.325$). There were no differences of the measurements of fetal biparietal diameter, femur length, abdominal circumference, cisterna magna, lateral ventricles, transverse cerebellar diameter between groups ($p > 0.05$) (Table 1). Fifty five % of women in VDD group and 46.6% of the cases in NVD group had their placenta located in corpus posterior of the uterus ($p= 0.145$). Ten out of 190 women in VDD group and 7 out of 78 women in NVD group had polyhydramnios in the study ($p= 0.457$). No oligohydramnios was observed in the study.

Table 1. Patient characteristics, fetal anthropometric measurements and blood values for two groups

	Vitamin D <12 ng/mL n=190	Vitamin D ≥ 12 ng/mL n=78	p-value
Pregestational BMI (kg/m ²)	24.19 \pm 4.45	23.93 \pm 4.53	0.705
BMI 20-25. weeks (kg/m ²)	25.90 \pm 4.38	25.86 \pm 4.47	0.951
Maternal age (years)	26.56 \pm 5.18	27.45 \pm 5.06	0.331
Gravida (n)	2.03 \pm 1.10	2.0 \pm 1.05	0.918
Parity (n)	0.81 \pm 0.83	0.71 \pm 0.79	0.373
Gestational age (weeks)	21.69 \pm 1.62	21.92 \pm 1.82	0.503
BPD (mm)	51.34 \pm 5.44	52.26 \pm 5.83	0.245
FL (mm)	36.66 \pm 4.39	37.51 \pm 5.09	0.313
AC (mm)	168.65 \pm 21.42	172.04 \pm 21.36	0.320
Fetal weight (g)	470.65 \pm 132.42	489.82 \pm 161.11	0.491
Lateral ventricle (mm)	6.85 \pm 0.75	6.90 \pm 0.73	0.729
Sisterna magna (mm)	4.69 \pm 0.87	4.76 \pm 0.90	0.584
Cerebellum (mm)	22.63 \pm 2.32	22.97 \pm 2.85	0.415
Nasal bone (mm)	7.39 \pm 0.79	7.59 \pm 0.86	0.061

Discussion

In this current study, no differences of fetal anthropometric measurements, amniotic fluid abnormalities, and placental location were observed between VDD and NVD groups. There is conflicting evidence in literature that maternal 25-(OH)D deficiency may impair fetal growth in utero.^{18,23-25} Placental 1,25-(OH)₂D is produced by using maternal 25-(OH)D in the body. It is postulated that 25-(OH)D and 1,25-(OH)₂D concentrations in fetal circulation may be affected leading to reduced fetal bone growth in severe maternal VDD²⁶. The recent study showed that infants born to mothers with early pregnancy vitamin D levels ≤ 29.9 nmol/l (12 ng/ml) had significantly lower birth weights and an increased risk of small for gestational ages compared with infants born to mothers with levels ≥ 50 nmol/l (20 ng/ml).¹⁸ In this report, cases were different from ours as they included pregnant women with a pregnancy duration of 37 weeks or more. Therefore they measured serum vitamin D levels during the third trimester of pregnancies. On the other hand we evaluated the relationship between fetal measurements and VDD in the second trimester. In another study they found that low maternal 25-(OH)D in late pregnancy was associated with reduced intrauterine long bone growth and slightly shorter gestation. They also found that infants of mothers who were vitamin D deficient (<28 nmol/l) at 28–32 wk gestation had shorter knee-heel length than other babies during the postnatal period.²³ Unlike to this study, we measured serum vitamin D levels at 20–25 weeks of gestation in our study and found no correlation between VDD status and fetal growth. We assumed that fetal growth might not be affected from VDD due to the need of small amount of Ca and vitamin D for a small fetus during the second trimester. As the body weight of fetus increases with gestational age, it leads to increased demand for vitamin D and Ca in order to accommodate appropriate fetal bone development later in pregnancy.

Recent study has demonstrated that restricting fortified milk or vitamin D intake causing VDD during pregnancy lowers infant birth weight in otherwise healthy, nonsmoking mothers.²⁷

However, these findings have not been consistently replicated by others. Farrant et al. have found that although VDD at 30 weeks gestation is common among pregnant women, it is not associated with an impaired fetal growth in their study.²⁸ Similar to what we found our study, Prentice et al. have observed that there is no influence of vitamin D status during pregnancy on infant growth and bone mineral increase.²⁹ In this present study we did not find any significant differences in terms of amniotic fluid abnormalities and placental location between groups. There is no data regarding the amniotic fluid abnormalities and placental location in pregnant women with VDD in literature.

This cross sectional study has some limitations. First, we measured maternal serum vitamin D levels and fetal growth at 20–25 weeks of gestation. Since we did not evaluate these women later in pregnancy we hardly anticipate whether SGA or growth restriction will develop in these fetuses. Therefore we cannot confidently tell that VDD won't affect fetal development. However we can at least declare that the effect of VDD has not emerged during the second trimester, so we can still treat the pregnant women. Thus the

impact of VDD on the development of the diseases such as rickets can be to some extent prevented by appropriate treatment. In addition to that some debate remains as to what blood level of 25(OH)D should be for an most favorable skeletal development and health.^{1,30} Studies have noted that to maximize bone health in children and adults, the blood level of 25(OH)D should be at least 20 ng/mL.¹

In conclusion, the current study failed to demonstrate relationship between vitamin D deficiency and fetal anthropometric measurements, amniotic fluid abnormalities, and placental location in pregnant women at 20-25 weeks of gestation. Based on the findings in literature, we can assume that other protective mechanisms may play role in preventing fetus from the influence of VDD during the second trimester or fetus has not been affected from the disease, because fetus does not require much calcium and vitamin D due to its small bone mass during this period. However, the adverse impact of VDD on the fetal bone development can be prevented by appropriate treatment in pregnancy. In order to confirm our findings, longitudinal studies with repeated measurements during pregnancy should be performed.

References

1. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
2. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:1689-96.
3. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582-6.
4. Theodoropoulos C, Demers C, Delvin E, Ménard D, Gascon-Barré M. Calcitriol regulates the expression of the genes encoding the three key vitamin D₃ hydroxylases and the drug-metabolizing enzyme CYP3A4 in the human fetal intestine. *Clinical Endocrinology* 2003;58:489-99.
5. Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
6. De-Regil L. M, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2(CD008873).
7. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2014;144(Pt A):138-45.
8. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical Hypotheses* 2010;74(1):71-5.
9. O'Riordan MN, Kiely M, Higgins JR, Cashman KD. Prevalence of suboptimal vitamin D status during pregnancy. *Irish Medical Journal* 2008;101(8):240-3.
10. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92(9):3517-22.
11. Li Y, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu S, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation* 2002;110(2):229-39.
12. Holick MF. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008;87(4):1080-6.
13. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009;63(5):646-52.
14. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2008;3(11):e3753.

15. Cooper C, Javaid K, Westlake S, Harvey N, Dennison E. Developmental origins of osteoporotic fracture: the role of maternal vitamin D insufficiency. *The Journal of Nutrition* 2005;135(11):2728-34.
16. Pawley N & Bishop NJ Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:6,1748-51.
17. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev* 2009;85:231e4.
18. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *British Journal of Nutrition* 2010;104:108-17.
19. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1317-24.
20. Devereux, Graham, Turner SW. et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *The American journal of clinical nutrition* 2007;85:853-9.
21. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88(1):157-61.
22. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2(CD008873).
23. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(3):906-12.
24. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;367:36-43.
25. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;280:751-4.
26. van Driel M, Pols HA, van Leeuwen JP. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. *Curr Pharm Des* 2004;10:2535-55.
27. Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ* 2006;174:1273-77.
28. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009;63(5):646-52.
29. Prentice A, Jarjou LM, Goldberg GR, Bennett J, Cole TJ, Schoenmakers I. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and birthweight, growth and bone mineral accretion of Gambian infants. *Acta Paediatr* 2009;98:1360-2.
30. Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010;25(1):14-9.

Böbrek Hücreli Karsinomlu Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Demographic Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Renal Cell Cancer: Single Center Experience

Arife Ulaş¹, Burak Bilgin², Didem Şener Dede², F. Tugba Köş¹, Muhammed Bülent Akıncı², Mehmet Ali Nahit Şendur², Bülent Yalçın²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, böbrek hücreli karsinomlu (BHK) hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: 2005- 2014 yılları arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde BHK tanısı ile takip edilen 100 hastaya ait veriler geriye dönük olarak incelendi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %64'üne radikal nefrektomi, %7'sine parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Histopatolojik olarak berrak hücreli tip %84 oranındaydı. Çoğunluğunu evre IV hastalar oluşturmaktaydı (%55,00) ve en sık metastaz bölgesi akciğerdi (%34). Hastaların 62'sinin metastaz sonrası ilk basamakta interferon (IFN) tedavisi, 49 hastanın ise IFN sonrası tirozin kinaz inhibitörü (TKI) almış olduğu saptandı. Tüm hastaların ortalama takip süresi 24 ay ve ortalama genel sağkalım (GS) 36 ay idi. Sunitinib kullanan hastalarda ise ortalama GS 30 ay ve ortalama progresyonsuz sağkalım (PS) 15 ay bulundu. Grad 3-4 toksisiteler içinde en sık halsizlik (%34,90) ve anemi (%27,90) saptandı. Sunitinib kullanan hastalarda Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) kriterlerine göre iyi, orta, kötü riskli hastalarda ortalama PS'ler ise sırasıyla 45, 15 ve 6 ay idi ($p<0,05$). Çok değişkenli analizde yaşın 65'in üstünde olması ($p=0,04$), gradın 3-4 olması ($p=0,05$) ve MSKCC kriterlerine (sunitinib için) göre kötü riskli olmanın ($p=0,04$) GS'yi kısalttığı saptandı.

Sonuç: Hastalarımızın çoğu genç ve tanıda ileri evredeydi. Kliniğimizde takip ettiğimiz BHK'li nefrektomi geçiren hastalarda ve metastatik aşamada bir TKI olan sunitinib kullanan hastalarda sağkalım sürelerinde belirgin iyileşme olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Böbrek hücreli kanser, tirozin kinaz inhibitör, sunitinib

Abstract

Objectives: The aim of the study was to evaluate demographic characteristics and treatment outcomes of patients with renal cell cancer.

Materials and Methods: Data of 100 patients diagnosed with RCC at Atatürk Research and Education Hospital between the years 2005-2014 were analyzed retrospectively. Kaplan-Meier test was performed for survival analysis.

Results: Radical nephrectomy was performed 64 % of patients, also partial nephrectomy rate was 7%. Histopathologically, clear cell variant's rate was 84%. Most of the patients were stage 4 (55%) and the most common metastatic site was lung (34%). After the development of metastases, first line interferon (IFN) treatment was administered to 62 of patients and 49 of these took tyrosine kinase inhibitor after IFN treatment. For all patients, median follow-up time was 24 months and median overall survival (OS) was 36 months. We determined that OS was 30 months and progression free survival (PFS) was 15 months among patients having received sunitinib. Fatigue (34.90%) and anemia (27.90%) were the most common grade 3-4 toxicities. In patients who used sunitinib, median PFS in the good, intermediate and poor risk patients according to Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) criteria respectively were 45.15 and 6 months ($p<0.05$). In multivariate analysis, we found that age over 65 years ($p=0.04$), grade 3-4 tumors ($p=0.05$) and the poor risk according to MSKCC criteria ($p=0.04$) are associated with decreased overall survival.

Conclusion: The majority of our patients were young and had advanced disease at diagnosis. The significantly improvement in survival has been observed between the nephrectomized and metastatic RCC patients who used sunitinib at our clinic.

Key words: Renal cell cancer, tyrosine kinase inhibitor, sunitinib

Yazışma adresi / Correspondence:

Dr. Arife Ulaş

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, 06200, Bilkent / Ankara / Türkiye

e-posta: drarifeulas@hotmail.com

Geliş Tarihi: 11.01.2016

Kabul Tarihi: 15.03.2016

Giriş

Böbrek hücreli karsinom (BHK), renal korteksten köken alır ve primer böbrek tümörlerinin %80-85'ini oluşturur.¹ Yetişkinlerde görülen malignitelerin %2-3'ünü oluşturmaktadır. En sık görülen kanserler arasında erkeklerde 7. sırada, kadınlarda 9. sırada yer almaktadır.² BHK, çok sayıda patolojik alt tiplerle (berrak hücreli, papiller tip 1, papiller tip 2, kromofob ve diğer nadir tipler) karakterize heterojen bir hastalıktır.³ Yaklaşık %75-80'ini berrak hücreli karsinom oluşturmaktadır.⁴ Metastazı olmayan lokalize hastalığı olanlar için cerrahi sıklıkla küratiftir. Ayrıca, rezektabl primer tümörle birlikte tek metastazı olan hastalarda radikal nefrektomiyle birlikte metastazektomi yapılması uygun seçilmiş hastalarda küratif olabilir. Lokalize hastalık için cerrahi küratif olmasına rağmen lokal ileri BHK'li hastaların %25'inden fazlasında uzak metastaz gelişir.^{5,6}

BHK, kemoterapiye oldukça dirençli olduğu için yüksek doz interlökin (IL-2) veya interferon alfa (IFN-alfa) tedavisi metastatik hastalıkta birinci basamak tedavide yaygın olarak kullanıldı. Fakat bu tedavilerde ortanca genel sağkalım süreleri yaklaşık 12 ay olup, %20'den daha az yanıt sağladılar.⁷ Ancak, son yıllarda metastatik BHK'nin moleküler biyolojisi ve genetiğinin daha iyi anlaşılmasıyla vasculer endotelial growth factor (VEGF) ve mammalian target of rapamycin (mTOR) gibi tedavide hedef alınabilecek birçok moleküler yol belirlenmiştir. Metastatik BHK tedavisinde VEGF reseptörlerini inhibe eden küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörlerinin (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib) ve dolaşımdaki VEGF'i nötralize eden monoklonal antikorların (bevasizumab), ayrıca mTOR yolağı inhibitörlerinin (temsirolimus, everolimus) kullanılması bu alandaki gelişmelerin belki de yeni bir başlangıcı olmuştur.⁸⁻¹²

Bugüne kadar ilerlemiş BHK'de 6 moleküler hedef ajanlar (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, interferon, temsirolimus, everolimus) FDA (Food and Drug Administration) onayı aldı. Bu ajanlar arasında en çok kullanılan sunitinib olup klinik pratikte kullanımı ile ilgili veriler artmıştır. Sunitinib, oral, aktif, çoklu hedefli, VEGFR, platelet derived growth factor receptors (PDGFR), Fms-like tyrosine kinase receptors (FLT3), stem cell factor receptor (cKIT) ve glial cell line-derived neurotropic factor receptor (RET)'e karşı geliştirilmiş bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinib, hem tümör hücre proliferasyonunu hem de anjiogenezi inhibe eder.¹³ Sunitinibin etkinliği ve güvenilirliği birinci basamak ve sitokin refrakter metastatik BHK tedavisinde büyük çalışmalarla kanıtlanmıştır. Faz III randomize klinik çalışmada mBHK'de birinci basamak tedavide sunitinibin IFN-alfaya karşı üstün etkinliği gösterilmiş olup PS 11 aya karşı 5 ay, ortanca GS'nin 2 yıldan uzun olduğu bulundu.^{8,14}

Biz bu çalışmada, kliniğimizde takip ettiğimiz BHK'li hastaların demografik özellikleri, uygulanan tedavi yaklaşımları, sunitinib tedavisi ve sağkalım sonuçlarını bildirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 2005-2014 yılları arasında BHK tanısı ile takip ve tedavi edilen 100 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın verileri hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki semptomları, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, sigara öyküsü, hastalıklar, tanı yöntemi, histopatolojik özellikleri (histolojik tipi, tümör çapı, lenf nodu metastazı, nekroz varlığı, grad, lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu) ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Uygulanan cerrahi tedavi, sitokin tedavileri (interferon alfa ve interlökin 2), tirozin kinazın inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, pazopanib) diğer tedavi modaliteleri ve sağkalım sonuçları değerlendirildi. Tedavi sırasında gelişen toksisiteler, doz değişimleri kaydedildi. Hastalar TNM kriterine göre evrelendirildi.¹⁵ Yanıt değerlendirmesi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine¹⁶ ve yan etkiler National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0 göre yapıldı.¹⁷ Kısa sağkalımla ilgili risk faktörleri, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) risk klasifikasyonuna göre değerlendirildi.¹⁸

Genel sağkalım (GS), tanıdan hastanın ölümüne veya hastanın klinikte son değerlendirme gününe kadar geçen süre olarak tanımlandı ve hesaplandı. Hastalıksız sağkalım süresi (HS), opere olduğu tarihten lokal nüks veya uzak metastaz gelişene kadar geçen süre (ay); progresyonsuz sağkalım süresi (PS) ise hastalığı olanlarda tedavinin başlangıcından hastalık ilerlemesi ya da uzak metastaz gelişene kadar geçen süre (ay) olarak esas alındı.

İstatistiksel analiz:

Veriler, SPSS 15.0 software paket program kullanılarak analiz edildi. Nominal değişkenler ve sayısal veriler için Fisher ve Ki-Kare testleri kullanıldı. Sağkalım oranları için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve karşılaştırmalar log-rank testi ile yapıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler, Cox regresyon modeliyle değerlendirildi. P < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortanca yaşı 62 (25,00-89,00) olup, %40'ı 65 yaş üstündeydi. Erkek/kadın hasta oranı 2,1 olarak saptandı. ECOG 0-1 olan hasta sayısı 87 idi. Tanıda en sık yakınmaları yan ağrısı (%31) ve hematürüdür (%16). Hastaların % 64,0'üne radikal nefrektomi, %7'sine parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Biyopsi ile tanı alan hasta sayısı 28'di. Histopatolojik olarak 84 hasta berrak hücreli ve 16 hastada berrak hücreli dışı histolojiye sahipti. Çoğunluğunu evre IV hasta oluşturmaktaydı (%55). En sık uzak metastaz bölgeleri, sırasıyla akciğer (%34), kemik (%28) ve karaciğer (%14) idi. 11 hastaya metastazektomi yapılmıştı. Akciğer metastazı olan 4 hastaya, beyin metastazı olan 3 hasta ve surrenal metastazı olan 3 hasta ve kemik metastazı olan 1 hastaya metastazektomi uygulanmıştı. Hastalar, MSKCC kriterlerine göre 33 hasta iyi grupta, 36 hasta orta ve 31 hasta kötü risk grubundaydı. Hastaların %62'si interferon tedavisi almıştı. IFN sonrası TKI alan hasta sayısı 49 idi. Bunlardan 43 hasta sunitinib, 5'i pazopanib 1 hasta da sorafenib almıştı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Özellikler	n (%)
Yaş (yıl) Ortanca yaş (aralık) ≤65 >65	62 (25,00-89,00) 60 (60,00) 40 (40,00)
Cinsiyet Kadın Erkek	32 (32,00) 68 (68,00)
ECOG performans durumu 0-1 ≥2	87 (87,00) 9 (9,00)
Sigara öyküsü Var Yok Bilinmeyen	35 (35,00) 26 (26,00) 39 (39,00)
Komorbidite Yok Var Bilinmeyen	37 (37,00) 47 (47,00) 16 (16,00)
Tanı Şekli Radikal Nefrektomi Parsiyel Nefrektomi Biyopsi	64 (64,00) 7 (7,00) 28 (28,00)
Tanı Evre 1 2 3 4	14 (14,00) 22 (22,00) 9 (9,00) 55 (55,00)
Histopatoloji Berrak hücreli Berrak hücreli dışı Papiller Kromofob Diğerleri	84 (84,00) 16 (16,00) 10 (10,00) 1 (1,00) 5(5,00)
Tümör boyutu T ₁ -T ₂ T ₃ -T ₄ Bilinmeyen	30 (30,00) 42 (42,00) 28(28,00)
Patolojik Lenf Nodu Yok Var Bilinmeyen	22 (22,00) 9 (9,00) 69 (69,00)
Grad 1-2 3-4 Bilinmeyen	25 (25,00) 33 (33,00) 42 (42,0)
Nekroz Yok Var Bilinmeyen	50 (50,00) 17 (17,00) 33 (33,00)
Lenfovasküler İnvazyon Yok	50 (50,00)

Var	17 (17,00)
Bilinmeyen	33 (33,00)
Sarkomatoid Differansiasyon	2 (2,00)
Kapsül İnvazyonu	
Yok	39 (39,00)
Var	27 (27,00)
Bilinmeyen	34 (34,00)
Tanıda Metastaz	
Yok	45 (45,00)
Var	55 (55,00)
Metastaz Yeri	
Lokal	8 (8,00)
Karaciğer	14 (14,00)
Akciğer	34 (34,00)
Kemik	28 (28,00)
Diğer*	15 (15,00)
Metastazektomi	
Yok	44 (44,00)
Var	11 (11,00)
MSKCC Risk Faktörü	
İyi	33 (33,00)
Orta	36 (36,00)
Kötü	31 (31,00)
Tanıdan Tedaviye Kadar Geçen Süre	
<1 yıl	53 (53,00)
≥1 yıl	40 (40,00)
İnterferon Kullanımı	
Yok	38 (38,00)
Var	62 (62,00)
TKI Kullanımı	
Yok	51 (51,00)
Var	49 (49,00)
TKI	
Sunitinib	43 (43,00)
Pazopanib	5 (5,00)
Sorafenib	1 (1,00)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group,
MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,
Diğer; beyin, surrenal, pankreas ve periton

Hastaların, İnterferon tedavisi alma sürelerinin ortancası 3,00 ay (1,00-12,00) olarak bulundu. 12 hastada IFN tedavisine intolerans saptandı. 11 hasta ilk 1 ay içinde tedaviyi bıraktı. Hastaların % 37,09 (23)'ünde yanıt değerlendirmesi yapılamadı. İnterferon alanlarda parsiyel yanıt %8,06 (5), stabil hastalık %12,90 (8) ve progresif hastalık %41,93(26) olarak saptandı. IFN-alfa tedavisi sonrası sunitinib tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 63 (27-78) iken, % 67,40'ünü 65 yaş ve altındaki hastalar oluşturmaktaydı. ECOG PS %86'sında 0-1 idi. % 69,80'i radikal nefrektomi geçirmişti. Sunitinib tedavisi alan 43 hastanın 28'i tanıda metastatikti. En sık metastaz yerleri akciğer (%39,50) ve kemikti (%27,90). Tanı ile sunitinib tedavisinin başlaması arasındaki süre 1 yıldan kısa olan hasta oranı % 65,10 idi. Hastalar MSKCC (sunitinib için) kriterlerine göre 11 hasta iyi grupta, 17 hasta orta ve 15 hastada kötü risk grubundaydı.

Sunitinib kullanan hastalar ortanca 6,0 kür (1,00- 45,00) tedavi aldı. Sunitinib tedavisi sırasında hastaların %53,80'inde doz azaltılması yapıldı ve %36,60'sında tedaviye ara verildi. Yan etkiler arasında tedavi gerektiren hipotiroidi hastaların %30'unda görüldü. Grad 3-4 toksisiteler içinde halsizlik %34,90; anemi %27,90; ciltte döküntü %16,30; mukozit %18,80; el ve ayak sendromu % 13,60; nötropeni %7,00 ve hipertansiyon %4,60 oranında saptandı. Toplamda 16 kür sunitinib alan bir hastada kardiyak ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 15,0 azaldı, tedaviye ara verildikten 1 ay sonra EF normale geldi. Sunitinib alan hastalarda genel cevap oranı %29,2 (kısmi yanıt) idi. % 20,80'inde stabil hastalık ve %29,20'sinde progresif hastalık saptandı. Hastaların %20,80'inde yanıt değerlendirilmesi yapılamadı.

IFN sonrası TKI olarak sunitinib dışında 5 hasta pazopanib ve 1 hasta da sorafenib aldı. Pazopanib alan hastalarda PS'ler sırasıyla 17, 11, 6, 5 ve 4 ay idi. Bir hasta Sorafenib kullandı ve PS'si 18 ay olarak tespit edildi. Sunitinib sonrası ikinci basamak TKI olarak 4 hasta mTOR inhibitör (everolimus) tedavisi aldı. Bu hastaların 1'inde kısmi yanıt, diğer 2 hastada progresyon saptandı. Bir hasta da intolerans nedeniyle tedavisi kesildi.

Yaşam Analizi:

Tüm hastaların ortanca takip süresi 24,00 ay (1,0-240,0) idi. Takip süresi içinde 68 (% 68,00) hasta ex oldu. Tüm hastaların ortanca GS 36,00 ay (%95 GA: 24,00-47,90) idi. Opere edilen hastalarda ilk nükse kadar geçen zaman ortalama 36,00 ay (10-120 ay) idi. Tanıda metastatik olmayan hastalarda ortanca GS 102,00 ay (%95 GA: 38,00-166,00) iken tanıda metastatik olan hastalarda 9,0 ay (%95 GA: 6,30-11,70) ay idi. Tanıda metastatik olmayan hastalarda ortanca hastaliksız sağkalım 72,00 ay (%95 GA: 57,50-86,50) idi. MSKCC kriterlerine göre iyi, orta, yüksek riskli hastalarda ortanca GS'ler sırasıyla 132,00, 24,00 ve 9,00 ay idi ($p < 0,0001$).

Tek değişkenli analizde; ileri yaş ($p=0,03$), ECOG>2 olması ($p < 0,0001$), evre 4 ($p < 0,0001$), patolojik lenf nodu olması ($p=0,01$), tümör gradının 3-4 olması ($p=0,01$), nekroz varlığı ($p=0,008$), nefrektomi olmaması ($p < 0,0001$) ve MSKCC kriterlerine göre kötü riskli olmak ($p < 0,0001$) GS'yi olumsuz etkileyen değişkenlerdi. Erkek cinsiyet ve lenfovasküler invazyon varlığı, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte GS'yi kısaltmaktaydı (Tablo 2). Erkek hastaların % 36,80'i kadın hastaların ise %18,80'i kötü risk grubundaydı. Tek değişkenli analizde GS üzerine anlamlı bulunan faktörler çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde; yaşın 65'in üstünde olması ($p=0,04$), gradının 3-4 olması ($p=0,05$) ve MSKCC kriterlerine (sunitinib için) göre kötü riskli olmanın ($p=0,04$) GS'yi kısalttığı saptandı.

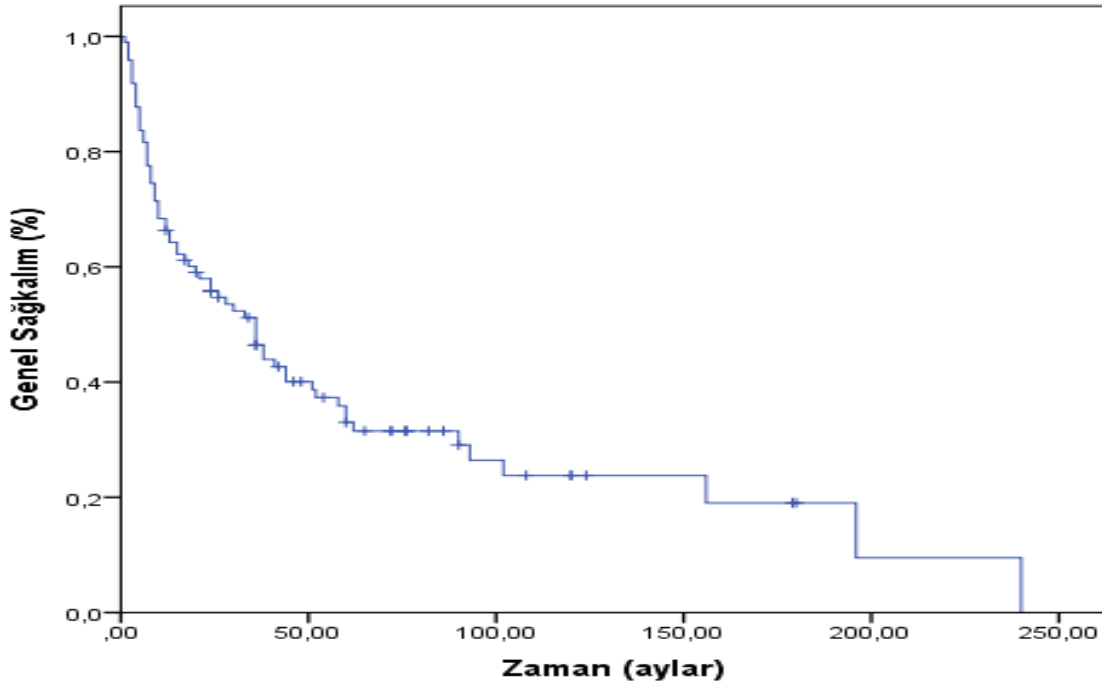
Sunitinib kullanan hastalarda ise ortanca GS 30,00 ay (%95 GA: 17,90-42,00) ve ortanca PS 15,00 ay (%95 GA: 3,4-26,60) Sunitinib kullanan hastalarda MSKCC (sunitinib için) kriterlerine göre iyi, orta, yüksek riskli hastalarda ortanca GS'ler sırasıyla 102,0, 36,00 ve 17,00 ay idi ($p < 0,0001$). Sunitinib kullanan hastalarda MSKCC (sunitinib için) kriterlerine göre iyi, orta, yüksek riskli hastalarda ortanca PS'ler ise sırasıyla 45,00 ay (%95 GA: 1-99,30), 15,00 ay (%95 GA: 1-33,90) ve 6,00 ay (%95 GA: 1,5-11,40) idi ($p=0,05$).

Tablo 2. Hastaların genel özelliklerine göre genel sağkalım analizleri

Özellikler	Genel Sağkalım%95 CI	P
Yaş (yıl) ≤65 >65	51,00 (20,70-81,30) 26,00 (6,10-45,90)	0,03
Cinsiyet Kadın Erkek	58,00 (16,10-99,9) 30,00 (17,30-42,70)	0,07
ECOG PS 0-1 ≥2	38,00 (27,50-48,50) 4,00 (2,60-5,40)	<0,0001
Sigara İçiyor İçmiyor-Bırakmış	38,00 (12,60-83,20) 30,00 (14,60-65,50)	0,93
Komorbidite Yok Var	26,00 (7,50-44,40) 38,00 (25,60-50,30)	0,95
Evre 1 2 3 4	NR 102,00 (45,80-158,20) 62,00 (30,60-93,40) 9,00 (6,30-11,60)	<0,0001
Histopatoloji Clear Cell Non-Clear	36,00 (21,40-50,60) 21,00 (2,20-55,70)	0,55
Patolojik lenf nodu Yok Var	41,0 (27,10-54,90) 17,0 (11,20-22,80)	0,01
Grad 1-2 3-4	93,00 (37,50-148,50) 38,00 (21,70-54,30)	0,01
Nekroz Yok Var	60,00 (28,40-91,60) 33,00 (1,9-65,10)	0,008
Lenfovasküler invazyon Yok Var	52,00 (34,70-69,20) 15,00 (1,80-28,10)	0,06
Kapsül invazyonu Yok Var	51,00 (25,60-76,40) 41,00 (21,40-60,50)	0,70
Nefrektomi Var Yok	52,00 (34,20-69,80) 8,00 (4,60-11,40)	<0,0001
Metastazektomi Yok Var	36,00 (22,80-49,20) 51,00 (23,70-78,30)	0,54
MSKCC risk faktörü İyi Orta Kötü	132,00 (22,70-184,20) 24,00 (6,00-41,90) 9,00 (6,20-11,70)	<0,0001
MSKCC risk faktörü (Sunitinib) İyi Orta Kötü	102,00 (22,70-181,20) 36,00 (1,00-74,30) 17,00 (6,90-27,10)	<0,0001

Tartışma

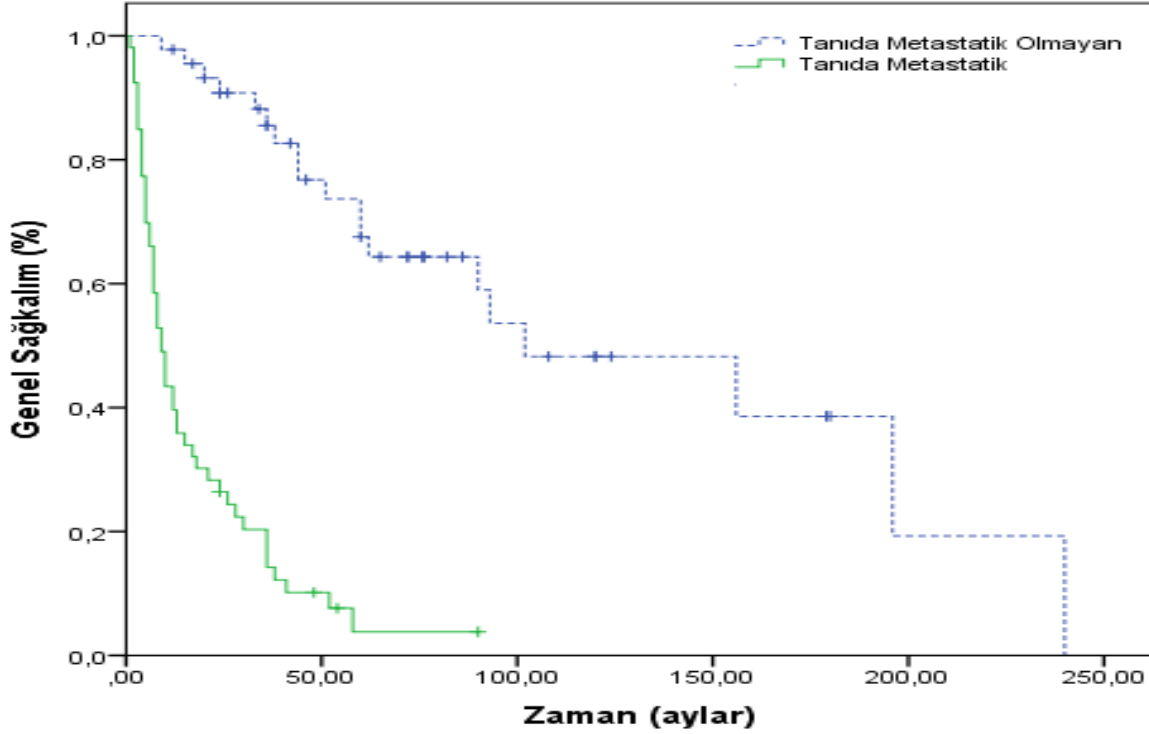
Son yıllarda BHK'nin moleküler biyolojisi, anjiyogenez ve ilgili sinyal yollarının anlaşılmasıyla hastalığın seyri değişmiş ve sağkalımı uzamıştır. Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri ve tedavide yeni hedef ajanlarının kullanılmasıyla 10 yıllık yaşam %60'lara ulaşmıştır. Biz, bu geriye dönük çalışmada, son bir dekadı kapsayan, tek bir merkezde takip edilen 100 BHK'li hastada erken evrelerde cerrahinin ve metastatik aşamada ise sitokin tedavileri sonrasında TKI'lerinin uygulanmasıyla sağkalım sürelerinde iyileşme sağladığını saptadık. BHK'li hastalarımızda yaşın 65'in üstünde, tümör grad'ının 3-4 ve MSKCC kriterlerine (sunitinib için) göre kötü riskli olmanın GS'yi kısalttığını tespit ettik.



Şekil 1. Böbrek tümörlü hastalarda genel sağkalım eğrisi

Yaş ve cinsiyet, birçok kanserde, kanser riskinin önemli bir belirteçidir. BHK'de, yaklaşık olarak erkeklerde kadınlardan %50 daha yaygın olup, sıklıkla 6.ve 8. dekadlar arasında ortaya çıkar ve ortanca yaş 64 civarındadır.¹ BHK, bütün yaş gruplarına göre kategorize edildiğinde en büyük riskin 50-70 yaşlar arasında olduğu bildirilmektedir.¹⁹ Bizim hasta popülasyonumuzda, BHK erkeklerde kadınlardan 2,1 kat daha fazla saptandı. Çalışmamızda, ortanca yaş 62 olup faz III klinik çalışmalara katılan hasta gruplarındaki yaş ortalaması ile benzerdi.⁸ Biz, yaşın 65'in üstünde olmasının (51,00 aya karşı 26,00 ay, p=0,04) sağkalımı predikte eden faktörlerden biri olduğunu saptadık. Yaşın yanısıra, erkek cinsiyette sağkalımı kadınlara göre daha kısa bulmamıza rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (58,00 aya karşı 30,00 ay, p=0,07). Bunun yanısıra, çalışmamızda, erkek hastaların kötü risk grubundaki oranı kadın hastalara göre daha yüksek saptandı. 1973-2004 yıllarını kapsayan SEER

verilerinde 35336 böbrek tümörlü olguların %63'ü erkek olup ileri yaş ve erkek cinsiyet, bağımsız prediktif faktörler olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, erkek hastalarda tümör boyutunun daha büyük olması, yüksek patolojik grad ve ileri evre olmaları, sağkalımlarının kadınlardan daha kısa olmasıyla ilişkilendirilmiştir (ortanca GS 130,00 aya karşı 110,00 ay, $p < 0,0001$).²⁰

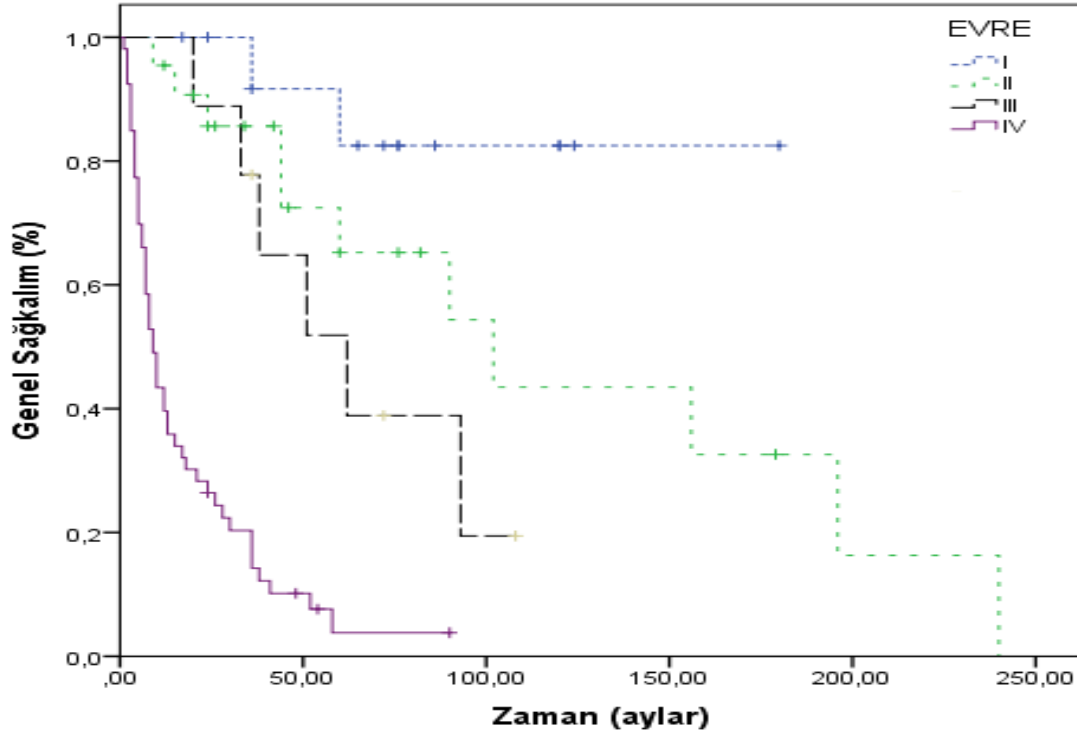


Şekil 2. Tanıda metastatik olan ve olmayan böbrek tümörlü hastalarda genel sağkalım

Uluslararası kanser araştırma ajansının raporuna göre esas histolojik alttipler olarak %75- 80'i berrak hücreli, %10-15'i papiller ve %5-10'unu kromofob tümörler oluşturur.⁴ Bizim çalışmamızda, %84'ü berrak hücreli, %10 papiller ve %1 ise kromofob idi. Sistematik bir derlemede, 11 çalışmada sunitinib kullanan berrak hücreli dışı histolojiye sahip hastalarda ortalama PS'yi 1,6 ile 8,9 ay ve 9 çalışmada ise ortalama GS 12-22 ay arasında bulunmuştu.²¹ Bu çalışmada berrak hücreli dışı olup sunitinib kullanan hasta sayısı yetersiz olduğundan analiz edilememiştir. BHK'de histolojik grad sağkalımla ilişkili bağımsız bir faktördür. Bir çalışmaya göre 5 yıllık sağkalım oranları, sırasıyla grad I,II ve III-IV sırasıyla %89, %65 ve %46 idi.²² Çalışmamızda, tümörün patolojik olarak Fuhrman gradına göre III ve IV olması GS'yi belirgin kısalttığı saptandı (93 aya karşı 38 ay, $p=0,047$).

SEER verilerine göre 2002 -2008 yılları arasında BHK'la presente olan hastaların %62'si lokalize hastalık, %17'si bölgesel hastalık ve %17'si metastatik hastalık olarak bildirildi.¹ Bizim çalışmamızda ise bu verilerden farklı olarak tanıda metastatik hastalık oranını %55 gibi daha yüksek oranda saptadık. En sık uzak metastaz bölgeleri ise sırasıyla akciğer (%34), kemik (%28) ve karaciğer (%14) idi. Literatürde ise metastatik hastalıkla presente olan BHK'li hastaların yaklaşık %30'unda sıklıkla akciğer, yumuşak doku, kemik, karaciğer, deri ve beyin metastazı saptanmıştır.²³ 2007'de yayınlanan faz III klinik çalışmada ise akciğer ve karaciğer metastazı oranları çalışmamıza kıyasla daha yüksek olup kemik metastaz oranları benzerdi.⁸ Hastaların çoğu erken evrede

asemptomatik olmasına rağmen, BHK sıklıkla geç evrelerde tanı alır. En yaygın semptomlar, sırasıyla hematüri, yan ağrısı ve batında kitledir.²⁴ Bizim hastalarımız en sık başlangıç yakınmaları olarak yan ağrısı (%31) ve hematüri (%16) ile başvurmuşlardı.



Şekil 3. Evrelere göre genel sağkalım

Çalışmamızda nefrektomi oranı (%71), randomize çalışmalara göre daha düşüktü. Law ve arkadaşlarının 1995'te yaptığı çalışmada nefrektomi oranı %86 iken 2009 da yapılan bir diğer çalışmada bu oran %89 olarak bildirilmişti.^{7,14} Biz, tanıda metastazı olmayan, nefrektomi yapılan hastalarda ortanca GS'yi 52 ay, evre 4 hastalarda ortanca GS'yi 9 ay bulduk. Daha önceki çalışmalarda da evre 4 hastalarda ortanca GS 8-12 aydı.²⁵ Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalarda metastatik hastalıkta yeni hedef tedaviler ile ortanca sağkalımın 28-29 aylara kadar çıktığı görüldü.²⁶ Bizim çalışmamızda da sunitinib tedavisi verdiğimiz metastatik hastalıklarda ortanca sağkalım 30 aya ulaştı.

Motzer tarafından 4 veya 5 prognostik faktör, sağkalımı predikte eden bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmişti. İleri evre 670 hastayla yapılan çalışmada, Motzer'in tanımlamalarına göre, bu risk faktörlerine göre hastaların %25'i iyi riskli, %53'ü orta riskli grupta, %22'si kötü riskli grupta bulundu. Sırasıyla ortanca sağkalımlar ise 20 ay, 10 ay ve 4 ay idi.²⁷ Biz MSKCC modeline göre çalışmamızda sunitinib kullanan hastaları analiz ettik. Bu kriterlere göre 11 hasta iyi grupta, 17 hasta orta ve 15 hastada kötü risk grubundaydı. Bu kriterlere göre iyi, orta, yüksek riskli hastalarda ortanca sağkalımlar sırasıyla 102, 36 ve 17 ay idi (p <0,0001).

