

DÜZCE TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

DUZCE MEDICAL JOURNAL

ISSN: 1307-671X



Yıl
Year **2018**

Cilt
Volume **20**

Sayı
Issue **2**

Düzce Tıp Fakültesi Dergisi / Duzce Medical Journal
Düzce Tıp Fak Derg / Duzce Med J
ISSN: 1307-671X
2018;20(2)

Sahibi / Owner

Prof.Dr. Safinaz ATAÖĞLU

Baş Editör / Editor in Chief

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali SUNGUR

Cerrahi Tıp Bilimleri Alan Editörleri / Surgical Medical Sciences Section Editors

Doç.Dr. Mehmet GAMSIZKAN

Doç.Dr. Okay Güven KARACA

Dahili Tıp Bilimleri Alan Editörleri / Internal Medical Sciences Section Editors

Doç.Dr. Yıldız DEĞİRMENÇİ

Doç.Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY

Temel Tıp Bilimleri Alan Editörleri / Basic Medical Sciences Section Editors

Dr.Öğr.Üyesi Kayıhan KARAÇOR

Dr.Öğr.Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Biyostatistik Alan Editörü / Biostatistics Section Editor

Doç.Dr. Şengül CANGÜR

Yayın Kurulu / Editorial Board

Abdulkadir İSKENDER, Doç.Dr., Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Ahmet ATAÖĞLU, Pof.Dr., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Akif Hakan KURT, Doç.Dr., Farmakoloji, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş
Anıl TOMBAK, Doç.Dr., İç Hastalıkları, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin
Ekrem KARA, Doç.Dr., İç Hastalıkları, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize
Lokman AYAZ, Doç.Dr., Biyokimya, Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Edirne
Mustafa TÜKENMEZ, Doç.Dr., Genel Cerrahi, İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, İstanbul
Recep ÖZMERDİVENLİ, Prof.Dr., Fizyoloji, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın
Safinaz ATAÖĞLU, Prof.Dr., Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Selahattin KUMRU, Prof.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Zuhal ALTAY, Prof.Dr., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya

İletişim / Contact

duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Tarandığı indeksler / Indexed by

EBSCO, EMBASE, CINAHL, DOAJ, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), Scopus, SHERPA/RoMEO, Google Scholar, ScopeMed, SJR (Scimago Journal & Country Rank), Türkiye Atıf Dizini (Turkey Citation Index), Türk Medline

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda üç kez yayınlanan hakemli bir dergidir.
Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin sorumluluğu yazarlarına aittir.

A peer-reviewed journal published three times a year in April, August and December.
Publication languages are Turkish and English. The authors are responsible for their articles.



Düzce Tıp Fakültesi Dergisi [Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) ile lisanslanmıştır.
Duzce Medical Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