Sitokin tedavisi (interferon alfa ve interlökin-2) metastatik BHK'de esas tedavi olmasına rağmen bu ajanların etkinliği sınırlıdır ve önemli toksik etkilerle ilişkilidir. Günümüzde, hem sitotoksik hem de sitostatik etkiye sahip yeni hedef tedavilerle

etkinlik artmıştır.²⁸ Çalışmamızda, hastaların %62'si metastatik hastalıkta ilk basamakta IFN tedavisi almıştı. IFN tedavisine yanıt oranı %8,06 olup %41,93 hastada progresyon saptadık. Motzer ve arkadaşlarının, 750 hastayla yaptıkları faz III randomize çalışmada sunitinib tedavisinin IFN'ye karşı daha iyi yanıt sağladığı (%31'e karşı %6) ve PS'yi (11 aya karşı 5 ay, $P < 0,001$) iyileştirdiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmanın 2009'da açıklanan güncellenmiş sonuçlarında ise yanıt oranları (sunitinib %47 ve IFN %12, $p < 0,001$) ve ortanca sağkalımda 2 yıldan daha fazla uzamaya yol açtığı gösterildi (26,40 aya karşı 21,80 ay; $p = 0,05$).^{8,14} Çalışmamızda, sunitinib kullanan hastalarda ortanca OS ve PS sırasıyla 30 ay ve 15 ay idi. Klinik çalışmalarda sunitinible tedavi edilen hastalarda GS 18,40 ile 26,40 ay arasında iken, PS 9,90 ile 11 ay arasındaydı.^{8,14,29,30}

Biz bu çalışmada, ortanca GS ve PS'leri bu klinik çalışmalara göre daha yüksek bulduk. Bu sonuçlara, bizim çalışma grubumuzda hasta sayısının az olması ve bu hastaların çoğunluğunun iyi ve orta risk grubunda olmasının katkısının olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda, sunitinib tedavisinin ortanca 6 kür kullanıldığı ve toksiteye bağlı % 53,80'inde doz azaltılması yapıldığını saptadık. Klinik sonuçlar, klinik çalışmalarda bildirilenlere göre daha iyi idi. Ayrıca günlük uygulamada hastaya göre tedavi düzenlemelerinin yapılmış olması ve toksisitelerde tedaviyi hemen kesmek yerine doz ayarlamaları ve gerekirse tedaviye ara verilmesi sonuçları etkilemiş olabilir. Bu şekilde tedaviye daha uzun süre devam etmeye çalıştık. Yaptığımız doz redüksiyonu oranı (%53,80) yapılmış faz III randomize çalışmadan daha yüksekti. İlaça bağlı yan etkiler arasında tedavi gerektiren hipotiroidi oranı (%30), grad 3-4 anemi (%27,90) ve halsizlik (%34,90) klinik çalışmaya göre daha yüksek oranda saptandı.¹⁴ Yapılan çalışmalarda, ilk basamak sunitinib tedavisini uzun süre alan hastalarda daha uzun GS ve PS elde edildiği bildirilmiştir.³¹ Önceki çalışmalar, sunitinib tedavisinin yeterli doz yoğunluğunun sürdürülmesinin optimal klinik sonuçları elde etmede hastalar için önemli olduğunu destekledi. Sunitinib için bir doz yanıt ilişkisi belirlenmiştir. Preklinik faz I ve II çalışmalarda sunitinib doz bağımlı şekilde tirozin kinazı inhibe eder. Artan maruziyet ve doz arasındaki ilişki yanıtı destekler. Tedavi sırasında yeterli doz yoğunluğunu sürdürmek tedaviye yanıtta en önemli durumdur.^{32,33}

Günlük pratikte, sunitinibin tedavi optimizasyonunda toplum pratiğinde hala önemli zorluklar olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, sunitinib tedavi toksitelerinin iyi yönetilemediği için sürdürülmesi mümkün olmamış ve yan etkiler ortaya çıktığı zaman tedavi toksisitesini yönetmek yerine ilacın kesilip pazopanib gibi farklı bir ajana geçildiği görülmüştü.³¹ Tedavi yönetimindeki kompleks durumdan dolayı sunitinib tedavisi alan hastalarda 2/1 (iki hafta ilaç 1 hafta ara verilmesi gibi tedavi şemaları hastaların tedaviyi daha kolay tolere etmelerini, yeterli dozda ve sürede almalarını sağlamaktadır. Ancak bu gibi yaklaşımların prospektif çalışmalarla konfirme edilmesi gerekmektedir. Bu şekilde hastalarda tedavi bireyselleştirilmeleri belki de sağkalımda belirgin değişikliğe yol açacaktır.^{34,35}

Çalışmamızın, geriye dönük ve heterojen bir grubu kapsamı (evre, yaş, PS, metastaz bölgesi) limitasyonları arasında yer almaktadır. Çalışmamızın tek bir kanser araştırma merkezinde takipli olan, tedavi yaklaşımlarının değişmediği ve laboratuvar verileri için belirli referans değerleri olan hastalardan oluşması kısmen bir avantaj olabilir. Yanıt değerlendirilmesinin aynı şekilde yapılmış olması ve yan etki yönetiminde benzer yaklaşımların uygulanmış olması da avantajlar arasında yer alır.

Biz, bu çalışmada, ortanca GS ve PS'leri klinik çalışmalara göre daha yüksek bulduk. Bu sonuçlara, bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması ve bu hastaların çoğunluğunun iyi ve orta risk grubunda olmasının katkısının olabileceğini düşünüyoruz. Klinik çalışmalardan daha farklı klinik sonuçlar elde etmemiz hasta seçimindeki farklılıklara ve sunitinib tedavisinin süresine ve doz yoğunluğuna bağlı olabilir. Ancak hasta sayımızın azlığı ve çalışmamız geriye dönük olduğu için doz yoğunluğu ve ayrıntılı ilaç etkileşimleri değerlendirilemedi.

Sonuç olarak, hastalarımızın çoğu erkek, 65 yaşından genç ve tanıda ileri evredeydi. Çalışmamızda tümör gradının yüksek olması, ileri yaş ve MSKCC kriterlerine göre kötü riskli olmak sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerdir. Kliniğimizde takip ettiğimiz BHK'li nefrektomi geçiren hastalarda ve metastatik aşamada bir TKI olan sunitinib kullanan hastalarda sağkalım sürelerinde belirgin iyileşme olduğu gözlemlendi. Daha önceki verilere kıyasla doz değişikliği yapıma sıklığının daha yüksek oranda olmasına rağmen yan etkilerin iyi yönetilerek tedaviye devam edilmesi, sağkalım süresinde artışı devam ettirebilir. Daha büyük ve prospektif çalışmalar, antianjiojenik ajanlarının yan etki yönetimi ve bireyselleştirilmiş tedavi için doz değişimlerine açıklık getirebilir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29.
2. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;28;373(9669):1119-32.
3. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii49-56.
4. Ebele JN, Sauter G, Epstein JI. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organisation classification of tumours International Agency for Research on Cancer. France: Lyon; 2004.
5. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
6. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66:704.
7. Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76(5):824-32.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-34.
10. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2144-50.
11. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-81.
12. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256-65.
13. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.

14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-90.
15. Sobin LH, Gospodarowicz, Wittekind CH, eds. *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. New York: Wiley-Liss; 2009:193-5.
16. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, 2009, U.S Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Available from URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/.CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14. (Date of Access:25 Dec, 2015).
18. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:454-63.
19. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *The Journal of Urology* 2006; 176(6 Pt 1):2397-400.
20. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *European Urology* 2008;54(1):133-40.
21. Abdel-Rahman O, Fouad M. Efficacy and toxicity of sunitinib for non clear cell renal cell carcinoma (RCC): a systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(2):238-50.
22. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163(4):1090-5.
23. Garnick MB. Primary neoplasms of the kidney. In: Brady HR, Wilcox CS, editors. *Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1998: pp. 337-41.
24. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28:1165-77.
25. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *Cancer J Clin* 2005;55:10.
26. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, Lee J, Yuasa T, Pal SK, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014;25(1): 149-54.
27. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530.
28. Van der Veldt AAM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, Boven E. Targeted therapies in renal cell cancer: recent developments in imaging. *Target Oncol* 2010; 5: 95-112.
29. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1371-7.
30. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8):757-63.
31. Schnadig ID, Hutson TE, Chung H, Dhanda R, Halm M, Forsyth M, et al. Dosing patterns, toxicity, and outcomes in patients treated with first line sunitinib for advanced renal cell carcinoma in community-based practices. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(6):413-21.
32. Ravaud A, Bello CL. Exposure-response relationships in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: maintaining optimum efficacy in clinical practice. *Anticancer Drugs* 2011;22:377-83.
33. Rini BI, Escudier BJ, Michaelson MD, et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30(5 Suppl):354.
34. Najjar YG, Mittal K, Elson P, Wood L, Garcia JA, Dreicer R, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50:1084-89.

35. Bjarnason GA, Khalil B, Hudson JM, Williams R, Milot LM, Atri M, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol* 2014;32:480-7.

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sürekli Mesleksi Gelişime Yaklaşımları Approaches of Medical Faculty Students Towards Continuing Professional Development

Zeliha Cansever¹, U. Zeynep Avşar², Hamit Acemoğlu², Arife Deniz³

¹ Konya Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı

² Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı

³ Konya Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Tıp eğitiminin amaçlarından birisi de yaşam boyu öğrenme ilkesinin benimsenmesidir. Sürekli Mesleksi Gelişme; insanların bilgi ve becerilerini geliştirmeleri ve meslek hayatları için gerekli kişisel gelişimleri elde etme, kariyer hedeflerine ulaşma, kendine güven ve yaratıcılık özelliklerinin gelişmesi için yaptıkları çalışmalarıdır. Kurslar, konferanslar, dersler gibi etkinliklerin yanında kendi kendine öğrenme aktivitelerini de kapsar.

Çalışmada amacımız öğrencilerin tercih ettikleri Sürekli Mesleksi Gelişme etkinliklerini ve yaklaşımlarını belirlemek ve Sürekli Mesleksi Gelişme ile ilgili farkındalık oluşturmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmanın evrenini Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi birinci sınıf öğrencileri oluşturmaktadır. Beş bölümden oluşan bir anket uygulanmış olup 2'si açık uçlu olan 26 sorudan oluşmaktadır. Katılım gönüllülük esasına göredir. Tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 120'si (%50,20) kız öğrenci olmak üzere toplam 239 öğrenci katıldı. Sürekli Mesleksi Gelişme etkinliklerine katılmama nedeni olarak öğrencilerin çoğu (n=175; % 73,20) haberlerinin olmamasını ifade ettiler. İlginç ve gereksinim duymama da nadir olmakla birlikte diğer nedenler arasındaydı. Büyük bir kısmının (n=191; %79,90) hedefi uzman doktor olmaktı. Etkinliklerin dekanlık, proje ya da YÖK tarafından karşılanması gerektiği fikrindeydiler. En çok katıldıkları etkinlikler; video gösterimleri, beceri eğitimleri, kurslar ve internet üzerinden eğitimlerdi.

Sonuç: Sürekli Mesleksi Gelişme ile ilgili aktiviteler meslekle ilgili beceriler geliştirip bilgi birikimi oluşturarak öğrencilerin meslek hayatına hazır duruma gelmesine yardımcı olabilir. Bu konuda farkındalık oluşturup onlara destek olmak eğitimcilerin görevidir.

Anahtar kelimeler: Sürekli mesleksi gelişim, öğrenme, öğrenci

Abstract

Objectives: One of the aims of medical education is to adopt the principle of lifelong learning. Continuous professional development (CPD) help individuals to develop their knowledge and skills, obtain personal development that is necessary for their professional lives, reach their career goals and gain to build confidence and credibility. It includes training courses, conferences, courses as well as self-learning activities.

The aim of this study is to determine CDP activities and approaches preferred by students and raise awareness about the CPD.

Materials and Methods: The study population consists of the freshman students of medical school at Ataturk University. A questionnaire including 26 questions with 2 open-ended questions and 5 sections were administrated. Participation is on a voluntary basis. This is a descriptive study. The data was expressed as number (n) and percentage (%).

Results: The number of students included in the study was 239 of which 120 (50.20%) were females. Most of the students (n=175, 73.20%), who did not participate in CPD activities, have expressed that they were not aware of these activities. The lack of interest and feeling necessity were some other rare reasons. Most of the students want to be a specialist in their fields (n=191, 79.90%). They think that these activities should be sponsored by the university, a project or the council of higher education. The most preferred activities were video presentations, skill trainings, courses and trainings on the Internet.

Conclusion: CDP activities help students to be ready for their career by developing knowledge-related professional skills. Supporting these students by raising awareness in these activities is the trainers' responsibility.

Key words: Continuing professional development, learning, student

Yazışma Adresi / Correspondence:

Yrd. Doç. Dr. Zeliha Cansever

Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Konya

e-posta: dr.zelihacan@hotmail.com

Geliş Tarihi: 05.01.2016

Kabul Tarihi: 31.03.2016

Giriş

Sürekli Mesleksel Gelişme (SMG), mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim ve uygulamayı kapsayan sürekli bir öğrenme süreci olarak tanımlanmaktadır. SMG'in temel amacı, yüksek kalitede sağlık hizmeti verilebilmesi için ihtiyaç hissedilen bilgi, beceri ve tutumların güncellenmesi ve geliştirilmesidir.¹ Tıp eğitiminin amaçlarından birisi de yaşam boyu öğrenme ilkesinin benimsenmesidir. SMG insanların bilgi ve becerilerini geliştirmeleri ve meslek hayatları için gerekli kişisel gelişimleri elde etme, kariyer hedeflerine ulaşma, kendine güven ve yaratıcılık özelliklerinin gelişmesi için yaptıkları çalışmalardır. Kurslar, konferanslar, dersler gibi etkinliklerin yanında kendi kendine öğrenme aktivitelerini de kapsar.

SMG; kişilerin mesleksel becerilerini güncellemek ve geliştirmek için üstlenmesi gereken bir görevdir. SMG, genellikle yeterlilik terimiyle belirtilen, profesyonel ve teknik işleri gerektiği şekilde yerine getirmek için bilgi, beceri ve kişisel niteliklerdeki artış yoluyla kişinin yetkinliğini artıran her türlü etkinlik olarak ifade edilmektedir.²

Bu çalışmada amacımız öğrencilerin tercih ettikleri SMG etkinliklerini ve yaklaşımlarını belirlemek ve SMG ile ilgili farkındalık oluşturmaktır.

Materyal ve Metot

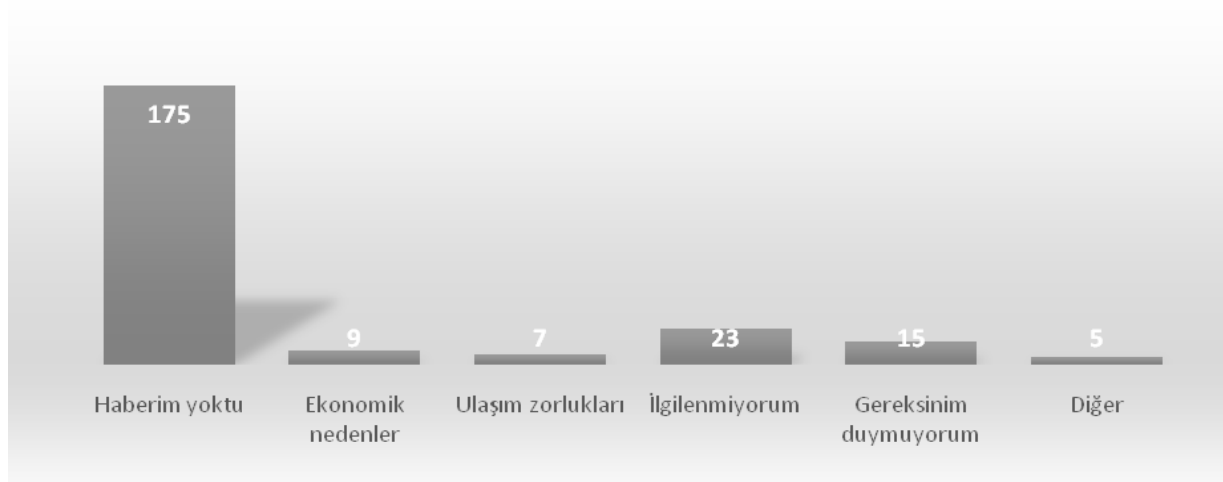
Çalışmanın evrenini Atatürk Üniversitesi tıp fakültesi birinci sınıf öğrencileri oluşturmaktaydı. Beş bölümden oluşan bir anket uygulanmış olup 2'si açık uçlu olan 26 sorudan oluşmaktaydı. Ankette öğrencilerin sosyodemografik özellikleri, sürekli mesleksel gelişimin tanımını bilip bilmedikleri, biliyorlarsa tanımını yapmalarının istendiği, daha önce bu tür etkinliklere katılıp katılmadıkları ve katılımında bulunulan etkinlikler ve 5'li likert tarzı (4 tamamen katılıyorum- o tamamen katılmıyorum) SMG ile ilgili görüşlerin yer aldığı 15 maddelik sorular, SMG ile ilgili finans durumu, gelecekle ilgili hedefleri, ne tür eğitimler almak istedikleri ile ilgili sorular ve son olarak da fakültenin en beğendikleri özelliklerini ve değişmesini istedikleri yönlerini yazmalarının istendiği açık uçlu 2 adet soru bulunmaktaydı. Katılım gönüllülük esasına göreydi. Tanımlayıcı tipteki çalışmamızda veriler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

Bulgular

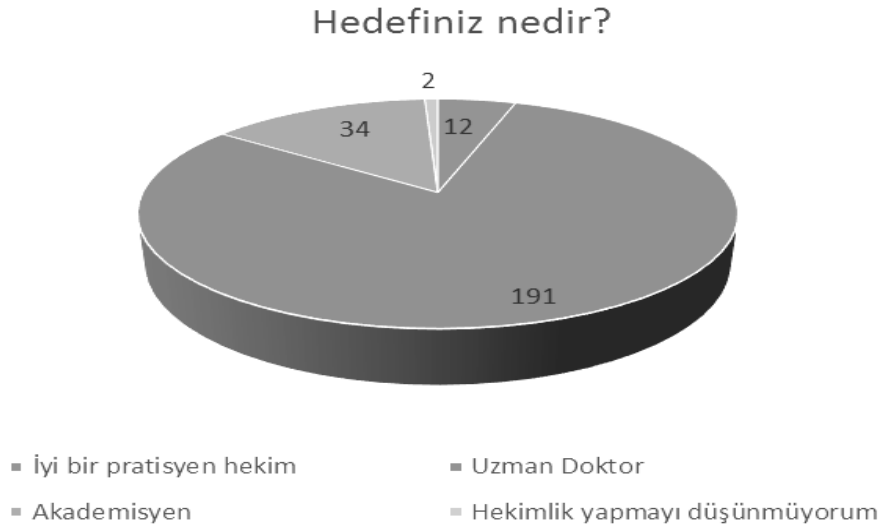
Çalışmaya 120'si (%50,20) kız öğrenci olmak üzere toplam 239 öğrenci katıldı. Yaş ortalaması (18,96±1,46) olarak bulundu. Öğrencilerden sadece 26'sı (%10,87) sürekli mesleksel gelişim tanımı ile ilgili soruyu yanıtladı. Ayrıca sadece 17 öğrenci (%7,11) sürekli mesleksel gelişim ile ilgili etkinliğe katıldığını ifade etti. Kurs ya da kongreye katılan öğrenci sayısı 11 (%4,60) olup, spesifik konularda seminerlere katılan 9 (%3,76), mesleki uygulama için ders harici eğitimlere katılan 2 (%0,83), multimedya CD ile eğitime katılan 4 (%1,67), bölüm içi eğitim etkinliğine katılan 5 (% 2,09), kısa süreli yurt içi rotasyona katılan 5 (%2,09), video gösterimlerine katılan 15 (% 6,27), internet

üzerinden eğitime katılan 10 (%4,18), özel beceri eğitimlerine katılan 11 (%4,60), yurt dışı rotasyona giden 8 (%3,34) ve etkileşimli eğitimlere katılan 6 (% 2,51) öğrenci vardı.

En çok katıldıkları etkinlikler; video gösterimleri, beceri eğitimleri, kurslar ve internet üzerinden yapılan eğitimlerdi. SMG etkinliklerine katılmama nedeni olarak öğrencilerin çoğu (n=175; %73,22) haberlerinin olmamasını ifade ettiler. İlgilenmeme (n=23;% 9,62) ve gereksinim duymama (n=15;%6,27) da diğer nedenler arasındaydı (Şekil 1).



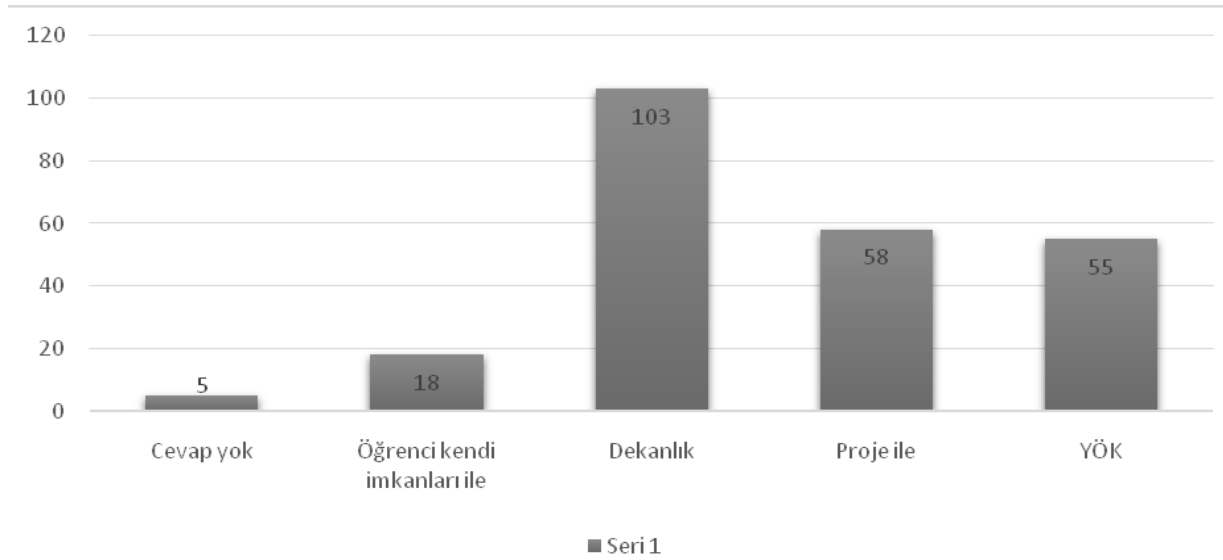
Şekil 1. Öğrencilerin SMG etkinliklerine katılmama nedenleri



Şekil 2. Öğrencilerin mezuniyet sonrası gelecek hedeflerinin dağılımı

Katılımcıların büyük bir kısmının (n=191 %79,91) hedefi uzman doktor olmaktı. Akademisyen olmak 2.sırada yer almaktayken iyi bir pratisyen hekim olmak isteyen kişi sayısının oldukça az olduğu görüldü ve 2 (%0,83) kişi ise hekimlik yapmayı hiç düşünmediğini ifade etti (Şekil 2).

Öğrenciler, etkinliklerde finansal desteğin dekanlık (n=103;%43,09), proje(n=58;%24,26) ya da YÖK (n=55;%23,01) tarafından karşılanması gerektiği fikrindeydiler(Şekil 3).



Şekil 3. SMG'nin Finansal Kaynağı İle İlgili Görüşleri

Öğrencilerin eğitim almak istedikleri sürekli mesleksi gelişim etkinlikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Öğrencilerin eğitim almak istedikleri SMG etkinlikleri

	Evet	
	n	%
Anlayarak hızlı okuma	140	58,58
Dikkat geliştirme	152	63,60
Diksiyon ve güzel konuşma	127	53,14
Beden dili eğitimi	112	46,86
Sorun çözme teknikleri	91	38,08
İletişim becerileri	101	42,26
Proje hazırlama teknikleri	54	22,59
Okuma alışkanlığı kazandırma	58	24,27
Eğitim koçluğu ve mentorluk	53	22,18
Bilimsel araştırma yöntem ve teknikleri	83	34,73
Zeka oyunları	95	39,75
Drama	44	18,41
Çatışma ve stres yönetimi	96	40,17

Öğrenciler en fazla dikkat geliştirme (n=152; %63,60) ve anlayarak hızlı okuma (n=140; %58,58) en az ise eğitim koçluğu ve mentorluk (n=53; %22,18) ile drama (n=44;%18,41) konusunda eğitim almak istediklerini belirttiler.

Tartışma

Öğrenmenin yaşı yoktur. Tıp eğitiminde öğrenmenin sonu olmayan bir süreç olduğundan bahsedilir. Bilgi ve teknolojinin akıl almaz şekilde hızla geliştiği günümüzde tıp dünyası da bu gelişmeden etkilenmektedir. Geleceğin doktorlarının yetiştirildiği tıp fakültelerinde de bu gelişmeye ayak uydurmak bir zorunluluk haline gelmiştir.

Mezuniyet öncesi eğitimle tıp doktorları yetiştirilirken kalite iyileştirme çalışmalarına gereken önem verilmelidir. Bunun için de atılması gereken ilk adım değişime açık olup misyon ve vizyonu belirlemektir.³ Misyon ve vizyon hedefin belirlenmesini sağlar ve neyin ne zaman yapılması gerektiği konusunda yol gösterici olur. Bu sayede öğrencilerin ufku açılmış olur.

Öğrencilerin büyük çoğunluğunun uzman hekim olmak istediği göze çarpmaktadır. Çok az öğrenci akademisyenlik düşündüğünü ifade etmiştir. Öğrencilere mentorluk yapmak, kariyer danışmanlığı vermek, kişisel gelişimlerini destekleyici etkinlikler düzenlemek ya da en azından bu etkinliklerden haberdar olmalarını sağlamak hem kurumun hem de eğiticilerin görevidir.

Bir çalışmada “mesleksel eğitim ve gelişim “ kursu düzenlenmiş ve “zaman yönetimi, planlama, değerlendirme, çatışma, liderlik, motivasyon, ekip olma, yaratıcılık, problem çözme ve işlem analizleri, yetişkin öğrenme, tartışma yöntemi, değişimi yönetmek, girişkenlik, stres ve tükenmişlik, toplantılar, gözlem yapma, geribildirim verme ve sunum becerileri” konularında bilgi ve beceri gelişimi yanı sıra topluma yönelik hizmet sunan pratisyen hekimleri bu tür programların motive edici olduğu tespit edilmiştir.⁴ Bu tür kurs ya da organizasyonlar kendini geliştirmek isteyen herkesi motive edebilmektedir. Zira öğrencilik süresince bu tür eğitimlere katılmanın yoğun tıp eğitimi süresince ortaya çıkan fiziksel ve zihinsel yorgunluğu azaltmakta etkili olacağı kanaatindeyiz.

Sadece öğrenciler değil eğiticiler için de kişisel ve mesleksel gelişim önem taşımaktadır. Nitel bir araştırmada da eğiticiler için verilen bir kurstan katılımcıların memnuniyetinin oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir. Burada eğiticiler için öğretme ve öğrenme stratejileri, yetişkin öğrenme prensipleri, iletişim becerileri, yansıtma ve eleştirel düşünme gibi eğitim bilimi ile ilgili konular yer almaktadır.⁵ Tıp öğrencileri de birer yetişkin olduğundan onların da kendilerini geliştirmeleri gerektiği konusunda farkındalık oluşturmak eğiticilerin görevidir. Her öğrencinin keşfedilmeye ihtiyacı vardır. Onlardaki farklı yetenekler çeşitli eğitim etkinlikleri ile ortaya çıkarılabilir.

Günümüzde teknolojik gelişmeler hızla hayatımızı etkisi altına almaktadır. Her ne kadar olumsuz özelliklerinden bahsedilse de olumlu yönlerine bakılmalı ve eğitime uyarlanmalıdır. Öğrenci gelişiminde teknolojiyi çok iyi kullanmak eğiticiler için adeta zorunluluktur. E-öğrenme^{6,7}, m-öğrenme⁸ hatta twitter⁹ dahi eğitim için kullanılabilir.

Öğrencilerde yaşam boyu öğrenme tutum ve alışkanlığı geliştirilmesi eğiticiler tarafından desteklenmelidir. Bu kapsamda kamusal politikalar geliştirilmesi; öğrenici merkezli sistemlerin oluşturulması, kaynaklarının geliştirilmesi, öğrenenlerin önemli gereksinimlerinin karşılanmasına ilişkin tutum sergilenmesi, yaşam boyu öğrenme önündeki engellerin kaldırılması ve öğrenme olanaklarının oluşturulması hedeflenmelidir.¹⁰

Araştırmamızda öğrencilerin mesleksel ya da kişisel gelişim ile ilgili etkinliklerin dekanlık, proje ya da YÖK tarafından karşılanması beklentisi bulunmaktadır.

Öğrencilerin 239 undan sadece 17 sinin herhangi bir mesleksel gelişim programına katıldığını düşündüğümüzde bu konuya ilgi duyan çok az öğrenci olduğu görülmektedir. Öğrencilerin kendilerini geliştirme konusunda sorumluluk almaları, eğiticilerin de bu yöndeki engelleri araştırarak cesaretlendirici tutum izlemeleri gerekmektedir. SMG etkinliklerine katılım yetersizliğinin en sık nedeni olarak haberlerinin olmaması yanıtı görülmekteydi. Başka bir çalışmada ise hemşirelerin mesleksel gelişim ile ilgili katılmama nedeni olarak mali kaynaklar ve zaman yokluğu olarak belirtilmişti.¹¹ Onlar çalışanlar olarak bu mazereti dile getirirken öğrenciler için özellikle de birinci sınıf tıp öğrencileri için farklı nedenlerin söz konusu olduğu görülmektedir. Dokuz öğrenci maddi problemi dile getirmişti. Ayrıca öğrencilerin 38'i SMG ile ilgilenmemekte ve gereksinim duymamaktaydı. Bu nedenle kişisel gelişim konusunda bir farkındalık oluşturmak ciddi önem taşımaktadır.

Hayatlarının en az 6 yılını mezuniyet öncesi tıp eğitiminde geçiren öğrencinin geleceğin doktoru, belki de akademisyeni olarak yetişmesi oldukça önemlidir. Bunun yanında eğiticilerin de rol model olmaları gerekir. Eğiticilerin öğrenci gelişiminde en önemli etken olduğu unutulmamalıdır. Eğiticilerin liderlik, mentorluk özellikleriyle öğrencilerine iyi birer rehber olmaları sağlanmalıdır. Eğiticilerin liderlik özelliklerini sergilemelerindeki engeller arasında; isteksizlik, şüphecilik, direnç gösterme, tecrübesizlik, birçok görev ve sorumluluk bulunması sayılabilir.¹² Tıp eğiticilerinin ise hasta, öğrenci, yönetici, personel, diğer eğiticilerle iletişim kurmak, poliklinik ve serviste hasta değerlendirmek, asistan yetiştirmek, mezuniyet öncesi eğitim dersleri vermek ve cerrahi branşlarda bütün bunların yanı sıra operasyon yapmak gibi zorunlulukları bulunmaktadır.

Öğrencilere yöneltilen açık uçlu sorularda genel olarak öğrenciler; eğiticilerin iyi donanımlı, kendilerini yetiştirmiş ve kaliteli olduğunu ve eğiticilerle kolay iletişim kurmanın güzel bir duygu olduğunu dile getirdiler. Kurul sayılarının yeterli olduğunu, amfileri rahat ve sıcak bulduklarını, uygulamalı dersleri daha çok sevdiklerini belirttikleri gözlemlendi. Olumsuz olarak ise daha fazla sosyal faaliyet olması gerektiği, ders programlarının yoğun, sınavların zor, sınıfların kalabalık olduğu, kütüphane ve çevre koşullarının iyileştirilmesi, devam zorunluluğunun olması, ilk yıllarda daha çok klinik derslerin konulması gerektiği yönünde görüş bildirdikleri görüldü.

Öğrencilerin SMG etkinliklerine katılımları oldukça düşük düzeydedir. SMG ile ilgili aktiviteler meslekle ilgili beceriler geliştirip, bilgi birikimi oluşturarak öğrencilerin meslek hayatına hazır duruma gelmesine yardımcı olabilir. Bu konuda farkındalık oluşturup onlara destek olmak eğiticilerin görevidir. Öğrencilerin kişisel gelişimleri ve mezun olduklarında kendilerini yeterli hissetmeleri için SMG aktivitelerine katılmaları teşvik edilmelidir.

Kaynaklar

1. Topal K, Saatçi E, Baştürk R, Demirkan NÇ. Uzman olmayan hekimlerin sürekli mesleksel gelişim ve öğrenme gereksinimleri. *Türk Aile Hek Derg* 2012;16(3):113-8.
2. Tabak RS. Sağlık Hizmetlerinde Sürekli Eğitim Ve Sürekli Mesleki Gelişim. *Türk Hij Dern Biyol Derg* 2005;62(1,2,3):59-66.

3. Aktürk Z, Set T. Aile Hekimliği ve Kalite: Fırsatlar ve Uygulanmayı Bekleyen Araçlar. *TJFMPC* 2010;4(1):1-7.
4. Agius S, Baron R, Lewis B, Luckhurst S, Sloan M, Ward T. How can a postgraduate professional education and development course benefit general practitioners? a qualitative study. *Journal of educational evaluation for health professions.* 2015;12:31.
5. Bengtsson M, Carlson E. Knowledge and skills needed to improve as preceptor: development of a continuous professional development course .a qualitative study part I. *BMC nursing* 2015;14:51.
6. Selzer R, Tallentire VR, Foley F. The effects of utilizing a near-patient e-learning tool on medical student learning. *Med Teach* 2015;37(6):558-65.
7. Gürpınar E, Alimoğlu M K, Kulaç E ve ark. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminde Mesleksi Becerilerin Öğretilmesinde E- öğrenme Uygulaması. *Tıp Eğitimi Dünyası.* 2012;34:33-41.
8. Green BL, Kennedy I, Hassanzadeh H, et al. A semi-quantitative and thematic analysis of medical student attitudes towards M-Learning. *J Eval Clin Pract* 2015;21(5):925-30.
9. Chretien KC, Tuck MG, Simon M, Singh LO, Kind T. A Digital Ethnography of Medical Students who Use Twitter for Professional Development. *Journal of general internal medicine.* 2015;30(11):1673-80.
10. Günüş S, Odabaşı H F, Kuzu A. Yaşam Boyu Öğrenmeyi Etkileyen Faktörler, Factors Affecting Lifelong Learning. *Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi,* 2012;11(2):309-25 (<http://sbe.gantep.edu.tr>).
11. Brekelmans G, Maassen S, Poell RF, van Wijk K. The development and empirical validation of the Q-PDN: a questionnaire measuring continuing professional development of nurses. *Nurse Education Today* 2015;35(1):232-8.
12. Can N. Öğretmen Liderliği Ve Engelleri *Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi.* 2006;2:137-61.

Türkiye’de Ağız ve Diş Sağlığı Merkezlerindeki Hizmetlerin Finansmanı ve Harcamaların Değerlendirilmesi

Evaluation of the Expenses and Financing of Services in Oral and Dental Health Services in Turkey

Dilek Öztaş¹, Kemal Özgür Demiralp², Gamze Bozcuk Güzeldemirci³, Yusuf Üstü⁴, A. Reşat Doğusan⁵, Sevilay Karahan⁶, Hakan Oğuz Arı⁷, Ercan Özgül⁸, İsmail Kartal⁹, Mehmet Uğurlu⁴

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

²Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, Ağız ve Diş Sağlığı Hizmetleri Daire Başkanlığı

³Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

⁵Çankırı Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği

⁶Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

⁷Sağlık Bakanlığı, Müsteşar Yardımcısı Makamı Danışmanlığı

⁸Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, İnsan Kaynakları Kurum Başkan Yardımcılığı

⁹Sağlık Bakanlığı, Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Öz

Amaç: Bu çalışma ile ülkenin ağız ve diş sağlığı hizmet sunumunda büyük bir paya sahip olan Ağız ve Diş Sağlığı Merkezleri (ADSM) ile Ağız ve Diş Sağlığı Hastaneleri (ADSH)’nde verilen hizmetlere ait tahakkuk miktarlarının değerlendirilmesi ve verilerin diğer ağız ve diş sağlığı hizmet sektörlerindeki durum ile ilişkilendirilmesi amaçlanmaktadır. Ağız ve diş sağlığı ile ilgili hizmetlerinin etkili bir şekilde planlanabilmesi için bu analizler gereklidir.

Materyal ve Metot: Bu retrospektif kesitsel çalışmada, 2010-2013 yıllarında, Türkiye bütününde hizmet veren ADSM-ADSH’lerinden elde edilen tahakkuk verileri değerlendirilmektedir.

Bulgular: 2010-2013 yılları arasında ADSM-ADSH’lerinde gerçekleşen tahakkuk rakamları incelendiğinde reel rakamlarla 2013 yılına kadar Ortadoğu Anadolu ve Doğu Karadeniz bölgeleri dışındaki tüm bölgelerde bir artış olduğu görülmektedir. Elde edilen bu analiz sonuçları, yıllar itibari ile artan nüfus ve yıllar itibari ile “Sağlıkta Dönüşüm Programı” kapsamında artan hizmet sunumuna paraleldir. Gerek nominal rakamlarda gerekse reel rakamlarda olsun, bölgeler arasındaki bu farklar bölgelerin sosyo-ekonomik gelişmişlik endeksi değeri ve gelişmişlik sıralaması ile uyumludur.

Sonuç: Türkiye’de, ağız ve diş sağlığını geliştirmek için, toplumsal ağız ve diş sağlığı programlarının yürürlüğe konması, ülkede ağız ve diş sağlığı alanında hizmet sunan tüm sektörlerin arasındaki entegrasyonun sağlanması gerekmektedir. Böylece, ağız ve diş sağlığı hizmetlerinde ulaşılabilirliğin artırılabilirliği ve tedavi maliyetlerinin de düşürülebileceği aşikardır.

Anahtar kelimeler: Sağlık hizmeti sunumu, finansman yönetimi, diş hekimliği, dental tesisler

Abstract

Objectives: In this study, it is aimed to evaluate the accrual data in Oral and Dental Health Services (ODHCs) and Oral and Dental Health Hospitals (ODHHs) of our country and to associate these data with the condition in other oral and dental facilities. These analyses are essential in order to plan oral and dental services more effectively.

Materials and Methods: This cross-sectional retrospective study compares the accrual data obtained from ODHCs/ ODHHs countrywide between 2010-2013.

Results: When the accrual data obtained from ODHCs/ ODHHs countrywide between 2010-2013 were evaluated, an increase was observed with real numbers in all regions, apart from Mideastern Anatolia and North Black Sea Regions. The results of these analyses were parallel to the increase in population and service delivery within the context of ‘Health Transition Programme’. Interregional differences both in nominal and real numbers are in consistence with the regions’ socioeconomic development index values and development levels.

Conclusion: In Turkey, it is essential that social oral and dental programmes are administered and the integration among all dental facilities are established. In that way, it could be possible to increase the accessibility of oral and dental health services and to reduce the treatment costs.

Key words: Delivery of health care, financial management, hospital, dentistry, dental facilities

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Dilek Öztaş

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: doztas@hotmail.com

Geliş Tarihi: 10.03.2016

Kabul Tarihi: 21.03.2016

Giriş

Sağlık ihtiyaçlarının kapsamlı, kaynakların sınırlı olmasına rağmen, sağlık sistemlerinin temel amacı, sağlık seviyesini mümkün olduğunca optimize etmek, bireyler, gruplar ve bölgeler arasındaki sağlık statü farklılıklarını en aza indirmektir.¹

Çağdaş sağlık sistemleri, ‘Herkes, her zaman ve her yerde sağlık hizmeti’ sunulmasını sağlamalıdır. Gelişmişlik düzeyi ne olursa olsun ulusal sağlık sistemlerinin giderek artan taleplerle, kaynak kısıtlılığı, sağlık hizmet sunumunda eşitsizlikler ve sağlık insan gücünde sayı ve nitelik olarak eksiklik gibi bir dizi zorluklarla başa çıkmaya ve bu yönde bir takım stratejiler geliştirmeye çalıştıkları gözlenmektedir.² Yeni bir sistem tasarlanırken, bir yandan gelişmiş dünyanın felsefesi, diğer yandan da ülkenin kendi kalkınma öncelikleri dikkate alınmalıdır.^{3,4} Temel özellikleri açısından sağlık hizmetleri, kamu otoritesinin planlama ve denetleme alanı içerisindedir.¹

Türkiye Cumhuriyeti, geniş bir coğrafyada, 76.667.864 nüfusu ile bulunduğu bölgenin önemli ülkelerinden biridir. Kırsal nüfus oranı%13,3’tür. 0-14 yaş nüfus oranı %24,6’dır. 65 yaş ve üzeri nüfus oranı %7,7’dir. Türkiye, sağlık düzeyi açısından incelendiğinde orta düzeyde ülkeler arasında yer almaktadır. Doğumda beklenen yaşam süresi kadınlarda 79,2, erkeklerde 74,7’dir.⁵

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlıkta Dönüşüm Programı kapsamında sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi, hasta odaklı hizmet anlayışının yaygınlaştırılması, hizmete erişimin kolaylaştırılması ve bölgesel farklılıkların ortadan kaldırılmasını sağlamak amacıyla bir dizi çalışmalar yapmaktadır. Türkiye’de önerilen yeni ağız ve diş sağlığı uygulamalarında, bu hizmetlerin nasıl sağlanacağına dair yeterince esneklik sunulmakta ve ağız ve diş sağlığı hizmetlerini güçlendirmek için daha fazla kaynak vaat edilmektedir.⁶

Diş ve dişi taşıyan dokuların hastalıkları, ülkemizde olduğu gibi dünyanın hemen hemen bütün ülkelerinde en sık rastlanan sağlık sorunlarıdır. Ayrıca bu hastalıklar ölümcül olmadıklarından pek önemsenmemektedirler. Oysaki ağız ve diş sağlığı, genel sağlığın bir bölümünü oluşturmakta ve diğer bazı özellikleriyle de önemli bir halk sağlığı konusu olmaktadır.⁷

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2003 tarihli Rapor’unda ağız ve diş hastalığı yükünün en yoğun olarak gelişmekte olan ülkelerin ve bu ülkelerdeki alt sosyal sınıflarının üzerinde olduğunu göstermektedir. Ağız ve diş sağlığının sosyoekonomik değişkenler ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarda sağlığın diğer alanlarına göre daha derin eşitsizlikler ile karşılaşmaktadır.⁸

2015 yılına gelindiğinde, “Sağlıkta Dönüşüm Projesi”ne paralel bir şekilde, ağız ve diş sağlığı hizmet sunumu, ağırlıklı olarak kamusal alana geçmiştir. 2003 yılında

başlatılan “Sağlıkta Dönüşüm Programı”, sağlık alanının yeniden düzenlenmesini sağlama yolunda atılmış modern bir adımdır. “Sağlıkta Dönüşüm Programı”nın amacı, sağlık hizmetlerinin etkili, verimli ve hakkaniyete uygun bir şekilde organize edilmesi, finansmanının sağlanması ve sunulmasıdır.⁶

Ağız ve diş sağlığı hizmetleri için ayrılan kaynağın sağlık harcamaları içindeki oranı 2002 yılında %4,8 iken, 2013 yılında %5,3’e çıkmıştır. Bu dönemde sağlık harcamaları %349,5 artmışken, ağız ve diş sağlığı harcamaları %403 oranında artmıştır.⁹ 2002-2013 döneminde yürütülen 2002 yılında 14 ADSM (Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi), 1 Ağız ve Diş Hastanesi (ADSH) ve 3211 diş hekimi varken, bu sayılar zaman içinde artarak, 2014 yılına gelindiğinde 137 ADSM, 6 ADSH ve 7750 diş hekimine yükselmiştir.^{10,11}

Türkiye’de ağız ve diş hizmetlerinin finansman yapısı karma özellik göstermektedir. Sistemin finansmanında 2013 yılı itibarı ile kamunun payı özel harcamaların payını geçmiştir. Oysa 2002 yılında Türkiye’de ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin temel finansman kaynağı özel harcamalardan oluşmaktaydı. Türkiye’de 2002 yılında her 100 TL’lik ağız ve diş sağlığı hizmetleri harcamasının 77 TL’si özel harcamalardan oluşuyorken, bu oran 2013 yılında 49 TL’ye düşmüştür.⁹

2003 yılından itibaren Türkiye’de ağız ve diş hizmetlerinin finansmanı açısından önemli reformlar yapılmıştır. 2003 yılı öncesi oldukça pahalı bir yapıya sahip sosyal güvenlik kurumları için norm birliğinin sağlanması ve sürdürülebilir bir sosyal güvenlik sistemi oluşturulması amacıyla, Sosyal Sigortalar Kurumu(SSK) Başkanlığı, Emekli Sandığı Genel Müdürlüğü ve BAĞ-KUR Genel Müdürlüğü’nü aynı çatı altında toplayan Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Başkanlığı kurulmuştur. Bu reformla sigorta hak ve yükümlülüklerinin eşitlendiği, mali olarak sürdürülebilir tek bir emeklilik ve sağlık sigortası sisteminin kurulması öngörülmüştür. Bu üç kurumun ilaç geri ödeme uygulamaları 2007 yılında birleştirilmiş, 2010 yılında devlet memurları ve 2012 yılında ise yeşil kart bu çatı altında toplanmıştır. Bu dönemde, hizmete erişimin önündeki engeller kaldırılmıştır.⁹

Materyal ve Metot

Bu kesitsel çalışmada ağız ve diş sağlığı hizmetlerindeki tahakkuk miktarları, Türkiye genelindeki ADSH-ADSH’lerden toplanarak (2012-2013 tarihlerindeki veriler) değerlendirilmiştir. Araştırma kapsamına, Sağlık Bakanlığı’na bağlı olarak çalışan ve ağız-diş sağlığı hizmetlerinde temel yapıyı oluşturan ADSM-ADSH alınmıştır. Türkiye’de 2014 yılında toplam 18.070 diş üniti bulunmaktadır. Bunların 7.659 (%42,39) tanesi Sağlık Bakanlığı’na aittir. ADSM’ler toplam 4.872 ünit, ADSH’ler ise toplam 846 ünit kapasitesine sahiptir.⁵ Türkiye pratiğinde ADSM’ler ağız ve diş sağlığı hizmetlerinde birinci basamak başvuruların karşılandığı merkezlerdir. Sağlık Bakanlığı bünyesinde bulunan hastane diş poliklinikleri ile diğer sektörlere ait hizmet birimleri (üniversite, özel sektör ve diğer kurumlar) çalışma kapsamının dışında bırakılmıştır. Türkiye’de 2014 yılında toplam 37.925.956 diş hekimliği poliklinik hizmeti verilmiştir. Bu hizmetin 24.204.277’lik kısmı ADSM-ADSH’lerde sunulmuştur. Sonuç olarak; araştırmanın evrenini oluşturan ADSM-ADSH’ler Türkiye’deki tüm diş hekimliği poliklinik hizmetlerinin %63,82’sini ve diş ünitelerinin %42,39’unu ve kapsamaktadır. Evrenin tümü araştırma kapsamına alınmış olup, evrenden örneklem seçme yoluna gidilmemiştir.

Tablo 1. İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması (İBBS-1)¹²

	Düzyey 1	Düzyey 2	Düzyey 3
1	İstanbul	İstanbul Alt Bölgesi	İstanbul
2	Batı Anadolu	Ankara Alt Bölgesi	Ankara
		Konya Alt Bölgesi	Konya, Karaman
3	Doğu Marmara	Bursa Alt Bölgesi	Bursa, Eskişehir, Bilecik
		Kocaeli Alt Bölgesi	Kocaeli, Sakarya, Düzce, Bolu, Yalova, İzmir
4	Ege	İzmir Alt Bölgesi	İzmir
		Aydın Alt Bölgesi	Aydın, Denizli, Muğla
5	Batı Marmara	Manisa Alt Bölgesi	Manisa, Afyon, Kütahya, Uşak
		Tekirdağ Alt Bölgesi	Tekirdağ, Edirne, Kırklareli
		Balıkesir Alt Bölgesi	Balıkesir, Çanakkale
6	Akdeniz	Antalya Alt Bölgesi	Antalya, Isparta, Burdur
		Adana Alt Bölgesi	Adana, Mersin
		Hatay Alt Bölgesi	Hatay, Kahramanmaraş, Osmaniye
7	Batı Karadeniz	Zonguldak Alt Bölgesi	Zonguldak, Karabük, Bartın
		Kastamonu Alt Bölgesi	Kastamonu, Çankırı, Sinop
		Samsun Alt Bölgesi	Samsun, Tokat, Çorum, Amasya
8	Orta Anadolu	Kırıkkale Alt Bölgesi	Kırıkkale, Aksaray, Niğde, Nevşehir, Kırşehir
		Kayseri Alt Bölgesi	Kayseri, Sivas, Yozgat
9	Doğu Karadeniz	Trabzon Alt Bölgesi	Trabzon, Ordu, Giresun, Rize, Artvin, Gümüşhane
10	Güneydoğu Anadolu	Gaziantep Alt Bölgesi	Gaziantep, Adıyaman, Kilis
		Şanlıurfa Alt Bölgesi	Şanlıurfa, Diyarbakır
		Mardin Alt Bölgesi	Mardin, Batman, Şırnak, Siirt
11	Ortadoğu Anadolu	Malatya Alt Bölgesi	Malatya, Elazığ, Bingöl, Tunceli
		Van Alt Bölgesi	Van, Muş, Bitlis, Hakkari
12	Kuzeydoğu Anadolu	Erzurum Alt Bölgesi	Erzurum, Erzincan, Bayburt
		Ağrı Alt Bölgesi	Ağrı, Kars, Iğdır, Ardahan

Verilerin toplanması:

ADSM-ADSH’lerdeki veriler, araştırma merkezimiz tarafından 2010 yılından başlayarak 4 yıl boyunca aylık olarak toplanmıştır. Toplanan data havuzundan alınan veriler, 2015 yılında analiz edilmeye başlamıştır. Veriler 81 ilde hizmet veren toplam 137 ADSM ve 6 ADSH’den, 4 yıl boyunca toplanmıştır.

Araştırma için, Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Kurumu’ndan izin alınmıştır. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Kurulu’ndan 04/21-24 oturum/sırasında, 28.08.2015 karar tarihi ve 110-113 karar no ile araştırma izni alınmıştır.

Bu çalışma, İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması-1 (İBBS-1) göz önüne alınarak tasarlanmıştır. Avrupa Birliği (AB)’ne detaylı veriler sunmak üzere Eurostat (Avrupa Birliği İstatistik Ofisi) tarafından 1970’li yılların ortalarında oluşturulan İBBS’nin temel amacı; bölgesel tabanlı olacak şekilde istatistikleri toplamak, sosyo-ekonomik analizler yapmak ve topluma yönelik bölgesel politikaların çerçevesini oluşturmaktır. İBBS sınıflandırmasında iller "Düzyey 3" olarak tanımlanmış; ekonomik, sosyal ve coğrafi yönden benzerlik gösteren komşu iller ise bölgesel kalkınma planları ve nüfus büyüklükleri dikkate alınarak "Düzyey 1" ve "Düzyey 2" olarak gruplandırılarak, hiyerarşik İBBS yapılmıştır. Düzyey 1 İstatistiki Bölge Birimleri ise "Düzyey 2" İstatistiki Bölge Birimlerinin gruplandırılması sonucu tanımlanmış olup, 12 adettir ve kamusal alandaki tüm bölge tabanlı çalışmalarda artık İBBS çalışması esas alınmaktadır.¹² Bu çalışma, İBBS-1 sınıflandırması göz önüne alınarak tasarlanmıştır.

Tablo 2. Yıllara ve İBBS-1’e Göre ADSM-ADSH’lerinde Gerçekleşen Tahakkuk Rakamları, TL (Nominal Rakamlar)

Bölgeler	2010	2011	2012	2013	2010-2013 Fark (%)
Akdeniz	68.817.633	108.315.781	140.880.293	148.920.116	116,40
Batı Karadeniz	50.681.236	82.095.629	96.752.478	102.272.235	101,80
Batı Anadolu	109.464.827	153.057.752	182.259.949	192.578.202	75,93
Kuzeydoğu Anadolu	17.668.753	27.341.928	32.687.185	32.827.734	85,80
Güneydoğu Anadolu	52.765.887	84.336.939	99.602.376	105.381.984	99,72
Ege	98.247.851	143.801.365	165.119.192	176.445.463	79,59
Doğu Marmara	81.522.045	119.273.536	139.170.581	144.741.925	77,55
Batı Marmara	16.121.239	30.875.631	40.210.419	44.149.745	173,86
Doğu Karadeniz	24.328.217	37.663.339	39.309.936	41.546.278	70,77
İstanbul	79.385.857	109.843.648	133.190.978	12.8842.810	62,30
Ortadoğu Anadolu	37.700.854	49.801.375	49.856.710	60.385.412	60,17
Orta Anadolu	38.184.624	55.890.876	64.236.921	69.196.440	81,22
Total	674.889.023	1.002.297.799	1.183.277.019	1.247.288.343	84,81

İstatistiksel Yöntem:

Veriler, bilgisayara işlenerek tek boyutlu ve iki boyutlu tablolar şeklinde sunulmuş, istatistiksel analizler IBM-SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapılmıştır.

Eldeki veriler kitle verisi olduğundan, yani herhangi bir örneklem çekimi işlemine gidilmediğinden, elde edilen veriler üzerinde herhangi bir hipotez testi uygulanmamıştır ve karşılaştırma yapılmamıştır. Sonuçlar, bir önceki yıla göre

“artmıştır” veya “azalmıştır” şeklinde yorumlanmış, bölgeler ise salt rakamlar ve oranlar üzerinden kıyaslanmıştır.

ADSM-ADSH’lerinin 2010 ve 2013 yılları arasında gerçekleştirmiş oldukları toplam cari tahakkuk rakamları ile hasta ve hekim başına oluşan cari tahakkuk rakamları, 2013 yılı baz alınarak enflasyon etkisinden arındırılarak incelenmiştir. Enflasyon etkisinden arındırma amacıyla TÜİK tarafından yayınlanan TÜFE endeksi kullanılmıştır. Her yılın yıl sonu endeks değeri sabit yıl olan 2013 yılı yıl sonu endeks rakamına bölünerek dönüştürme katsayıları elde edilmiştir. Cari yıllarda gerçekleşen tahakkuk rakamları, elde edilen dönüştürme katsayılarına oranlanarak her yıl için 2013 yılına göre enflasyon etkisinden arındırılmış reel tahakkuk rakamları elde edilmiştir.

Bulgular

2010-2013 yılları arasında ADSM-ADSH’lerinde gerçekleşen nominal tahakkuk rakamlarında tüm bölgelerde bir artış olduğu görülmektedir (Tablo 2). Toplam rakamlar açısından en fazla tahakkukun gerçekleştiği bölge 637.360.730,62 TL ile Batı Anadolu Bölgesidir. En az tahakkukun gerçekleştiği bölge ise 110.525.599,21 TL ile Kuzeydoğu Anadolu Bölgesidir (Tablo 3).

Tablo 3. Yıllara ve İBBS-1’e Göre ADSM-ADSH’lerinde Gerçekleşen Tahakkuk Rakamları, TL (2013 Yılı Rakamları ile Enflasyondan Arındırılmış Reel Rakamlar)

	2010	2011	2012	2013	2010-2013 Fark (%)
Akdeniz	86.664.427	123.502.101	151.306.082	148.920.116	71,84
Batı Karadeniz	63.824.635	93.605.775	103.912.606	102.272.235	60,24
Batı Anadolu	137.852.846	174.517.081	195.748.023	192.578.202	39,70
Kuzeydoğu Anadolu	22.250.873	31.175.379	35.106.186	32.827.734	47,53
Güneydoğu Anadolu	66.449.908	96.161.326	106.973.410	105.381.984	58,59
Ege	123.726.919	163.962.911	177.338.771	176.445.463	42,61
Doğu Marmara	102.663.534	135.996.179	149.469.844	144.741.925	40,99
Batı Marmara	20.302.034	35.204.522	43.186.175	44.149.745	117,46
Doğu Karadeniz	30.637.365	42.943.895	42.219.052	41.546.278	35,61
İstanbul	99.973.357	125.244.182	143.047.722	128.842.810	28,88
Ortadoğu Anadolu	47.477.990	56.783.733	53.546.336	60.385.412	27,19
Orta Anadolu	48.087.219	63.727.008	68.990.748	69.196.440	43,90
Total	849.911.109	1.142.824.092	1.270.844.957	1.247.288.343	46,76

2010-2013 yılları arasında ADSM-ADSH’lerinde gerçekleşen reel tahakkuk rakamları incelendiğinde, 2013 yılına kadar Doğu Karadeniz ve Ortadoğu Anadolu bölgeleri dışındaki tüm bölgelerde %35’in üzerinde bir artış olduğu görülmektedir. 2013 yılında 2012 yılına göre Batı Marmara, Ortadoğu Anadolu ve Orta Anadolu dışındaki bölgelerde reel tahakkuk rakamlarında bir azalma olduğu görülmektedir. İlgili dört yılın toplamında reel rakamlarla ADSM-ADSH’lerinde 4.510.868.500,45 TL tahakkuk gerçekleşmiştir. Toplam rakamlar açısından en fazla tahakkukun gerçekleştiği bölge

700.696.152,86 TL ile Batı Anadolu Bölgesidir. En az tahakkukun gerçekleştiği bölge ise 121.360.171,72 TL ile Kuzeydoğu Anadolu Bölgesidir. İncelenen 4 yılda tüm bölgelerde reel rakamlarla toplam 4.510.868.500,45 TL tahakkuk gerçekleşmiş olup, en yüksek tahakkuk miktarı 700.696.152,86 TL ile Batı Anadolu, en düşük tahakkuk miktarı ise 121.360.171,72 TL ile Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde gerçekleşmiştir. 2010-2013 yılları arasında en fazla artış % 117 ile Batı Marmara Bölgesinde gerçekleşmiştir. En az artış ise, % 27 Ortadoğu Anadolu Bölgesi’nde olmuştur.

Tablo 4’te 2010 ve 2013 yılları arasında ADSM-ADSH’lerinde gerçekleşen hasta başı tahakkuk rakamları verilmiştir. Nominal rakamlarla incelendiğinde hasta başına en yüksek tahakkuk miktarının tüm yıllarda Batı Anadolu Bölgesinde gerçekleştiği görülmektedir. En düşük hasta başı tahakkuk miktarı ise tüm yıllarda Kuzeydoğu Anadolu bölgesinde gerçekleşmiştir. Yıllara göre hasta başı tahakkuk rakamlarının artış trendine bakıldığında İstanbul’da 2013 yılında görülen düşüş haricinde tüm bölgelerde bir artış söz konusudur. 2010-2013 yılları arasında en fazla artış % 92 ile Batı Marmara Bölgesinde gerçekleşmiştir. En az artış ise, %25 ile Ortadoğu Anadolu Bölgesi’nde olmuştur.

Tablo 4. Yıllara ve İBBS-1’e Göre ADSM-ADSH’lerinde Gerçekleşen Hasta Başı Tahakkuk Rakamları, TL (Nominal Rakamlar)

Bölgeler	2010	2011	2012	2013	2010-2013 Fark (%)
Akdeniz	48,72	55,10	64,89	65,94	35,34
Batı Karadeniz	47,08	65,99	72,23	75,77	60,94
Batı Anadolu	81,29	104,38	91,76	105,05	29,23
Kuzeydoğu Anadolu	35,34	46,69	54,67	52,47	48,47
Güneydoğu Anadolu	45,43	55,52	58,42	62,70	38,01
Ege	62,66	75,92	78,43	80,03	27,72
Doğu Marmara	51,33	66,43	69,03	69,46	35,32
Batı Marmara	37,96	61,93	71,15	72,97	92,23
Doğu Karadeniz	53,59	65,97	66,50	72,64	35,55
İstanbul	65,74	71,02	84,17	83,50	27,02
Ortadoğu Anadolu	58,58	72,48	72,31	73,26	25,06
Orta Anadolu	49,11	59,76	62,94	64,40	31,13
Toplam	54,36	68,12	71,17	73,97	36,07

Tablo 5’te 2010 ve 2013 yılları arasında ADSM-ADSH’lerinde gerçekleşen 2013 yılı baz alınarak enflasyondan arındırılmış rakamlarla hasta başı tahakkuk rakamları verilmiştir. Reel rakamlarla incelendiğinde hasta başına en yüksek tahakkuk miktarının tüm yıllarda Batı Anadolu Bölgesinde gerçekleştiği görülmektedir. En düşük hasta başı tahakkuk miktarı ise tüm yıllarda Kuzeydoğu Anadolu bölgesinde gerçekleşmiştir. Yıllara göre hasta başı tahakkuk rakamlarının artış trendine bakıldığında genel olarak tüm bölgelerde bir artış söz konusu olmakla birlikte, 2013 yılında Batı Anadolu ve Doğu Karadeniz bölgeleri dışında kalan tüm bölgelerde hasta başına tahakkuk rakamlarında

bir düşüş olduğu görülmektedir. 2010-2013 yılları arasında en fazla artış % 52 ile Batı Marmara Bölgesinde gerçekleşmiştir. Ortadoğu Anadolu Bölgesi’nde ise %0,69 oranında bir azalma yaşanmıştır.

Tablo 5. Yıllara ve İBBS-’e Göre ADSM-ADSH’lerinde Gerçekleşen Hasta Başı Tahakkuk Rakamları, TL (2013 Yılı Rakamları ile Enflasyondan Arındırılmış Reel Rakamlar)

Bölgeler	2010	2011	2012	2013	2010-2013 Fark (%)
Akdeniz	61,36	62,83	69,69	65,94	7,46
Batı Karadeniz	59,29	75,24	77,57	75,77	27,80
Batı Anadolu	102,37	119,01	98,55	105,05	2,62
Kuzeydoğu Anadolu	44,51	53,24	58,71	52,47	17,88
Güneydoğu Anadolu	57,21	63,31	62,74	62,70	9,60
Ege	78,91	86,56	84,24	80,03	1,42
Doğu Marmara	64,65	75,75	74,14	69,46	7,44
Batı Marmara	47,81	70,61	76,41	72,97	52,62
Doğu Karadeniz	67,49	75,22	71,43	72,64	7,63
İstanbul	82,79	80,97	90,40	83,50	0,86
Ortadoğu Anadolu	73,77	82,64	77,66	73,26	-0,69
Orta Anadolu	61,85	68,14	67,60	64,40	4,12
Total	68,45	77,67	76,43	73,97	8,06

Tablo 6. Yıllara ve İBBS-’e Göre ADSM-ADSH’lerinde Gerçekleşen Hekim Başı Tahakkuk Rakamları, TL (Nominal Rakamlar)

Bölgeler	2010	2011	2012	2013	2010-2013 Fark (%)
Akdeniz	15.264,05	20.311,88	23.222,97	24.565,09	60,93
Batı Karadeniz	17.214,68	23.893,97	23.494,64	24.636,68	43,11
Batı Anadolu	15.043,27	19.002,27	20.499,50	21.997,39	46,23
Kuzeydoğu Anadolu	14.535,12	16.886,76	22.821,51	22.726,81	56,36
Güneydoğu Anadolu	17.787,19	23.972,64	26.399,41	24.463,62	37,54
Ege	15.857,97	21.441,33	23.453,14	24.537,32	54,73
Doğu Marmara	16.434,23	21.853,40	23.486,81	22.954,68	39,68
Batı Marmara	16.397,96	21.217,99	23.105,20	24.325,06	48,34
Doğu Karadeniz	16.829,35	23.184,87	22.727,22	22.125,44	31,47
İstanbul	17.771,62	24.235,39	23.459,87	22.179,03	24,80
Ortadoğu Anadolu	23.050,29	27.705,80	28.011,47	25.277,86	9,66
Orta Anadolu	16.278,66	19.982,95	20.731,21	23.439,55	43,99
Toplam	16.695,18	21.816,57	23.430,59	23.733,42	42,16

Tablo 6’da 2010 ve 2013 yılları arasında ADSM-ADSH’lerinde gerçekleşen hekim başı tahakkuk rakamları verilmiştir. Nominal rakamlarla incelendiğinde hekim başına en yüksek tahakkuk miktarının tüm yıllarda Ortadoğu Anadolu Bölgesinde gerçekleştiği görülmektedir. En düşük hekim başı tahakkuk miktarı ise tüm yıllarda Batı Anadolu bölgesinde gerçekleşmiştir. Yıllara göre hekim başı tahakkuk rakamlarının artış trendine bakıldığında Güneydoğu Anadolu, Doğu Marmara, Doğu Karadeniz, İstanbul ve Ortadoğu Anadolu Bölgelerinde görülen dalgalı seyir dışında, tüm bölgelerde bir artış söz konusudur. 2010-2013 yılları arasında en fazla artış %173 ile Batı Marmara Bölgesinde gerçekleşmiştir. En az artış ise, %60 ile Ortadoğu Anadolu Bölgesi’nde olmuştur.

Tablo 7. Yıllara ve İBBS-1’e Göre ADSM-ADSH’lerinde Gerçekleşen Hekim Başı Tahakkuk Rakamları, TL (2013 Yılı Rakamları ile Enflasyondan Arındırılmış Reel Rakamlar)

Bölgeler	2010	2011	2012	2013	2010-2013 Fark(%)
Akdeniz	19.222,55	23.159,69	24.941,57	24.565,09	27,79
Batı Karadeniz	21.679,04	27.244,01	25.233,35	24.636,68	13,64
Batı Anadolu	18.944,51	21.666,47	22.016,56	21.997,39	16,11
Kuzeydoğu Anadolu	18.304,58	19.254,35	24.510,40	22.726,81	24,16
Güneydoğu Anadolu	22.400,02	27.333,70	28.353,09	24.463,62	9,21
Ege	19.970,48	24.447,49	25.188,78	24.537,32	22,87
Doğu Marmara	20.696,20	24.917,34	25.224,94	22.954,68	10,91
Batı Marmara	20.650,52	24.192,84	24.815,09	24.325,06	17,79
Doğu Karadeniz	21.193,78	26.435,49	24.409,14	22.125,44	4,40
İstanbul	22.380,42	27.633,29	25.196,01	22.179,03	-0,90
Ortadoğu Anadolu	29.028,03	31.590,27	30.084,44	25.277,86	-12,92
Orta Anadolu	20.500,28	22.784,64	22.265,42	23.439,55	14,34
Total	21.024,82	24.875,35	25.164,56	23.733,42	12,88

Tablo 7’de 2010 ve 2013 yılları arasında ADSM-ADSH’lerinde gerçekleşen 2013 yılı baz alınarak enflasyondan arındırılmış rakamlarla hekim başı tahakkuk rakamları verilmiştir. Reel rakamlarla incelendiğinde hekim başına en yüksek tahakkuk miktarının Ortadoğu Anadolu bölgesinde gerçekleştiği görülmektedir. Ancak yüzdesel olarak 2010 yılına göre düşüş yaşanmıştır. En düşük hekim başı tahakkuk miktarı ise 2010 ve 2011 yıllarında Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde, 2012 ve 2013 yıllarında ise Batı Anadolu Bölgesinde gerçekleşmiştir. Yıllara göre hekim başı tahakkuk rakamlarının artış trendine bakıldığında genel olarak tüm bölgelerde bir artış söz konusu olmakla birlikte, 2013 yılında Orta Anadolu Bölgesi dışında kalan tüm bölgelerde hasta başına tahakkuk rakamlarında bir düşüş olduğu görülmektedir.

Tartışma

2002-2013 döneminde sağlık harcamaları %349,5 artmış iken aynı dönemdeki ağız ve diş sağlığı harcamaları %403 oranında artmıştır. 2002 yılına göre 2013 yılında ağız ve diş sağlığı harcamalarında nominal olarak 4 kat, reel olarak ise 0,8 kat artmıştır. Ağız

ve diş sağlığı harcamalarının sağlık harcamaları içindeki payı 2002 yılında 4,8 iken 2013 yılında 5,3’e çıkmıştır. Türkiye’de 2002 yılında ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin finansmanı büyük ölçüde özel harcamalarla finanse edilirken, bu durum yıllar itibariyle çok önemli değişiklikler göstermiştir. 2002 yılında, ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin finansmanının %77’si özel sektör tarafından karşılanırken, bu durum yıllar itibari ile çok önemli değişiklikler göstererek 2013 yılına gelindiğinde özel sektör payı %49’a gerilemiş, kamu payı ise %51’e yükselmiştir.⁹

2010-2013 yılları arasında ADSM-ADSH’lerinde gerçekleşen tahakkuk rakamları incelendiğinde reel rakamlarla 2013 yılına kadar Ortadoğu Anadolu ve Doğu Karadeniz bölgeleri dışındaki tüm bölgelerde bir artış olduğu görülmektedir (Tablo 3). Gerek nominal rakamlarda olsun gerekse reel rakamlarda olsun, bölgeler arasındaki bu farklar bölgelerin sosyo-ekonomik gelişmişlik endeks değeri ve gelişmişlik sıralaması ile uyumludur.¹³

Yıllara göre hasta başı tahakkuk rakamlarının artış trendine bakıldığında genel olarak tüm bölgelerde bir artış söz konusu olmakla birlikte, 2013 yılında Batı Anadolu ve Doğu Karadeniz bölgeleri dışında kalan tüm bölgelerde hasta başına tahakkuk rakamlarında bir düşüş olduğu görülmektedir. Bu düşüşün ilgili yılın yılsonu enflasyon endeksinin önceki yıla göre daha yüksek düzeyde gerçekleşmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. 2010-2013 yılları arasında en fazla artış %52 ile Batı Marmara Bölgesinde gerçekleşmiştir. Ortadoğu Anadolu Bölgesi’nde ise %0,69 oranında bir azalma yaşanmıştır (Tablo 5). Gerek nominal rakamlarda olsun gerekse reel rakamlarda olsun, bölgeler arasındaki bu farklar bölgelerin sosyo-ekonomik gelişmişlik endeks değeri ve gelişmişlik sıralaması ile uyumludur.¹³

Sağlık Bakanlığına bağlı sağlık tesislerinde muayene başı ağız ve diş sağlığı harcamaları nominal olarak 0,8 kat artarken reel olarak ise 0,3 kat düşmüştür. Sağlık Bakanlığına bağlı sağlık tesislerinde muayene başı ağız ve diş sağlığı harcamaları reel olarak 2002 yılında 97TL iken 2013 yılında 64TL’ye düşmüştür.⁹

Yıllara göre hekim başı tahakkuk rakamlarının artış trendine bakıldığında Güneydoğu Anadolu, Doğu Marmara, Doğu Karadeniz, İstanbul ve Ortadoğu Anadolu Bölgelerinde görülen dalgalı seyir dışında, tüm bölgelerde bir artış söz konusudur. 2010-2013 yılları arasında en fazla artış %173 ile Batı Marmara Bölgesinde gerçekleşmiştir. En az artış ise, %60 ile Ortadoğu Anadolu Bölgesi’nde olmuştur. Nominal ve reel rakamlarda görülen bölgeler arasındaki farklar, bölgelerin sosyo-ekonomik gelişmişlik endeks değeri ve gelişmişlik sıralaması ile uyumludur.¹³

Yıllara göre hekim başı tahakkuk rakamlarının artış trendine bakıldığında genel olarak tüm bölgelerde bir artış söz konusu olmakla birlikte, 2013 yılında Orta Anadolu Bölgesi dışında kalan tüm bölgelerde hasta başına tahakkuk rakamlarında bir düşüş olduğu görülmektedir. Bu düşüşün ilgili yılın yılsonu enflasyon endeksinin önceki yıla göre daha yüksek düzeyde gerçekleşmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir.

Gelişmişlik endeks değeri yüksek olup, gelişmişlik sıralamasında ön sıralarda yer alan illerin yer aldığı bölgelerde diş hekimi sayısı göreceli olarak daha fazla olduğundan dolayı hekim başına düşen tahakkuk miktarları da daha düşük seyretmektedir.

Türkiye’de, ağız ve diş sağlığı harcamaları içinde cepten yapılan harcamaların oranı OECD ülkeleriyle karşılaştırıldığında, OECD ortalaması, %55,1 iken, Türkiye’deki

oran %40,8’dir. Türkiye’de, ağız ve diş sağlığı harcamalarının gayri safi yurtiçi hasıla (GSYH) içindeki oranı, Avrupa Birliği(AB) ülkeleriyle karşılaştırıldığında, AB ortalaması %0,40 iken, Türkiye’deki oran %0,31’dir. Türkiye’de, kişi başı ağız ve diş sağlığı harcamalarının GSYH içindeki oranının AB ortalaması %257, Türkiye’deki oran %55’dir.⁹

Sonuç ve Öneriler:

Bu çalışmanın kapsadığı zaman dilimini de içinde barındıran, 2002-2013 döneminde yürütülen Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı ile Türkiye, ağız ve diş sağlığı hizmetlerini de kapsayan sağlık sistemi ve finansman yapısından, hizmet anlayışına, vatandaşın beklentisinden, personel davranışlarına, ayrılan kaynak miktarından, finansal sürdürülebilirliğe kadar oldukça farklı bir yere gelmiştir. Bu program ile sağlık alanında Türkiye’de önemli bir dönüşüm yaşanmıştır.¹⁴ Ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin finansmanında yaşanan gelişmeler sayesinde her ile en az bir ağız ve diş sağlığı merkezi açılmıştır. 2002 yılında 14 olan ağız ve diş sağlığı merkezi sayısı 2013 yılında 127’ye; 1 olan diş hastanesi sayısı ise 5’e çıkarılmıştır. Diş hekimi istihdamı bir katın üzerinde arttırılmıştır.¹⁴ Ağız ve diş sağlığı hizmetlerinde ve finansmanında bölgeler arası bazı farklar söz konusu olsa bile, uygulanan vatandaş odaklı politikalarla hizmet sunum kapasitesi artırılmış, hizmete erişim kolaylaştırılmıştır.¹⁴

Ağız ve diş sağlığı hizmetlerinde daha büyük ve kalıcı gelişmeler yaşanabilmesi için koruyucu ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin ön plana alınması gerekliliği yadsınamaz bir gerçektir. Koruyucu ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin, tedavi edici ağız ve diş sağlığı hizmetlerine göre çok düşük sağlık harcamalarıyla finanse edilebilen hizmetler olması, yapılan harcamaların çok kısa bir sürede kamu ağız ve diş sağlığı harcamalarında ciddi indirimler sağlaması, daha ötesinde genel sağlık harcamalarında da ciddi indirimlere yol açması nedeniyle, koruyucu ağız ve diş sağlığı hizmetleri, ülkemizin sağlık politikasının temel hedeflerinden biri olarak kabul edilmelidir. Gelişmiş ülkelerde 1980’lerden sonra önem kazanarak hızla uygulamaya geçirilen koruyucu ağız ve diş sağlığı hizmetleri, ne yazık ki Türkiye’de halen sistematik bir biçimde sunulmamaktadır. Türkiye’de ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin sunumu daha çok tedavi edici ağız ve diş sağlığı hizmetleri ağırlıklıdır. Koruyucu ağız ve diş sağlığı hizmetleri sunumu, hem düşük maliyetleri hem de genel sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, ağız ve diş sağlığı hizmetleri sunumunda tedavi edici hizmetlere göre öncelikli olarak tercih edilmesi gereken yöntem olarak kabul edilmektedir. Koruyucu ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin, tedavi edici ağız ve diş sağlığı hizmetlerine göre öncelikli olarak tercih edilmesi, toplam sağlık harcamalarından ağız ve diş sağlığı hizmetleri için ayrılan payları önemli ölçüde azaltacaktır. Yapılan araştırmalar, koruyucu ağız diş sağlığı için yapılan her 1 \$ harcamanın; restoratif ve acil tedaviler ve potansiyel çok sayıda tıbbi tedavi için ileride yapılacak 8 ila 50 \$ arasındaki bir harcamayı ortadan kaldırdığını ortaya koymaktadır.¹⁵ Bugün ağız diş sağlığı sorunlarına çözüm getirebilmiş olan gelişmiş ülkeler, bu başarıya, sağlık hizmetlerini koruyucu ağırlıklı olarak planlamaları ve sunmaları sayesinde ulaşmışlardır.¹⁵

Ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin hedefi, öncelikle bugünkü durumu ve halkın ağız, diş sağlığı konusundaki sağlık durumu ve bilincinin ortaya konulması gereklidir. Halkın %90’ının ağız ve diş sağlığı sorunu yaşadığı bugünkü ortamda, ağız ve diş sağlığı hizmetlerinde mevcut çalışanların sayısının arttırılması yanında halkın ağız ve diş sağlığı konusunda ki bilinç düzeyini arttıracak ağız bakımı konusunda farkındalık

oluşturacak faaliyetlerin ve politikaların öncelenmesi, ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin geleceği açısından elzemdir.⁹

Türkiye’de ağız ve diş sağlığının gelişmiş ülkeler seviyesine ulaşabilmesi için aile diş hekimliği sistemi uygulamaya alınmalıdır⁹. Aile diş hekimliği sistemi ile koruyucu ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin yaygınlaştırılması, 2. ve 3. basamak ağız ve diş sağlığı hizmeti veren merkezlerdeki yoğunluğun azaltılması ve ileri düzey tedavilerin gerektirdiği daha yüksek maliyetlerin önlenmesi hedeflenmektedir.⁹

Kaynaklar

1. Üstü Y, Uğurlu M, Örnek M, Sanioğlu SY. 2002-2008 Arasında Erzurum Bölgesinde Birinci Ve İkinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi. *Balkan Med J* 2011;28:55-61.
2. Hamzaoğlu O. The Interpretation of Health of Turkey. *Sted* 2008;17:6.
3. Şahin B, Top M. Bigger Expectations at the Smaller World:Future Health Systems. *Sağlık ve Toplum* 2002;12:3.
4. Figueras J, Menabde N, Busse R. The road to freedom. *BMJ* 2005;331:170-1.
5. DİE Genel Nüfus Sayımı Sonuçları, (2007-2014). (1935-2000 ve TÜİK adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçları, www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=1589 Erişim tarihi: 25 Kasım 2015.
6. Akdağ R. Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı, Değerlendirme Raporu (2003-2010). [http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_saglikta_donusum_programi_degerlendirme_raporu_\(2003_2010\).pdf](http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_saglikta_donusum_programi_degerlendirme_raporu_(2003_2010).pdf) Erişim tarihi: 25 Kasım 2015.
7. Yazıcıoğlu B. Ağız ve Diş Sağlığı, Halk Sağlığı Temel Bilgiler (Güler Ç, Akın L. editörler) içinde. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayını; 2006.
8. İçtin EG. DSÖ 2003 Dünya Ağız ve Diş Sağlığı Raporu’nun Değerlendirilmesi. Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, İzmir; 2013.
9. Atasever M, Demiralp KÖ. Türkiye’de Ağız -Diş Sağlığı ve Dental Görüntüleme Hizmetleri. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2015.
10. Bora Başara B, Güler C, Yentür GK. Republic of Turkey, Ministry of Health General Directorate of Health Research. Health Statistics Yearbook 2013, Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2014.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu. Kamu Hastaneleri İstatistik Yıllığı 2014. <http://www.tkhk.gov.tr/dosyalar/b4a241a4aabo4c26bdf3def6d2fo84e2.pdf>. Erişim tarihi: 25 Kasım 2015.
12. Başara BB, Güler C, Yentür GK. Health Statistics Yearbook 2014 Republic of Turkey, Ministry of Health General Directorate of Health Research. Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2015.
13. T.C.Kalkınma Bakanlığı, İllerin ve Bölgelerin Sosyo-ekonomik gelişmişlik sıralaması araştırması (SEGE-2011). Ankara: Bölgesel Gelişme ve Yapısal Uyum Genel Müdürlüğü; 2013.
14. Atasever M. Türkiye’de Sağlık Hizmetlerinin Finansmanı ve Sağlık Harcamalarının Analizi, 2002-2013 Dönemi. ISBN: 978-975-590-521-1, Bakanlık Yayın No: 983, Ankara; 2015:220-223.
15. Atasever M, Demiralp KÖ. Türkiye’de Ağız -Diş Sağlığı ve Dental Görüntüleme Hizmetleri. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2015.

Role of Renal Resistive Index in Predicting the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Mild to Moderate Renal Insufficiency Renal Resistive İndeks'in Hafif Orta Böbrek Yetersizliği Olan Koroner Arter Hastalarında Hastalık Şiddetini Belirlemedeki Yeri

Bircan Alan¹, Adem Aktan², Abdurrahim Dusak¹

¹Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Radiology

²Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology

Abstract

Objectives: The aim of this study was to determine the renal resistive index (RRI) in patients with mild to moderate renal insufficiency, and to investigate the relationship between RRI and the severity of coronary artery disease (CAD) and renal function.

Materials and Methods: The study included 76 patients diagnosed with CAD on coronary angiography. The patients comprised 41 males and 35 females. Renal resistive index was determined using renal Doppler ultrasonography (RDU). Renal length, width, and parenchymal thickness was measured. The severity of CAD was graded according to Gensini score, and the patients were divided into two groups: mild atherosclerosis (Gensini score <20 points) and severe atherosclerosis (Gensini score ≥20 points). The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated for each patient. Based on GFR stage, the patients were divided into three groups, and the relationship between RRI and GFR stage was investigated.

Results: Gensini scores indicated that the RRI was significantly higher in the patients with severe CAD compared to those with mild CAD [0.62 (0.58-0.71)] vs. [0.71 (0.63-0.78)], $p<0.001$. No significant differences were observed in renal length, width, and parenchymal thickness. The eGFR was significantly lower in the patients with severe CAD compared to those with mild CAD ($p=0.02$). Grading of the patients based on GFR values indicated a significant correlation between GFR and RRI. RRI was [0.63(0.59-0.68)] in patients with stage 1 (GFR ≥ 90), was [0.77(0.71-0.84)] in patients with stage 2 (GFR 60-89) and was [0.81(0.73-0.85)] in patients with stage 3 (GFR 30-59) ($p<0.001$). The sensitivity and specificity of RRI in the diagnosis of CAD severity were 80.60% and 66.70%, respectively.

Conclusion: RRI shows a parallel increase with the severity of CAD and with the severity of renal insufficiency. RRI, as determined with non-invasive RDU, may provide additional information on the severity of CAD, kidney function and microcirculation.

Key words: Renal resistive index, renal parenchymal thickness, coronary artery disease, Gensini score, eGFR, chronic kidney disease

Öz

Amaç: Çalışmamızda hafif orta renal yetersizliği olan hastalarda renal resistive indeksini (RRI)saptayarak bunun renal fonksiyonlar ve koroner arter hastalığının (KAH) şiddetiyle ilişkisini araştırdık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya koroner angiografisi yapılarak KAH tanısı konmuş 41 erkek,35 kadın toplam 76 hasta alındı. Tüm hastalarda renal doppler ultrasonografi (US) ile RRI'leri ölçüldü. Renal parankim kalınlığı, böbrek uzunluk ve genişlikleri ölçüldü. Gensini risk skorlama sistemiyle KAH şiddeti skorlanarak hastalar hafif-KAH (Gensini skoru ≤ 20) ve şiddetli-KAH (Gensini skoru > 20) olmak üzere iki guruba ayrılarak karşılaştırıldı. Ayrıca tüm hastalarda glomerular filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanarak 3 ayrı sub gruba ayrıldı ve RRI ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Gensini skoruna göre şiddetli KAH olanlarda hafif KAH olanlara göre anlamlı derecede yüksek RRİ değerleri saptandı [0,62 (0,58-0,71)] karşı [0,71 (0,63-0,78)], $p < 0,01$. Böbrek uzunluğu, böbrek genişliği, böbrek parankim kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmadı. eGFR, şiddetli KAH'lı hastalarda hafif KAH grubuna göre anlamlı derecede düşüktü($p= 0,02$).

eGFR değerlerine göre evrelendirilen KAH'lı hastalarda ,renal yetersizlik evresi ile RRİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Evre 1 (GFR≥90) olanlarda RI [0,63(0,59-0,68)], evre 2(GFR 60-59) olanlarda RI [0,77(0,71-0,84)], evre 3(GFR 30-59) olanlarda ise RI [0,81(0,73-0,85)] idi, ($p<0,01$).

RRİ değerinin hafif ciddi koroner arter hastalığı tanısında, sensivite % 77, spesifite % 66 bulundu.

Sonuç: RRI değerleri KAH'lı hastalarda hastalık şiddetine paralel şekilde artış göstermektedir. İlaveten renal yetersizlik derecesi artıkça RRİ değerleri artmaktadır. Doppler US ile RRİ ölçümü KAH şiddetini

saptamada aynı zamanda böbrek fonksiyon ve mikrosirkülasyonu hakkında noninvaziv bir yöntem olarak ilave bilgiler sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Renal resistive indeks, renal parankim kalınlığı, koroner arter hastalığı, Gensini skoru, eGFR, kronik böbrek hastalığı

Correspondence / Yazışma Adresi:

Dr. Bircan Alan

Dicle University Medical Faculty, Department of Radiology,

21280, Seyrantepe / Diyarbakır

e-mail: bircanalan@hotmail.com

Date of submission: 14.03.2016

Date of acceptance: 08.04.2016

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of mortality in Turkey and around the world. Chronic kidney disease (CKD), which leads to increased risk of CVD, is increasingly becoming an important public health problem. The convalescence of patients with CVD is greatly influenced by renal function,¹ and CKD is a key predictor of CVD and cardiac mortality.^{2,3}

Renal Doppler ultrasonography (RDU) is a non-invasive tool used for the diagnosis of renovascular disease and/or renal failure.^{4,5} Microvascular destruction in the renal bed can be specifically evaluated through the indirect analysis of intrarenal circulation based on an examination of arterial flow. Assessment of the renal resistive index (RRI) on RDU allows for the evaluation of renal resistance and renal arteriolar damage.⁶

Analysis of macro- and microvascular circulation can be useful for early and effective detection of CVD and relevant vascular damage, and may also support primary and secondary prevention of CVD and identification of the most ideal treatments. Several studies have shown that RRI determined by RDU correlates with the events and outcomes related to CVD.^{7,8} However, to our knowledge, no study in the English-language literature has documented the association between RRI and the severity of CVD and microvascular changes in the renal bed.

In this study, we aimed to investigate the relationship between the severity of coronary artery disease (CAD), as determined by Gensini score, and RRI.

Materials and Methods

Patients

This retrospective study evaluated 126 patients who were presented to the Dicle University Medical School Cardiology Clinic with chest pain, and who were diagnosed with CAD on coronary angiography, between August 2014 and May 2015. Of these, 50 patients with renal artery stenosis, obstructive uropathy, acute renal failure, end-stage CKD, uncontrolled hypertension, and uncontrolled diabetes mellitus were excluded from the study. Approval was obtained from the Dicle University Clinical Research Ethics Committee, and written consent was obtained from each patient.

The 76 patients included in the study were 41 (53.90%) males and 35 (46.10%) females. Body weight and heights were recorded, and body mass index (BMI) was calculated (body weight [kg] / height [m]²) for each patient. Demographic characteristics,

including age and gender, and clinical risk factors, including smoking status, hypertension, diabetes, and hyperlipidemia, were recorded.

The glomerular filtration rate (GFR) was calculated with the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (aMDRD): $aMDRD = 186 \times (\text{serum creatinine, mg/dL})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times 0.742 (\text{if female}) \times 1.210 (\text{if African}).^9$

Coronary angiograms and Gensini scoring

Selective coronary angiography was performed using the Judkins technique.¹⁰ The angiograms were recorded in multiple projections using a biplanar digital cardiac imaging system (Philips Integris DCI, Eindhoven, NL). Cineangiograms were evaluated by two experienced cardiologists. Each coronary angiogram was examined to determine the localization of coronary artery lesions and the percentage of luminal stenosis. According to the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) lesion classification system, CAD is defined as a diameter stenosis of $\geq 50\%$.¹¹ The severity of CAD was graded according to the Gensini score,¹² which is used to score and classify the extent and degree of coronary artery stenosis. With this method, narrowing of the lumen was grade 1 for 1%–25% stenosis, grade 2 for 26%–50%, grade 4 for 51%–75%, grade 8 for 76%–90%, grade 16 for 91%–99% and grade 32 for total occlusion. This score was multiplied by a factor that accounted for the importance of the lesion's position in the coronary arterial tree: 5 for the left main coronary artery; 2.5 for the proximal left anterior descending (LAD) coronary artery and left circumflex artery (LCX); 1.5 for the mid-segment LAD and LCX; 1 for the distal-segment LAD and LCX, first diagonal artery, first obtuse marginal artery, right coronary artery, posterior descending artery, and intermediate artery; and 0.5 for the second diagonal and second obtuse marginal arteries. The patients were divided into two groups: mild atherosclerosis (Gensini score ≤ 20 points) and severe atherosclerosis (Gensini score > 20 points), a classification consistent with the literature.^{13,14}

Imaging techniques

Conventional ultrasonography (US) and Doppler US were performed using the Acuson S2000 ultrasound system (Siemens, Mountain View, CA, USA) with a 4-MHz curved array transducer. All images were obtained by a radiologist with 15 years of experience in sonographic examination, who was blinded to the clinical data. Images were obtained with the patient placed in the lateral decubitus position. Renal length and width were measured in both kidneys, while parenchymal thickness was measured between the thickest and thinnest sections, then averaged for each kidney. In the supine position, intrarenal RI was measured three times at the interlobular arteries in the upper, mid and lower poles of the kidneys using pulse-wave Doppler. The measurements were averaged for each kidney, and the average RI values of both kidneys were used for analysis. Intrarenal Doppler spectra were obtained and the RRI was calculated according to the following formula: $RRI = (\text{peak systolic velocity} - \text{end diastolic velocity}) / \text{peak systolic velocity}$.