- Adnan ÖZÇETİN, Prof.Dr., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Akın USTA, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir
- Alev KESER, Doç.Dr., Beslenme ve Diyetetik, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
- Ali Nihat ANNAKKAYA, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Ali ÖZER, Prof.Dr., Halk Sağlığı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya
- Ali YAVUZCAN, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Alper BAŞBUÇ, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Apar PATAER, MD, PhD, Associate Professor, Thoracic and Cardiovascular Surgery, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston/TX
- Aşkı ELLİBEŞ KAYA, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Berna HALILOĞLU PEKER, Prof.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
- Cahit BİLGİN, Doç.Dr., Göğüs Hastalıkları, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya
- Cemil KAHRAMAN, Dr.Öğr.Üy., Beslenme ve Diyetetik, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce
- Cheryl LEVITT, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, McMaster University, Ontario/Kanada
- Çiçek HOCAOĞLU, Prof.Dr., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize
- Danica ROTAR PAVLIC, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana/Slovenia
- Ebru ALICI DAVUTOĞLU, Uzm.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- Elif Nisa ÜNLÜ, Doç.Dr., Radyodiagnostik, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Emel ÇALIŞKAN, Dr.Öğr.Üy., Tıbbi Mikrobiyoloji, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Emine Didem EVCİ KIRAZ, Prof.Dr., Halk Sağlığı, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın
- Emre KIRAT, Uzm.Dr., Tıbbi Genetik, Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gaziantep
- Erdem Ali ÖZKISACIK, Prof.Dr., Kalp ve Damar Cerrahisi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın
- Ertan BÜLBÜLOĞLU, Prof.Dr., Genel Cerrahi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat
- Esra Aciman DEMİREL, Dr.Öğr.Üy., Nöroloji, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak
- Fatih Alper AKCAN, Dr.Öğr.Üy., Kulak Burun Boğaz, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Fatma AVCIOĞLU, Dr.Öğr.Üy., Tıbbi Mikrobiyoloji, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu
- Fatma ERBOY, Dr.Öğr.Üy., Göğüs Hastalıkları, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak
- Fatma Esra GÜNEŞ, Doç.Dr., Beslenme ve Diyetetik, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul
- Ferhan SOYUER, Prof.Dr., Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kayseri
- Gamze ÇAN, Prof.Dr., Halk Sağlığı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon
- Görker SEL, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak
- Gülbin YALÇIN SEZEN, Doç.Dr., Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Gülşah İLHAN, Uzm.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- Hacer GÜLEN SAVAŞ, Dr.Öğr.Üy., Hemşirelik, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce
- Hakan GÜLMEZ, Dr.Öğr.Üy., Aile Hekimliği, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
- Hanife Tuba AKÇAM, Dr.Öğr.Üy., Göz Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- İbrahim KARAGÖZ, Dr.Öğr.Üy., Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu
- İlhan ÜNLÜ, Doç.Dr., Kulak Burun Boğaz, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- İlknur ARSLANOĞLU, Prof.Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Kamal AKPEROV, Radiation Oncologist, Radiotherapy, National Centre of Oncology of Ministry of Health of Azerbaijan Republic, Baku/Azerbaijan
- Leonas VALIUS, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Kaunas/Lithuania
- Mehmet KESİMER, PhD, Associate Professor, Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, USA
- Mertay BORAN, Dr.Öğr.Üy., Göğüs Cerrahisi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
- Meryem KÜREK EKEN, Dr.Öğr.Üy., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın

Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSA, Dr.Öğr.Üy., Biyoistatistik, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak
Nevin İNCE, Dr.Öğr.Üy., Enfeksiyon Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Nuriye YILDIRIM ŞİŞMAN, Dr.Öğr.Üy., Hemşirelik, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce
Oğuzhan AY, Uzm.Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Düzce
Ömer Tarık SELÇUK, Doç.Dr., Kulak Burun Boğaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya
Özlem DEMİREL BOZKURT, Dr.Öğr.Üy., Hemşirelik, Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İzmir
Parichehr HANACHI, Associate Professor, Department of Biotechnology, Alzahra University Faculty of Biological Science,
Tehran/Iran
Peri ARBAK, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Peter SVIDER, MD, Rhinology and Endoscopic Skull Base Surgery, Rutgers New Jersey Medical School, Newark/NJ/USA
Sabri CAVKAYTAR, Doç.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Özel Bahçeci Tüp Bebek Merkezi, İstanbul
Selçuk GÜNEŞ, Uzm.Dr., Kulak Burun Boğaz, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Serhat HÜSEYİN, Doç.Dr., Kalp ve Damar Cerrahisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne
Servet TATLI, MD, Professor, Department of Radiology, Harvard Medical School, Harvard/USA
Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN, Dr.Öğr.Üy., Tıbbi Patoloji, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Suna KABİL KUCUR, Doç.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
Şükrü ÖKSÜZ, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Valentina Christova MADJOVA, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Medical University of Varna,
Varna/Bulgaria
Yalçın TURHAN, Dr.Öğr.Üy., Ortopedi ve Travmatoloji, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
Yelda VAROL, Doç.Dr., Göğüs Hastalıkları, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir
Yulia PAYANIDI, MD, PhD, Professor, Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, , Moscow/Russia
Yusuf DÜNDAR, MD, Head and Neck Surgery, Wayne State University Karmanos Cancer Institute, Detroit/MI/USA
Zerrin GAMSIZKAN, Dr.Öğr.Üy., Aile Hekimliği, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Düşük Sosyo-Ekonomik Düzeyli Ailelerde Kronik Otitis Media ile İlişkili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi
Evaluation of Chronic Otitis Media-Related Risk Factors in Low Social-Economic Levels 29-32
Yavuz GÜLER, Rukiye GÜLER, Alper ŞEN, Muhammet Fatih TOPUZ, Kadir ÖZDAMAR, Esra Ayca ÜSTYOL