Statistical analysis

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences version 16.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. The Kolmogorov–Smirnov test was used to check the normality of the data. Parametric data were expressed as

mean±standard deviation, and non-parametric data were expressed as median. For evaluation of the continuous variables, we used Student's t-test for the parametric data and the Mann–Whitney U test for the nonparametric data; the categorical variables were analyzed with the Chi-Square test. The relationship between the parameters was analyzed with the Spearman and Pearson correlation tests. In order to predict the severity of CAD, we calculated the areas under the ROC curves for the kidney shear wave speed. A value of $p < 0.05$ was accepted as significant.

Table 1. Comparison of Mann Whitney U Test Results for the patients with mild CAD (Gensini score ≤ 20) and Severe CAD (Gensini score >20)

Parameters	Mild CAD*	Severe CAD*	Z	P**
Age, year	57 (49-65)	63(53-71)	-1.335	0.232
BMI, kg/m ²	26.3 (24.8-27.5)	26.6 (24.6-28.6)	-0.531	0.630
RRI	0.62 (0.58-0.71)	0.71 (0.63-0.78)	-2.298	< 0.001
Renal width,mm	44.5 (41.2-46.2)	42.5 (40-50)	-0.262	0.468
Renal length,mm	103 (96.5-109.2)	106 (97.7-114.2)	-0.727	0.499
Renal parenchymal thickness, mm	14.5 (13-16)	14 (13-17)	-0.150	0.903
Estimated GFR, ml/min/1.73 m ²	103.2 (79.8-121.8)	89.3 (70.9-102.8)	-2.233	0.023
Serum creatinine, mg/dl	112.8 (96-125)	87.4 (72.6-111.5)	-2.212	0.027
Urea, mg/dl	30 (25-40)	31.5 (28-43.7)	-1.004	0.338
Albumine, gr/dl	3.7 (3.5-3.9)	3.7 (3.4-4)	-0.291	0.840
Total protein , gr/dl	6.9 (6.8-7.4)	7 (6.6-7.4)	-0.085	0.974
Uric acid, mg/dl	5.8 (3.8-6.5)	5.7 (4.3-7)	-0.270	0.612
Triglyceride, mg/dl	196 (100-262)	148 (108.7-211.7)	-0.744	0.407
T,Cholesterol, mg/dl	197 (160-225)	177.5(149.5-206.7)	-1.251	0.125
LDL, Cholesterol, mg/dl	123 (89-155.5)	112 (83-130)	-1.485	0.150
HDL- Cholesterol, mg/dl	32 (30-39)	32.5 (30-36.7)	-0.104	0.908
SBP, mmHg	120 (110-125)	122.5(110-130)	-1.112	0.315
DBP,mmHg	75(70-85)	80 (75-85)	-1.252	0.07

Values are Median*; Mann-Whitney U test**; NS: Not Significant, BMI: Body mass index, RRI: Renal resistive index, GFR: Glomerular filtration rate, HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein

Results

The 76 patients included 41 (53.90%) males and 35 (46.10%) females, The mean age of patient with mild CAD was 57 (49-65) years, mean age of patient with severe CAD was 63(53-71). Between the patients with mild CAD and severe CAD, no significant difference was observed with regard to age, BMI, urea, albumin, total protein, uric acid, triglycerides, cholesterol, renal length and width, and renal parenchymal thickness. However, the eGFR and serum creatinine levels were significantly lower in the patients with severe CAD ($p < 0.05$). Moreover, RRI was significantly higher in the

patients with severe CAD compared to the patients with mild CAD ($p < 0.001$) (Table 1, Figure 1).

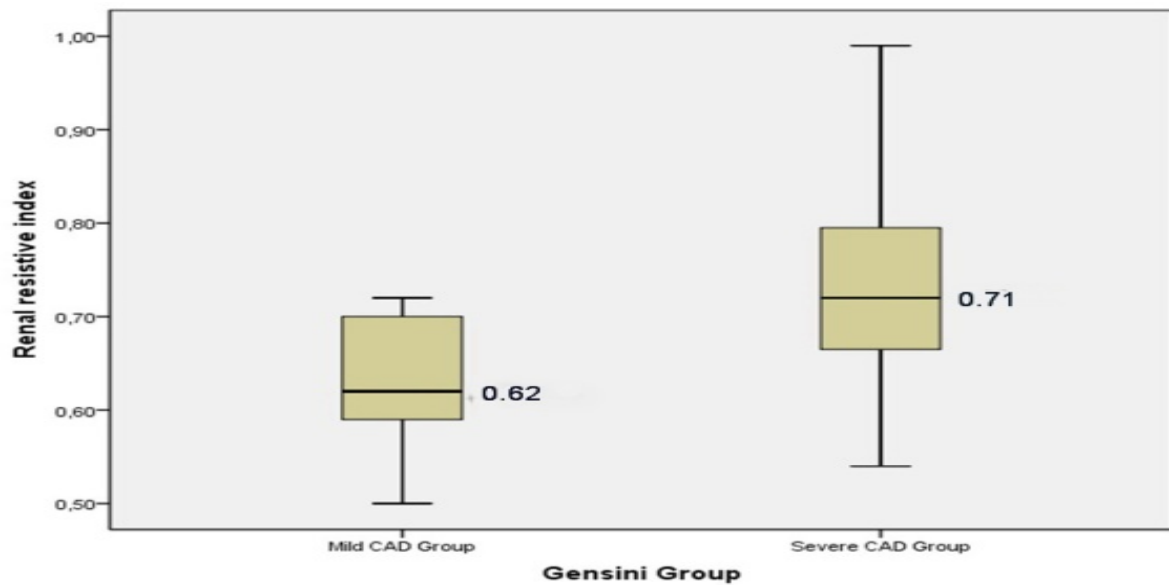


Figure 1. Comparison of Renal resistive index between patients with mild coronary artery disease (Gensini score ≤ 20) and severe coronary artery disease (Gensini score > 20)

Grading of the patients based on the eGFR values indicated that RRI increased as eGFR decreased, and a significant correlation was found between the two parameters. RRI was [0.63(0.59-0.68)] in patients with stage 1 (GFR ≥ 90), [0.77(0.71-0.84)] in patients with stage 2 (GFR 60-89), and [0.81(0.73-0.85)] in patients with stage 3 (GFR 30-59), ($p < 0.001$). (Table 2, Figure 2).

Table 2. Relationship between GFR and RI in patients with CAD

Stage	Descriptive	GFR	n	RI*	P**
1	Normal	≥ 90	37	0.63(0.59-0.68)	< 0.001
2	Mild	60-89	26	0.77(0.71-0.84)	
3	Moderately	30-59	13	0.81(0.73-0.85)	

*Values are Median (25%-75%); **Kruskal Wallis test

In all patients, the Gensini score established no significant correlation with age, BMI, renal length and width, and renal parenchymal thickness ($p > 0.05$), but there was a significant correlation with the RRI ($p = 0.03$) (Table 3). Similarly, a multivariate analysis indicated no significant relationship the effect of gender, BMI, lipid parameters, blood glucose level, blood pressure, diabetes mellitus and hypertension, except age and smoking (Tables 4). Diagnostic performance of the RRI values in ROC analyses based on gensini score; The Cut of value was 0.605, area under the ROC curve (AUC) was 0.706 (0.553-0.858) (CI: 95%) sensitivity was 80.60% and specificity was 66.70% (Figure 3).

Role of Renal Resistive Index in Predicting the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Mild to Moderate Renal Insufficiency

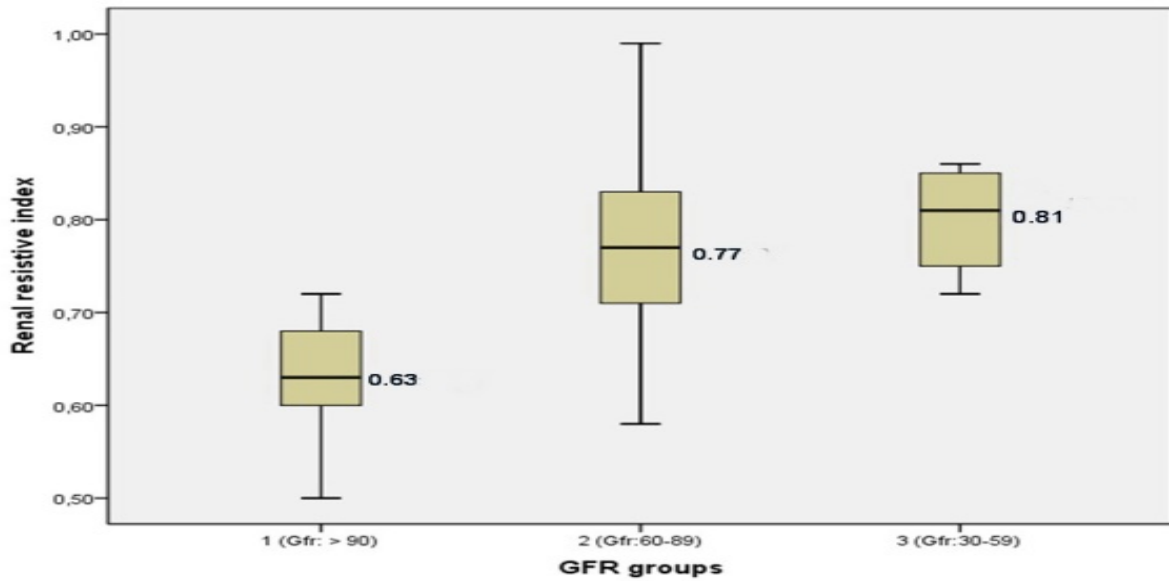


Figure 2. Comparison of Renal resistive index based on GFR groups in coronary artery disease

Table 3. Correlation between Gensini Score and RRI, age, BMI, Renal width, Renal length, Renal parenchymal thickness

Parameters	r	p*
Age , year	0.068	0.633
BMI, kg/m ²	0.171	0.280
RRI	0.357	0.016
Renal width,mm	0.160	0.276
Renal length,mm	0.120	0.417
Renal parenchymal thickness, mm	0.042	0.693

Pearson correlation tests*,BMI: Body mass index, RRI: Renal resistive index, GFR: Glomerular filtration rate, HDL - high-density lipoprotein; LDL - low-density lipoprotein

Table 4. The effect of parameters on RRI detected with multivariate analysis

Coefficients ^a							
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	F	Sig.
	B	Std. Error	Beta				
Regression						6.100	0.004 ^a
(Constant)	0.455	0.080					
Age	0.004	0.001	0.354	20.748	0.008		
Smoking	0.064	0.029	0.285	2.214	0.032		

a: Dependent Variable: RRI

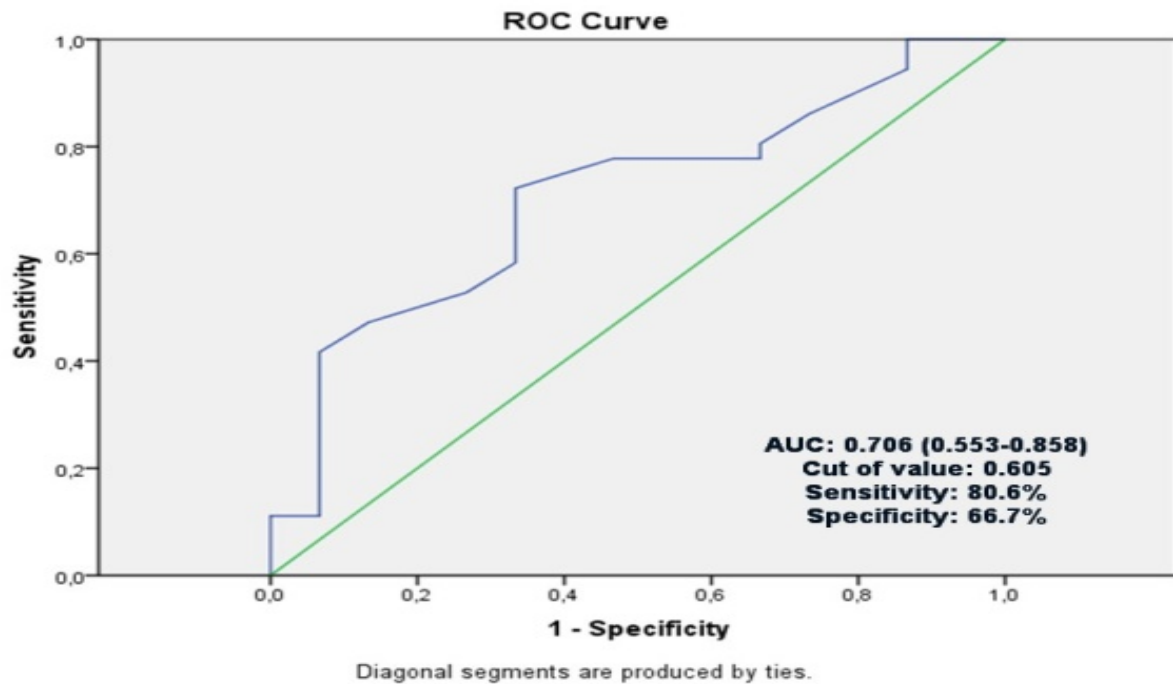


Figure 3. Performance of Renal resistive index for predicting coronary artery severity

Discussion

The RRI, determined by the non-invasive technique of RDU, has been shown to be a useful predictor for the progression of renal dysfunction, providing information for the diagnosis of various renal diseases.^{15,16} The presence of CKD leads to increased risk of adverse outcomes and mortality in patients with CVD.^{2,17,18} Mild renal insufficiency has been reported to be a strong and independent risk factor for cardiac mortality, even after controlling for all atherosclerotic risk factors.¹⁹ These findings suggest that the RRI values determined by RDU can be used to obtain useful information about renal microvascularisation and function, which can be compared with the severity of CAD to determine the effectiveness of RRI in predicting its progression. In our study, RRI was significantly higher in the patients with severe CAD than in those with mild CAD. In a cohort study, Pearce et al. found significant associations between renal Doppler sonography parameters, including RRI, and CVD events after controlling for other significant risk factors.⁸ Calabria et al. also found a significant association between RRI and arterial stiffness and carotid artery atherosclerotic burden, and suggested that this association might provide useful information about micro- and macrovascular impairment.²⁰ Similarly, Akgül et al. found a relationship between RRI and cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness.²¹ Based on these findings and those obtained in our study, we suggest that RRI values determined by RDU may provide useful information about the progression of CAD before the vascular lesions become irreversible, and may also allow early treatment of CAD.

In our study, eGFR was lower in the patients with severe CAD compared to the patients with mild CAD. Grading of the patients based on eGFR values revealed that RRI increased as eGFR decreased. It was also revealed that kidney function decreased as the severity of CAD increased and, in a similar manner, RRI increased as the severity of CAD increased, suggesting that RRI can be used to predict the severity of CAD. Moreover, in light of the findings of this study, we believe that RRI may provide useful information about GFR, as well. This suggestion is consistent with the findings of Kawai et al. who reported that RRI is a more useful tool than GFR in the evaluation of acute renal injury.²²

Calabia et al. found high rates of sensitivity and specificity for RRI in the determination of arterial stiffness.²⁰ Similarly, we also found high rates of sensitivity and specificity for RRI in the prediction of the severity of CAD (77% and 66%, respectively).

The present study was limited by two factors. First, it had a cross-sectional prospective design. Therefore, longitudinal prospective studies are necessary to further investigate the effects of RRI. Second, we had a small sample size, and thus further large-scale studies are needed to substantiate these findings.

In conclusion, RRI shows a parallel increase with the severity of CAD and the severity of renal insufficiency. Determination of RRI with non-invasive RDU may provide additional information about the severity of CAD, kidney function and microcirculation.

References

1. Komuro K. Evaluation of kidney circulation using duplex Doppler ultrasonography. *Rinsho Byori* 2010;58(8):816-22.
2. Edwards MS, Craven TE, Burke GL, Dean RH, Hansen KJ. Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study. *Arch Intern Med* 2005;165(2):207-13.
3. Edwards MS, Hansen KJ, Craven TE, et al. Relationships between renovascular disease, blood pressure, and renal function in the elderly: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2003;41(5):990-6.
4. Hansen KJ, Tribble RW, Reavis SW, et al. Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility. *J Vasc Surg* 1990;12(3):227-36.
5. Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2009;49(1):148-55.
6. Veglio F, Provera E, Pinna G, et al. Renal resistive index after captopril test by echo-Doppler in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5(7):431-6.
7. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21(4):291-6.
8. Pearce JD, Craven TE, Edwards MS, et al. Associations between renal duplex parameters and adverse cardiovascular events in the elderly: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010;55(2):281-90.
9. Sugiura T, Nakamori A, Wada A, et al. Evaluation of tubulointerstitial injury by Doppler ultrasonography in glomerular diseases. *Clin Nephrol* 2004;61:119-26.
10. Bashore TM, Balter S, Barac A, et al. 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards update: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus documents developed in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2221-305.

11. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1988;78:486-502.
12. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
13. Oishi Y, Wakatsuki T, Nishikado A, et al. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2000;11:77-81.
14. Kaya H, Ertaş F, İslamoğlu, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:50-4.
15. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002;39(2 Pt 2):699-703.
16. Splendiani G, Parolini C, Fortunato L, Sturniolo A, Costanzi S. Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clin Nephrol* 2002;57(1):45-50.
17. Chonchol MB, Aboyans V, Lacroix P, Smits G, Berl T, Laskar M. Long-term outcomes after coronary artery bypass grafting: preoperative kidney function is prognostic. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(3):683-9.
18. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 23;351(13):1296-305.
19. Mohandas R, Segal M, Srinivas TR, et al. Mild renal dysfunction and long-term adverse outcomes in women with chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2015;169(3):412-8.
20. Calabria J, Torguet P, Garcia I, et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(3):186-91.
21. Akgul A, Sasak G, Basaran C, Colak T, Ozdemir FN, Haberal M. Relationship of renal resistive index and cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41(7):2835-7.
22. Kawai T, Kamide K, Onishi M, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3256-62.

Knowledge Level, Attitude and Behaviours About Glucose Challenge Test Among Turkish Pregnant Women Türk Populasyonundaki Gebelerin Glikoz Yükleme Testi Hakkındaki Bilgi Düzeyleri, Tutum ve Davranışları

Esengül Türkyılmaz¹, Emel Keleştemur², İrep Karataş Eray², Fatma Doğa Öcal³, Ayşe Filiz Yavuz Avşar⁴

¹Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics

²Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Family Medicine

³Ankara Dr Sami Ulus Women Health and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Gynecology and Obstetrics

Abstract

Objectives: Debates continue about the best screening and diagnostic method for Gestational Diabetes Mellitus (GDM). However, the number of the studies investigating the awareness and related behaviors of pregnant women about gestational diabetes mellitus screening tests are limited in the literature. This study was planned to investigate the levels of knowledge about the glucose challenge tests, attitudes towards agreeing to these tests and facts affecting their final decisions about having these tests done or not of pregnant women.

Materials and Methods: This study is a survey, conducted among pregnant women admitted to our obstetric outpatient clinic for pregnancy follow-up, between February 2015 and April 2015. A fourteen items long questionnaire was administered to pregnant women who participated in the study.

Results: A total of 476 pregnant women participated in the study. The average age of the participating women was determined to be 27.7 (17-42) years. We found a statistically significant difference between having good knowledge and having the glucose challenge test done or considering to have it done in the current pregnancy ($p < 0.05$). A statistically significant difference was found between having glucose challenge test done during the previous pregnancy and having the test done or considering to have it done during the current pregnancy ($p < 0.001$). The difference between the level of education and having a good level of knowledge was statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion: No scientifically confirmed complications related to the glucose challenge tests exist. We believe that the pregnant women are misinformed about glucose loading tests and should be reeducated to correct their knowledge through training programs.

Key words: Attitude, glucose challenge test, knowledge, pregnant

Öz

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ile ilgili en iyi tarama ve tanı yönteminin ne olduğu konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Gebelerin gestasyonel diabetes mellitus tarama testleri ile ilgili farkındalığı ve bunu etkileyen faktörlerle ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışma gebelerin glikoz yükleme testleri konusundaki bilgi düzeyleri, bu testleri yaptırma konusundaki tutum ve davranışları ve bu testleri yaptırma konusundaki son kararlarını etkileyen faktörleri araştırmak için yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma Şubat 2015 ve Nisan 2015 arasında gebelik takibi için gebe polikliniğimize başvuran gebeler arasında yürütülen bir anket çalışmasıdır. Çalışmaya katılan gebelere 14 soruluk anket uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 476 gebe katılmıştır. Katılan gebelerin ortalama yaşı 27,7(17-42) yıl idi. İyi bilgi düzeyine sahip olma ile bu gebelikte glikoz testini yaptırma veya testi yaptırmayı düşünme arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Önceki gebelikte testi yaptırmaya ile bu gebelikte testi yaptırmaya veya yaptırmayı düşünme arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Eğitim düzeyi ile iyi bilgi düzeyine sahip olma arasında da istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,001$).

Sonuç: Glikoz yükleme testleriyle ilgili literatürde henüz tespit edilmiş komplikasyon yoktur. Glikoz yükleme testleri konusunda gebe kadınların yanlış bilgilendirildiğine ve bilgilerini düzeltmek için eğitim programları ile yeniden bilinçlendirilmeleri gerektiğine inanıyoruz

Anahtar kelimeler: Tutum, glikoz yükleme testi, bilgi, gebe

Correspondence / Yazışma Adresi:

Dr. Esengül Türkyılmaz

Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Bilkent, Ankara / Turkey

e-mail: turkyilmazo6@yahoo.com

Date of submission: 30.11.2015

Date of admission: 21.04.2016

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a glucose tolerance defect, first diagnosed during pregnancy.¹ GDM may lead to polyhydramnios and macrosomia during pregnancy; shoulder dystocia, bone fractures, nerve damage and associated permanent deformities during delivery; and metabolic problems, such as hypocalcemia and hypoglycemia during neonatal period.² The prevalence of GDM varies between 1% and 14% in different populations.³ In Turkey, the prevalence of GDM is determined to be between 1.2% and 4.5%.⁴ It is believed that the rate of Gestational Diabetes Mellitus increases in parallel with the increasing rate of obesity.

Diagnosis criteria for Gestational Diabetes Mellitus around the world is still unclear. In the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study, it has been noted that high glucose values during pregnancy, even below the diagnostic values for GDM, have been associated with maternal, fetal and neonatal adverse outcomes. Hence, a decision to revamp the diagnosis criteria for GDM has been made.⁵ On the other hand, it has been suggested that screening based on risk factors can give diagnostic false negatives for gestational diabetes mellitus in some patients.⁶ In another study comparing screening of pregnant women with risk factors and screening all of the pregnant women suggested that screening of pregnant women regardless of risk factors is associated with better perinatal outcomes.⁷ Some authors suggest that the importance of glucose challenge test in pregnancy in determining the risk for Type 2 Diabetes Mellitus is equivalent to that of pap smear screening to cervical cancer.⁸

Debates continue about the best screening and diagnostic method for GDM. However, the number of the studies investigating the awareness and related behaviors of pregnant women about gestational diabetes mellitus screening tests are limited in the literature.^{9,10} This survey study is planned for evaluating pregnant women's level of knowledge about glucose challenge tests, their attitude towards having these tests done, and the reasons affecting the decision to have these tests done. Pregnant not considering glucose load tests were asked about the reasons behind their decisions.

Materials and Methods

This survey study is conducted with patients who were admitted to our Obstetric outpatient clinic for routine pregnancy follow-up in between February 2015 and April 2015. Board of ethics approval was obtained beforehand. Pregnant women who agreed to participate and whose pregnancies were confirmed by fetal heart rate during ultrasound examinations were included in the study. The ones at early weeks of gestation with no discernable fetal heart rate and those going thorough labor were excluded from the study. Following their informed consents, the 14 questions long questionnaire was administered to the participants. Patients were seen only once.

The questionnaire consisted of 14 questions seeking basic sociodemographic information about pregnant women, measuring their levels of knowledge about glucose loading test, attitudes towards accepting the glucose loading test, behaviours towards agreeing glucose loading test and determining the reasons behind these behaviours. The questions(Q) included in the questionnaire can be seen in Table 1.

Table 1. Survey Questions

Q1-Birth date of the pregnant women
Q2-When is the last menstrual period?
Q3-When is glucose loading test done? (Which week or month of the pregnancy?)
Q4-Why is glucose loading test done?
Q5-Have you got diabetes mellitus diagnosis?
Q6-Have you got a relative who diagnosed with diabetes mellitus?
Q7-If the answer of the previous question is “yes”what is the degree of relationship?
Q8-What is your education level?
Q9-Is higher levels of glucose during pregnancy harmful to the mother and the baby?
Q10-What may be the harmful effects of high glucose levels during pregnancy for the baby and the mother? You can choice more than one answer?
Q11-Did you have glucose loading test in the previous pregnancy?
Q12-Do you consider doing glucose loading test in the current pregnancy?
Q13-If your answer to the previous question is “yes” what are the reasons to consider doing glucose loading test? You can choice more than one answer?
Q14-What are the reasons for not to consider doing the glucose challenge test?

The questionnaire included 4 questions to measure pregnant women’s level of knowledge about glucose tolerance tests. Although the timing of glucose challenge test is still controversial, the answers between 24-28 weeks or 6-7 months were thought as right answer^{11,12} and assessed “1” point. Any other answers were accepted to be false and received “0” point. Regarding the question “Why is glucose challenge test done?” the answer “For monitoring of the baby during pregnancy and to identify the potential postnatal risks” is given “1” point and the other choices are given “0” points. The question, “Is higher levels of glucose during pregnancy harmful to the mother and the baby?”, is another one to assess the pregnant women’s level of knowledge about glucose tolerance test. The answer “Yes, there is” is given “1”point and the other choices are given “0” point. The question “What may be the harmful effects of uncontrolled high glucose levels during pregnancy to the baby and mother?” is a multiple choice question and to select more than one item is allowed. The items “The baby might end up being overweight”, “Sudden decreases may occur in blood sugar levels of the baby, after delivery”, “The fluid of the baby may be more than normal”, “The mother may experience problems due to difficult delivery” are established facts and each of them were given 1 point. The other choices are not direct complications of gestational diabetes mellitus and these items are marked with “0” points. The answers given to these 4 questions were given a total score between “0” and “7”. Despite containing different questions each other, similar to the study of Shriraa et al. the scores between 0 and 4 were accepted to be poor level of knowledge and the scores between 5 and 7

were accepted to be good level of knowledge because the number of the questions in our study was less than that study.¹³

The pregnant women were grouped into two, based on their attitude towards and behaviour about the glucose loading test and factors possibly interfering with these attitudes and behaviours are considered.

Group I: Pregnant women who have the test done or considering to have it done during the current pregnancy

Group II: Pregnant women who don't consider having glucose challenge test done in the current pregnancy

Pregnant women who don't consider having glucose challenge test done were asked for their reasons. The choices included "because it is harmful to the baby", "because it is harmful to the mother", "because it is harmful both for mother and the baby", "being already diagnosed with diabetes", and "because of feeling discomfort during the test in the previous pregnancy". The reasons for thinking glucose challenge test is harmful for mother and / or baby were inquired. The choices included "being influenced by radio and television", being influenced by internet", "being influenced by the neighbors", "being influenced by reading", "guidance of health care professionals"

IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows. Released 2012, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used for statistical analysis and calculations. The median, minimum and maximum values of age, educational status, gestational age were expressed as numbers and percentage. The distribution of the number of chosen items in the multiple choice questions was expressed as percentage. Chi-Square test was used for the correlation between having glucose challenge test during the previous pregnancy, having relatives with diabetes mellitus and level of education and level of knowledge.

Results

A total of 476 pregnant women were included in the study. The mean age was 27.70 (17-42) years and the mean gestational age was 21.5 (6-41) weeks. The majority of the participants were elementary school (n=176, 37%) and high school graduates (n=177, 37.20%). Twenty-six (5.50%) of the participants had already been diagnosed with diabetes mellitus. The number of individuals with a relative with diagnosis of diabetes mellitus had glucose challenge test in the previous pregnancy was 200 (42%).

The scores for pregnant women's knowledge level about glucose tolerance tests were 0 to 4 points for 381 (80%) pregnant women and 5 to 7 points for 95 (20%) pregnant women. The detailed distribution of knowledge level of the pregnant women about glucose loading tests who participated to the survey is demonstrated in Table 2.

The number of women who had glucose challenge test in the current pregnancy and considering to have it (group I) was 238 (50%). The majority of women who don't consider to have glucose challenge test (group II), 220 (46%) of them thought that the test is harmful for the baby and/or mother. The majority of group II pregnant women (n=153, 32.10%) stated that they have been influenced by radio and TV in making decision to have glucose challenge test.

Table 2. The level of knowledge distribution among the participating pregnant women about the glucose loading tests

	Number(%)
Timing of glucose challenge test	
First 12 weeks	2(0.4)
13-23 weeks	48(10.1)
24-28 weeks	190(39.9)
29-36 weeks	11(2.3)
I don't know	211(44.3)
No response	14(3)
Why is the glucose challenge test done	
To predict the method of birth	21(4.4)
To follow-up the mother and the baby during the pregnancy and to assess potential risks after birth	331(70)
There is no utility	49(10.3)
I have no idea	73(15.3)
No response	2(0.4)
Is higher levels of glucose during pregnancy harmful to the mother and the baby	
There is no harm.	15(3.2)
Yes, it is	287(60.3)
I have no idea	174(36.5)
What may be the harmful effects of high glucose levels during pregnancy for the baby and the mother?	
Baby might end up being overweight	127(26.7)
Baby can't gain weight	17(3.6)
Sudden decreases of blood glucose may develop after birth.	141(29.6)
Amniotic fluid volume may be excessive	23(4.8)
Mother may experience complications due to the difficulty in birth	108(22.7)
Jaundice of mother	9(1.9)
I have no idea	51(10.7)
Full score of knowledge	
Number of women scoring 0-4 points	381(80)
Number of women scoring 5-7 points	95(20)

Regarding the relationship between the educational level/ having relatives diagnosed with diabetes mellitus and attitudes and behaviours about having the test done, we did not find any statistically significant differences between the groups ($p > 0.05$, $p > 0.05$ respectively). Regarding level of knowledge, 60 (63.80%) pregnant women who have a good knowledge had exhibit group I behaviour whereas 178 (50.70%) pregnant women who have poor knowledge had exhibit group I behaviour. We found a statistically significant difference between the two groups ($p < 0.05$). When 91 (60.70%) women in their first pregnancy were excluded, 115 (60.2%) pregnant women who had the glucose

challenge test in the previous pregnancy had exhibit group I behaviour, whereas 30 (30.30%) pregnant women who didn't have the glucose challenge test in the previous pregnancy had exhibit group I behavior. We found a statistically significant difference between the two groups ($p < 0.001$). None of the pregnant women who are illiterate or just literate have a good level of knowledge whereas 30 (31.20%) of the college and university graduates have a good level of knowledge; the difference between the level of education and having a good level of knowledge was statistically significant ($p < 0.001$). The relation between attitude and behaviours of pregnant women about glucose loading test and some meaningful possible factors that affecting them about having the test done is shown on Table 3.

Table 3. The relation between attitude and behaviours of pregnant women about glucose loading test and some meaningful possible factors that affecting them about having the test done

Groups	To consider having test done (Group I) n(%)	Not to consider having test done (GroupII) n(%)	p
Full knowledge score			
Good knowledge (5-7)	60 (63.8)	34 (36.2)	0.024
Poor knowledge (0-4)	178 (50.7)	173 (49.3)	
Had the test during the previous pregnancy			
Had	115 (60.2)	76 (39.8)	<0.001
Didn't have	30 (30.3)	69 (69.7)	
First pregnancy	91 (60.7)	59 (39.3)	

Discussion

In our study, statistically significant differences were detected between having a good level of education and having the test done or considering to have it done during the current pregnancy and between the education level and being well informed indicate that the level of learning the established information, utilizing the available sources more efficiently, and level of knowledge increase as the educational level increases. We observed that the rate of decision to have glucose loading test done increases in parallel with the level of good knowledge. In addition, we observed that the experience gained by glucose tolerance test through previous pregnancies has been shown to play a significantly positive role in deciding to have test during the current pregnancy.

Tighter criteria of the screening test resulted in raising GDM prevalence but reduction of the GDM complications such as maternal weight gain, mean fetal birth weight, large for gestational age fetus.¹⁴ There was an increase of normal postpartum maternal screening test results and decrease of impaired fasting glucose. It has been noted that high glucose values during pregnancy, even below the diagnostic values for GDM, have been associated with maternal, fetal and neonatal adverse outcomes.¹⁵ The glucose challenge test can help identify the risk of fetal macrosomia and to take preventive measures. It is shown that treatment of gestational diabetes mellitus in pregnant women decreases the occurrence of perinatal morbidities such as perinatal death,

shoulder dystocia, bone fractures and nerve damage and improves the mothers' quality of life .¹⁵ In our study, 287 (60.30%) pregnant women answered the question "Is high levels of glucose during pregnancy harmful to the baby and the mother?" as "Yes, it is". It has been proven by numerous studies that high blood glucose levels lead to maternal and fetal complications and the mothers should be alerted better about both. However, increasing awareness can be achieved by education.

In our study 331 (69.50%) pregnant women answered the question "What is the purpose of glucose challenge test?" as "To define potential risks for mother and child during the pregnancy follow-up and post-delivery periods". Indeed, glucose challenge test in pregnancy not only detects the risks for the baby and the mother during pregnancy but also defines the risk of developing diabetes mellitus for the baby and the mother at later stages of their lives, and allows taking preventive measures. The studies indicate that risk of developing prediabetes or diabetes mellitus increases 8-fold in the infants of the mothers who developed gestational diabetes mellitus .¹⁶ On the other hand, the risk of developing type 2 diabetes mellitus is higher for pregnant women with gestational diabetes mellitus .¹⁶

Given the significant correlation between having a good level of knowledge and having glucose challenge test done, we suggest that educating pregnant women would provide a better understanding of the benefits of identifying these risks. The majority of the pregnant women participating in our study were elementary [n=176 (37%)] and high school graduates [n=177 (37.20 %)], and the percentage of the pregnant women with a good level of knowledge was only 20%. As the educational level of the pregnant women increases, the potential risks caused by high glucose levels in pregnancy for both the baby and the mother during pregnancy and postpartum periods would be understood better.

Thirty-six (7.60%) pregnant women who don't consider having glucose challenge test done stated for their reason the discomfort they felt during the previous pregnancy. The most common complaint during the test is nausea followed by vomiting. Therefore, availability of alternative methods has been investigated. In a study, casual plasma glucose, fasting plasma glucose, hemoglobin A1c, and 50g glucose challenge test in the first and second trimesters were compared in terms of sensitivity, and 50 g GCT was found to be the most sensitive test in the diagnosis of gestational diabetes mellitus, in both trimesters .¹⁷ In the second trimester, the glucose challenge test was again found to be the most sensitive test with 100% sensitivity, when the cut-off point of 130 mg/dL was accepted, and 87.50% sensitivity, when the cutoff point 140 mg/dl was accepted¹⁷. The 50 g GCT has been suggested to be a more reliable test with high sensitivity and specificity in gestational diabetes mellitus screening. In order to overcome nausea and vomiting which may be experienced during test, 50 grams of glucose may be diluted with 3 cups of water and lemon juice may be added. In many studies, it has been shown that the level of insulin secretion depends on the amount of carbohydrate taken with food .¹⁸ Therefore, if there is no carbohydrate metabolism disorder, even large amount of glucose intake would not lead to irregularities in blood glucose levels.

Regarding women who don't consider to have GCT, 220(46%) of them stated that the test is harmful for the baby and/or for the mother. A significant number of these women (n=153, 32.10%) stated that their decision not to have the test done has been

influenced by radio and television programs. In a previous study, pregnant women are reported to receive 40% of the information on gestational diabetes mellitus from TV and radio.¹³ We believe that although our population of pregnant women receive most of the information about gestational diabetes mellitus and glucose load tests from the radio and television programs, they probably do not understand sufficiently or misinterpret the information about alternative testing methods. There are also pregnant women who don't consider having the test done, because the result of the test done in the previous pregnancy was normal and re-testing is thought to be unnecessary during the current pregnancy. In our study, 76 (39.80%) of the pregnant women, having had the test done in the previous pregnancy, are considered to be in group II during this pregnancy. However, every pregnancy is different and given the women's age, weight, etc. may change, a previously undiagnosed impairment of glucose metabolism is likely to be manifested during the current pregnancy. We suggest that the lesser ratio of acceptance of the glucose challenge test in our population despite the widespread acceptance in the literature, is due to a lack of sufficient exposure and awareness.

In conclusion, we believe that the glucose challenge test is useful both for pregnant women and fetuses in terms of identifying potential risks during both the antenatal and the postnatal development and taking preventive steps. No scientifically confirmed complications related to the glucose challenge tests exists. We believe that the pregnant women are misinformed and should be reeducated to correct their knowledge through training programs. In this regard, national obstetricians and family physicians, in direct contact with the pregnant women, have an important responsibility.

References

1. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2003;27:5-20.
2. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes* 2005;23:17-24.
3. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, et al. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes Care* 1995;18:1029-33.
4. Akış N, Pala K, Seçkin RÇ. Gestasyonel Diabetes Mellitus prevalansı ve ilişkili risk etmenleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;34:93-6.
5. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hapo Study Cooperation Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
6. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcomes. *Diabet Med* 2000;17:26-32.
7. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140-6.
8. Magon N. Gestational diabetes mellitus: Get, set, go from diabetes capital of the World to diabetes care capital of the World. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;15:161-9.
9. Afridi JB, Khan MJ, Iman NU. Diabetes in females: Knowledge, attitude and practices. *J Med Sci* 2010;18:40-4.
10. Carolan M, Steele C, Margetts H. Knowledge of gestational diabetes among a multi-ethnic cohort in Australia. *Midwifery* 2010;26:579-88.
11. Seshiah V, Sahay BK, Das AK, et al. Gestational diabetes mellitus-Indian guidelines. *J Indian Med Assoc* 2009;107:799-802, 804-6. Available from: <http://www.Abcofobg.Com/GDM-New/Gestational Diabetes Mellitus-Indian Guidelines. Pdf>. [Last Accessed on 2010 Aug 27]

12. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzleme Klavuzu, Mayıs 2014. URL: http://www.turkendokrin.org/files/file/DIYABET_TTK_web.pdf (Last Accessed on 01.04.2015)
13. Shriram V, Rani MA, Sathiyasekaran BWC, et al. Awareness of gestational diabetes mellitus among antenatal women in a primary health center in South India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013;17:146-8.
14. Massa AC, Rangel R, Cardoso M, et al. Gestational diabetes and the new screening test's impact. *Acta Med Port* 2015;28:29-34.
15. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352:2477-86. DOI: 10.1056/NEJMo042973.
16. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology&Obstetrics* 2009;104:25-6.
17. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, et al. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003;62:47-53.
18. Rodin J. Insulin levels, hunger, and food intake: An example of feedback loops in body weight regulation. *Health Psychology* 1985;4(1):1-24.

Aile Hekimliği Asistanlarının Rahim İçi Araçlar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Rotasyonunun Bilgi Düzeyine Etkisi

The Knowledge Levels of Family Medicine Residents on Intrauterine Devices and the Effect of Obstetrics and Gynaecology Rotation on Their Knowledge Levels

Muzaffer Temur¹, Umut Gök Balcı², Yusuf Adnan Güçlü², Hüseyin Can³, Hasret Korkmaz², Haluk Mergen², Özgür Yılmaz¹, Fatma Eskicioğlu¹, Pelin Özün Özbay⁴

¹Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi

²İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

⁴Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Öz

Amaç: Bu çalışmada Türkiye'nin İzmir ilindeki eğitim araştırma hastanelerinde aile hekimliği uzmanlık eğitimi alan asistanların rahim içi araç (RIA) hakkındaki bilgi, tutum ve görüşlerini tespit etmek amaçlanmıştır. Ayrıca yapılan kadın doğum rotasyonunun bilgi düzeyine etkisi de bu kapsamda irdelenmiştir.

Materyal ve Metot: 2013 Haziran ve Temmuz aylarında, Türkiye'nin İzmir ilindeki tüm eğitim ve araştırma hastanelerinde eğitim alan 61 aile hekimliği asistanı ile yüzyüze görüşülerek anket uygulandı. Anket soruları, bakırlı ve hormonlu (levonorgestrel) RIA'lar hakkında bilgi düzeyini ölçmek üzere, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kontraseptif kullanımı için tıbbi uygunluk kriterleri (4. baskı) baz alınarak hazırlandı. Bakırlı ve hormonlu RIA'ların nulliparite, adolesan dönem, HIV pozitifliği, sigara içilmesi, diyabet varlığı, ektopik gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü varlığı, obezite, hipertansiyon, menoraji, myom varlığı, uterin kavite distorsiyonu, demir eksikliği anemisi, derin ven trombozu, meme kanseri öyküsü varlığı, üriner sistem hastalığı ve epilepsi durumlarındaki kullanılabilirliğini sorgulayacak 16 soru hazırlandı. Kullanılabilirlik durumunun cevapları da 4 seçenekli DSÖ kontraseptif kullanımı için tıbbi uygunluk kriterleri (4.baskı) esas alınarak değerlendirildi. Araştırmaya katılımda gönüllülük kriteri esas alındı.

Bulgular: Araştırmaya 61 aile hekimliği asistanı katıldı. Asistanlardan kadın hastalıkları ve doğum rotasyonu yapanların oranı %63,9, RIA uygulaması yapmış olanların oranı ise %45,9 olarak saptandı. Asistanlardan daha önce RIA uygulaması yapma, kadın hastalıkları ve doğum rotasyonunu tamamlama ve meslekteki tecrübe süresinin sorulara doğru cevap verme ile ilişkisi incelendi. Kadın doğum rotasyonu yapanların bakırlı RIA sorularına doğru cevap verme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi ($p<0,05$). Aile hekimliği asistanlarının çoğu bakırlı rahim içi araçların nullipar kadınlarda, demir eksikliği olan kadınlarda ve obez kadınlarda doğru kullanım endikasyonlarını bilmişlerdi. Aile hekimliği asistanlarının çoğu hormonlu rahim içi araçların meme kanseri olanlarda, diyabetik kadınlarda ve nullipar kadınlarda doğru kullanım endikasyonlarını bilmişlerdi.

Sonuç: Aile hekimliği ihtisasında kadın hastalıkları ve doğum rotasyonunun asistanların rahim içi araçlar ile ilgili bilgi düzeyleri üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Rahim içi araçlar, aile hekimliği asistanları, kadın hastalıkları ve doğum rotasyonu

Abstract

Objective: This study aims to determine the knowledge, attitudes and opinions of family medicine residents about intrauterine contraceptive devices (IUD) in training and research hospitals in Izmir, Turkey. The effect of obstetrics and gynaecology rotation on the level of knowledge is discussed in this context.

Materials and Methods: A face to face interview questionnaire was applied to total of 61 family medicine residents from all the training and research hospitals in Izmir between June and July 2013. Merely volunteers were included in the study. Questions to measure the level of knowledge about copper and levonorgestrel IUD were prepared based on the WHO medical eligibility criteria for contraceptive use (fourth edition). Sixteen questions were constructed to examine the availability of copper and levonorgestrel IUD in nulliparity, adolescence, presence of diabetes, ectopic pregnancy, history of pelvic inflammatory diseases, obesity, hypertension, menorrhagia, uterine fibroids, uterine cavity distortion, iron deficiency anemia, deep vein thrombosis, history of breast cancer, urinary tract

disease, epilepsy, HIV positivity and smoking presence. Answers of the availability states were presented as 4 multiple choices based on the WHO medical eligibility criteria for contraceptive use (fourth edition).