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Nörokognitif İşlevler ile Nitrik Oksit ve Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyleri Arasındaki İlişki
Relationship Between the Levels of Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine and Neurocognitive Functions in Patients with Bipolar Disorder 33-40
Betül KURTSES GÜRSOY, Nihan TURĞUT, Ayhan VURMAZ

Diabetes Mellitus ve Obezite Hastalarında Üriner Sistem Enfeksiyonu: Geriye Dönük Değerlendirme
Urinary System Infection at Diabetes Mellitus and Obesity Patients: A Retrospective Evaluation 41-45
Özge KILINÇEL, Cihadiye Elif ÖZTÜRK, Handan ANKARALI, Semih BOLU, Elif ÖNDER, Özlem ADMIŞ

DERLEME / REVIEW

Kronik Pelvik Ağrıya Tamamlayıcı ve Alternatif Yaklaşım
Complementary and Alternative Approach to Chronic Pelvic Pain 46-49
Huri GÜVEY

İyonlaştırıcı Radyasyonun Hüresel ve Moleküler Düzeydeki Etkileri
Cellular and Molecular Effects of Ionizing Radiation 50-53
Aysun MANISALIGİL, Ayşegül YURT

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Meslek Hastalığı olarak Brusella Saptanan ve Kas-İskelet Sistemi Bulguları olan Aynı Köyde Yaşayan İki Olgu
Two Cases Living in the Same Village Who have Musculoskeletal System Symptoms and are Diagnosed with Brucellosis as Industrial Illness 54-56
Safnaz ATAĞLU, Merve DEDE

Düşük Sosyo-Ekonomik Düzeyli Ailelerde Kronik Otitis Media ile İlişkili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Chronic Otitis Media-Related Risk Factors in Low Social-Economic Levels

Yavuz GÜLER¹, Rukiye GÜLER², Alper ŞEN³, Muhammet Fatih TOPUZ^{4*}, Kadir ÖZDAMAR³, Esra Aycan ÜSTYOL⁵

¹Balıklığöl Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Şanlıurfa; ²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Şanlıurfa; ³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Şanlıurfa; ⁴Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Kütahya; ⁵Balıklığöl Devlet Hastanesi Biyokimya Bölümü, Şanlıurfa

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı düşük sosyoekonomik statüdeki popülasyonda kronik otitis media (KOM) ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değiştirilebilir risk faktörlerinin rolünü incelemek ve bu konuda geliştirilebilecek sağlık politikalarına katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ekim 2017 - 1 Mayıs 2018 tarihleri arasında Balıklığöl Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniklerine başvuran ve gönüllü olan düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip 759 hasta değerlendirildi. Tüm hastaların öyküsü alınarak muayenesi yapıldı. Perforasyonlu KOM tanısı otoskopik muayenede kulak zarında 3 aydan uzun süreli, iyileşmeyen perforasyon bulunması ile konuldu. Hastalar en az bir kulakta perforasyonlu KOM'u olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar yaş, cinsiyet, ebeveynlerin eğitim durumu ve meslekleri, yaşadıkları evin durumu, evde yaşayan birey sayısı, ekonomik gelirleri, anne sütü alım süreleri, mama kullanımı, biberonla beslenme ve pasif sigara içiciliği öyküleri açısından sorgulandı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 759 hastanın 221 (%29,1)'ine perforasyonlu KOM tanısı konuldu. Gruplar karşılaştırıldığında KOM (+) hastalarda kadın cinsiyet oranı, pasif sigara maruziyeti ve biberonla beslenme; KOM (-) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı izlendi (p=0,035, p<0,001 ve p=0,048). Anne okur-yazarlık oranı KOM (+) hastalarda, KOM (-) hastalara göre anlamlı bir şekilde daha az idi (p=0,041). Anne sütü alım süresi 12 aydan az olanlarda perforasyonlu KOM istatistiksel olarak daha fazla görüldü (p=0,013).