Results: Of the 61 family medicine residents included in this study, 63.9% of the residents have been on obstetrics and gynaecology rotations and 45.9% have previously practiced an IUD application. The association of correct answers with previous IUD application, obstetrics and gynaecology rotation and length (years) of professional experience has been investigated. Those who have been on obstetrics and gynaecology rotations had a statistically significant rate of correct answers about copper IUDs ($p<0.05$). Family medicine residents were able to identify the right indications of copper IUDs in nulliparous, obese and women with iron deficiency anemia, as well as hormonal IUDs in diabetic, nulliparous and women with breast cancer.

Conclusion: Obstetrics and gynecology rotation in Family Medicine specialization has positive effect on the residents' knowledge level about intrauterine devices.

Key words: Intrauterine devices, family medicine residents, obstetrics and gynaecology rotation

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Muzaffer Temur

Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Manisa

e-posta: temurmuzaffer@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.05.2015

Kabul Tarihi: 04.03.2016

Giriş

Günümüzde kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşmasına rağmen, birçok ülkede gebeliklerin bir kısmı istem dışı oluşmaktadır. Bu gebelikler özellikle erken yaşta olduğunda tıbbi yönden birçok probleme neden olmaktadır.^{1,2} Bu sebeple fertilitenin kontrol edilebilmesi ailelerin sosyal, ekonomik ve psikolojik olarak hazır olduklarında çocuk sahibi olmalarını sağlayacaktır.³ Üreme çağındaki kadınlar birçok tıbbi bilgide olduğu gibi kontrasepsiyonla ilgili bilgilerini de aile hekimlerinden almaktadır.⁴ Bu sebeple aile hekimlerinin hastalarına doğru ve uygun kontraseptif yöntemleri sunabilmeleri için bu konuda yeterli eğitimi almaları önem taşımaktadır.

Birçok kontraseptif yöntem arasında rahim içi araçlar (RİA) en etkili kontraseptif yöntemlerden birisidir. Tipik kullanımda etkinliği %99'lara kadar çıkmaktadır.^{5,6} Etkili bir yöntem olmasına rağmen RİA kullanımı Avrupa'da %12,4, Amerika Birleşik Devletleri'nde %5, Türkiye'de ise %16.8'lerde seyretmektedir.⁷⁻⁹

Aile hekimlerinin RİA hakkındaki bilgi düzeylerinin yetersiz olduğunu ve bu durumun RİA kullanımını kısıtladığını gösteren çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁻¹³ Aile hekimlerinin birçok durumda RİA kullanımında çekimser kalmalarına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Kontraseptif Kullanım Uygunluk Kriterleri 2010 ve DSÖ kontraseptif kullanımı için tıbbi uygunluk kriterleri (4.baskı) 2013 gibi kılavuzlar; adolesanlarda, doğum yapmamış kadınlarda, ektopik gebelik geçirenlerde, sigara kullanan kadınlarda RİA kullanımının güvenli olduğunu belirtmişlerdir.^{14,15}

Bu çalışmada Türkiye'nin İzmir ilindeki eğitim araştırma hastanelerinde aile hekimliği uzmanlık eğitimi alan asistanların RİA hakkındaki bilgi, tutum ve görüşlerini tespit etmek amaçlanmıştır. Ayrıca yapılan kadın hastalıkları ve doğum rotasyonunun bilgi düzeyine etkisi de bu kapsamda irdelenmiştir.

Materyal ve Metot

Türkiye'nin İzmir ilindeki tüm eğitim ve araştırma hastanelerinde eğitim alan 72 aile hekimliği asistanının çalışmaya dahil edilmesi amaçlandı. Aile hekimliği asistanlarından 11'i çalışmaya katılmayı kabul etmedi, 61 aile hekimliği asistanı çalışmaya dahil edildi. Hazırlanan anket, 2013'ün Haziran ve Temmuz aylarında, katılımcılarla yüz yüze görüşmek suretiyle araştırmacılar tarafından dolduruldu. Gönüllülük kriteri esas alındı.

Araştırmacılar tarafından hazırlanan ankette; asistanların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri sorgulandıktan sonra, kaç yıllık hekim olduğu, asistanlıkta kaçınıcı yılı olduğu, en sık önerdiği doğum kontrol yöntemleri, daha önce rahim içi araç uygulaması yapıp yapmadığı ve kadın hastalıkları ve doğum rotasyonu yapıp yapmadığı soruldu. Bakırlı ve hormonlu rahim içi araçlar hakkında bilgi düzeyini ölçmek üzere sorular, DSÖ kontraseptif kullanımı için tıbbi uygunluk kriterleri (4.baskı) baz alınarak hazırlandı.¹⁵ Bakırlı ve hormonlu RIA'ların nulliparite, adolesan dönem, HIV pozitifliği, sigara içilmesi, diyabet varlığı, ektopik gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü varlığı, obezite, hipertansiyon, menoraji, myom varlığı, uterin kavite distorsiyonu, demir eksikliği anemisi, derin ven trombozu, meme kanseri öyküsü varlığı, üriner sistem hastalığı ve epilepsi durumlarındaki kullanılabilirliğini sorgulayacak 16 soru hazırlandı. Kullanılabilirlik durumunun cevapları da 4 seçenekli DSÖ kontraseptif kullanımı için tıbbi uygunluk kriterleri (4.baskı) esas alınarak hazırlandı (Tablo 1). Seçeneklerden 1 ve 2 cevapları doğru, 3 ve 4 cevapları yanlış olarak değerlendirildi.

Tablo 1. DSÖ'nün kontraseptif kullanımı açısından kategorizasyonu

Kategori	Klinik değerlendirme ile birlikte	Sınırlı klinik değerlendirme ile birlikte
1	Metot her durumda kullanılır.	Evet (Metodu kullan)
2	Metot genellikle kullanılır.	
3	Metodun kullanımı önerilmemekle birlikte, daha uygun bir metot yoksa kullanılabilir.	Hayır (Metodu kullanma)
4	Metot kullanılmaz	

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS Windows 11.5 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verileri karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher's Exact ki-kare testi kullanıldı. %95'lik güven aralığında $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan aile hekimliği asistanlarının demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Asistanların %36,1’inin en sık önerdiği kontrasepsiyon yönteminin RİA olduğu saptandı. Diğer yöntemlerle ilgili oranlar Şekil 1’de gösterilmiştir.

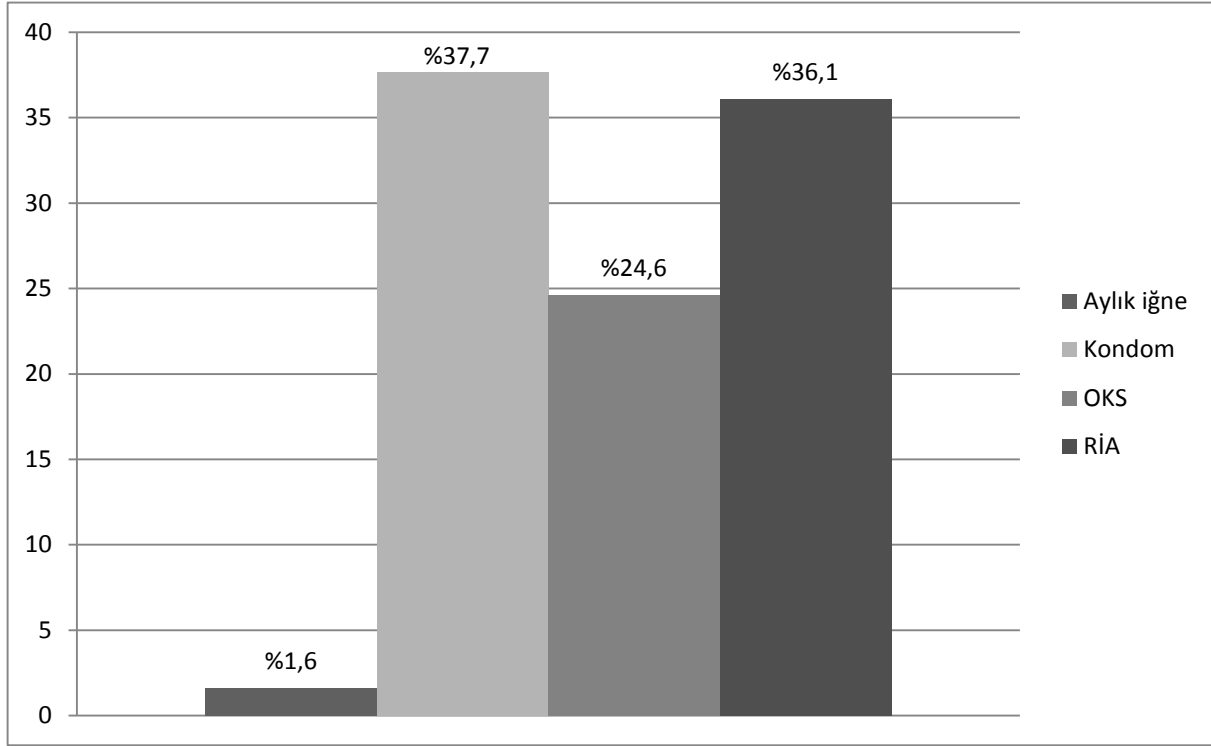
Tablo 2. Çalışmaya katılan aile hekimliği asistanlarının demografik özellikleri

	n	%
Yaş		
<30 yaş	32	52,5
30-35 yaş	21	34,4
≥35 yaş	8	13,1
Cinsiyet		
Erkek	30	49,2
Kadın	31	50,8
Meslekte geçirilen süre		
<5 yıl	40	65,6
5-10 yıl	15	24,6
>10 yıl	6	9,8
Asistanlık Süresi		
1 yıl	26	42,6
2 yıl	16	26,2
3 yıl	19	31,1
Kadın hastalıkları ve doğum Rotasyonu Yapmış olanlar		
Evet	39	63,9
Hayır	22	36,1
Daha önce RİA uygulayanlar		
Evet	28	45,9
Hayır	33	54,1

OKS; Oral kontraseptif RİA; Rahim içi araç

Çalışmaya katılan asistanlara rahim içi araçların, DSÖ kontraseptif kullanımı için tıbbi uygunluk kriterlerine(4. baskı) göre birçok farklı tıbbi durumda kullanımı ile ilgili sorulan sorular ve alınan doğru cevapların oranları Tablo 3’de verilmiştir.

Asistanların daha önce RİA uygulaması yapmış olmaları, kadın hastalıkları ve doğum rotasyonunu almış olmaları ve meslekteki tecrübeleri ile sorulara doğru cevap verme ilişkisi incelendi. Kadın hastalıkları ve doğum rotasyonu yapanların bakırlı RİA sorularına doğru cevap verme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. (p=0,004).



Şekil 1. Asistanların hastalarına en sık önerdiği kontraseptif yöntemleri

Tablo 3. RİA'ların farklı durumlardaki kullanımlarına yönelik sorulara verilen doğru cevaplar.

DSÖ Kontraseptif kullanımı Uygunluk Kriterleri (4. baskı) RİA kullanımı için tanımlanan durumlar	Bakırlı RİA		Hormonlu RİA	
	n	%	n	%
Nullipar	26	42,6	30	49,2
Ergen	18	29,5	22	36,1
HIV pozitif	23	37,7	19	31,1
Sigara içen	22	36,1	13	21,3
Diabetes Mellitus	19	31,1	34	55,7
Ektopik gebelik sonrası	9	14,8	7	11,5
PID öyküsü	9	14,8	10	16,4
Obezite	24	39,3	14	23,0
Hipertansiyon	20	32,8	24	39,3
Menoraji	20	32,8	20	32,8
Uterin kavite distorsiyonu yoksa	12	19,7	9	14,8
Demir eksikliği anemisi	24	39,3	25	41,0
DVT veya Pulmoner emboli öyküsü	23	37,7	17	27,9
Meme kanseri	21	34,4	32	52,5
Epilepsi	19	31,1	9	14,8

Tartışma

Günümüzde kontrasepsiyonla ilgili bilgilendirmede aile hekimleri etkin bir rol oynamaya başlamıştır.⁴ RIA uygulaması aile sağlığı merkezlerinde ve aile planlaması merkezlerinde sık yapılmasına rağmen bazı çalışmalarda, aile hekimlerinin RIA hakkındaki bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu ve bilgi eksikliklerinden dolayı bazı tıbbi durumlarda RIA uygulamasını tercih etmedikleri belirtilmektedir.¹⁰⁻¹³ Türkiye’de RIA efektif bir yöntem olmasına rağmen kullanımı diğer Asya ülkelerine oranla düşük seyretmektedir.^{7,8} Türkiye’de yapılan bir çalışmada aile hekimlerinin RIA uygulama oranı %28,8 olarak bulunurken, diğer ülkelerde ise %45-65 arasında değişmektedir.¹⁶⁻¹⁹ Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde RIA uygulaması yapan hekimlerin oranı %45,9 olarak bulunmuştur. Her ne kadar ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar az olsa da, bu oran ülkemizdeki ve diğer ülkelerdeki oranlara benzer şekilde seyretmektedir.

DSÖ nün önerilerine rağmen, hekimler bilgi eksikliğinden veya önyargılarından dolayı özellikle adolesanlarda RIA kullanımında çekimser kalmaktadırlar.^{20,21} Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde aile hekimliği asistanlarının bakırlı RIA’nın adolesanda kullanımında çekimser kaldığı izlenmektedir.

DSÖ kontraseptif kullanımı için tıbbi uygunluk kriterleri (4.baskı) gibi kılavuzlarda, ektopik gebelik ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID) geçirenlerde RIA’ların rahatlıkla kullanılabilirdiği vurgulanmaktadır.¹⁵ Literatürdeki çalışmalarda hekimlerin az bir kısmı ektopik gebelik ve PID hikayesi olanlarda RIA’ların kullanılabilirdiğini belirtirken, hekimlerin bir çoğu RIA’ların enfeksiyona neden olduğunu düşünmektedirler.^{16-19,22,23} Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde aile hekimlerinin büyük bir kısmının bu iki durumda RIA’ların kullanılmaması konusunda görüş bildirerek sorulara yanlış cevap verdikleri görülmüştür. Bakırlı RIA larda ektopik gebelik ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID) geçirenlerde kullanım ile ilgili verilen doğru cevap oranı % 14,8 idi, Levonergestrelli RIA’larda ise PID de kullanım için doğru cevap oranı % 16,4 ektopik gebelikte kullanım için ise doğru cevap oranı %11,5 idi.

Hormonlu RIA’lar, yoğun menstruel kanamalarda, anemisi ve myomu olan hastalarda bakırlı RIA’lara göre daha kullanışlı oldukları için bu durumda tercih edilmektedirler.¹⁵ Literatür incelendiğinde özellikle miyom ve yoğun menstruel kanaması olan hastalarda hormonlu RIA’ların kanamayı azalttığına yönelik bulgular mevcuttur.^{24,25} Yaptığımız çalışmada, hormonlu RIA’ların miyomlarda kullanımı konusunda doğru cevap verme oranı %14,8’dir ve bilgi düzeylerinin çok yetersiz olduğu izlenmektedir.

Çalışmamızda, kadın hastalıkları ve doğum rotasyonu yapan asistanların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde bakırlı RIA’lar ile ilgili sorulara daha doğru cevap verdikleri saptanmış olmakla birlikte literatürle karşılaştırıldığında birçok tıbbi durumda RIA’ların kullanımına verilen doğru cevap oranları düşük izlenmektedir.²⁰⁻²²

Aile hekimliği uygulaması yaygınlaştıkça aile planlaması ile ilgili bilgilendirmede aile hekimlerine daha çok görev düşmektedir. Bu bağlamda Aile Hekimliği müfredatında klinik rotasyon olarak yer alan kadın hastalıkları ve doğum rotasyonu, aile hekimliği asistanlarının kontrasepsiyon yöntemleri ile ilgili teorik ve pratik eğitimleri açısından önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Guttmacher institute. US teenage pregnancies, birth, and abortions: national and state trends and trends by race and ethnicity 2010. www.Guttmacher.org/pubs/USTPtrends.pdf, (Erişim tarihi: 12.11.2015).
2. Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006;38(2):90-6.
3. Brown SS, Eisenberg L. The best intentions: unintended pregnancy and the well being of children and families, Washington DC: National Academy Press; 1995.
4. Scholle SH, Chang JC, Harman J, McNeil M. Trends in women's health services by type of physician seen: data from the 1985 and 1997-98 NAMCS. *Womens Health* 2002;12(4):165-77.
5. World Health Organization. Comparing typical effectiveness of contraceptive methods. Geneva: World Health Organization; 2006.
6. Trussell J. The essential of contraception: efficacy, safety and personel consideration. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, Kowal D, eds. *Contraceptive Technology*, 19th edition. Newyork: Ardent Media; 2007:19-47.
7. Türkiye nüfus sağlık araştırması 2013. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA2013_sonuclar_sunum_2122014.pdf (Erişim tarihi: 23.07.2013).
8. United Nations Department of Economy and Social Affairs Population Division. *World Contraceptive Use 2009*. http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2009/contracept2009_wallchart_front.pdf, (Erişim tarihi: 23.07.2013).
9. Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982-2008. *National Center for Health Statistics. Vital Health Stat* 2010;(29):1-44.
10. Bello JK, Rao G, Stulberg DB. Trends in contraceptive and preconception care in United States ambulatory practices. *Fam Med* 2015;47(4):264-71.
11. Nigeria.Konje JC, Oladini F, Otolorin EO, Ladipo OO. Factors determining the choice of contraceptive methods at the Family Planning Clinic, University College Hospital, Ibadan. *Br J Fam Plann* 1998;24(3):107-10.
12. Rubin SE, Fletcher J, Stein T, Segall-Gutierrez P, Gold M. Determinants of intrauterine contraception provision among US family physicians: a national survey of knowledge, attitudes and practice. *Contraception* 2011;83(5):472-8.
13. Harper CC, Henderson JT, Raine TR, Goodman S, Darney PD, Thompson KM, et al. Evidence-based IUD practice: family physicians and obstetrician-gynecologists. *Fam Med* 2012;44(9):637-45.
14. Centers for Disease Control and Prevention US. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf>, (Erişim tarihi: 01.10.2014).
15. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use fourth edition. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en, (Erişim tarihi:23.07.2013).
16. Mıhçıokur S, Akın A. Bazı Aile Hekimlerinin Aile Planlaması Hizmeti Sunma Durumu ve Aile Sağlığı Merkezlerinde Aile Planlaması Hizmet Sunumu İle İlgili Görüşleri. 16. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi. http://halksagligiokulu.org/anasayfa/components/com_booklibrary/ebooks/16.UHSK%20Kitap.pdf, (Erişim tarihi: 03.08.2014).
17. Menéndez VC, Fernández DMJ, Doval CXL, Blanco PS, García MA, Gulín GR. Comparison of family physicians' and gynecologists' use of the intrauterine device (IUD). *Aten Primaria* 1998;22(10):622-6.
18. Weisberg E, Fraser IS, Goss S. The decline in popularity of the intrauterine device. A survey of general practitioner attitudes and practices in New South Wales. *Med J Aust* 1994;160(1):19-21.
19. Espy E, Ogburn T, Espy D, Etsitty V. IUD-related knowledge, attitudes and practices among Navajo Area Indian Health Service providers. *Perspect Sex Reprod Health* 2003;35(4):169-73.
20. Rubin SE, Campos G, Markens S. Primary care physicians' concerns may affect adolescents' access to intrauterine contraception. *Prim Care Community Health* 2013;4(3):216-9.

Aile Hekimliği Asistanlarının Rahim İçi Araçlar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Rotasyonunun Bilgi Düzeyine Etkisi

21. Diaz VA, Hughes N, Dickerson LM, Wessell AM. Clinician knowledge about use of intrauterine devices in adolescents in South Carolina AHEC. *Fam Med* 2011;43(6):407-11.
22. Harper CC, Henderson JT, Raine TR, Goodman S, Darney PD, Thompson KM, et al. Evidence-based IUD practice: family physicians and obstetrician-gynecologists. *Fam Med* 2012;44(9):637-45.
23. Viberga I, Odland V, Zodzika J. Practices and perceptions on intrauterine contraception among Latvian obstetrician-gynecologists. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(5):583-8.
24. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(1):29-35.
25. Jindabanjerd K, Taneepanichskul S. The use of levonorgestrel - IUD in the treatment of uterine myoma in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2006;89(4):147-51.

Toplum Ruh Sağlığı Merkezlerinde Hemşirenin Rolü The Role of the Nurse in Community Mental Health Centers

Sema İçel¹, Birgül Özkan², Arzu Aydoğan³

¹Adıyaman Üniversitesi SYO, Hemşirelik Bölümü

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, SBF, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Bölümü

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, SBE, Hemşirelik Doktora Programı

Öz

Toplum ruh sağlığı merkezleri, ağır ruhsal bozukluğu olan hastalara, toplum temelli ruh sağlığı modeli çerçevesinde bireysel işlevi iyileştirmeye dönük etkin tedaviler sunulması, psikososyal destek hizmetlerinin verilmesi, takip ve tedavilerinin yaşadıkları ortamda, birinci basamak sağlık hizmetlerine entegre biçimde sunulabilmesi için gerekli hizmetlerin yürütüldüğü merkezlerdir.

Bir ülkede ruh sağlığı hizmetlerinin etkinliğini sağlayabilmek için, bu ülke bireylerinin ruh sağlığı yönünden korunması, riskli grupların belirlenmesi, erken tanı ve tedavisinin sağlanması, sağlıkta yaşam kalitesinin artırılabilmesi için eğitim ve danışmanlık adımlarından oluşan toplum ruh sağlığı ve rehabilitasyon hizmetlerinin sunulması gerekmektedir.

Bu çalışma ülkemizde henüz gelişmekte olan toplum temelli ruh sağlığı hizmetlerinde hemşirelik hizmetlerinin geliştirilmesi için araştırma sonuçlarını derlemek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada, toplum temelli ruh sağlığı hizmetlerinin gelişimi, toplum ruh sağlığı merkezlerinin kurulması ve işlevleri ile ruh sağlığı hemşirelerinin toplum ruh sağlığı merkezlerindeki etkinliklerini değerlendirmek için PsychINFO, PsychARTICLES, MEDLINE, PubMed, The COCHRANE LIBRARY, CINAHL veri tabanlarında 1999-2014 yılları arasına yayınlanan makaleler taranmıştır

Anahtar kelimeler: Toplum ruh sağlığı, toplum ruh sağlığı merkezi, toplum ruh sağlığı hemşireliği

Abstract

Community mental health centers are centers where patients with heavy mental disorders are provided with not only treatments in order to develop individual functioning, but also psychosocial support services, follow-up and treatment services in their own environment integrated with their primary healthcare services in accordance with the community-based mental health model.

In order to provide an efficient mental health care service in a country, first the citizens of that country should be protected in terms of mental health, then the risky groups should be determined, early diagnosis and treatment methods should be provided and to increase the quality of healthy life, mental health and rehabilitation services which are composed of education and consultancy steps, should be offered.

This study has been conducted in order to compile the research results for the development of nursing services in community-based mental health services in our country, which are still in development stage.

In order to assess the development of community-based mental health services, the founding and functioning of community health service centers and the efficiency of community mental health nurses in those centers, PsychINFO, PsychARTICLES, MEDLINE, PubMed, The COCHRANE LIBRARY, CINAHL databases have been scanned for articles published between the years 1999 and 2014.

Key words: Community mental health, community mental health center, community mental health nursing

Yazışma Adresi / Correspondence:

Birgül Özkan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Bölümü, Ankara

e-posta: ozkanbirgul7@gmail.com

Geliş Tarihi: 15.08.2015

Kabul Tarihi: 13.01.2016

Giriş

Toplum ruh sağlığı hizmetleri; toplumun ruhsal sağlığı için gerekli olan bütün hizmetleri içeren bir kavramdır. Toplum ruh sağlığı programlarının amaçları; acil bakım, kısmi hastane tedavisi, ayaktan tedavi, hastanede tedavi, konsültasyon ve eğitim, tarama hizmetlerini gerçekleştirmektir.^{1,2} Bu hizmetler; ruh sağlığını korumak, ruhsal hastalık oluşumunu önlemek, ruhsal hastalıkların erken tanısı, tedavisi ve bakımını sağlamak, ruhsal hastalıkların rehabilitasyon ve bakımının devamlılığını sağlamak amacıyla bir sistem oluşturmayı amaçlamaktadır.^{1,3-9}

Dünyada toplum ruh sağlığı hizmetleri dört ana model ile hizmetini sürdürmektedir; *Halk sağlığı modeli*, ruh hastalıkları yönünden toplumdaki riskli gruplara yöneliktir. *Yaygın bir model olan biyomedikal model*, organik kökenli ruh hastalıklarına tanı koyma ve önleme odaklı çalışmaktadır. Üçüncüsü *sistem modeli*, kapsamlı bakım sağlama ve bedensel-ruhsal bütünlük içinde rehabilitasyonu gerçekleştirme odaklıdır. Sistem modeli, toplum ruh sağlığı ile ilgili gereksinimleri karşılamaya çalışmasına karşın bazı alanlarda yetersiz kalmıştır. Bu nedenle karmaşık yapıdaki ruhsal sorunlu bireyler için diğer modellerden faydalanarak oluşturulan dördüncü model ise *hasta merkezli model*'dir.¹⁰⁻¹²

Dünyada 1960'larda başlayan toplum ruh sağlığı hizmetleri ve koruyuculuğun ön plana çıkması ile hastaların mümkün olan en kısa zamanda hastaneden topluma geçişlerinin sağlanması amaçlanmıştır.¹³⁻¹⁷ Toplum temelli ruh sağlığı modeli 1961 yılında İtalya'da ruh sağlığı reformuyla başlamış ve son 30 yılda Avrupa ülkelerinin hemen hepsinde uygulamaya geçilmiştir.

Türkiye'de ise Türk Rehabilitasyon Derneği 1962'de kurulmuş olmasına rağmen toplum ruh sağlığı hizmetleri gerçek anlamda 2011 yılından sonra açılan Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri (TRSM) ile verilmeye başlanmıştır.^{18,19} Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2006 yılında hazırlatılan ulusal ruh sağlığı politika metninde toplum temelli modele geçiş tavsiye edilmiş ve bakanlık ruh sağlığı politikasında hastane temelli modelden toplum temelli modele geçme kararı almıştır. Bu modelin ilk basamağı olarak da TRSM açma kararı Sağlık Bakanlığı tarafından Nisan 2009'da alınmış ve pilot çalışmaların sonuçları değerlendirilerek ilgili yönerge Şubat 2011'de yayınlanmış ve uygulaması başlamıştır. Ülkemiz için merkez nüfusu 100 bin ve üstü olan her yerleşim alanında bir merkez olmak üzere, toplam 236 TRSM açılması hedeflenmiştir. Bu merkezlerin temel amaçlarının ağır ruhsal bozukluğu olan hastalara, toplum temelli ruh sağlığı modeli çerçevesinde bireysel işlevi iyileştirmeye dönük etkin tedavinin sunulması, psikososyal destek hizmetlerinin verilmesi, izlem ve tedavilerinin yaşadıkları ortamda, birinci basamak sağlık hizmetlerine entegre biçimde sunulabilmesi için gerekli önlemlerin alınması şeklinde belirlenmiştir.⁹⁻¹³

Ülkemizde toplum temelli ruh sağlığı modeline geçme çalışmaları çerçevesinde, 2006 yılında Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi korumalı ev projesi başlatılmıştır. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinin yürüttüğü Bahçelievler projesi ve hastane bünyesinde kurulan gündüz hastanesi ve Akdeniz, Ankara ve Kocaeli Üniversiteleri bünyelerinde kurulan rehabilitasyon merkezleri ve gündüz hastaneleri önemli gelişmelerdir. Türkiye'de ilk merkez Bolu Ruh Sağlığı Hastanesine bağlı Bolu Toplum Ruh Sağlığı Merkezi Mayıs 2008'de açılmıştır.¹³⁻¹⁶ Türkiye'de ilk kez açılmış olan Bolu Toplum Ruh Sağlığı Merkezi hizmetlerinin kronik psikiyatrik hastalık tanısı

konmuş hastalarının yaşam kalitesini artırmada, yeti kaybını azaltmada ve işlevselliklerini artırmada oldukça yararlı olduğu tespit edilmiştir. Toplum ruh sağlığı merkezlerinin tüm Türkiye'ye yaygınlaştırılması ve işlevselliklerinin artırılmasının faydalı olacağı önerilmiştir.¹¹⁻¹⁵

Toplum Ruh Sağlığı Merkezlerinde Toplum Ruh Sağlığı Hemşireliğinin Rolü

Toplum Ruh Sağlığı Hizmetleri'nin sağlıklı bir biçimde yürütülebilmesi için ekip önemli bir yere sahiptir.²⁰ Özellikle alanda yapılan ev ziyaretleri ile ailelere en yakın ortamlarda, yani ev ortamında bulunan toplum ruh sağlığı hemşirelerine bu konuda önemli görevler düşmektedir. Toplum ruh sağlığı hemşiresi (TRSH); toplumun diğer üyeleri ile birlikte ruhsal hastalıkların birincil, ikincil ve üçüncül önleme aşamalarının sürekliliğini sağlayan ruh sağlığı hizmetlerinde tanılama, planlama, uygulama ve değerlendirmeye katılmaktadır.²¹

Toplum ruh sağlığı sisteminde hemşirenin rolü, diğer ruh sağlığı uzmanlarının geleneksel rolleri ve fonksiyonları ile ne yazık ki karışmış durumdadır. Toplum ruh sağlığı hemşireleri toplum sağlığı merkezleriyle sınırlı olmayan günlük bakım merkezleri, evsizler için sığınma yerleri ve okullarda çalışmaktadırlar. Bu farklı ortamlarda hemşireler çeşitli direkt ve indirekt rollerde fonksiyon görürler. Direkt rolleri; *Klinisyen, Terapist, Eğitici, Vaka Yöneticisi*. İndirekt roller; *Danışman, Vaka Yönetimi, Araştırmacı, Eğitici, Değişim Ajanı*.²²

Günümüzde İngiltere'de TRSH'in görevleri bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmektedir. Bazı bölgelerde aile hekimlerine, hastalar hakkında danışmanlık yapıp tedavi protokol ve hasta sunumlarının organizasyonunda görev alırken, diğer bazı bölgelerde psikiyatrik görüşmeler yaparak hastalar için danışmanlık ve bilişsel davranışsal terapi uygulanmasında sorumluluk almak zorunda kalmışlardır. Son zamanlarda ise sınırlandırılmış oranda antidepresif ilaçları reçete etmelerine izin verilmiştir. Bazı toplum ruh sağlığı hemşireleri kendi firmalarını kurarak danışmanlık hizmetleri de verebilmektedir.²³

Türkiye'de TRSM' lerde çalışan hemşireler için psikiyatri kliniğinde çalışma deneyimi aranmamakta ve psikiyatri dışı kliniklerde çalışmış hemşirelerde görev alabilmektedir. Psikiyatri hemşireliği lisansüstü eğitimi almış hemşirelerin de çalıştığı ancak sayıca oldukça az olduğu söylenebilir.

Türkiye'de Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik 19.04.2011 tarihinde 27910 sayı onayı ile yürürlüğe girmiş, bu yönetmelikte *Toplum Ruh Sağlığı Merkezi Hemşiresi*: Birey, aile ve toplumun ruh sağlığını koruma, geliştirme ve sürdürmede görev yapan sağlık ekibi üyesi olarak tanımlanmıştır. Tüm bu bilgiler ışığında, ülkemizde yürütülmekte olan toplum ruh sağlığı hemşirelerinin çalışma şekillerinin diğer ülke koşulları gibi olması istense de mevzuatların sunduğu sınırlarda diğer ülkelerle paralel gitmediği söylenebilir. Ancak merkez hemşirelerinin var olan hemşirelik mevzuatı doğrultusunda rollerinin gerçekleştirilmesi gerektiği söylenebilir.²⁴

Bu çalışma, toplum temelli ruh sağlığı hizmetlerinin gelişimi, toplum ruh sağlığı merkezlerinin kurulması ve işlevleri ile ruh sağlığı hemşirelerinin toplum ruh sağlığı merkezlerindeki etkinliklerini değerlendirmek için bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarını incelemek amacıyla yapılmıştır.

Tartışma

ABD’de yapılan bir çalışmada, toplum ruh sağlığı merkezinde çalışan personelin daha iyi hizmet verebilmesi için eğitim ve öğretim için daha fazla zaman ayırmaları ve kendilerini geliştirmelerini vurgulamaktadır. Ayrıca bu merkezlerde hemşirelerin hastaların fiziksel sağlık bakımlarını denetlemekten sorumlu vaka yöneticisi olarak çalışmalarının toplum ruh sağlığı merkezlerine büyük katkı sağlayacağı belirtilmiştir. Bu çalışma, gelişmiş hasta bakım ve iş doyum yansımaları önermektedir.²⁵

TRSM’ lerde kardiyovasküler rahatsızlıklar, HIV, şizofreni, madde bağımlılığı, obezite gibi kronik rahatsızlıklara neden olan risk faktörleri konularında eğitilmiş personel (hekim, toplum ruh sağlığı hemşiresi) görev almaktadır. Bu personel tarafından, merkez bölgesinde bulunan kişilere danışmanlık, koruyucu bakım, terapi ve tedavi verilmesi ile hastaların sağlık durumlarında iyileşmelere destek sağlamaktadır.^{11,25-33}

Ayrıca TRSM’ler hizmet alanlarında, özellikle erişim, kalite, tedavi planlamasına katılım ve iyileşme faktörlerini geliştirmek için diğer kurumlarla işbirliği yapabilirler. TRSM’ ler gerekirse her bireye özel müdahale teknikleri geliştirerek birey ve toplum ruh sağlığı üzerinde koruyucu ve destekleyici etki oluşturarak toplumda genel memnuniyet düzeyini artırabilirler.^{12,14-16,34-38}

Toplum ruh sağlığı merkezlerinin tüm Türkiye’de yaygınlaştırılması ve işlevselliklerinin artırılması için dünyadaki diğer uygulama örnekleri dikkatlice incelenip analiz edilmeli ve ülkemizde henüz gelişme aşamasında olan TRSM uygulamaları için etkin modeller oluşturulmalıdır.^{23,39,40}

TRSM’ lerin psikiyatrik hastalıkların tedavindeki etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada; Türkiye’de ilk kez açılmış olan Bolu Toplum Ruh Sağlığı Merkezi hizmetlerinin şizofreni tanısı konmuş hastalarının yaşam kalitesini artırmada, yeti kaybını azaltmada ve işlevselliklerini artırmada oldukça yararlı olduğu görülmüştür.¹¹

Toplum Temelli Ruh Sağlığı Sistemi çerçevesinde hizmet veren Bakırköy Toplum Ruh Sağlığı Merkezi’nden (BTRSM) yararlanan şizofreni hastalarının tedavi sürecinin incelendiği çalışmada; şizofrenide ilaç tedavilerinin, belirtilerin denetim altına alınmasında büyük ölçüde yardımcı olmakla birlikte toplumsal ve mesleki işlevsellik, yaşam kalitesi gibi alanlarda sınırlı etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Bu yüzden güncel yaklaşım birçok alanda sorun ve yetersizliğe yol açan bu hastalığın tedavisinde, ilaca ek olarak psikososyal girişimlerin de kullanılması yönündedir. Bu model çok sayıda hasta için olumlu olanaklara kapı açacaktır.³²

TRSM’ lerde HIV eğitim ve önleme programının uygulanabilirliğinin araştırıldığı çalışmada, katılımcılarla yapılan görüşmeler sonucunda HIV önleme programının doktor ve hemşireler tarafından ruhsal problemi olan hastalara da uygulanabileceği sonucuna varılmıştır.²⁷

Afetlerde toplum ruh sağlığı hizmetleri konulu yapılan çalışmada, 1999 Marmara depremi, sonrası gelişen ruhsal sorunların oldukça yaygın olduğu ve yıllar boyu sürebildiği gösterilmiştir. Ayrıca gerek toplumun, gerekse çeşitli kurum ve meslek çalışanlarının eğitimden psikolojik desteğe kadar farklı ihtiyaçlarının olabileceği görülmektedir.³⁴

Üniversiteler ile TRSM'lerin işbirliğinin etkilerinin araştırıldığı çalışmada ampirik temelli uygulamaların gerçek dünyaya uygulanmasında işbirliğinin etkili olacağı belirlenmiştir.¹⁴

Bir diğer çalışmada üniversite ile iki TRSM arasında yürütülen ortak uygulamalar sonucunda otizm spektrum bozukluğu olan çocukların eğitim, bakım sosyal beceri kazandırma faaliyetlerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.¹⁵

Sohn ve ark. tarafından toplumun TRSM'lere bakış açısının ve memnuniyetinin araştırıldığı çalışmada, toplumun merkezler tarafından verilen hizmetlerden genel anlamda memnun oldukları ancak özellikle erişim ve tedavi planlamalarının artırılması ile memnuniyet düzeyinin daha da arttırılabileceği tespit edilmiştir.¹⁶

Asya-Pasifik bölgesi 14 ülke veya bölgeyi kapsayan bir araştırmada, TRSM'lerin toplum temelli tedavi modelleri için yenilikçi, kültürel duyarlıklı bölgesel çözüm üretebilecek özellikte oldukları vurgulanmıştır.³⁹

TRSM'lerde hemşirelerin rolünün incelendiği bir çalışmada; örnek olarak incelenen İngiliz sağlık sisteminde TRSM'lerin hastane yatış sıklığını azaltmada yararlı olduğu ve bakım yöneticisi olarak çalışan toplum ruh sağlığı hemşiresinin hastanın yaşadığı ortamda tedavi ve bakımını üstlenmesinin doğrudan koruyucu etkisinin olduğu gerçeğine vurgu yapılmıştır. Bu başarılı model uygulamaları, ülkemizdeki henüz emekleme aşamasında olan TRSM ve toplum ruh sağlığı hemşireliği uygulamaları için iyi bir model oluşturacaktır.²³

TRSM'lerde fiziksel sağlık bakımlarında hemşirelerin vaka yöneticisi olarak çalışmalarının etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada, bir yıl boyunca merkezde tedavi gören fiziksel rahatsızlığı olan hastalarda hemşire destekli tedavi ile hemşiresiz tedavinin sonuçları karşılaştırıldığında, hastaların yıllık hastalık öykülerinde azalma görülürken fiziksel aktivitelerinde artış görülmüştür.²⁵

TRSM'lerin kronik hastalıkların tedavilerindeki etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışmada; merkeze düzenli olarak gelen 28 hastaya kısa psikoterapiler uygulanmış, bu hastalara psikososyal destek sağlanması ile hastalığın alevlenme ve yatış oranlarında azalma görülmüştür.³³

Etkin toplum tedavi yönteminin ruh sağlığı müdahalelerinde etkilerinin araştırıldığı çalışmada, Etkin toplum tedavi hemşirelerinin rollerinin genişletilerek yeniden tanımlanması vurgulanmıştır.³⁶

TRSM'lerin hastaneye yatış sıklığı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada; TRSM'lere devam eden hastaların hastaneye yatış sayılarında azalma meydana geldiği ve ayrıca depresif belirtiler ile sosyal işlevsellikte düzelme gerçekleştiği görülmüştür.⁴⁰

TRSM'lerin toplumsal etkilerinin araştırıldığı bir diğer benzer çalışmada; Zeytinburnu ilçesinde bir yılda 41 orta ve ileri derecede dağınık çöp eve ulaşılmış ve bu evlerde 103 kişinin yaşadığı saptanmıştır. Çöp evler diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir ruh sağlığı ve toplum sağlığı sorunudur. TRSM'lerin çöp evler içinde yaşayan psikiyatri hastalarını belirleyecek ve gerekli girişimleri yapacak şekilde örgütlenmesi gerekmektedir.³⁸

TRSM'lerin kronik hastalıkları önleyici faaliyetlere etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, toplum ruh sağlığı klinisyenlerinin (doktor ve hemşire) kronik

hastalıklar, obezite, diyet, egzersiz, sigara bırakma konularında eğitim ve danışmanlık verdiği bunun sonucunda da danışmanlık alan hastalarda olumlu değişimlerin meydana geldiği görülmüştür.³¹

Sonuç

Ülkemizde toplum ruh sağlığı hemşireliğinin gelişimi, toplum ruh sağlığı merkezlerinde yürütülecek hizmetlerin geliştirilmesinde önemli rol oynayacaktır.

Henüz yeni oluşmaya başlamış olan toplum temelli ruh sağlığı modeline geçiş ve toplum ruh sağlığı merkezlerinin kurulum aşamalarında ciddi araştırma ve planlamalar yapılarak bilimsel temele dayandırılarak geliştirilecek bir faaliyet programının takip edilmesi önerilebilir.

Kaynaklar

1. Çam O, Engin E. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2014:891-8.
2. Ruiz MJ. Community Mental Health. In: Johnson BS (editor).Psychiatric Mental Health Nursing. Philadelphia: JB Lippincott; 1993:748-55.
3. Buzlu S, Küçük L. Psikiyatride rehabilitasyon. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, 29 Eylül-3 Ekim 1998, İzmir; 1998: 250.
4. Çelikkol A. Koruyucu Ruh Sağlığı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Ders Notları. İzmir: Ege Üniversitesi Yayın Bürosu; 2001:151-2.
5. Ögel K. Toplumsal Psikiyatri. Psikiyatri Temel Kitabı, 2.basım, Güleç C, Köroğlu E (editör), Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998:322-5.
6. Pasqual EA, Amald HM. Mental Health Nursing, A Holistic Approach. St. Louis: The C.V. Mosby Company; 1985.
7. Pektaş İ, Çam O. Psikiyatrik rehabilitasyon ve hemşirelik. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2002;18:153-62.
8. Sundeen SJ. Psychiatric Rehabilitation. In: Principles and Practice of Psychiatric Nursing, Stuart G, Laraia MT (eds), Mariland; 1998:243-63.
9. Tabak RŞ, Şarlak K. Ambulatuvar Psikiyatrik Bakım Hizmeti Sunanların İleri Eğitimi Projesi, Hayat Boyu Öğrenme Programı, Hayat Boyu Öğrenme Alanında Toplumsal Eylem Programı, 2007-2013 Çok Ortaklı Yenilik Transferi Projeleri, Muğla/Fethiye/ Ankara; 2008:5-6.
10. Worley NK. Community Psychiatric Nursing Care.Principles and Practice of Psychiatric Nursing, Stuart G, Laraia MT (eds). South Carolina; 1998:716-33.
11. Ensari H, Gültekin BK, Karaman D, Koç A, Beşkardeş AF. The effects of the service of community mental health center on the patients with schizophrenia - evaluation of quality of life, disabilities, general and social functioning- a summary of one year follow-up. Anadolu Psikiyatri Derneği Dergisi 2013;14(2):108-14.
12. Talbot NL, Conwell Y, O'Hara MW et al. Inter personal psychotherapy for depressed women with sexual abuse histories: a pilot study in a community mental health center. The Journal of Nervous and Mental Disease 2005;193(12):847-50.
13. Ulusal Ruh Sağlığı Eylem Planı. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2011:29-34.
14. Abdul-Adil J,Drozdz O, Irie I et al. University-community mental health center collaboration: encouraging the dissemination of empirically-based treatment and practice. Community Ment Health J 2010;46(5):417-22.
15. Bryson SA, Ostmeyer KF. Increasing the effectiveness of community mental health center social skills groups for children with autism spectrum disorder: a training and consultation example. Adm Policy Ment Health 2014;41(6):808-21.
16. Sohn M, Barrett H, Talbert J. Predictors of consumer satisfaction in community mental health center services, Community Ment Health J 2014;50(8):922-5.
17. Yurt V. Psikiyatride Rehabilitasyon, Kum N (editor), Psikiyatri Hemşireliği El Kitabı. 1. Baskı, İstanbul: Birlik Ofset; 1996:254-63.