Sonuç: Bebeklik dönemi pasif sigara maruziyeti, biberonla beslenme, kız cinsiyet ve annenin okur-yazar olmaması perforasyonlu KOM riskini arttırmaktadır. En az 12 ay anne sütü kullanımı KOM'a karşı koruyucu etkiye sahiptir. KOM gibi toplumda sık görülen hastalıkların toplumsal dağılımı sosyo-ekonomik seviyeye göre değişmektedir. Toplumun sosyo-ekonomik seviyesi yükseltilerek bu tür hastalıkların prevalansında düşme sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Sosyoekonomik düzey; kronik otitis media; bebek maması; edilgen sigara içimi; biberonla beslenme.

ABSTRACT

Aim: To examine the role of some changeable risk factors thought to be associated with chronic otitis media (COM) in the low socioeconomic status population and to contribute to the health policies that can be developed in this respect.

Material and Methods: Between 1 October 2017 and 1 May 2018, 759 patients with low socio-economic status were evaluated in Balıklığöl State Hospital Otorhinolaryngology outpatient clinics. The anamnesis of the patients was obtained and otoscopic examination was done. Patients with perforated COM diagnosed with otoscopic examination were found to have perforation on the eardrum at least 3-month. Patients were divided into two groups according to whether they were perforated COM with at least one ear. All patients were interviewed in terms of age, gender, educational conditions and ages of the parents, the household conditions, the number of individuals living in the household, economic incomes, duration of breastfeeding, food use, bottle feeding and passive smokers.

Results: 221 (29.1%) of 759 patients included in our study were diagnosed with perforated COM. When the two groups were compared; In COM (+), female sex ratio, passive smoking exposure and feeding with bottle were statistically significant according to COM (-) (p=0.035, p<0.001 and p=0.048). Maternal literacy was statistically significantly lower in COM (+) than in COM (-) (p=0.041). Perforated COM was statistically more frequent between 0-12 months of breastfeeding (p=0.013).

Conclusion: Passive smoking exposure during infancy, bottle feeding, female sex, and maternal illiteracy increase the risk of perforated COM. Breastfeeding for at least 12 months has a protective effect against COM. The social distribution of common diseases in society such as COM varies according to socio-economic level. By increasing the socio-economic level of society, the prevalence of such diseases can be reduced.

Keywords: Socio-economic status; chronic otitis media; infant formula; passive smoking; bottle feeding.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Muhammet Fatih TOPUZ, drfatihtopuz@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 06.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 05.10.2018

GİRİŞ

Sağlığı anlama ve değerlendirmede sosyal çevrenin etkilerini değerlendiren biyopsikosozyal yaklaşımın son yıllarda tıbbi alanda önemi giderek artmaktadır. Sosyal çevreyi ve buna bağlı etmenleri değerlendirmede sosyoekonomik seviyeden faydalanılmaktadır. İnsanları ailesi ve sosyal çevresi ile bir bütün olarak değerlendiren biyopsikosozyal yaklaşımda hastalıkların oluşumu tek bir etkene bağlanmaz (1).

Kronik otitis media (KOM) gibi etiopatogenezisi multifaktöryel olan ve çevresel faktörlerden oldukça fazla etkilenen hastalıkların toplumun sosyoekonomik seviyesine bağlı sıklığı değişkenlik göstermektedir (2,3). Yapılan bir çalışmada Alaska yerlilerinde, Amerikan yerlilerinde ve Eskimolarda toplumun geri kalanına göre daha sık görülmüştür (4).