18. Bayülkem F. Türkiye'de Nöroloji-Nöroşirurji ve Psikiyatrinin Tarihçesi, İstanbul: Arbos Ltd. Şti.; 1998.
19. Türkiye'de Ulusal Ruh Sağlığı Programı Geliştirme Çalışmaları, Toplum ve Hekim 1987;5-38.
20. Özaltın G. Psikiyatride Disiplinlerarası Yaklaşımlar ve Ekip Çalışması, Kum N (editor), Psikiyatri Hemşireliği El Kitabı. 1.Baskı, İstanbul: Birlik Ofset; 1996: 181-213.
21. Keltner LN. Introduction to Psychiatric Nursing, Philadelphia: Mosby-Year Book; 1995: 3-15.
22. Kum N (editor). Psikiyatri Hemşireliği Uygulama Standartları, In: Psikiyatri Hemşireliği El Kitabı,1. Baskı, İstanbul: Birlik Ofset; 1996: 4-8.
23. Bağ B. Toplum ruh sağlığı merkezlerinde hemşirenin rolü: İngiltere örneği. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2012;4(4):465-85.
24. Pektaş İ, Bilge A, Ersoy MA. Toplum ruh sağlığı hizmetlerinde epidemiyolojik çalışmalar ve toplum ruh sağlığı hemşireliğinin rolü. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006; 7(1):43-8.
25. Miller C, Martinez R. Shifting physical health care responsibilities at a community mental health center. Issues in Mental Health Nursing 2003;24(4):441-56.
26. Bastiaens L. Response to antidepressant treatment in a community mental health center. Community Ment Health J 2004;40(6):561-7.
27. Solomon PL, Tennille JA, Lipsitt D, Plumb E, Metzger D, Balank MB. Rapidassessment of existing HIV prevention programming in a community mental health center. Journal of Prevention & Intervention in the Community 2007;33(1-2):137-51.
28. Maki M, Bjorklund P. Improving cardiovascular diseases creening in community mental health centers. Perspectives in Psychiatric Care 2012;48:179-86.
29. Mc Donnell MG, Srebnik D, Angelo Fet al. Randomized controlled trial of contingency management for stimulantuse in community mental health patients with serious mental illness, Am J Psychiatry 2013; 170:94-101.
30. Arslan M, Kurt E, Eryıldız D, Yazıcı A, Can A, Emul M. Effects of a psychosocial rehabilitation program in addition to medication in schizophrenic patients: a controlled study, Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2014;24(4):360-7.
31. Chwastiak L, Cruza-Guet MC, Carroll-Scot A, Seryak M, Ickovics J. Preventive counseling for chronic disease: missed opportunities in a community mental health center, Psychosomatics 2014; 54(4):328-35.
32. Delice MA, Akgül SM, Yıldız M. Effect of the integrated approach to prognosis for schizophrenic patient who has been served in the community mental health center. Journal of Marmara University Institute of Health Sciences 2014;4(2):122-5.
33. Gül EU, Can DÖ, Şahin EHK, Şahin Ş, Şimşek E. Kırıkkale toplum ruh sağlığı merkezi'nde takip edilen şizofreni hastalarının değerlendirilmesi. KÜ Tıp Fak Dergisi 2014;16(2): 15-9.
34. Aker AT 1999 Marmara depremleri: epidemiyolojik bulgular ve toplum ruh sağlığı uygulamaları üzerine bir gözden geçirme. Türk Psikiyatri Dergisi 2006;17(3):204-12.
35. Sherman ML, Barnum DD, Buhman-Wiggs A, Nyberg E. Clinical intake of child and adolescent consumers in a rural community mental health center: does wait-time predictattendance?, Community Mental Health Journal 2009;45(1):78-84.
36. Weinstein LC, Henwood BF, Cody JW, Jordan M, Lelar R. Transforming Assertive Community Treatment Into an Integrated Care System: The Role of Nursing and Primary Care Partnerships. J Am Psychiat Nurses Assoc 2011;17(1):64-71.
37. Dieren Q, Rijckmans MJN, Mathijssen JJP, Lobbestael J, Arntz AR. Reducing no-show behavior at a community mental health center. Journal Of Community Psychology 2013;(41)7:844-50.
38. Aydın E, Konkan R, Alataş G, Tabo A, Yiğit S, Gönüllü OG. Çöp evler ve DSM-5 yeni tanı kategorisi biriktirme bozukluğu: Sınırlı alan çalışması. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2014;5:289-95.
39. Chee NG, Herrman H, Chiu E, Singh B. Community mental health care in the Asia-Pacificregion: using current best-practice models to inform future policy. World Psychiatry 2009;8:49-55.
40. Aydın E, Tabo A, Karamustafalıoğlu KO, Alataş G, Yiğit S, Erkuş GH.Döner kapı olgusu: Toplum temelli ruh sağlığı hizmetmodeline geçişin psikiyatri servisine yatış üzerine etkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2014;15:185-91.

Zika Virüs Salgınları ve Virüsün Gebelikte Fetal Anomalilerle İlişkisi Zika Virus Outbreaks and its Relation to Fetal Abnormalities in Pregnancy

Raziye Desdicioğlu¹, Melahat Yıldırım¹, Ayşe Filiz Yavuz Avşar¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Öz

Bu derleme, özellikle 2015 yılının son aylarından itibaren salgın yapan ve konjenital anomalilerle ilişkilendirilen Zika virüs (ZV) enfeksiyonu ve korunma yollarını değerlendirmektedir. ZV, ilk kez 1947'de Uganda'da tanımlanmıştır. Birkaç lokal salgın yapsa da, 2015 yılına kadar adından çok söz edilmemiştir. Brezilya'da ZV salgını olan bölgelerde artan mikrosefali olgu sayısı, enfeksiyon ile nörolojik anomalilerin ilişkisine dikkatleri yönlendirmiştir. Aynı bölgede mikrosefali ve başka nörolojik anomalili doğum yapan annelerin serum ve amniyon sıvılarında Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyon (RT-PCR) testleri ile ZV RNA'sının tespit edilmesi, dünyanın dikkatini bu yöne çekmiştir. Yerel ve global sağlık örgütleri, gebe olan ve gebelik planlayan kadınlarla ilgili bazı önlem ve önleme stratejileri yayınlamaktadırlar. Biz de derlememizde ülkemiz ve dünyanın diğer ülkelerinde bu hastalık hakkındaki literatür bilgisini araştırmak ve ZV enfeksiyonlarını önleme stratejileri hakkında farkındalık oluşturmak istedik.

Anahtar kelimeler: Zika virüs, gebelik, mikrosefali

Abstract

This review evaluates current knowledge related to Zika virus (ZV) infection, disease outbreaks which particularly began at the end of 2015 and ZV related congenital anomalies, and prevention methods of the disease as well. ZV was first described in Uganda in 1947. Although several local outbreaks occurred, it was out of the knowledge until 2015. The increased incidence of microcephaly cases in regions of the disease outbreaks in Brazil let people focus on the relationship between the infection and neurological abnormalities. In the same region, the detection of virus RNA by using reverse transcription PCR (RT-PCR) in blood and amniotic fluid of a woman who gave a birth to a baby with microcephaly and neurological abnormalities has attracted the attention of the world. Local and global health organizations release disease-prevention strategies in succession for pregnant women and the women who plan to conceive. In this review, we aimed to search the literature regarding this disease in our country and other regions of the world and we wanted to create awareness about the prevention strategies of ZV infections.

Key words: Zika virus, pregnancy, microcephaly

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Raziye Desdicioğlu

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: rdesdicioğlu@ybu.edu.tr

Geliş Tarihi: 11.02.2016

Kabul Tarihi: 22.04.2016

Giriş

Zika virüs (ZV) enfeksiyonu endemik bölgelerde büyük salgınlar yapması ve olası fetal anomalilerle ilişkili olması nedeniyle dünyanın gündemini meşgul etmektedir. Bu derlemede, gebelikteki ZV enfeksiyonları ve korunma yolları anlatılmaktadır.

ZV Flavivirüs genusundan, flaviviridea ailesinden sivrisinek kaynaklı bir arbovirüstür. Klinik özellikleri ani başlayan ateş, döküntü, artralji ve konjonktivitir.¹

Epidemiyoloji

İlk kez, 1947'de Uganda'da kendisine de ismini veren Zika ormanlarında Rhesus maymunundan izole edilmiştir.² Daha sonra 1960'lı yıllarda Afrika ve Asya'da sporadik

insan vakaları bildirilmiştir. İlk büyük ZV salgını 2007'de Yap Adası'nda rapor edilmiştir. En büyük salgınını ise 2013 yılı Ekim ayında Fransız Polinezyası'nda yapmıştır.³

Bulaşma Yolları

ZV genellikle sivrisineklerle; özellikle Aedes türü ile bulaşır. Direkt insandan insana bulaşma seksüel yolla olmaktadır.⁴ Colorado eyaletinde ZV testi pozitif olan ve salgın olan bölgelerden dönen bir hastanın eşinde, eve dönüşünden 9 gün sonra ZV enfeksiyonu tespit edilmesi seksüel yolla bulaştığını göstermiştir. Evdeki çocukların enfekte olmaması nedeniyle diğer bulaş yolları düşünülmemiştir.⁴ Başka bir çalışmada ise virüsün semen ile taşındığı gösterilmiştir.⁵ Diğer arbovirüslerde olduğu gibi ZV'de de perinatal bulaşma tanımlanmıştır. Muhtemel perinatal transmisyon yolları transplasental geçiş, doğumda geçiş, emzirme ile geçiş ve anne ile yenidoğan arasındaki yakın ilişki ile olabilir.⁶

Klinik Özellikler ve Fetal Etkiler

Hastaların %80'inden fazlasında asemptomatik seyretse de en sık semptomları ateş, döküntü, artralji ve konjonktivittir.¹ Semptomlar genelde hafif seyredir. Virüsün inkübasyon süresi, 3-12 gün arasındadır. Hastalık bir haftada kendini sınırlar hafif şiddette seyredir.⁷ Gebelikte tüm trimesterlerde ZV ile enfeksiyon tanımlanmıştır.⁸⁻¹⁰ Gebelikteki ZV sıklığı ile ilgili veriler sınırlıdır. Gebelikte hastalığın klinik seyrinin nasıl etkilendiği de bilinmemektedir.⁹ ZV'nin prenatal ve perinatal komplikasyonları ile ilgili literatürde yeterli bilgi yoktur.⁷ Hastalığın 2007'de Yap Adası'ndaki salgınında konjenital anomali tanımlanmamıştır. 2013'te Fransız Polinezyasında perinatal transmisyon şüphesi ile bir yenidoğan tanımlanmıştır. Annesinde 2 hafta önce ZV benzeri semptomları tariflenen yenidoğanda makülopapüler döküntü izlenmiştir, fakat viral araştırmalara ait bulgu yoktur.⁶ Fransız Polinezya'sında 2013 Aralık ve 2014 Şubat aylarında 2 anne ve fetüsünde ZV'ye ait şüpheli bulgular izlenmiş olup her iki anne ve fetüsün serumunda doğum sonu ZV için yapılan serolojik çalışmalarda pozitiflik izlenmiştir.⁶ Brezilya'da ZV'den etkilenen bölgelerde, özellikle Pernambuco eyaletinde 2015 yılı Eylül ayından itibaren mikrosefali (baş çevresi <5. persentil) ile doğan fetüs sayısında artma izlenmesi üzerine bu konuda Brezilya Sağlık Bakanlığı ve Pan Amerikan Sağlık Örgütü (PAHO) tarafından yayınlar yapılmıştır.^{11,12} Brezilya'nın bazı eyaletlerinde mikrosefalili fetüs ve yenidoğan sıklığında beklenmedik artış görülmesi pek çok sağlık örgütünü harekete geçirmiştir. Ülkede 2014 yılında 100.000 canlı doğumda 5,7 sıklıkta olan mikrosefali 2015 yılında 99,7'ye çıkmıştır. Bir nevi mikrosefali salgını olarak tanımlanan bu durum, Mayıs 2015'teki ZV salgını ile ilişkilendirilmiştir.¹³ Ağustos 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında ZV'den etkilenen Brezilya eyaletlerinde doğan fetüslerin incelenmesi ile elde edilen verilerde ultrasonografide mikrosefali bulgusu olan iki annenin amniyon sıvısında Revers Transkripsiyon ile ZV RNA'sı elde edilmiştir(RT-PCR).¹³ Gebelerden biri 30, diğeri 29. gebelik haftasında değerlendirilmiştir. İkisinde de mikrosefali ile beraber intrakraniyal kalsifikasyonlar izlenmiştir. Mikrosefali ile doğan ve kısa sürede ölen fetüslerden birinin beyin dokusunda da ZV RNA'sı elde edilmiştir. Aynı zaman aralığında, aynı bölgede annesi ZV semptomları gösteren altı yenidoğanda daha mikrosefali rapor edilmiştir. Bu zamana kadar ZV ile ilgili konjenital enfeksiyon bildirilmemiş olması açıklanamasa da, virüsün genomik değişiklik geçirdiği raporlanmıştır.¹⁴ Ayrıca salgın olan bölgelerde konjenital anomalilerin kayıt dışı tutulması ve endemik bölgelerde önceden immün bir

cevabın gelişmiş olabileceği de düşünülmektedir.¹³ ZV'ye bağlı Kasım 2015'te Guillain-Barre sendromu (GBS) tanımlanmıştır.¹⁵ Fransız Polinezyası'nda ZV salgını ile beraber yıllık beklenen GBS sendromu riskinin 20 kat arttığı bildirilmiştir.¹⁶ Fransız Polinezyası'nda iki annenin serum örneklerinde ZV gösterilene kadar da vertikal geçiş tanımlanmamıştır.⁶ Yukarıda sayılan verilere dayanarak, Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (USACDC) ve Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (ECDC) ZV enfeksiyonunun muhtemel mikrosefali nedeni olabileceği ile ilgili endişelerini dile getirmişlerdir.^{7,17}

Tanı

ZV'nin retrospektif olarak serolojik tanı testi mümkün değildir. Semptomların başlangıcından 4 gün sonrasında immünglobülin M seviyesi bakılabilse de diğer flavivirüs ailesinden olan virüslerle (Dengue virüs, Yellow fever, vb..) çapraz reaksiyon sıklığıdır.⁹ Laboratuvar testleri ZV açısından pozitif olan gebelerde, seri ultrasonografik takiplerle fetüsün gelişimi ve anatomisi değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda imkan ve kabiliyetleri daha ileri sağlık kuruluşlarına refere edilmelidir.⁹ ZV, RT-PCR testi amniyon sıvısında da bakılabilmektedir. Konjenital enfeksiyonu gösterme açısından spesifite ve sensitivitesi net olarak bilinmemektedir. Özellikle, erken amniyosentez (<14 hafta) komplikasyonu fazla olduğu için önerilmez. Amniyon testinde pozitiflik olan gebelerde, testin intrauterin enfeksiyon açısından tanı değeri hasta ile tartışılmalıdır. ZV testleri pozitif olan ve canlı doğan bir yenidoğanda, plasenta ve kordonun histopatolojik incelenmesi önerilir.⁹ Eğer ZV salgını olan bölgelere seyahat öyküsü varsa veya hastalık semptomları olup, ölü doğum yapan gebelerde de fetüsün ve plasenta ile kordonun histopatolojik incelenmesi önerilmelidir.⁹ ZV için kullanılan testler ticari bir test olmayıp ülkelerin sağlık örgütleri tarafından sağlanmaktadır.

Tedavi

Hastalığın spesifik bir antiviral tedavisi olmadığı için enfekte gebeler semptomatik tedavi edilebilir. Ateş düşürücü, analjezik verilmeli ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.⁹ Asetil salisilik asit, hemorajik komplikasyonlara yol açabileceği için Dengue ateşi ekarte edilmeden kullanılmamalıdır. Asetaminofen ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak uygun bir ajandır.¹⁸

Korunma ve Önlemler

Maternal enfeksiyonlarla konjenital anomaliler arasındaki ilişki bilinmektedir. Özellikle ilk 12 haftada geçirilen enfeksiyonlar fetüste multiorgan anomalilerine yol açabilmektedir. ZV için de yeni tanımlanan ve devam eden çalışmalar ile fetal etkiler tam olarak ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Hastalıktan korunmada aşılamanın olmaması nedeniyle, sivrisinek ile ısırılmanın önüne geçilmesi ve sivrisineklere karşı mücadele hastalıkla mücadelede en önemli aşamalarıdır. Tüm gebeler riskli bölgelere seyahat öyküsü açısından sorgulanmalıdır. CDC, gebelere mümkünse bu bölgelere seyahatlerini ertelemelerini önermektedir. Fakat bunun sağlanamadığı durumlarda sivrisinek ısırıklarından korunma amacı ile çok ciddi tedbirler alınması önerilir.^{18,19} Bunlar arasında kolları ve bacakları tam kapatan giysiler giyilmesi, odaların pencere korunaklarının sağlanması ve sineklerin yaşam alanlarının kurutulması gibi önlemler vardır. Ayrıca kontamine olabilecek su kaynakları ilaçlanmaktadır. ZV potasyum permanganat, eter ile muamele edildiğinde ve 60°C'nin üzerindeki sıcaklıkta ölmektedir. Alkol ile efektif olarak nötralize edilememektedir.²⁰

CDC, ZV salgını olan bölgelere seyahat eden gebelerde semptom olup olmamasına dayalı bir algoritma yayınlamıştır.⁹ Bu algoritmaya göre semptomatik olan gebelerde hemen, semptomatik olmayanlarda ise fetal bir bulgu olması durumunda maternal serumda RT-PCR yapılmasını önerir. Asemptomatik gebelerde fetal mikrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyon yokluğunda test önerilmez.

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ve yerel sağlık örgütleri konuyla ilgili art arda uyarı bildirimleri yayınlamaktadır. Bazı ülkelerde hastalık salgını olan bölgelerde gebelik düşünen kadınlara bunun ertelenmesine kadar varan ciddi uyarılar yapılmaktadır.²¹ DSÖ ve diğer örgütler, aşılama ve antiviral tedavi geliştirilmesi için Ocak 2016'dan itibaren acil olarak toplantılar düzenlemektedir.

Hastalığın Avrupa'da da görülmesi, ülkemiz için de tehdit olarak algılanmasına neden olmuştur. Mart 2016 itibariyle ülkemizde bildirilen ZV vakası yoktur.²² Yine de ülkemizde bu hastalık ile ilgili özellikle gebe ve gebelik planlayan kadınların korunması için tedbirler alınmaktadır. Sağlık Bakanlığı 25/12/2015'te yayınladığı basın bildirisinde riskli bölgelere gidecek vatandaşlarımızı uyararak, 7/24 hizmet veren seyahat danışmanlığı hattından(444 77 34) bilgi alınabileceğini duyurmuştur²². Sağlık Bakanlığı ayrıca seyahat zorunluluğu olanlara enfeksiyondan korunmak için klimalı, sivrisineklerden korunmuş mekanlarda kalmaya özen gösterilmesini, açıkta kalan cilt için sivrisinek kovucular kullanılmasını, kapalı giysiler (uzun kollu gömlek ve uzun pantolon gibi) giyilmesini önermektedir. Hastalık olan bölgeye ziyarete giden gebelerde ateş, artralji, döküntü ve konjonktivit bulguları olması halinde, ZV de akla gelmelidir. Mevsimsel grip ile karışabilecek bazı semptomları olduğu için akla getirilmediği durumlarla sık karşılaşılabılır. Özellikle fetal ultrasonografik değerlendirmede mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon gibi nörolojik bulgular izlenen fetüslerde anne adayını geriye dönük olarak sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1085-6.
2. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:509-20.
3. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):O595-6, doi: 10.1111/1469-0691.12707, Epub 2014 Aug 4.
4. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17(15):880-2.
5. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21(2):359-61.
6. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19(13):20751.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>, Date of Access: Jan 2016.
8. CDC. CDC health advisory: recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean and Mexico. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016, <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>, Date of Access: Jan 2016.

9. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection-United States. *MMWR* 2016;65(3):63-7.
10. Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect* 2016;18(3):167-8. doi: 10.1016/j.micinf.2015.12.010.
11. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Zika Embryopathy Task Force. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly-Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(3):59-62.
12. Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Increase in microcephaly in the northeast of Brazil-epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015.
13. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(1):6-7.
14. Faye O, Freire CC, Iamarino A, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th)century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(1):e2636.
15. Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;19(9):20720.
16. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36(2):123-33.
17. CDC. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. *CDC Health Advisory*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016, <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>, Date of Access: Feb2016.
18. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1347-50.
19. CDC. Travelers' health: avoid bug bites. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2013. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/avoid-bug-bites>, (Date of Access: Dec 2015).
20. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:521e34.
21. Higgs S. Zika Virus: Emergence and Emergency. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16(2):75-6.
22. Sağlık Bakanlığı [İnternet]. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-44582/zika-virusu-hastaligin-iliskin-basin-aciklamasi-251220-.html?vurgu=zika+vir%C3%BCs> (Erişim Tarihi: 25.12.2015-Güncellenme tarihi 14.03.2016).

Proloterapi: Kronik Ağrı Yönetiminde Etkili Bir Yöntem Prolotherapy: A New Method for Chronic Pain Management in Family Medicine

Hakan YAMAN¹, Ramazan VURAL²

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD
²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği

Öz

Proliferatif ve iritan (dekstroz, gliserin, fenol v.b) solüsyonların sorunlu bağ ve kiriş dokularına enjekte edilmesi ile oluşan inflamasyona karşı vücut iyileştirici bir savunma mekanizması geliştirir. Proloterapi bu esasa dayanan bir tamamlayıcı tıp yöntemidir. Tendinopati, gonatroz, bel ağrısı, epikondilit gibi kas iskelet sisteminin değişik bölgelerinde kronik ağrıya neden olan sorunlarda iritan sıvıların kişinin gereksinimi ve yaşına göre değişen miktarlarda sorunlu bölgeye enjekte edilmesi ile uygulanan ve yaklaşık yarım asırdan fazla süredir kullanılan bir yöntemdir. Konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları gibi, tedavi yöntemleri ve süreleri de farklılıklar göstermektedir. Sternoklaviküler instabilitede ağrıda azalma ve tam aktiviteye dönüş sağlanmış olup mikroperforasyon yöntemi önerilmektedir. Kronik bel ağrılarında proloterapinin başka modaliteler ile birlikte kullanıldığı takdirde, yakınmaları ve engelliliği azaltabileceği bildirilmektedir. Osteitis pubis ile ilgili bir vaka serisi son derece başarılı bulunmuş, çoğu sporcu ağrılarından kurtulmuş ve tamamı spora dönebilmiştir. Gonartroza ilişkin bir çalışmada proloterapi uygulama öncesi duruma göre ağrı ve işlevselliğe dair ölçülerde iyileşme sağlarken, kontrol grubuna göre anlamlı fark elde edilememiştir. Aşıl tendinitinde, proloterapinin ağrıyı azaltıp hasta memnuniyetini artırdığı gösterilmiştir. Proloterapiyi destekleyen kanıt düzeyi yüksek çalışmalara gereksinim sürmektedir. İyi yetiştirilmiş ellerde proloterapi, uygun hastalarda iyi neticeler vermesi beklenen bir tamamlayıcı tıp yaklaşımıdır. Kas iskelet sorunlarının yaygın olduğu gündelik aile hekimliği pratiğinde medikal tedavilerin yararlı olmadığı ya da yan etkilerinden çekinildiği durumlarda maliyet etkin destekleyici bir uygulama olarak son derece yararlı bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Proloterapi, aile hekimliği, kronik ağrı

Abstract

Prolotherapy is a complementary medicine method which is based on the principle of healing body defence against the inflammation caused by injecting a proliferative and irritant (dextrose, glycerin, phenol, etc.) solution into the problematic tissue, ligaments and tendons. In problems like tendinopathy, gonarthrosis, lumbago, epicondylitis etc. which cause chronic pain in different regions of the musculoskeletal system, various irritant liquids injected to the problematic area varying to the requirements and the age of a person. In sternoclavicular instability, microperforation method is recommended to achieve pain reduction and returning to full activity. There is no clear superiority among the preferred methods of non-surgical treatment of lateral epicondylitis. Prolotherapy can reduce symptoms of chronic low back pain and disability if it is used in conjunction with other modalities. Successful case series have been reported related to osteitis pubis, in many athletes pain liberated and all were able to return to full fitness. In a study of gonarthrosis, improvement in pain and function were provided. It has not been possible to obtain a significant difference compared to the control group. Prolotherapy has reduced the pain and has improved patient satisfaction in achilles tendinitis. The need for evidence-based studies on behalf of prolotherapy are still needed. Prolotherapy is a complementary medicine approach and in trained hands, it is expected to give good results on appropriate patients. Musculoskeletal problems are common in family practice. If medical treatment is not useful or in cases where side effects are of concern, prolotherapy is a cost-effective supportive therapy method.

Key words: Prolotherapy, family medicine, chronic pain

Yazışma Adresi/Correspondence:

Uz. Dr. Ramazan Vural
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Aile Hekimliği Kliniği, Antalya, Türkiye
e-posta: ramazanvural@yahoo.com

Geliş Tarihi: 07.01.2016, **Kabul Tarihi:** 25.02.2016

Giriş

Proloterapi, yeni hücrelerin proliferasyonunun sağlanarak sorunlu bir bağ ya da kirişin esenlendirilmesi olarak ifade edilir ve yarım asırdan fazla süredir uygulanan bir yöntemdir.¹ Kronik kas iskelet sorunlarında enjeksiyon yoluyla tendinopati, gonartroz ve bel ağrısı gibi ağrı ile giden durumlarda tamamlayıcı tıp yöntemi olarak kullanılmaktadır.²

Hassas bağ ve kiriş bağlantıları ve eklem boşluklarına yapılan iritan solüsyon enjeksiyonlarının dejenere dokularda yangı oluşturarak doku büyüme faktörlerini endükte ettikleri, vasküler skerozan olarak etki ettikleri, fenol gibi iritanların denerve edici etkileri ve merkezi ağrı modülasyonu da yaptıkları düşünülmektedir.^{3,4} Ancak Jensen ve ark. ratlarda yapmış oldukları çalışmalarda mediyal kolateral bağlarda (MCL) enjeksiyon sonrası laksite ve mekanik özellikler bakımından değişiklik görmemişlerdir.³ Bu hususta yapılmış olan geçmiş çalışmalar örneklem azlığı, kontrol grubunun yetersizlikleri ya da sonuçların çelişkili olmaları nedeniyle yeterli bulunmamışlardır.^{1,5}

Bel ağrısı olan 3 hastada yapılan bir çalışmada ise posterior sakroiliyak bağından alınan biyopside (1 spinal manipülasyon, tekrarlayan gövde fleksiyon alıştırmaları ve 6 hafta boyunca haftalık enjeksiyonlar neticesinde) bağ liflerinde %60 oranlarına varan çap artışı gözlenmiştir.⁶

Stein ve ark.'nın çalışmasındaki mikroperferason yöntemi proloterapide, enjeksiyon işlemi akut, kontrollü yerel inflamasyon ve hücreler üzerinde ozmotik tip bir zedelenme oluşturur. Enjeksiyon işlemi ile yaratılan inflamasyon sonucu 3-5 günlük evrede doku debridmanı olur. Sonraki proliferasyon evresinde yeni kolajen yararlı bölgeye döşenir bu evre 3 ay kadar sürer. Son evre olan remodeling evresi 2 yıl kadar sürer, bu evrede kolajen olgunlaşır ve nihayetinde bağlarda arzu edilen kalınlaşma ve çekme kuvvetinde yeterlilik normale döner.⁷

Proloterapide farklı iritan ve solüsyonlar hassas bağ ya da kirişe enjekte edilmek ve ilgili anatomik insersiyon bölgesinin iğne ile aşındırılması (peppering) ve eklem içine enjeksiyon yapılması koşuluyla tatbik edilir. Enjeksiyonlarda ortalama 0,2-0,5 cc solüsyon doku içine uygulanır. Tercih edilen solüsyon genelde yüksek derece konsantre dekstroz, %0.9 serum fizyolojik ve %2 lidokainden hazırlanmaktadır. Enjeksiyon ise hastanın gereksinimi ve yaşına göre belirlenmektedir.^{2,4}

Geçmişte yapılmış olan 31 klinik çalışmada muhtelif solüsyonlar kullanılmıştır. Çalışmaların çoğunda lokal anestezi olarak lidokain kullanmışlardır. Dokuz çalışmada ise P2G solüsyonunu (%12,5 dekstroz, %12,5 gliserin, %1,25 fenol ve %0,25 lidokain) kullanmışlardır.¹

Proloterapinin uygulanabileceği klinik durumlara ilişkin ise aşağıdaki deneyimleri paylaşmak mümkündür:

1. Sternoklaviküler Eklem İnstabilitesi

Hafif sternoklaviküler eklem instabilitesinde ağrı azalma elde edilmiş ve tam aktiviteye dönüş sağlanmıştır. Mikroperforasyon proloterapinin o bölgenin bağ yaralanmalarında kullanılması tavsiye edilmektedir.⁷

2. Lateral epikondilit

Proloterapi, serum fizyolojik enjeksiyonlarından daha üstün ancak steroid ya da lidokain enjeksiyonlarına benzer etkiye bulunmuştur. Lateral epikondilit 12-18 ayda kendisini sınırlayan bir sorundur. Steroidler kısa erimli rahatlatıcı etkiler sağlamakla birlikte, proloterapi de ağrı kontrolünde yararlı olabilmektedir. Bu sorunun cerrahi tedavisinin haricinde, tercih edilecek yöntemler arasında net bir üstünlük bulunmamıştır. Ancak botulinum toksin A enjeksiyonlarının yan etki riski dikkate alınmalıdır.⁸ Başka bir meta-analiz ise proloterapinin plaseboya göre daha etkin olduğunu göstermiştir. Ancak analize dâhil edilen çalışmalarının küçük olmaları nedeniyle bulgularının temkinle yorumlanmaları gerektiği bildirilmiştir.⁹

3. Bel ağrısı

Rabago ve ark.'nın hazırlamış oldukları bir derlemede, 1937'den derlemenin yayınlandığı yıla kadar 42 adet proloterapi ile ilgili çalışma tespit edilmiştir.¹⁰ Çalışmaların çoğu vaka sunumu-serisi biçiminde olup, ağırlıklı spesifik olmayan bel ağrılarının yanı sıra başka anatomik bölgelere ilişkin endikasyonlar içermektedir. Çalışmaların kanıt düzeyleri güçlü olmamakla birlikte yeni çalışmalar için zemin oluşturmaktaydılar. Yapılan randomize kontrollü çalışmalardan ikisinde spesifik olmayan bel ağrılarında anlamlı bulgular rapor edilmiştir;^{11,12} ancak steroid enjeksiyonları, spinal manipülasyon ya da alıştırma gibi ek müdahalelere yer verildiği için proloterapinin net etkilerini göstermek mümkün olmamıştır.

2007 yılında yapılan sistematik derlemeye göre ise kronik bel ağrılarında proloterapinin başka modaliteler ile birlikte kullanıldığı takdirde, yakınmaları ve engelliliği azaltabileceği bildirilmektedir.¹³

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ağırlı ve disfonksiyonel sakroilyak ekleme yapılan hiperosmolar dekstrojen enjeksiyonlarının ağrı ve engelliliği giderdiği ve triamsinolon enjeksiyonlarına göre etkilerinin daha uzun sürdüğü gösterilmiştir.^{14,15} Koksidini'de yapılan enjeksiyonların 37 hastadan 30'unda ağrıyı azalttığı¹⁶ ve kronik ilerlemiş diskojenik alt ekstremitte ağrılarının %43,4'ünde 18 aya varan iyileşme olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Bu çalışmalar bel ağrısında proloterapi için umut vericidir.¹⁸

4. Osteitis pubis

Topol ve ark.'nın yayınlamış oldukları bir vaka serisinde, pubik ramide bulunan hassas bölgelere yapılan çoklu enjeksiyonlar son derece başarılı bulunmuş; çoğu sporcu ağrılarından kurtulmuş ve tamamen yakınlarının ortalama 9 hafta içerisinde spor yapmaya dönüşü sağlanmıştır.¹⁹ Kasık ağrılarına ilişkin bu umut verici bulguların randomize kontrollü çalışmalarla teyit edilme gereksinimi bulunmaktadır.²⁰

5. Gonartroz

Gonartroza ilişkin kanıtlar yeterli değildir. Bir çalışmada proloterapi, uygulama öncesi duruma göre ağrı ve işlevselliğe dair ölçülerde iyileşme sağlarken kontrol grubuna göre anlamlı fark elde edememiştir.²¹ Başka bir pilot çalışmada ise orta-şiddetli gonartrozda bir yılın sonunda yaşam kalitesinde %36 oranında iyileşme sağlanmıştır.^{4,22} Rabago ve ark.'nın yapmış olduğu diğer bir çalışmada üç kollu randomize kontrol çalışma deseni kullanılmıştır. En az üç aydır dizi ağrıyan hastaların ağrı, sertlik ve fonksiyon alt ölçükleri kullanılarak osteoartrit şiddetini değerlendiren

geçerliliği onaylanmış bir anket olan Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index'i (WOMAC) ile ölçülen dize özgü yaşam kaliteleri artmıştır.

Dekstroz enjeksiyonu yapılanların WOMAC puanları salin ya da alıştırma yapanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik 52. haftaya kadar sebat etmiştir, 52 hafta sonunda dekstroz grubunun yaşam kaliteleri artmış ve ağrı şiddet sıklıkları azalmıştır.²³

5. Aşil Tendinopati ve plantar fasciit

Aşil tendinitte proloterapinin ağrıyı azaltıp hasta memnuniyetini artırdığı gösterilmiştir.^{24,25} Kronik plantar fasciiti olan hastalarda uygulanan proloterapi, ağrı algısını gerek istirahatte gerekse gündelik işler ve bedensel etkinlik sonrası azaltmıştır.²⁶

Sonuç

Günümüzdeki uygulama biçimiyle proloterapi 1950'lerden beri uygulanmaktadır. Ülkemizde ise bu uygulama, 27 Ekim 2014 tarih ve 29158 sayılı "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği"nde tanımlanan 15 uygulamadan birisi olarak kabul görmektedir. Sağlık Bakanlığı bünyesinde görev yapan bilim kurulu marifetiyle eğitim programları hazırlanarak hekimlere eğitimler verilecektir. Her ne kadar proloterapi uygulamasında ciddi bir deneyim ve tıp literatüründe proloterapiyi destekleyen çalışmalar bulunsa da, kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ilişkin gereksinim sürmektedir.²⁷ Çalışmalarda gerek metodolojik sorunlar, gerekse vaka sayısının azlığı dikkat çekmektedir. Randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Proloterapi, iyi yetiştirilmiş ellerde, başarılı olunamayan konservatif tedavi sürecinden sonra acil cerrahi endikasyonu olmayan hastalarda iyi neticeler vermesi beklenen bir tamamlayıcı tıp yaklaşımıdır. Kas iskelet sorunlarının yaygın olduğu gündelik aile hekimliği pratiğinde, medikal tedavilerin yararlı olmadığı ya da yan etkilerinden çekinildiği durumlarda maliyet etkin destekleyici bir uygulama olarak son derece yararlı bir tedavi yöntemidir.

Kaynaklar

1. Dagenais S, Haldeman S, Wooley JR. Intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for spinal pain: a critical review of the literature *The Spine Journal* 2005;5:310-28.
2. Rabago D, Slattengren A, Zgierska A. Prolotherapy in primary care practice. *Prim Care* 2010;37(1):65-80.
3. Jensen KT, Rabago DP, Best TM, Patterson JJ, Vanderby R Jr. Response of knee ligaments to prolotherapy in a rat injury model. *Am J Sports Med* 2008;36(7):1347-57.
4. Rabago D, Yelland M, Patterson J, Zgierska A. Prolotherapy for Chronic Musculoskeletal Pain. *Am Fam Phys* 2011;84(11):1209-10.
5. Rabago D, Patterson JJ. Letter: Prolotherapy: An Effective Adjunctive Therapy for Knee Osteoarthritis. *J Am Osteop Assoc* 2013;113(2):122-3.
6. Klein RG, Dorman TA, Johnson CE. Proliferant injections for low back pain: histologic changes of injected ligaments and objective measurements of lumbar spinal mobility before and after treatment. *J Neurol Orthop Med Surg* 1989;10:141-4.
7. Stein A, McAleer S, Hinz M. Microperforation prolotherapy: a novel method for successful nonsurgical treatment of atraumatic spontaneous anterior sternoclavicular subluxation, with an illustrative case. *Open Access Journal of Sports Medicine* 2011;2:47-52.
8. Sims SEG, Miller K, Elfar JC, Hammert WC. Non-surgical treatment of lateral epicondylitis: a

- systematic review of randomized controlled trials. *HAND* 2014;9:419-46.
9. Krogh TP, Bartels EM, Ellingsen T, et al. Comparative Effectiveness of Injection. Therapies in Lateral Epicondylitis A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Sports Medicine*. 2013; 41(6):1435-46.
 10. Rabago D, Best TM, Beamsley M, et al. A systematic review of prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Clin J Sport Med* 2005;15:376-80.
 11. Klein RG, Eek BC, DeLong WB, Mooney V. A randomized double-blind trial of dextrose-glycerine-phenol injections for chronic, low back pain. *J Spinal Disord* 1993;6:23-33.
 12. Ongley MJ, Klein RG, Dorman TA, et al. A new approach to the treatment of chronic low back pain. *Lancet* 1987;2:143-6.
 13. Dagenais S, Yelland MJ, Del Mar C, Schoene ML. Prolotherapy injections for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004059.
 14. Cusi M, Saunders J, Hungerford B, et al. The use of prolotherapy in the sacro-iliac joint. *Br J Sports Med* 2010;44:100-4.
 15. Kim WM, Lee HG, Jeong CW, Kim CM, Yoon MH. A randomized controlled trial of intra-articular prolotherapy versus steroid injection for sacroiliac joint pain. *J Altern Complement Med* 2010;16:1285-90.
 16. Khan SA, Kumar A, Varshney MK, et al. Dextrose prolotherapy for recalcitrant coccygodynia. *J Orthop Surg* 2008;16:27-9.
 17. Miller MR, Mathews RS, Reeves KD. Treatment of painful advanced internal lumbar disc derangement with intradiscal injection of hypertonic dextrose. *Pain Physician* 2006;9:115-21.
 18. Laura M. Distel, MD, Thomas M. Best. Prolotherapy: A Clinical Review of Its Role in Treating Chronic Musculoskeletal Pain. *PM R* 2011;3:78-81.
 19. Topol GA, Reeves KD, Hassanein KM. Efficacy of dextrose prolotherapy in elite male kicking-sport athletes with chronic groin pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:697-702.
 20. Haemi Choi, Michael McCartney, Thomas M Best. Treatment of osteitis pubis and osteomyelitis of the pubic symphysis in athletes: a systematic review. *Br J Sports Med* 2011;45:57-64, doi:10.1136/bjism.2008.050989.
 21. Reeves KD, Hassanein K. Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis with or without ACL laxity. *Altern Ther Health Med* 2000;6(2):68-74,77-80.
 22. Rabago D, Zgierska A, Fortney L, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: an uncontrolled study with one-year follow-up. *J Altern Complement Med* (In press).
 23. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2013;11:229-37.
 24. Yelland MJ, Sweeting KR, Lyftogt JA, et al. Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial. *Br J Sports Med* 2011;45:421-8, doi:10.1136/bjism.2009.057968.
 25. Gross CE, Hsu AR, Chahal J, Holmes GB. Injectable Treatments for Noninsertional Achilles Tendinosis: A Systematic Review. *Foot&Ankle Int* 2013;34(5):619-28.
 26. Ryan MB, Wong AD, Gillies JH, Wong J, Taunton JE. Sonographically guided intratendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: a pilot study for the treatment of chronic plantar fasciitis. *Br J Sports Med* 2009;43(4):303-6.
 27. Slattengren AH, Christensen T, Prasad S, Jones K. Prolotherapy: A nontraditional approach to knee osteoarthritis. *The Journal of Family Practice* 2014;63(4):206-8.

The Use of Herbal Supplements in Pregnancy Gebelikte Bitkisel Ürünlerin Kullanımı

Melahat Yıldırım¹, Raziye Desdicioğlu¹, Halil Kara², Ayşe Filiz Yavuz Avşar¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Obstetrics and Gynecology

²Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Pharmacology

Abstract

The use of herbal products is becoming a more popular way of treating diseases due to the assumption of being natural, safe, and thereby harmless, relative to other prescribed medicines. However, most of these herbal substances have not been thoroughly evaluated so far. The overwhelming increase in interest to traditional and complementary medicine amongst pregnant women rises the safety concerns related to this treatment options in pregnancy.

In this review, we put the most commonly used herbs in pregnancy in the spotlight and gave particular attention to their potential adverse reactions and teratogenic effects.

Key words: Herbal medicine, pregnancy, adverse effects, safety

Öz

Bitkisel ürünlerin kullanımı bu ürünlerin güvenilir, ve diğer reçete edilen ilaçlara göre daha zararsız olduğu varsayıldığından hastalıkların tedavisinde artan bir popüleriteye sahip olmaktadır. Bununla beraber, şimdiye kadar bu bitkisel ürünlerin büyük bir kısmı etraflıca incelenmemiştir. Gebe kadınlardaki bu geleneksel ve tamamlayıcı tıbbı olan aşırı ilgi, bu tedavi seçeneğinin gebelikte kullanımı ve güvenilirliği ile ilgili endişeleri de artırmıştır.

Bu derlemede, gebelikte sıklıkla kullanılan bitkileri mercek altına aldık ve özellikle de bu bitkilerin potansiyel ters reaksiyonları ve teratojenik etkilerine dikkat çektik.

Anahtar kelimeler: Bitkisel ilaç, gebelik, advers etki, güvenlik

Correspondence / Yazışma Adresi:

Dr. Melahat Yıldırım

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Obstetrics and Gynecology, Bilkent, Ankara / Turkey

e-mail: melahatyildirim@yahoo.com

Date of submission: 17.01.2016

Date of admission: 25.04.2016

Introduction

The use of natural health products, especially herbal supplements is becoming a more popular way of treating disease all over the world.¹ According to the 2002 National Health Interview Survey in the United States, an estimated 38 million US adults per year use herbal medicines² and the use of herbal supplements is more prominent among women.² This demand is likely to be due to the assumption of being natural, safe, and thereby harmless relative to other prescribed medicines.³ However, most of these herbal substances have not been thoroughly evaluated, concerning whether they are safe and free from adverse effects or not. According to the World Health Organization, approximately 80% of the people around the world use a variety of herbal medicines in order to prevent or treat the certain diseases and improve the general well-being.⁴ In another study, it is reported that about half of reproductive aged women (48.9%) use herbal medicine for any

reason.⁵ Therefore, it is possible that a great number of women will conceive, while they are using herbal remedies.

The prevalence of the use of herbal medicine amongst pregnant women is reported to be between 18% and 56 % during pregnancy and it varies across different geographical areas as in 22.3% to 82.3% in the Middle East region.⁶⁻⁹

The fear that prescribed medications may pose a significant hazard to a fetus during gestation may lead pregnant women to opt for presumably safe and harmless natural herbal medicines during pregnancy.^{9,10} Aside from being preferable by pregnant women, traditional and complementary medicines are also of common practice among health-care providers in developed countries.¹¹ However, many pregnant women begin the use of herbal health products without the advice or guidance of a health-care professional.¹² Concerns related to the use of herbal remedies during pregnancy are particularly due to inadequate data regarding their potential teratogenic or adverse effects on pregnancies. Therefore, throughout questioning of the expectant mother regarding the use of herbal supplements becomes extremely crucial during prenatal visits in order to identify adverse effects and the drug interactions of these natural products.

The most commonly used herbs during pregnancy may vary from region to region, as peppermint, ginger, thyme chamomile, sage, aniseeds, fenugreek, green tea, and garlic are popular natural supplements around middle east region,⁹ raspberry, fennel, and St. John's wort are most commonly used herbs in Australia, Norway, and Tuscany,¹³ and the most common reasons for use herbs are the treatment of gastrointestinal complaints such as nausea, vomiting, bloating, and stomach aches followed by cold and flu symptoms.^{13,14}

The overwhelming increase in interest to traditional and complementary medicine amongst pregnant women rises the safety concerns related to this treatment option in pregnancy.

In this review, we have put the spotlight on the most commonly used herbs in pregnancy and tried to shed light on their potential adverse reactions and teratogenic effects.

The Use of Specific Herbal Medicine Products in Pregnancy

Ginger

Hyperemesis gravidarum (HG) is severe and intractable vomiting during pregnancy, which can cause dehydration, electrolyte disturbances, and possible fetal damage.¹⁵ Even the presence of persistent vomiting, many expectant mothers choose not to use conventional medicine owing to the fear of possible teratogenic side effects to the fetus. In these circumstances, ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) may represent an alternative way of treatment for HG.¹⁶ The effect of ginger is via local gastrointestinal anti-cholinergic and antihistaminic actions. There is a conflicting evidence regarding the use of ginger in HG.^{17,18} High doses of concentrated ginger may increase bleeding risk by decreasing platelet aggregation, and also increase stomach acid production.¹⁷ The ingestion of oral ginger may cause an increase in gastro-duodenal motility in some patients.¹⁹ There is conflicting findings regarding the benefits of ginger treatment in HG comparing to vitamin B treatments. One study showed a significant advantage of ginger treatment over

vitamin B6 treatment in pregnant women with HG.²⁰ However, in another study, ginger failed to significantly decrease nausea and vomiting symptoms when compared to vitamin B6.²¹ When it comes to comparing the effectiveness of ginger with dimenhydrinate in patients with HG, ginger treatment relieved the nausea and vomiting symptoms as effective as dimenhydrinate did.²² Although ginger treatment is considered a harmless and possibly effective alternative option for women suffering from nausea and vomiting, one of the old studies argued that ginger treatment could be related to spontaneous abortions in ginger user pregnant women²³ and it was found to be associated with an increased risk of belching.²⁴ However, other studies did not support this argument.

Echinacea

Echinacea (*Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*) is one of the most widely used herbal supplements across the world. It is commonly used for its immunostimulatory, anti-inflammatory, antibacterial and antiviral effects and the prevention and treatment of common infections, such as common cold, flu and lower respiratory tract infections.^{25, 26} A prospective controlled study completed by the Motherisk Program in Canada demonstrated that use of echinacea during the first trimester particularly during organogenesis is not associated with increased risk for major malformations.²⁶ In another study, it was proved that no significant differences of major or minor birth defect, pregnancy outcome, delivery method, maternal weight gain, gestational age, infant birth weight and of fetal distress rate were observed among the echinacea using pregnant women and non-users.²⁶ In addition, echinacea does not seem to cause any serious risks for drug interactions in humans.²⁷

Chamomile

Chamomile, a beautiful white flower, (*Matricaria recutita*) is usually used for its calming and relaxing effects. A recent study consisted of 392 pregnant women showed that the higher incidence of threatening miscarriages and preterm labours was observed among regular chamomile users during their pregnancies and the study of Moussally et al. supported these findings.^{28,29} Another study acclaimed that chamomile may also contain coumarins which may exert an anticoagulant effect in pregnant women.³⁰ Furthermore, an excessive use of chamomile has to be considered potentially harmful in pregnancy due to its contraction-inducing properties.³¹ In recent study, regular users of chamomile showed a higher risk of low birth weight infants when compared with non-users in the study.³² Chamomile should not be used during pregnancy due to not only aforementioned reasons, but also to its possible menstruation and abortion stimulating effects.³³

Peppermint

Peppermint leaf and oil are used for traditional medicines as flavoring agents, and in cosmetic and pharmaceutical products. This herb has been used since antiquity to treat a variety of diseases such as gastrointestinal (GI) disorders, common cold and respiratory conditions, muscle pain, and headache during pregnancy.³⁴ It can be considered an antiseptic, antipruritic, antispasmodic, antiemetic stimulant.³⁵ Although peppermint together with ginger can be used for relieving nausea and vomiting in pregnancy,

excessive usage is found to be related to induce uterine bleeding in early pregnancy thus it is contraindicated during organogenesis and accepted as unsafe during pregnancy.³⁶

Fenugreek

Fenugreek is particularly used in middle east region.³⁷ It should be consumed with caution due to its hypoglycemic effect during pregnancy, it can stimulates oxytocin secretion causing uterine contractions and fastens labor process.³⁸ Fenugreek can be helpful in inducing childbirth. Fenugreek should not be used during the first trimester.

Garlic

Garlic (*Allium sativum*) has antibacterial and antifungal properties and it supports maternal immune system during pregnancy.³⁹ A randomized controlled study showed that taking garlic during pregnancy can help reducing the risk of pre-eclampsia during pregnancy.³⁹ The studies failed to demonstrate the increased risk of spontaneous abortions or major or minor malformations in fetuses.⁴⁰

Dates

Dates are excellent source of carbohydrates, fiber, glucose, iron, potassium, copper, manganese, and magnesium. Dates have effects on oxytocin receptors and induce earlier uterine contractions and improve response to syntocino.⁴¹ Data regarding the usage of dates basically belong to third trimester of gestations.⁴¹ There is no data regarding the usage of dates during the first trimester in pregnancies. Pregnant women with the consumption of date fruit in the third trimester of pregnancy especially in the last 4 weeks before labor were found significantly less need for induction and augmentation of labor.⁴¹

Almond Oil

Almond oil contains high levels of oleic and linoleic acids and in some formulations, traces of arachidonic acid which may cause the production of prostaglandins known to induce uterine contractions are found.⁴² Since almond oil is frequently used for preventing or reducing stretch marks, rubbing the skin with this product may increase its skin penetration and trigger the uterine contractions. Another study found that regular almond oil users were at a higher risk of preterm birth when compared with non-users in the study.³² Recent study advocated that a 15-minute massage applied with almond oil during pregnancy reduced the development of striae gravidarum. Therefore, pregnant women should be informed about the positive effects of massaging applied with almond oil early during their pregnancy.⁴³

Licorice

Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) is used to treat liver illness, lung ailments, dyspepsia, bronchitis, rheumatoid arthritis etc. However, licorice can cause hypochalemia, fluid retention, and hypertension.⁴⁴ Maternal intake of licorice has been associated with adverse maternal and fetal outcomes.⁴⁵ In the study of Choi et al. they found that the rate of stillbirths among pregnant women who took licorice for the treatment of cough and cold was significantly higher compared to control group.⁴⁵ However, the authors failed to demonstrate that there was increase in major malformations in the licorice user group.⁴⁵

Licorice also contains a natural constituent called glycyrrhiza. This substance has an ability to inhibit placental 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 which play an important role in regulation of fetal-placental and maternal cortisol levels⁴⁶ that are essential for brain development of fetus.⁴⁷ Elevated levels of glucocorticoids are crucial, affecting neuronal division, maturation, migration, interactions, and apoptosis.⁴⁷ High doses of licorice consumption may promote the negative impact on the development of the limbic system causing the disruption in the maintenance of cognitive and behavioral functions especially in early life of the fetus.⁴⁸ Animal studies showed that licorice consumption inducing placental 11β -HSD2 deficiency had deleterious effect on cognitive functions in rodent.⁴⁹ Children of mothers who consumed licorice in their pregnancies are shown to exhibit a significantly poor performance in the vocabulary and the narrative memory tests and higher rates attention problems.⁴⁴ Furthermore, prenatal exposure to licorice containing a high level of glycyrrhiza was found to be associated with a shorter duration of gestation in pregnant women.⁵⁰ In summary, the consumption of licorice during pregnancy is contraindicated owing to its adverse effects on fetal cognitive development and its relation to still births and shortening of gestation.

Ginseng

Ginseng is a herbal medicine that has been used to treat various ailments such as insomnia, fatigue, memory impairment, confusion, and decreased libido etc.⁵¹ Fatigue is a common symptom of pregnancy with multifactorial reasons including stress, anxiety, and immunological changes in pregnancy. Taking ginseng by pregnant women with fatigue promoted significantly increased energy levels during pregnancy.⁵¹ Although several studies reported that ginseng use during pregnancy did not exhibit any adverse effects on pregnancy outcome, animal model studies demonstrated that ginseng exerted direct teratogenic effects on rat embryos.⁵²⁻⁵⁵ Moreover, a case report found a potential link between ginseng use during pregnancy and fetal androgenization.⁵⁶ Since the safety of ginseng use during pregnancy has not been well documented, it is considered potentially harmful during this time.

In conclusion, the studies with respect to the safety of herbal medicines used during pregnancy have not been convincing so far and there is still a lack of evidence-based data on this issue. Herbs may not be harmless as they seem to be, in daily practice.

References

1. Coulter ID, Willis EM. The rise and rise of complementary and alternative medicine: a sociological perspective. *Med J Aust* 2004;180:587-9.
2. Gardiner P, Kemper KJ, Legedza A, Phillips RS. Factors associated with herb and dietary supplement use by young adults in the United States. *BMC Complement Altern Med* 2007;7:39.
3. Clement YN, Morton-Gittens J, Basdeo L, et al. Perceived efficacy of herbal remedies by users accessing primary healthcare in Trinidad. *BMC Complement Altern Med* 2007;7(7):14-22.
4. World Health Organization. Traditional medicine. Fact sheet Number 134. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>. Accessed on February 4, 2013.
5. Eisenberg DA, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569-75.

6. Bishop, J. L., Northstone, K., Green, J. R., Thompson, E. A. The use of complementary and alternative medicine in pregnancy: Data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Complementary Therapies in Medicine* 2011;19(6):303-10.
7. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics—review and clinical implications. *Midwifery* 2011;27:80-6.
8. Dugoua, J. Herbal medicines and pregnancy. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* 2010;17(3):370-8.
9. John LJ, Shantakumari N. Herbal medicines use during pregnancy: a review from the Middle East. *Oman medical journal*. 2015;30(4):229.
10. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:626-35.
11. Allaire AD, Moos MK, Wells SR. Complementary and Alternative Medicine in Pregnancy: A Survey of North Carolina Certified Nurse-Midwives. *Obstetrics & Gynecology* 2000;95(1):19-23.
12. Forster D., Denning A., Wills G. et al. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women. *Bio Med Central: Pregnancy and Childbirth* 2006;6:1-9.
13. Lapi F, Vannacci A, Moschini M, et al. Use, attitude and knowledge of complementary and alternative drugs among pregnant women: a preliminary survey in Tuscany. *Evid Based Complement Alternat Med* 2010;7(4):477-86.
14. Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C. A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:433-77.
15. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *Int J Women's Health* 2010;2:241-8.
16. White B: Ginger: an overview. *Am Fam Physician* 2007;75(11):1689-91.
17. In Natural Standard Research Collaboration, Ginger (Zingiber Officinale Roscoe); 2009. [<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-ginger.html>] Accessed on Jan 23, 2015.
18. Ernst E, Pittler MH: Efficacy of Ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2000;84(3):367-71.
19. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD, Zingiberis R: A comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine* 2005;12:684-701.
20. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B: Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2007;90(1):15-20.
21. Ensiyeh J, Sakineh MA: Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial. *Midwifery* 2005;25(6):649-653.
22. Pongrojpraw D, Somprasit C, Chanthasenanont MD: A randomized comparison of ginger and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *J Med Assoc Thai* 2007;90(9):1703-9.
23. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;38:19-24.
24. Wilkinson JM. Effect of ginger tea on the foetal development of Sprague-Dawley rats. *Reproduction and Toxicology* 2000;14:507-12.
25. Gallo M, Koren G. Can herbal products be used safely during pregnancy? Focus on echinacea. *Canadian Family Physician* 2001;47(9):1727-8.
26. Gallo M, Sarkar M, Au W, Pietrzak K, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to echinacea: a prospective controlled study. *Arch Intern Med* 2000;160:3141-3.
27. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Medical Principles and Practice* 2012;21(5):404-28.
28. Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, Joppi M, Baldelli P, Benoni G. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(11):1151-8.
29. Moussally K, Berard A. Exposure to herbal products during pregnancy and the risk of preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:102-3, DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.001.

30. No Author listed. Herb-drug interactions: reported vs potential effects; in: Rotblatt M, Ziment I (eds), Evidence-Based Herbal Medicine. Philadelphia:Hanley & Belfus;2002:45-55.
31. Johns T, Sibeko L. Pregnancy outcomes in women using herbal therapies. *Birth Defects Res* 2003;68:501-4, DOI: 10.1002/bdrb.10052.
32. Facchinetti F, Pedrielli G, Benoni G, et al. Herbal supplements in pregnancy: unexpected results from a multicentre study. *Human reproduction*. 2012;27(11):3161-7.
33. Conover EA. Herbal agents and over-the-counter medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17(2):237-51.
34. Chin RK. Peppermint and common pregnancy disorders. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991;17:379-80.
35. Hoffman D. The complete illustrated holistic herbal. Rockport, MA: Element Books Inc; 1996.
36. Fleming T. PDR for herbal medicines. 4th ed., USA: Thomson Health Care Inc; 2009.
37. Hashim M, Johina A, Deyaa K, Fareed M, Mohamed H, Faten A. Knowledge attitude and practice of complementary and alternative medicine(CAM) among pregnant women: a preliminary survey in Qatar. *Middle East J Fam Med* 2005;7(10):6-14.
38. Orief YI, Farghaly NF, Ibrahim MIA. Use of herbal medicines among pregnant women attending family health centers in Alexandria. *Middle East Fertil Soc J*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2012.02.007>. Accessed January 20th, 2016.
39. Charlson M, McFerren M. "Garlic: what we know and what we don't know". *Arch Intern Med* 2007;167(4):325-6.
40. Ziaei S, Hantoshzadeh S, Rezasoltani P, Lamyian M. The effect of garlic tablet on plasma lipids and platelet aggregation in nulliparous pregnant at high risk of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 2001;99:201-6.
41. Al-Kuran, L. Al-Mehaisen, H. Bawadi, S. Beitawi, Z. Amarin The effect of late pregnancy consumption of date fruit on labour and delivery *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;31:29-31.
42. Kodad O, Socias R. Variability of oil content and of major fatty acid composition in almond (*Prunus amygdalus Batsch*) and its relationship with kernel quality. *J Agric Food Chem* 2008;56:4096-101.
43. Timur Taşhan S, Kafkasli A. The effect of bitter almond oil and massaging on striae gravidarum in primiparous women. *Journal of clinical nursing* 2012;21(11-12):1570-6.
44. Rääkkönen, K., Pesonen, A.K., Heinonen, K., et al. Maternal licorice consumption and detrimental cognitive and psychiatric outcomes in children. *Am J Epidemiol* 2009;170:1137-46.
45. Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al.. Fetal and neonatal outcomes in women reporting ingestion of licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) during pregnancy. *Planta Med* 2013;79:97-101.
46. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46(2):161-6.
47. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:63-84.
48. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;24(1):1-27.
49. Holmes MC, Seckl JR. The role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the brain. *Mol Cell Endocrinol* 2006;248(1-2):9-14.
50. Strandberg TE, Järvenpää AL, Vanhanen H, McKeigue PM.. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153(11):1085-8.
51. Nordeng, H., & Havnen, G. C. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004;13(6):371-80.
52. Seely D, Dugoua J.-J, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of Panax ginseng during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15(1):87-94.
53. Shin S, Jang J.Y, Park D. et al. Korean red ginseng extract does not cause embryo-fetal death or abnormalities in mice. *Birth Defects Res (Part B)* 2010;89:78-85.
54. Chan LY, Chiu PY, Lau TK. An in-vitro study of ginsenoside Rb1-induced teratogenicity using a whole rat embryo culture model. *Hum Reprod* 2003;18(10):2166-8.
55. Chan LY, Chiu PY, Lau TK. Embryotoxicity study of ginsenoside Rc and Re in in vitro rat whole embryo culture. *Reprod Toxicol* 2004;19(1):131-4.
56. Awang DV. Maternal use of ginseng and neonatal androgenization. *JAMA* 1991;266(3):363.

Gastroenteroloji Alanında Farmakogenetik Bilginin Kullanılması The Use of Pharmacogenetic Knowledge in Gastroenterology

Halil Kara¹, Mustafa Tuğrul Göktaş¹,

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Öz

İlaçlara karşı elde edilen yanıtların bireyler veya etnik gruplar arasındaki farklılıklarının nedenini açıklayan araştırma alanı farmakogenetik bilimidir. Genetik farklılıklar nedeniyle ilaçlardan istenen yanıt elde edilemeyeceği gibi, bir takım yan etkiler de ortaya çıkabilir. Hekim olarak en çok arzu ettiğimiz konuların başında, hastamızın doğru ilaçla, doğru sürede tedavisinin gerçekleşmesini sağlamak gelmektedir. Fakat bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu başarısızlığın en önemli sebeplerinden biri de ilaçların metabolizmasında rol alan sitokrom P450 (CYP) enzimlerindeki genetik değişikliklerdir. Dolayısıyla hastalara uygulayacağımız ilaçların hangi enzimler aracılığı ile metabolize edildiğini ve hastaların genetik özelliklerini bilmek önem kazanmaktadır. Bu makalede özellikle gastroenteroloji alanında kullanılan proton pompa inhibitörlerinin CYP2C19 gen polimorfizminden nasıl etkilendiği ve klinik yansımaları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Lansoprazol, CYP2C19, genotipleme

Abstract

Pharmacogenetic is the science explaining inter-individual variability and variability among ethnic groups for drug responses and the related reasons. Genetic variances might lead side effects besides improper drug response or failed treatment. All clinicians aim to apply correct treatment to patients using correct medication for proper period. However this is not always possible. This failure may be mostly caused by genetic variations in P450(CYP) that coordinates the metabolism of drug. Therefore, enzymes that play role in the metabolism of drugs applied to patients and genetic variations of the patients should be known. In this paper, we aimed to discuss how the proton pump inhibitors are affected by CYP2C19 gene-polymorphisms and its clinical aspects.

Key words: Lansoprazole, CYP2C19, genotyping

Yazışma adresi / Correspondence:

Dr. Halil Kara

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: drhalilkara@gmail.com

Geliş Tarihi: 04.03.2016

Kabul Tarihi: 29.04.2016

Giriş

Peptik ülser, mide ve duodenumda gözlenen, pepsin ve asitle temas eden bölgelerde muskularis mukozaya kadar ilerlemiş olan yaralar olarak tanımlanır. Toplumun yaklaşık %10'u peptik ülser hastalığına sahiptir. Peptik ülser hastalığının oluşmasında en önemli faktör antrum mukozasına yerleşen *Helikobakter pilori* (H.P.)'dir.¹ Gastrik ülserli hastaların % 60'ı ve duodenal ülserli hastaların %90'ı H.P. (+) vakalardır. *Helikobakter pilori* dışında peptik ülser hastalığının etyopatogenezinde stres, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç(NSAİİ) kullanımı gibi pek çok etken bulunur.² Dünya nüfusunun neredeyse yarısını enfekte etmiş olan H.P. dispepsi, peptik ülser, MALToma (Mucosa Associated Lymphoid Tumor/Gastrik Lenfoma) ve gastrik adenokarsinomalara kadar değişen gastroduodenal hastalıklara yol açan bir mikroorganizmadır.³⁻⁵ Gelişmekte olan ülkelerde H.P. prevalansı semptomatik ve asemptomatik gruplar arasında farklılıklar gösterse de % 60-85 oranında gözlenmektedir. Ülkemizde gelecek 10 yıl içerisinde en az 10 milyon hastanın ülser tedavisine ihtiyaç duyacağı tahmin edilmektedir. H.P.'ye bağlı peptik ülser tedavisinde

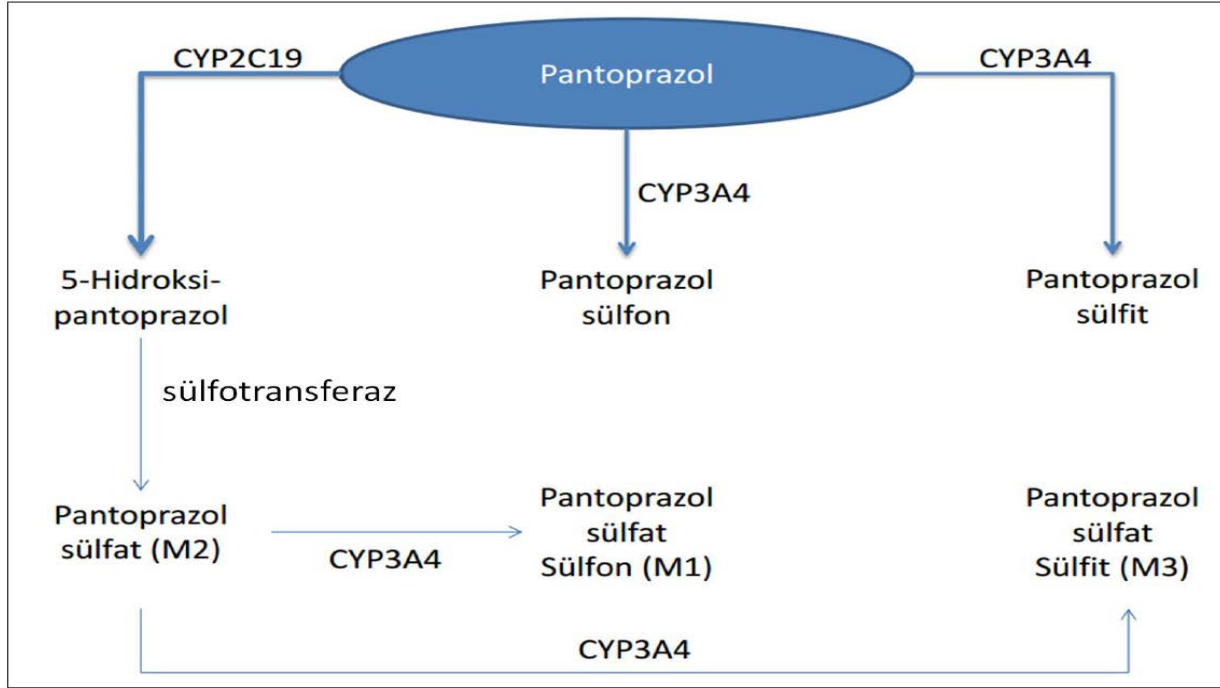
proton pompa inhibitörleri (PPI) ile birlikte antibiyotik tedavisinin oldukça etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁶ Tedavide sadece PPI veya H₂ reseptör blokörlerinin kullanılması geçici olarak bir iyileşme sağlasada bakteriyolojik eradikasyon sağlanmadığı için kısa süreli remisyondan sonra reaktivasyonlar görülmüştür. Bu nedenle tedavi protokolü etkili bir PPI ile birlikte asit salgılanmasının inhibisyonu ve antibiyotiklerle de mikroorganizmanın eradikasyonudur.⁷ Gastroduodenal yakınması olan vakalarda PPI kullanımı ile asit sekresyonun azaltılması ve etkili antibiyotiklerin seçilmesi ile tedavide başarı oranı artış göstermiştir.

Peptik ülser tedavisinde sodyum bikarbonat ve kalsiyum karbonat gibi antiasit ilaçlar, prostaglandin analogları ve bizmut bileşikleri gibi mukoza koruyucu ajanlar, ranitidin, famotidin ve nizatidin gibi histamin tip 2 (H₂) reseptör blokörleri, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol ve esomeprazol gibi PPI'ler kullanılmaktadır.^{8,9} Klinikte PPI'ler 1980 yılından bu yana kullanılmaktadır. PPI'ler parietal hücrelerin H⁺K⁺-ATPaz enzimine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak mide asit sekresyonunu azaltan ilaç grubudur.⁹ PPI'ler inaktif olarak bulunan ön ilaçlardır. Oral olarak alınan tablet ve kapsül formlarısında dayanıklıdır. Lipofilik ve zayıf bazik ilaçlardır. Lipid membrandan geçtikten sonra parietal hücrelerde iyon tuzağına uygun olarak konsantre olurlar. PPI'lerin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 1.5 saat olup oral olarak alındıktan sonra H⁺K⁺ ATPaz enzimlerinin yaklaşık % 70'ini inhibe ederler.¹⁰ Gastroözofageal reflü, peptik ülser, eroziv, eroziv olmayan veya özofageal komplikasyon gelişmiş reflü hastalarında ve H.P. ilişkili ülserlerin tedavisinde PPI'ler yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda başta H.P. ile ilişkili ülserler ve diğer asit üretiminin arttığı vakalarda tedavi başarısının azaldığı yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir.¹¹ Bunun sebepleri arasında H.P. ile ilişkili ülserlerin tedavisinde antibiyotik direncinin artması yanı sıra genotip farklılıklarının da tedavide başarı oranını azalttığını gündeme getirmiştir. Tedavide başarının azalmasına neden olan en önemli faktör ilaçların metabolizmasında rol alan sitokrom P450 enzimlerinde gözlenen genotip/fenotip farklılığı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır.¹¹

Hastalarını tedavi ederken hekimlerin öncelikli amacı hastaya zarar vermemek olmalıdır. Uygulamada ise bu durum her zaman mümkün değildir. A.B.D.'de yapılan bir araştırmada ilaç yan etkilerinden dolayı yılda 100 binin üzerinde ölüm vakası bildirilmiştir.¹² Farmakogenetik disiplini, ilaçların hastalar için yararlı olup olmadığını inceleyen araştırma alanıdır. Farmakogenetik bilgi sayesinde hastalar için daha iyi sonuçların elde edilmesi, yan etkilerin azaltılması ve sağlık hizmetlerinde ekonomik tasarruf yapma imkanı elde edilebilir. Farmakogenetik çalışmaların esas amacı kişiselleştirilmiş ilaç tedavisine katkı sunmaktır. İlaçların metabolizmasında rol alan enzimlerin genetik yapısının bilinmesi ile ilaç dozlarının kişiye göre ayarlanması ilerleyen zamanlarda gündeme gelebilecek konular arasındadır. İlaç metabolizmasında rol alan en önemli enzim grubu CYP (Sitokrom P450)'dir. Bu enzimlerde gözlenen genetik polimorfizmler enzim aktivitesinde değişikliğe neden olabilir. Böylece ilaçların metabolizmasında değişikliklere neden olarak tedavi yanıtında istenmeyen etkiler gözlenebilir.¹³ İlaçların metabolizmasında gözlenen bu değişikliklerin nedenini inceleyen araştırmalar farmakogenetik çalışmalardır. İlaçların metabolizmasında görev alan enzimlerin aktivitesi yavaş metabolizör (YM), normal metabolizör (NM), hızlı metabolizör (HM) ve çok hızlı metabolizörler (ÇHM) olarak sınıflandırılır. ÇHM

bireylerde ilaçların metabolizması hızlanırken, YM bireylerde ilaç eliminasyon hızı azalır ve yan etki görülme ihtimali artar.^{14,15} Bireyselleştirilmiş ilaç tedavisinde, hastaların hangi ilacı, hangi dozda alacağı belirlenmektedir. İlacı kullanan birey çok hızlı metabolizör ise standart dozlarda (eğer ön-ilaç değilse) kullandığı ilaçtan fayda görmeyecektir. Yavaş metabolizör bireylerde ise ilaç kolaylıkla toksik doza ulaşabilecektir.

PPI'lerin eliminasyonu esas olarak karaciğerde sitokrom P₄₅₀ enzim sisteminin üyeleri olan CYP_{2C19} ve CYP_{3A4} tarafından gerçekleştirilir (Şekil 1.)¹⁶



Şekil 1. Pantoprazolün metabolizmasında rol alan sitokrom P 450 enzimleri ve metabolitleri

CYP_{2C19} ve CYP_{3A4} enzimlerinde gözlenen genetik polimorfizmler ilaç tedavi etkinliğinde değişikliğe, yan etki gözlenmesine veya istenmeyen ilaç etkileşimlerine yol açabilir.¹⁷ Klinikte kullanılan pek çok ilacın metabolizmasından CYP_{2C19} enzimi sorumludur. Başta PPI'ler (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) olmak üzere β-reseptör blokleri propranolol, antimalaryal ilaç olan proguanil gibi bir çok ilacın metabolizmasında CYP_{2C19} enzimi rol alır. CYP_{2C19} enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlar Tablo 1'de verilmiştir.

PPI'ler genel olarak CYP_{2C19} enzimi tarafından 5-hidroksi metabolitine dönüştürülürken, CYP_{3A4} tarafından sülfon metabolitlerine dönüştürülmektedir. Ayrıca rabeprazol gibi non-enzimatik yolla metabolize edilen PPI'ler bulunmaktadır. PPI'lerin metabolizmasında her ne kadar farklı enzimler rol alsada farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden CYP_{2C19} enzim aktivitesi ile kuvvetli ilişkili olduklarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu gruptan olan lansoprazol'ün tedavi yanıtında özellikle CYP_{2C19} polimorfizminden etkilendiği bildirilmiştir.¹⁸ Lansoprazol farmakokinetiğini etkilediği düşünülen başka bir parametrede enerji bağımlı membran transportörü olan ABCB₁/MDR₁ (ATP-Binding Cassette, Sub-Family B/Multi-Drug Resistance Gene) genindeki varyasyonlardır. Kodaira ve arkadaşları tarafından yapılan

bir çalışmada MDR1 C3435T polimorfizminin CYP2C19 hızlı metabolizör bireylerde değiştiğini rapor etmişlerdir.¹⁹

Tablo 1. CYP2C19 enziminin metabolize ettiği ilaçlar

CYP 2C19 substratları		
PPİ	Diğerleri	
Lansoprazol	Klomipramin	Varfarin
Omeprazol	Siklofosamid	Sitalopram
Pantoprazol	Heksobarbital	Progesteron
Rabeprazol	İmipramin	Propranolol
	İndometasin	Teniposid
Antiepileptikler	R-mefobarbital	Karisoprodol
Diazepam	Primidon	Kloramfenikol
Fenitoin	Nilutamid	Proguanil
S-mefenitoin	Nelfinavir	
Fenobarbiton	Maklobemid	

CYP2C19 Genetik Polimorfizmleri

İlk defa 1970'lerin sonunda debrizokin metabolizmasında ki farklılığa bağlı olarak sitokrom P450 genetik polimorfizmi gündeme gelmiştir.²⁰ Sonraki yıllarda Kupfer ve arkadaşları tarafından da mefenitoin metabolizmasında genetik bir defekten bahsedilmiştir.²¹ Epilepsi tedavisi amacıyla kullanılan mefenitoin alan bazı bireylerde aşırı derecede sedasyona kaldıkları tespit edilmiş olup bu bireylerin yavaş metabolizör bireyler olduğu literatüre geçmiştir.²² 1994 yılında Goldstein ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırmada ise mefenitoin metabolizmasından sorumlu olan enzimin CYP2C19 olduğu bildirilmiştir.²³ Elde edilen bu bilgiler neticesinde CYP enzimlerindeki polimorfizmlerin klinik açıdan önemli olabileceğine işaret etmektedir. CYP enzim polimorfizmlerinin günümüze kadar tespit edilen formları (<http://www.cypalleles.ki.se/>) web sitesinden takip edilebilmektedir. Günümüze kadar CYP2C19 geni için 35 farklı alel tanımlanmıştır (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>, erişim 04Mart 2016). Makalenin bu kısmında CYP2C19 geninde gözlenen bazı polimorfizmlerin ne anlama geldiği, hekim olarak bizlerin özellikle hangi polimorfizmlere dikkat etmemiz gerektiği tartışılacaktır. Özellikle klinik açıdan önemli olabilecek polimorfizmler ele alınacaktır.

CYP2C19*1: Enzimin normal aktiviteye sahip olduğunu ifade eder. Literatürde bu bireyler yabancıl tip (wild type) olarak adlandırılır.²⁴ Bazı varyant alelleri taşıyan bireylerde enzim aktivitesi tamamen kaybolmaktadır. Bu bireyler CYP2C9*2-*8 arasında ki genotipe sahip kişilerdir. Bu kişiler fenotip olarak yavaş metabolizör bireylerdir.²⁵

CYP2C19*2: Komplementer DNA'nın (cDNA) 681 numaralı baz çiftinde tek bir baz değişimi sonucu oluşur (Guanin yerine Adenin). Bunun sonucunda fonksiyonunu kaybetmiş sitokrom P450 proteini meydana gelir.²⁶

CYP2C19*3: Bu varyantta ekzon 4 üzerinde cDNA üzerinde 636 numaralı baz çiftinde Guanin yerine Adenin gelmesi sonucu stop kodonu meydana gelir. Böylece yeterli miktarda sitokrom P450 protein oluşamayacaktır.²⁷

CYP2C19*17: Çok hızlı metabolizörlerden olan aleldir. Bu polimorfizm ilk defa 2005 yılında tanımlanmıştır.²⁸ Bu polimorfizme sahip bireylerde transkripsiyon artışı sonucu çok fazla miktarda enzim sentezlenir.²⁹ Literatürde çok hızlı metabolizör (ultra-rapid metabolizör) olarak belirtilmektedir. CYP2C19*2, *3 ve *17 polimorfizmleri ile ilgili olarak yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Diğer polimorfizmlere göre bu üç alelin tedavi yanıtını en fazla etkilediği belirtilmektedir. CYP2C9 *2 ve *3 aleline sahip bireylerde yetersiz enzim sentezi meydana gelir. Bu iki alel YM'lerin %99'unu oluşturur. Ülkemizde içinde bulunduğu beyaz ırkta YM sıklığı %3-5 iken Asyalılarda bu oran %12-23'tür.^{30, 31}

CYP2C19*4: Ekzon 1 üzerinde Adenin yerine Guanin gelmesi sonucu ortaya çıkar. Bu değişim sonucu enzim sentezi yeterli oranda gerçekleşmez. Ülkemizde yapılan bir çalışmada CYP2C19 *4 ve *5 alelleri saptanmamıştır.³²

İfade edilen bu polimorfizmler dışında farklı polimorfizmlerde bulunmaktadır. Fakat bu polimorfizmlerin fonksiyonel önemi ile ilgili yeterli miktarda çalışma bulunmamaktadır (<http://www.cypalleles.ki.se/>).

CYP2C19 Genetik Polimorfizmlerinin Klinik Önemi

CYP2C enzim ailesi klinikte reçete edilen ilaçların %20'sinin eliminasyonundan sorumludur. Bu enzim ailesinden özellikle CYP2C9 ve CYP2C19 polimorfik özellik göstermekte olup tedavi başarısını etkilemesi açısından önem taşımaktadır.³³ Literatürde yapılan pek çok çalışmada CYP2C19 polimorfizmlerinin klinikte yaygın olarak kullanılan polimorfizmlerinin PPI'lerin farmakokinetik özelliklerini etkileyip etkilemediği incelenmiştir.³⁴ Makalemizin bu bölümünde CYP2C19 gen polimorfizminin PPI'lerin farmakokinetik özelliklerine ve tedavi yanıtına etkisinin olup olmadığı tartışılacaktır.

CYP2C19 enzimi aktivitesine göre yavaş (YM), normal (NM), hızlı (HM) ve çok hızlı metabolizörler (ÇHM) olarak sınıflandırılır. Klinikte ilaç metabolizma hızına göre tedavi yanıtında farklılıklar gözlenmesi beklenir. PPI'lerin klinikte en önemli kullanım alanlarından birisi de H.P. enfeksiyon tedavisidir. H.P. tedavisi ile hastalıktan kaynaklanan pek çok gastrointestinal şikayetler ortadan kalkabileceği gibi oluşabilecek farklı klinik tabloların da önüne geçilmiş olacaktır.³⁵ Dolayısıyla H.P. eradikasyonunun sağlanabilmesi için CYP2C19 genotipinin bilinmesi hastaya doğru ilacı, doğru dozda verme imkanı sağlayacaktır. Böylece tedavide başarı şansının arttığı gözlenecektir. YM bireylerde PPI kullanan hastalarda H.P. eradikasyon tedavisi ve gastroözofageal reflü hastalığı tedavisi HM ve ÇHM bireylere göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Lansoprazol tedavisi alan bu hastalarda genotipe göre iyileşme; YM bireylerde %85-100 iken HM'lerde %68-95 ve ÇHM'lerde %46-77 oranındadır.³⁶ Tek doz omeprazol kullanımı sonrası plazma omeprazol ve metabolitlerinin CYP2C19 genotipine göre karşılaştırıldığı çalışmada anlamlı farklılıklar elde edilmiştir. Ayrıca intragastrik pH değerinde CYP2C19 genotipine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu çalışmaya göre omeprazol plazma konsantrasyonu yavaş metabolizör bireylerde hızlı metabolizörlere kıyasla 13 kat yüksek bulunmuştur. İntragastrik pH değerinde hızlı metabolizör grupta daha düşük olduğu gözlenmiştir.³⁷

Proton pompa inhibitörlerinin yaygın olarak kullanıldığı gastroözofageal reflü hastalığının tedavi yanıtında da CYP2C19 gen polimorfizminin etkili olduğu yapılan çalışmalarla ifade edilmiştir.³⁸ Lansoprazol tedavisi alan reflü hastalarında mukoza iyileşme oranının yavaş metabolizör bireylerde yüksek; hızlı metabolizör bireylerde ise düşük olduğu rapor edilmiştir.³⁹ Toplumumuzda hızlı metabolizör frekansının yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda böyle hastalarda ilaç dozunun ve tedavi sıklığının artırılması tavsiye edilmiştir.⁴⁰

Sonuç olarak, her geçen gün farmakogenetik bilgi hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Yakın bir gelecekte hastalara tedavi seçenekleri düzenlenmeden önce ilaç metabolize eden enzimlerin genetik yapısının bilinmesi ve tedavisinin buna göre düzenlenmesi daha da bir önem kazanacaktır. Gastroenteroloji alanında çalışan hekimlerin özellikle CYP2C19 enzimine ait her türlü bilgiye sahip olmaları gerekmektedir. Ülkemizde CYP2C19 hızlı metabolizör birey sayısının yüksek olmasının, tedavideki başarı şansının azalmasında en önemli etken olabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133(3):985-1001.
2. Smalley WE, Griffin MR. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25(2):373-96.
3. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347(15):1175-86.
4. Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 220:23-6.
5. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1(8336):1273-5.
6. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter* 2013;18(1):58-65.
7. Dixon MF. Pathology of Gastritis and Peptic Ulceration. in *Helicobacter pylori: Physiology and Genetic*. Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL (Editors), Washington (DC): ACM Press; 2001.
8. Baron JH. The history of acid inhibition. *Yale J Biol Med* 1994;67(3-4):97-106.
9. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19(1):25-35.
10. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6):528-34.
11. Özden A. Hp'nin 30. Yılı (1983-2013) *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Proton Pompa İnhibitörlerinin Yarattığı Mucize!! *Güncel Gastroenteroloji* 2013; 17(2): 119-131.
12. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
13. Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2007;1770(3):489-94.
14. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(11):689-723.
15. Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(4): 271-9.
16. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(10):935-51.
17. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(4):349-55.
18. Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, van Schaik RH, Mulder PG, Franck PF, *et al*. Effect of CYP2C19*2 and *17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):752-60.

19. Kodaira C, Sugimoto M, Nishino M, Yamade M, Shirai N, Uchida S, *et al.* Effect of MDR1 C3435T polymorphism on lansoprazole in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(6):593-600.
20. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16(3):183-7.
21. Kupfer A, Preisig R. Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26(6):753-9.
22. Ward SA, Goto F, Nakamura K, Jacqz E, Wilkinson GR, Branch RA. S-mephenytoin 4-hydroxylase is inherited as an autosomal-recessive trait in Japanese families. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42(1):96-9.
23. Goldstein JA, Faletto MB, Romkes-Sparks M, Sullivan T, Kitareewan S, Raucy JL, *et al.* Evidence that CYP2C19 is the major (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase in humans. *Biochemistry* 1994;33(7):1743-52.
24. Romkes M, Faletto MB, Blaisdell JA, Raucy JL, Goldstein JA. Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450IIC subfamily. *Biochemistry* 1991;30(13):3247-55.
25. Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* 2000; 61(3): 174-83.
26. Ibeanu GC, Goldstein JA, Meyer U, Benhamou S, Bouchardy C, Dayer P, *et al.* Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C19*6 and CYP2C19*2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286(3):1490-5.
27. Hu LM, Dai DP, Hu GX, *et al.* Genetic polymorphisms and novel allelic variants of CYP2C19 in the Chinese Han population. *Pharmacogenomics* 2012;13(14):1571-81.
28. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Akillu E, Christensen M, Bertilsson L, *et al.* A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79(1):103-13.
29. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, *et al.* Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121(4):512-8.
30. Gumus E, Karaca O, Babaoglu MO, *et al.* Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype-phenotype correlation in childhood. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(5):629-36.
31. Hirota T, Eguchi S, Ieiri I. Impact of genetic polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the pharmacokinetics of clinically used drugs. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28(1):28-37.
32. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schroder T, *et al.* Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(2):185-92.
33. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007; 2(1): 93-109.
34. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2004;5(2):181-202.
35. Kurzawski M, Gawronska-Szklarz B, Wrzesniewska J, Siuda A, Starzynska T, Drozdziak M. Effect of CYP2C19*17 gene variant on *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(10):877-80.
36. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44(7):297-302.
37. Shirai N, Furuta T, Xiao F, *et al.* Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric acid inhibition during the daytime and night-time in different CYP2C19 genotype groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):837-46.
38. Saitoh T, Otsuka H, Kawasaki T, *et al.* Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology* 2009;56(91-92):703-6.
39. Furuta T, Shirai N, Watanabe F, *et al.* Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(4):453-60.
40. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, *et al.* Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(4):290-301.

Ulusal Erken Tanı ve Tarama Programı: Kistik Fibrozis National Early Diagnosis and Screening Program: Cystic Fibrosis

Yusuf Üstü¹, Mehmet Uğurlu¹
¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Öz

Kistik Fibrozis (KF) otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Çocukluk çağında, sıklıkla ilerleyici akciğer ve ekzokrin pankreas bez yetersizliği bulguları ile ortaya çıkar. Yenidoğanlarda toplumlara göre sıklığı 1/2500 ile 1/20000 arasında değişmektedir. KF taraması ile tanının erken konulması, tedaviye erken başlanması organların hasarını önleyebilir/geciktirebilir. Yenidoğan dönemi, KF için en uygun tanı dönemidir. Ülkemizde, 1 Ocak 2015’de tarama programına dahil edilmiştir. Doğum sonrası topuk kan örneğinde, immunoreaktif tripsinojen (IRT) ölçümü, tarama amaçlı kullanılmaktadır. Yüksek değerler saptanması durumunda ter testi ve takibinde gen mutasyon analizi yapılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kistik fibrozis, tarama programı

Abstract

Cystic Fibrosis (CF) is an inherited autosomal recessive metabolic disorder. In childhood, it is often manifested by progressive lung and pancreatic exocrine gland failure symptoms. The frequency with regard to newborns ranges from 1/2500 to 1/20000. If diagnosed with early CF screening, early treatment can prevent damage/delay to organs. Newborn period is the most suitable period for CF diagnosis. In our country, it has been included in the screening program on January 1st, 2015. Immunoreactive trypsinogen (IRT) sample measurement is fulfilled in heel blood for the screening after birth, If high values are detected, the sweat test and later gene mutation analysis are performed.

Key words: Cystic fibrosis, screening program

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Yusuf Üstü

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı / Ankara

e-posta: dryustu@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.04.2016

Kabul Tarihi: 09.05.2016

Tanım

KF otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Çocukluk çağında, sıklıkla ilerleyici akciğer bulguları ve ekzokrin pankreas bez yetersizliği bulgusu (kronik steatore gibi) ile ortaya çıkar.¹⁻⁴ Tanı, terdeki klor ölçümü ile, sonraki aşamada ise gen mutasyon testi ile teyid edilir.^{1,3,5}

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

KF'nin yenidoğanlarda toplumlara göre sıklığı 1/2500 ile 1/20000 arasında değişmektedir.¹⁻⁴ Muköz membranlarda, klor iyonları kanalları ile sıvı miktarını düzenleyen genlerin mutasyonu sonucu ortaya çıkar.¹⁻⁴ Yeni doğan döneminden itibaren mukus miktarının azalması/koyulaşması ile başta solunum yolu (epitel hücrelerinin siliyer fonksiyonu bozulur) olmak üzere birçok organı etkiler. Direnç azalır. Bu da enfeksiyonlara açık hale getirir.¹⁻⁴

Klinik

KF’de klinik, mutasyonun derecesine bağlı olarak, geniş spektrumdadır. Akciğer, bağırsak, karaciğer ve safra yolu, pankreas ve üreme organları sıklıkla etkilenir.^{4,5} Solunum bulguları bebeklik döneminde ortaya çıkar ve ilerler. Tekrarlayan kronik öksürük ilk belirtidir. Tekrarlayan ilerleyici akciğer enfeksiyonları, kalıcı hasarlara

neden olur.^{4,5} Bağırsakta obstrüksiyon (mekonyum tıkaçı ile) sıktır. Rektal prolapsus ile başvurabilir. Obstrüktif hepatit gelişebilir.^{4,5} Büyüme geriliği, kronik steatore (yağlı/kötü kokulu) ve emilim bozukluğu(pankreas yetersizliği nedeniyle) sonucu gelişir. Vitamin eksikliklerine(A, D, E, K) bağlı belirtiler ortaya çıkabilir.^{4,5} Metabolik alkaloz (aşırı terleme ile tuz kaybı) ve ödem (hipoalbuminemi) gelişebilir.^{4,5} Kronik sinüzit, nazal polip, diyabet sıklığı yaşla birlikte artar.^{4,5} İnfertilite gelişebilir.^{4,5}

Tarama Programı

Ülkemizde, 1 Ocak 2015'de tarama programına dahil edilmiştir.⁶ Özel filtre kağıdına doğumun 3. ya da 5. günü içinde alınan topuk kanı ile konjenital hipotroidi, fenilketonüri, biotinidaz eksikliği ve kistik fibrozis⁶ taraması yapılır. Tarama sonuçları bir haftada alınır. Prematürelde, daha önce antibiyotik alan bebeklerde testin 15. günde tekrarı istenir. Topuk kanları gerektiğinde ileri metabolizma kliniklerine gönderilir.

KF Taraması

Doğum sonrası topuk kanından alınan örnekte, IRT ölçümü yapılır. Sonucu eşik değerinin üstünde saptanan yenidoğanlar, 2. kez topuk kanından IRT ölçümü için davet edilir.⁵⁻⁷ Yine yüksek bulunması halinde, ter testi yapan merkeze yönlendirilir.⁵⁻⁷

Ter testi (ter klorür konsantrasyonu) altın standart olarak anılmaktadır. Ölçüm sonuçları:

<30 mmol/L ise; normal

30-59 mmol/L ise; şüpheli

≥ 60 mmol/L ise KF tanısını güçlü bir şekilde destekler. Bu durumda gen mutasyon analizi yapılır.⁵⁻⁷

Takip

KF hastalara, tüm aşılar ve yıllık grip aşısı yaptırılır.⁵⁻⁷ Sigarasız ortam sağlanmalıdır.⁵⁻⁷ Bir ekip ile ömür boyu destek ve tedavi görmelidir. Yaşam süresini ve kalitesini etkileyen en önemli organ akciğerlerdir. Akciğer bakımı (koyu balgamın akciğerlerden fizyoterapi ile atılması, inhalasyon tedavisi) verilmelidir.⁵⁻⁸ Beslenmenin düzeni (pankreas enzim, vitamin, oral tuz replasmanı ve yüksek enerjili diyet) ve durumu, büyüme kontrolü ile yakın takip edilmelidir.^{5-7,9}

Yenidoğan döneminde tarama testi sonucu pozitif belirlenir ise çocuk göğüs hastalıkları ve/veya gastroenteroloji kliniğine sevk edilir. KF'li çocuğu olan annede, gebelik durumunda, bilgilendirilerek amniyosentez açısından değerlendirilmek üzere sevk edilir.

Kaynaklar

1. Feero WG, Zazove P, Chen F. Clinical Genomics. In: The Textbook of Family Medicine, RE Rakel, DP Rakel (Eds.) 9th ed, 2016;1060-1.
2. Davidson DJ, Porteous DJ. The genetics of cystic fibrosis lung disease. Thorax 1998;53:389-97.
3. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. JAMA 2007;298(15):1787-93.
4. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ 2007;335(7632):1255-9.

5. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 2011;12(2):8-12, 27-30. <http://toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/227201115270-TDDKistik-fibroz.pdf>, Erişim tarihi:22.04.2016.
6. Ersu R, Çakır E. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2015:6. <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/bilgi-dokumanlar/kitaplar/1001-kistik-fibrozis-yenido%C4%9Fan-tarama-testi-ile-tan%C4%B1-alan-hastalar%C4%B1-izleme-rehberi.html>, Erişim tarihi: 22.04.2016.
7. Farrell FM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. J Pediatr 2008;153:4-14.
8. Van der Schans C, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001401.
9. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev, 2009;(2):CD001506.

Dikkat: Takayasu Çıkabilir **Attention: It May Be Takayasu**

Onur Öztürk¹, Gülşah Öztürk², Mustafa Yasin Selçuk², Füsün Artıran İğde²

¹Samsun Asarcık Meydan Aile Sağlığı Merkezi

²Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Özet

Takayasu Arteriti (TA) temelde aorta, aortanın ana dalları ve pulmoner arterler gibi elastik arter tutulumu ile karakterize, kronik seyreden bir büyük damar vaskülitidir. Hastalığın yıllık insidansı 2.6/milyon olup, çoğunlukla 20-30 yaşlarında kadın cinsiyette görülmektedir. Hastalığın morbiditesi arteriyel stenoz sonucu organ iskemisi gelişmesiyle ilgilidir. Akut dönemde sistemik belirtiler, kronik dönemde ise tutulan damarların lokalizasyonuna göre farklı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu derlemede, 20 yaşında bir erkek olgumuz üzerinden kendisini sırt ve omuz ağrısı şeklinde gösteren TA'ya değinmeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Takayasu arteriti, sırt ağrısı, kas ağrısı

Summary

Takayasu Arteritis (TA) is a chronic major vein vasculitis mainly characterized by elastic artery involvement such as aorta, main branches of aorta and pulmonary arteries. Yearly incidence of the disease is 2.6/million and it is mostly seen in females between 20-30 years of age. Morbidity of the disease is related to organ ischemia development due to arterial stenosis. Systemic symptoms in acute period and different symptoms according to localization of the stiff veins in chronic period occur. Our aim in this compilation was to cover TA demonstrating itself as a back and shoulder pain based on our 20 year-old male case.

Key words: Takayasu arteritis, back pain, muscle pain

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Onur Öztürk

Asarcık Meydan Aile Sağlığı Merkezi, Samsun

e-posta: dr.onurozturk@yahoo.com

Geliş Tarihi: 28.11.2015

Kabul Tarihi: 01.03.2016

Giriş

Tanım ve Tarihçe

Takayasu Arteriti (TA) ilk kez 1761 yılında İtalyan patoloğ Gian Battista Morgagni tarafından rapor edilmiştir.¹ Hastalığın mevcut ismi ise Japon oftalmolog Mikito Takayasu onuruna önerilmiştir.² Dr. Takayasu 1908 yılında görme kaybı ve optik disk etrafında çelenk şeklinde anastomozları olan bir olguyu bildirmiş, TA'yı idiyopatik granülmatöz inflamasyon sonucu gelişen bir arterit olarak tanımlamıştır.³

Hastalık literatürde aortik ark sendromu, aortitis sendromu, nabızsızlık hastalığı, brakiosefalik arterit, oklüziv tromboarteritis, nonspesifik aortaarteritis, Mortarell's sendromu gibi isimlerle de sunulmuştur.⁴ TA temelde aorta, aortanın ana dalları ve pulmoner arterler gibi elastik arter tutulumu ile karakterize, kronik seyreden bir büyük damar vaskülitidir.⁵ Bu derlemede, kendisini kas ağrısı şeklinde gösterip tanı süreci uzayabilen TA'ya bir olgumuz üzerinden değinmeyi amaçladık.

Epidemiyoloji

Hastalığın insidansı yılda 2.6/milyon, prevalansı ise 2.6-6.4/milyon'dur.⁶ Erkek cinsiyette, kadın cinsiyete oranla daha az görülürken bu oran 1/9 olarak rapor edilmiştir.⁷ Çoğunlukla 20- 30 yaşlarında başlayan^{8,9} ve sıklıkla Japonya, Güneydoğu Asya, Hindistan, Meksika, Türkiye ve Afrika'da görülen bir hastalıktır.^{10,11} Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde daha sık görülmektedir. Genetik ve spesifik HLA tipleri Tüberküloz ve TA arasındaki ilişkide rol oynayabilir.¹²

Patoloji

TA, etiolojisinde enfeksiyöz ajanların, genetik faktörlerin ve hücrel immünitinin rol aldığı otoimmün bir hastalıktır.^{13,14} Kendisini panarterit şeklinde gösterir. Histolojik kesitlerde intimal proliferasyon ve fibrosis, mediada skar oluşumu, vaskülarizasyon ve internal elastik lamina dejenerasyon mevcuttur.¹⁵ Damar duvarında plazma hücreleri, lenfositler ve dev hücre infiltrasyonunun gözlemlendiği, fibrozisin de etkisiyle, tromboz ile beraber veya tromboz olmadan damar içi daralmaya bağlı iskemik belirtilerin ortaya çıktığı granülomatöz bir inflamatuvar süreçtir.¹⁶

Klinik

Hastalığın morbiditesi arteriyel stenoz sonucu organ iskemisi gelişmesiyle ilgilidir. Akut dönemde sistemik belirtiler, kronik dönemde ise tutulan damarların lokalizasyonuna göre farklı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hastalığın temel olarak üç fazı vardır. Faz I olan dönemde baş ağrısı, zayıflama, eklem ve kas ağrıları, ateş gibi genel semptomlar mevcuttur, bu nedenle tanınması güçtür. Faz II, vasküler yatakta ağrı ve bu bölgelerde hassasiyetin olduğu dönemdir. Faz III'te ise fibrosis ve stenozun neden olduğu distal bölgede kalan organ ve uzuvlarda iskemik bulgular görülür.^{17,18} Özellikle aortik arkın etkilenmesi Faz II ve III'te ortaya çıkar. Serebral dalların da etkilendiği son dönemde vertigo, inme, baş dönmesi, nöbet gibi nörolojik semptomlar ön plandadır. Hafif oküler iskemik görme kaybına yol açmasa da ilerleyen iskemik ile beraber neovasküler glokom, vitreus kanamaları, retina dekolmanı ve optik atrofi gelişebilir.¹⁹ Nörolojik semptomların temelinde aortik arkın, özellikle de karotis arterlerin etkilenmesinin rolü önemli olsa da, semptomların gelişmesinde mikroembolilerin varlığının göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir.¹⁸ Çoğu hastada subklavian stenozdan ötürü azalmış veya alınamayan nabız ve sağ-sol kol arasında kan basıncı farkı vardır.

Hipertansiyon sıklıkla renal arter stenozunu yansıtır. Pulmoner tutulumun olduğu vakalarda öksürük, dispne, göğüs ağrısı ve pulmoner hipertansiyon görülür. TA'da görülen yaygın semptomlar ve bulgular Tablo-1'de gösterilmiştir. En sık karotis arterlerin (%70), ikinci sıklıkta subklavian arterlerin (%45) tutulduğu, femoral ve renal arterlerin ise çok az etkilendiği belirtilmiştir. Yine, üst ekstremiteler alt ekstremitelere göre daha sık tutulmaktadır ve kladikasyon erişkinlerde daha fazla görülmektedir. Hastalık yaşla beraber progresyon gösterirken, prognozu belirleyen en önemli iki faktör komplikasyonlar ve eritrosit sedimentasyon hızıdır.²⁰ TA'lı gebelerde ise retinopati, hipertansiyon ve aort regürjitasyonunun şiddeti annenin sağ kalımında en önemli kriterdir.²¹ TA'da mortalite nedenleri; serebral atak, anevrizma rüptürü, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, renovasküler hipertansiyon komplikasyonları ve böbrek yetmezliğidir.²²

Tablo 1. TA'da karşılaşılan klinik prezentasyonlar^{23,34}

Semptomlar ve Bulgular	Hastalıklar
Göğüs Ağrısı, dispne	Koroner arter hastalığı
Tansiyon alınamaması, asimetrik kan basıncı	Akut miyokart infarktüsü
Hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon	Aort anevrizması
Üfürüm	Aort kapak tutulumu
Kardiyomegali	Kalp yetmezliği
Ekstremitelerde bilateral zayıflık	Kronik mezenter iskemi
Parmakta siyanoz	Katarakt
Senkop, yorgunluk	Retinit
Kladikasyon, solgunluk, nabız yokluğu	Pyoderma gangrenosum
Karın ağrısı	Fe eksikliği/anemisi
Bel ağrısı ve tutukluk	Böbrek yetmezliği
Baş ağrısı, baş dönmesi	
Görme azlığı, bulanıklığı	
Gece terlemesi, ateş	
Kilo kaybı	
Hemoptizi	
Artrit, artralji	
Raynaud fenomeni	
Eritema nodosum	

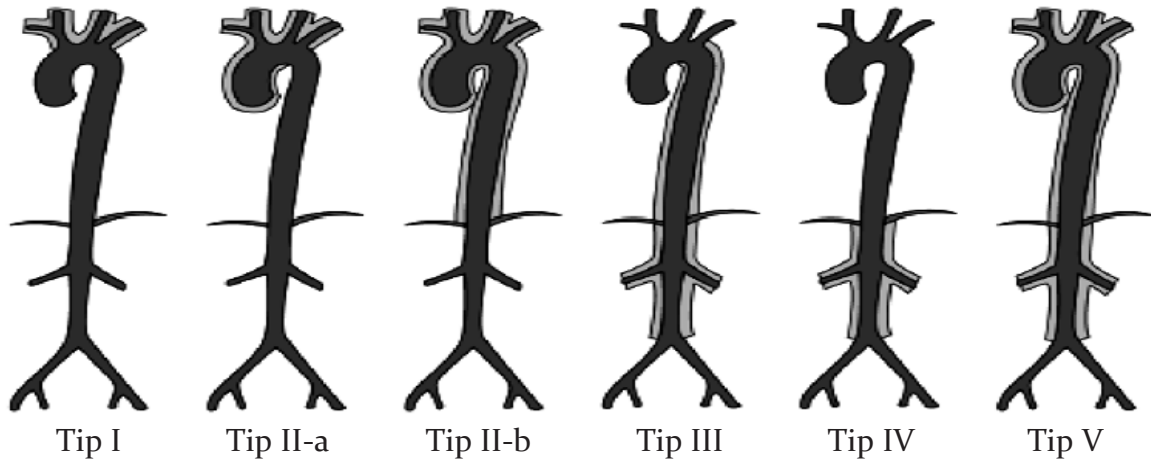
Olgu sunumu / Bölüm 1

20 yaşında Özbek erkek hasta 2 aydır mevcut olan sırt ağrısı şikayeti ile Ocak 2015'te aile hekimliği polikliniğimize başvurdu. Ağrı sol taraftan başlayıp öne doğru yayılıyor ve daha çok geceleri ve açken hissediliyordu. Öksürük, balgam, ateş şikayeti yoktu. Hastanın yapılan tam fizik muayenesinde arteriel kan basıncı; sağ kol 105/65 mmHg, sol kol 90/60 mmHg, sol kolda nabız zayıf alınmaktaydı ve diğer sistemik muayeneleri doğaldı. Laboratuvar tetkiklerini kabul etmeyen hasta bir ay sonra omuz ağrısı şikayetiyle tekrar polikliniğimize başvurdu. Hastanın 3 gündür olan, her iki tarafında da hissedilen omuz ağrısı vardı. Ağrısı hareketle değişmiyor ve NSAİİ ile hafifliyordu. Fizik muayenesinde belirgin bir özellik yoktu. Daha öncesinde de sırt ve bel ağrısı şikayeti ile sık sık ortopedi ve acil polikliniklerine başvurduğu öğrenildi. Bu polikliniklerde kas ağrısı olarak değerlendirilen hastaya her defasında kas gevşetici ve ağrı kesici ilaç başlanmıştı. Hastanın özgeçmişinde kuş tüyü alerjisi olduğu, bilinen bir kronik hastalığının olmadığı, düzenli kullandığı bir ilacının olmadığı, sigara kullanmadığı, 2 hafta öncesinde varikozel ameliyatı geçirdiği öğrenildi. Soygeçmişinde annesinde diyabet hastalığı olması dışında bir özellik yoktu.

Tanı

'The American College of Rheumatology' sınıflamasına göre TA'nın tanı kriterleri; hastanın 40 yaşın altında olması, ekstremitelerde kladikasyon, düşük brakial arter basıncı, ekstremiteler arası 10 mmHg'den fazla kan basıncı farkı olması, aort veya subklavian arterde üfürüm ve anormal arteriyografi görüntüleridir. Bu altı kriterden üçünün sağlanması gerekir.³⁵ Tanıda vasküler görüntüleme yöntemleri etkin

ve güvenilirdir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) Anjiyografi ilk değerlendirme yöntemi olarak kritik öneme sahiptirler.³⁶ Arteriyel tutulumun yaygınlığı esas alınarak TA hastalığı çeşitli tiplere ayrılabilir. TA tiplendirme için kullanılan anjiyografik sınıflandırmalar içinde, 1994'te tanımlanan ve Türk Takayasu Çalışma Grubu tarafından da kullanılan sınıflandırma genel kabul görmektedir. Bu sınıflandırmaya göre TA olguları tip I'den tip V'e kadar değişen farklı gruplara ayrılabilir (Resim-1). Tip I'de arkus aorta ve bu bölgeden çıkan büyük arterler, tip II-a'da ek olarak çıkan aorta ve tip II-b'de bunlara ek olarak torasik inen aorta tutulur. Tip III'te torasik inen aorta, abdominal aorta ve renal arterlerde tutulum olurken, tip IV'te sadece abdominal aorta ve renal arterler tutulur. Tip V ise, kabaca tip II-b ile tip IV'ün toplamıdır. Yani çıkan aorta, arkus aorta ve dalları, torasik inen ve abdominal aorta ve renal arterler tutulur. Bu sınıflandırmada pulmoner arterler yoktur. Çok merkezli Türk Takayasu Çalışma Grubu verilerine göre, ülkemizde en yaygın tutulum tip V olup (%51), bunu tip-I tutulum (%32) izlemektedir.⁹



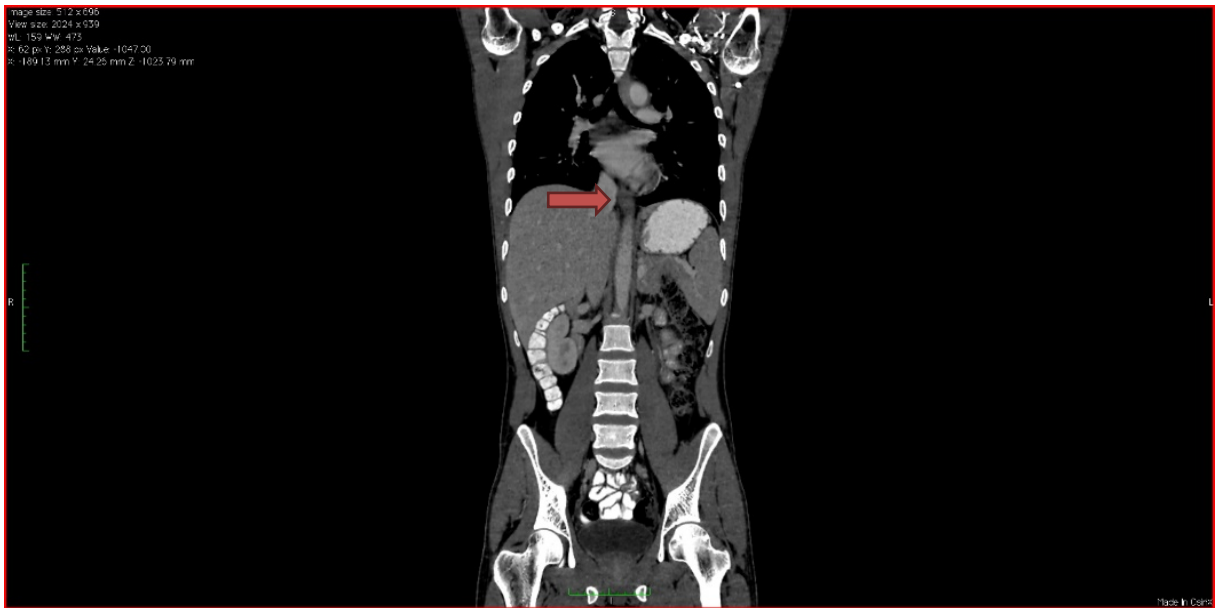
Resim 1. Takayasu arteritinin anjiyografik sınıflandırılması³⁷

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve F-18 floro-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (F-18 FDG PET-BT) ve USG de tanıda katkı sağlamaktadır.³⁸ Hastalarda Anti SS-B antikor pozitifliği bulunabilir. Japonya ve diğer Asya ülkelerinde HLA-B5 veya B52 kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.³⁹ Eichorn ve ark.'ı 19 TA'lı hastanın serumlarının hiçbirisinde ANA, ANCA, anti-DNA, ENA, anti-Ro antikor veya antifosfolipid antikorlarına rastlamamakla birlikte 18 hastada anti-endotelial cell antikorunu tespit etmişlerdir.⁴⁰ Eritrosit sedimentasyon hızı olguların % 72'sinde yüksek bulunmuştur.⁶ Pentraksin-3, ghrelin ve leptin gibi hastalık aktivitesini yansıtabilecek farklı testler araştırılmaktadır.⁴¹

Olgu Sunumu / Bölüm 2

Yeni başvurusunda tetkik yaptırmayı kabul eden hastada Hb: 10,7g/dL, lökosit ve trombosit sayımı normal, CRP: 27mg/L, sedimentasyon: 102mm/h, olarak saptandı. Hasta kliniğimizde sonuçları göstermeden önce ortopedi kliniğine omuz ağrısı şikayetiyle gittiğini, omuz grafisi ve sağ omuz MR çekildiğini, tendinit tanısıyla tedavi

verildiğini belirtti. Romatoloji polikliniğine yönlendirilen hastanın muayenesi bel ROM açık ağrısız, sağ omuz ROM açık ağrılı, sol omuz ROM açık ağrısız, sakroiliak kompresyon -/- şeklinde değerlendirilmiş olup Brucella Rose Bengal ve Coombs testleri negatif olarak tespit edildi. Pelvis grafisi doğal değerlendirildi. Hasta ileri tetkikler için romatoloji servisine yatırıldı. Ayrıntılı anamnezinden 3 aydır kilo kaybı olduğu, son 3-4 aydır sırt ve çift taraflı omuz ağrısının olduğu, iştahsızlık ve aşırı terlemesinin olduğu, 2 hafta önce sağ ayak bileğinde, 4 gün önce ise sol ayak bileğinde şişlik olup geçtiği öğrenildi. Ağrılar egzersizle ve soğukla artmaktaydı. Sabah tutukluğu, karın ağrısı, ishal, bel, kalça ağrısı yoktu. Ara ara oral aftları olduğunu belirtti. Genital ülser ve üveit öyküsü yoktu. Hasta hematolojiye danışıldı. Yapılan periferik yaymada hipokrom mikrositer anemi görülüp trombositler normal olarak değerlendirildi. Oral demir replasmanı başlandı.



Resim 2 ve 3. Toraks ve abdomen BT'de görülen arter kalınlasmaları

Hastanın serviste yapılan tetkiklerinde gaitada gizli kan negatif, IgG: 20,3g/dl, IgA: 7g/dl, IgM: 1,5g/dl, serum immünelektroforezi; poliklonal gammopati, IgA, IgG

ağır zincir artışıyla karakterize, anti HBc IgM: (-), HBs Ag: (-), anti HBs: 1000 pozitif, anti HCV: (-), anti-HIV: (-) şeklindeydi. Hastaya sakroiliak eklem MR ve GİS taraması açısından Ögd-Kolonoskopi uygulandı ve her ikisi de doğal olarak değerlendirildi. Boyun BT'de bilateral karotis komunis arterlerde (CCA) ve subklavian arterlerde eksternal karotis arter (ECA) ve internal karotis arter (İCA) proksimal kesimlerde diffüz duvar kalınlaşması, toraks BT'de çıkan ve inen torasik aortada hafif dereceli, sağda brakiosefalik arter, CCA ve subklavian arterde, solda CCA ve subklavian arterlerde belirgin olmak üzere diffüz konsantrik duvar kalınlaşmaları (Resim-2), Üst-alt abdomen BT'de (Resim-3) abdominal aort duvarlarının diffüz simetrik kalın olduğu (3 mm) dikkat çekmesi üzerine olguya Takayasu Arteriti tanısı kondu.

Tedavi

TA'da ana tedavi yöntemi, yüksek doz kortikosteroid tedavisidir ve çoğu olguda yalnızca steroid remisyon için yeterlidir. Ancak, yan etki durumunda veya ilaç dozunun yüksek tutulamayacağı olgularda immünespresif tedavi eklenebilir.⁴² Molloy ve ark. anti-TNF ajanların tedavide etkin olduğunu göstermişlerdir.⁴³ TA'nın kardiyovasküler tedavisinde endotel disfonksiyonu için prostasiklin, tromboz tedavisi için antikoagulan ve antiagregan ajanlar önerilen tedavilerdir.⁴⁴ Bugün için TA'da cerrahi tedavi; medikal ve endovasküler tedavi ile giderilemeyen kritik organ iskemilerinde, ciddi aort yetmezliği (evre 3-4), anevrizma oluşumu ve barsak nekrozuna yol açan mezenter arter oklüzyonu gibi seçilmiş ağır olgularda yapılabilir. Anestezik teknik, rejyonal ya da genel olabilir. Anestezik tekniğin seçimi, postoperatif ve intraoperatif dönemlerde yeterli kan basıncını sürdürmeyi dikkate alınmalıdır.⁴⁵

Olgu Sunumu / Bölüm 3

Azatioprin 50 mg 3x1, Prednizolon 16 mg 3x1 ve Lansoprasol 1x1 başlanan hasta, poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Tedavi başladıktan 1 hafta sonra kontrole geldiğinde aktif şikayeti yoktu, kan basıncı ölçümleri sol kolda 120/70mmHg, sağ kolda 110/80mmHg olarak ölçüldü. Tetkik sonuçları; Hb: 12,4g/dL, lökosit ve trombosit sayımı normal, CRP: 3,6mg/L, sedimentasyon: 44mm/h olarak görüldü. Hastanın prednizolon dozunun haftada bir 4mg azaltılarak 4mg'a düşürülmesi planlandı. 15 gün sonraki kontrolünde ise, Hb:14g/dL, CRP<3 mg/L, sedimentasyon: 7mm/h, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal gelmesi üzerine hastaya aylık kontrol önerildi.

Sonuç

Aile hekimlerinin daha önce bu hastalıkla karşılaşmamış olabilirler, ancak hastalık, belirtiler ve fizik muayene bulguları doğrultusunda ayırıcı tanının bir parçası olmalıdır. Erken teşhis ve tedavi hayat kurtarıcı olabilir. Tanı olarak TA düşünmeden önce, sfiliz, tüberküloz gibi enfeksiyöz nedenler, lupus eritematozus, koagülopatiler, anti fosfolipid antikor sendromu ve olası arter embolik hastalık da ekarte edilmelidir.⁴⁶ Hastalığın progresyon takibinde ve sağlığın korunumunda düzenli kardiyolojik ve oftalmolojik muayene gereklidir.

Kaynaklar

1. Morgagni GB. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. 1761; Articolo 12, Lettera 30.
2. Caccamise WC, Whitman JF. Pulseless disease: preliminary case report. *Am Heart J* 1952;44:629-32.
3. Takayasu M. Case with unusual changes of the central vessels in the retina. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1908;12:554-6.
4. Ak G, Seçkin Ü, Borman P, Özoran K, Coşkun S. Takayasu Arteriti: 2 olgu nedeniyle. *Fiziksel Tıp* 2001;4:43-6.
5. Arnaud L, Kahn JE, Girszyn N. Takayasu's arteritis: An update on physiopathology. *European Journal of Internal Medicine* 2006;17(4):241-6.
6. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J. et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120:919-29.
7. Yadav P, Prakash P, Srivastava D, Sharma SC, Matthews SE. Takayasu's arteritis - an unusual presentation. *J Indian Acad Clin Med* 2007;8:185-7.
8. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, Kuemmerle-Deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology* 2010;49:1806-14.
9. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S. ve ark. Takayasu's arteritis in Turkey-clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:59-64.
10. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-6.
11. Karam EZ, Muci-Mendoza R, Hedges TR. Retinal findings in Takayasu's arteritis *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:209-13.
12. Hanna RM, Yang WT, Jene Kim S, Lopez EA, Riad JN, Wilson J. Three Presentations of Takayasu's Arteritis in Hispanic Patients. *Case Rep Med* 2012;2012:839795, doi: 10.1155/2012/839795. Epub 2012 Nov 28.
13. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93: 94-103.
14. Noris M. Physiopathology of Takayasu's arteritis. *J Nephrol* 2001;14: 506-13.
15. Conn DL, Hunder GG, O'Duffy JD. Vasculitis and related disorders. Ed: Kelly WN. *Textbook of Rheumatology, Vol 2, Philadelphia, Pa: WB Sanders Co.; 1993:1094-6.*
16. Yıldırım A, Işık A, Kılıçkan E, Gençaslan A. Takayasu arteriti'ne bağlı subklavian çalma sendromu: Olgu sunumu. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;28:65-8.
17. Gerece DM, Yüksel B, Tutar E, Küçükşahin O, Uzun Ç, Atasoy KÇ ve ark. Spontaneous coronary artery dissection in a male patient with takayasu's arteritis and antiphospholipid antibody syndrome. *Case Rep Rheumatol.* 2013;2013:272963, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/272963>
18. Güneş HN, Yoldaş TK, Keskin S. İskemik inme ile ortaya çıkan bir takayasu arteriti olgusu. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2008;14:57-61.
19. Kumar G, Kumar A, Menon V.: Ophthalmic manifestations of pulseless disease: a case report. *Indian J Ophthalmol* 1995;43:79-81.
20. Ishikawa K, Maetani S. Long- term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic Factors. *Circulation.* 1994;90:1855-60.
21. Bombacı E, Fidan G, Ekti Y, Çevik B, Çolakoğlu S. Takayasu arteriti olan gebede spinal anestezi ile sezaryen seksiyono: olgu sunumu. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2008; 39: 67-9.
22. Robbs JV, Abdool Carrim AT, Kadwa AM. Arterial reconstruction for non-specific arteritis (Takayasu's disease): medium to long term results. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 4, 401-7.
23. Aydın Ü, Yazıcı P, Yılmaz MR. Akut batın tablosu ile gelen takayasu arteritli bir olgunun by-pass ile sağaltımı. http://www.eajm.org/sayilar/171/buyuk/pdf_EAJM_181.pdf, (Erişim tarihi: 13 Nisan 2015).
24. Peker K, Dağlı R, Babadağ Y. Aortik ark sendrom'lu- takayasu arterit'li bir olgu ile anestezi yaklaşımı. *Abant Med j* 2013;3(3):304-5.
25. Kohen MC, Tatlıpınar S, Yalvaç I. Bir olgu nedeni ile takayasu arteriti ve katarakt cerrahisi. *Glokat* 2011;6:126-8.
26. Ünal M, Yalçın BM, Pirdal H. Birinci basamakta gece terlemesine yaklaşım "dikkatten kaçan önemli bir belirti". *J Exp Clin Med* 2013;30:63-7.
27. Keser G, Aksu K. Dirençli Takayasu arteriti tedavisi. *Raed Dergisi* 2011;3(1-2):20-8.
28. Gümüşçü F, Benli ED, Demirtaş S, Karahan O. Geç klinik prezentasyonlu takayasu arteriti olgusu. *Dicle Med J* 2014;41(2):421-4.

29. Yıldırım E, Tahmaz M, Kumbasar A, Ergen AK, Ertem DH, Altunkaynak Y. Senkopun nadir bir nedeni: takayasu arteritine bağlı gelişen subklavian çalma sendromu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2011;24:345-8.
30. Öz N, Sarper A, Ak İ, Dertsiz L, Demircan A, Işın E. Takayasu arteritinde serebral perfüzyon için çıkan aortanın inflow olarak kullanımı; olgu sunumu. *GKDC Dergisi* 1998;6:330-3.
31. Yılık L, Susam İ, Akdağ B, Kestelli M. Takayasu arteritine bağlı % 98 sol ana koroner ostial lezyonu ile aort kapak tutulumu olan bir hasta "peç anjioplasti". *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2000;8(2):632-4.
32. Kurt M, Yavuz B. Takayasu arteritli olguda koroner arter tutulumu olmadan dilate kardiyomyopati. *Dirim Tıp Gazetesi* 2008;83:64 - 8.
33. Akay T, Harman A, Yücel E, Özyer U, Gültekin B. Diagnosis and treatment of takayasu arteritis in turkey: a single center results. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2015;23(1):39-4.
34. Schurgers M, Dujardin K, Crevits I, Mortelmans L, Blockmans D. Takayasu's arteritis in a young caucasian female: case report and review. *Acta Clinica Belgica*, 2007; 62-3:177-83.
35. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. What is the best approach to diagnose large-vessel vasculitis? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 19: 223-42.
36. Restrepo CS, Ocazonez D, Suri R, Vargas D. Aortitis: Imaging Spectrum of the Infectious and Inflammatory Conditions of the Aorta. *RadioGraphics* 2011;31:435-51.
37. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996;54: 155-63.
38. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:995-1000.
39. Kasuya K, Hashimoto Y, Numano F. Left ventricular dysfunction and HLA-Bw52 antigen in Takayasu's arteritis. *Heart Vessels* 1992; (suppl 7): 116-9.
40. Eichhorn J, Sima D, Thiele B, et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation*. 1996 Nov 15;94(10):2396-401.
41. İnci MF, Çetin GY, Sayarlıoğlu M. Takayasu arteritinde görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar bulguları. *Türkiye Klinikleri Romatoloji Özel Dergisi*. 2013;6(1):21-6.
42. Mark A, Creager MD. Takayasu arteritis. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2:211-4.
43. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1567-9.
44. Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Matsumura Y. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. *Circulation*. 2008;118:2738-47.
45. Başaranoğlu G, Erden V, Kocabora S, Kalko Y, Delatioğlu H, Erkalp K, ve ark. Takayasu arteritli bir hastanın anestezi yönetimi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 148-9.
46. Charlton JF, Dalla K. Amaurosis and pulselessness in a young white woman: a case of Takayasu disease. *JABFP* 1997;10(3):227-8.

Extracorporeal Shock Wave Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Case Report Diyabetik Ayak Ülserinde Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisi: Olgu Sunumu

Mehtap Aykaç Çebiçi¹, Serap Tomruk Sütbeyaz¹, Nurdan İbiş¹

¹Kayseri Training and Research Hospital, Physical Therapy and Rehabilitation Clinic

Abstract

Diabetic foot ulcers are the most common chronic and serious complication of diabetes. Diabetic foot ulcers are associated with increased morbidity, impaired quality of life, substantial treatment costs and high rates of lower extremity amputations. Management of diabetic foot ulcers include conventional treatments such as patient education, preventive measures, treatment of concomitant infection, local surgical debridement as well as alternative treatments such as hyperbaric oxygen therapy and negative-pressure wound therapy. Here, we report a case of diabetic foot ulcer treated with extracorporeal shock wave therapy (ESWT). We applied ESWT every other day for a total of 9 sessions to a 65-year-old male patient with a history of diabetes mellitus for 15 years and insulin use for treatment of a 2.3 x 3.8 cm wound in the lateral side of his right foot which was present for six months. ESWT was applied with 100 shocks per session for each square centimeter of the wound with a frequency of 4 Hz at 2 bar pressure. No serious adverse reactions or complications occurred during the course of treatment. At the post-treatment follow-up visit at 3 months, a significant reduction in perceived pain and a decrease in the wound size (to 1.5 x 2.2 cm) and depth were observed. We believe that ESWT is an inexpensive, easy to administer and effective treatment modality for management of diabetic foot ulcers which are associated with high costs, treatment challenges, and require amputation in most patients.

Key words: Diabetes, foot ulcer, treatment

Öz

Diyabetik ayak ülserleri diyabetin en sık görülen ve ciddi bir kronik komplikasyonudur. Diyabetik ayak ülserleri morbidite artışına, hayat kalitesinin bozulmasına, yüksek tedavi maliyetlerine ve yüksek oranda alt ekstremitte amputasyonlarına neden olmaktadır. Diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde hasta eğitimi, koruyucu önlemler, eşlik eden enfeksiyonun tedavisi, lokal cerrahi debridman yapılmaktadır. Diyabetik ayak ülserinin tedavisi amacıyla ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT) uyguladığımız hastamızı sunmak istedik. 65 yaşında 15 yıldır diyabeti olan ve insülin kullanan erkek hastanın 6 aydır mevcut olan sağ ayak lateralindeki 2,3x3,8 cm boyutundaki yarasının tedavisi için gün aşırı toplam 9 seans ESWT tedavisi uyguladık. Tedavi her bir seansta yaranın her cm²'si için 100 atım, 4 Hz, 2 bar olacak şekilde uygulandı. Tedaviden sonra 3. ay kontrolünde ağrının belirgin azaldığı ve yara boyutunun 1,5 x 2,2cm'ye gerilediği ve derinliğinin azaldığı saptandı. Tedavisi zor, maliyeti yüksek olan ve çoğu hastada amputasyona gerek duyulan diyabetik ayak ülseri tedavisinde ESWT'nin ucuz, kolay uygulanabilir ve etkin bir tedavi olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Diyabet, ayak ülseri, tedavi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Mehtap Aykaç Çebiçi

Kayseri Training and Research Hospital, Physical Therapy and Rehabilitation Clinic, Kocasinan / Kayseri

E-mail: maykaccebicci@gmail.com

Date of submission: 31.03.2016

Date of acceptance: 19.04.2016

Introduction

Diabetes Mellitus is a common endocrine disease. The occurrence rates and significance of diabetic foot ulcers increase in correlation with the increasing prevalence of diabetes. Diabetic foot ulcers are the most common chronic and serious complication of diabetes.¹⁻⁴ Major consequences of diabetic foot problems include impaired blood circulation, non-healing wounds and amputations. Diabetic foot ulcers

lead to increased morbidity, impaired quality of life, substantial treatment costs and high rates of lower extremity amputations. More than 50% of non-traumatic lower extremity amputations are associated with diabetes.^{2,4,5}

The management of diabetic foot requires local surgical treatments, using appropriate footwear and orthoses, treatment of concomitant infection as well as revascularization procedures in some cases, when necessary. Additionally, alternative therapeutic options including human dermal collagen, growth factors and hyperbaric oxygen therapy are employed for the treatment of diabetic foot ulcers.^{2,5} Recent studies have shown the effectiveness of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in diabetic foot ulcers.

Here, we present a case of diabetic foot ulcer treated with ESWT application.

Case-Report

A 65-year-old male patient was presented to our outpatient clinic with the complaint of pain in his right heel. At the physical examination, a wound in the lateral side of his right foot was observed which has been present for about six months. The patient had a history of diabetes for 15 years and insulin use for 12 years and reported pain in his right heel and a wound that has subsequently developed in the lateral side of his right foot. The wound has been present for about 6 months and caused pain, difficulties with walking and wearing shoes. He had not received any treatment previously other than antibiotic therapy. At the time of physical examination, a 2.3 x 3.8 cm wound with purulent discharge was observed that generated pain in the wound area on pressing. Peripheral pulses could be obtained and gangrenous appearance was absent (Figure 1).



Figure 1. Patient's foot ulcer before treatment.

Laboratory workup of the patient revealed the following results: WBC: 9700, Hb: 15.7gr/dl, HbA1c: 9.8, ESR 25mm/h and CRP: 7.5 mg/dl. A course of antibiotic therapy was recently completed for the patient and no growth was detected in the wound site culture. Foot radiographs did not show any pathologic findings in the bone tissue. ESWT treatment was administered to the patient three times a week (every other day) for a total of 9 sessions. A Vibrolith Ortho ESWT device was used for ESWT application. ESWT was applied with 100 shocks per session for each square centimeter of the wound with a frequency of 4 Hz at 2 bar pressure. The wound was closed with stretch film and then ESWT was applied using a 15-mm head by passing the probe around the wound area. Local anesthetics were not administered during the procedure and use of a topical antibiotic cream was recommended to the patient. The patient perceived slightly increased pain during treatment sessions and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were used for pain relief. He was followed for 3 months after the treatment. At the post-treatment visit at first month, reduced pain on pressing the wound area and less purulent discharge from the wound were observed along with the increased blood supply to the wound. At the 3-month follow-up visit, pain and purulent discharge were considerably diminished and the patient was now able to wear his shoes without any difficulty. The wound was reduced in size (to 1.5 x 2.2cm) and depth (Figure 2).



Figure 2. Patient's foot ulcer 3 months after treatment.

Discussion

Patients with diabetes have a 12-15% lifetime risk for developing a foot ulcer. Patients with long-standing diabetes for 10 years or more with poor metabolic control, peripheral neuropathy, peripheral vascular disease and foot deformities are strong candidates for the development of diabetic foot.⁵ Our patient had a history of ongoing diabetes for 15 years, concomitant diabetic retinopathy and inadequate glycemic control. It is generally accepted that diabetic foot ulcers result from a combination of peripheral neuropathy, peripheral vascular disease and an infection. In diabetic patients, disruption of microcirculation and reduced oxygenation of tissues due to microangiopathy cause formation of an ulcer and the condition prevents wound healing.^{2,4,5} Diabetic foot ulcers require prolonged treatment and cause therapeutic challenges and high treatment costs. More than 50% of non-traumatic lower extremity amputations are associated with diabetes.^{2,4,5} Management of diabetic foot ulcers include conventional treatments such as patient education, preventive measures (control of blood glucose, using appropriate footwear), treatment of concomitant infections, local surgical debridement as well as alternative treatments such as hyperbaric oxygen therapy and negative-pressure wound therapy.⁵ As a supplementary treatment, hyperbaric oxygen therapy was demonstrated to reduce the risk of lower limb amputations.² ESWT has been used for many years in various musculoskeletal disorders including plantar fasciitis, lateral epicondylitis and shoulder tendinitis. In cells, ESWT promotes neovascularization by increasing the release of nitric oxide and angiogenic growth factors such as vascular endothelial growth factor and bone morphogenic protein. Several new fields for the application of ESWT have appeared recently including spasticity, chronic skin ulcers, burn scars, avascular necrosis and myocardial ischemia owing to its mechanism of action.^{6,7} There are numerous data showing that ESWT is effective in wound healing and promotes cell division, increases the release of immune defense cells and nitric oxide production, and accelerates vascularization.^{1,6,7}

The study of Wang et al demonstrated that ESWT was superior to hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot wounds.⁸ In a randomized, controlled study, Omar et al. found a marked improvement in wound healing and faster recovery in the ESWT group at the end of 20-week follow-up.⁹ In another study examining the long-term effectiveness of ESWT in diabetic and non-diabetic foot ulcers, treatment was found to be effective in both groups but the therapeutic effectiveness gradually declined after 1 year.¹⁰

In the light of literature data, we decided to use ESWT in our patient to treat diabetic foot ulcer. To our best knowledge, there are no studies or case reports from our country using ESWT for the treatment of diabetic foot. We did not observe any serious complications or adverse experiences associated with ESWT in our patient. Considerable reduction in the wound size and depth and reduced pain intensity were observed after the completion of treatment. Compared to the duration of follow-up reported in the literature, our follow-up period was shorter for this patient and we believe that more favorable treatment outcomes may be observed over a longer follow-up period.

We believe that ESWT is an inexpensive, easy to administer and effective treatment modality for the management of diabetic foot ulcers which are associated with high costs, treatment challenges, and require amputation in most patients.

References

1. Moretti B, Notarnicola A, Maggio G. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:54.
2. Demir T, Akıncı B, Yeşil S. Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;21:63-70.
3. Meltem T, Bengü GT, Derya A. Diyabetik yak gelişen ve üriner sistem kandidozu olan bir olgu sunumu. *Ege Tıp Dergisi* 2009;48(1):57-60.
4. Gülman B. Diyabetik ayak. *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi* 2003;2(1-2):27-36.
5. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes* 2015;6(1):37-53.
6. Romeo P, Lavanga V, Pagani D, Sansone V. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review. *Med Princ Pract* 2014;23(1):7-13.
7. Wang CJ. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung Med J* 2003;26(4):220-32.
8. Wang CJ, Wu RW, Yang YJ. Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92(2):187-93.
9. Omar MT, Alghadir A, Al-Wahhabi KK et al. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106(3):548-54.
10. Wang CJ, Wu CT, Yang YJ et al. Long-term outcomes of extracorporeal shockwave therapy for chronic foot ulcers. *J Surg Res* 2014;189(2):366-72.