Orta kulak mukozasının 3 aydan daha uzun süreli iyileşmeyen inflamasyonu olarak bilinen KOM; kulak zarında perforasyon olmadan orta kulakta sıvı birikimi ile seyreden kronik effüzyonlu otitis media ve kulak zarında perforasyon ile seyreden perforasyonlu KOM gibi çeşitli formlarda karşımıza çıkmaktadır. Son zamanlarda perforasyonlu KOM ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok hastalığın cerrahi tedavisine odaklanıldığını göstermektedir. Hastaların cerrahiye hazırlanma süreçleri ve bu süreçte aldıkları medikal tedaviler, cerrahi uygulamalar ve post-operatif dönemdeki kontrolleri iş gücü ve ekonomik olarak kayıplara yol açmaktadır. Ayrıca cerrahinin çoğunlukla genel anestezi altında yapılması nedeniyle anesteziye bağlı komplikasyonlarda görülebilmektedir.

Bu çalışmada düşük sosyo-ekonomik statüye sahip popülasyonda perforasyonlu KOM prevalansının azaltılmasında etkili olabilecek biyopsikosozyal yaklaşımın temelini oluşturan eğitim düzeyi, anne sütü alım süresi, mama kullanımı, biberonla beslenme öyküsü ve pasif sigara maruziyeti gibi bazı değiştirilebilir çevresel etkenlerin KOM gelişiminde rolünü ortaya koymak ve hastalığa karşı geliştirilebilecek koruyucu hekimlik uygulamalarına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1 Ekim 2017 - 1 Mayıs 2018 tarihleri arasında çoğunlukla düşük sosyo-ekonomik düzeyli ailelerin yaşadığı bir bölgeye hizmet veren ikinci basamak bir hastanenin Kulak Burun Boğaz (KBB) Polikliniği'ne başvuran gönüllü hastalar prospektif olarak değerlendirilmeye alındı. Çalışma grubuna alınan hastalar randomize olarak seçildi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 07.12.2017 tarih ve 12 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra aydınlatılmış rıza onamı alınan 759 hasta çalışmaya dahil edildi. Çocukluk dönemi en fazla 2 katlı ve soba ile ısıtılan evlerde geçen ve ekonomik geliri asgari ücret ve altı olan, çocukluk döneminde aynı evde 6 ve üzeri birey yaşayan hastalar düşük sosyo-ekonomik düzeyli aile bireyleri olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara yaş, cinsiyet, çocukluk çağı ekonomik gelirleri, çocukluk çağının geçtiği evin özellikleri ve kışları ısınma yöntemi, evde yaşayan birey sayısı, ebeveynlerin eğitim durumu ve meslekleri, anne sütü alım süreleri, bebeklik dönemi pasif sigara maruziyeti, biberonla beslenme ve mama kullanım öyküleri soruldu. Bu sorulardan en az birine yanıt veremeyen hastalar, annesinin eğitim durumu ortaokul ve üstü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 9 yaşından küçük çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların detaylı anamnezleri alındıktan sonra ayrıntılı KBB fizik muayeneleri yapıldı. Perforasyonlu KOM tanısı otoskopik ve otomikroskopik kulak muayenesinde en az bir kulak zarında perforasyonun görülmesi ile konuldu. Yeni tanı almış hastalar 3 aylık takibe alındı ve 3 ay sonunda kulak zarında perforasyonun varlığı ile perforasyonlu KOM tanısı netleştirildi. Travmaya bağlı gelişen kulak zarı perforasyonları çalışma dışı bırakıldı. Hastalar kulak zarında perforasyon varlığına göre perforasyonlu KOM olan hastalar (KOM (+)) ve KOM hastalığı bulunmayan hastalar (KOM (-)) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Daha sonra iki grup arasında pasif sigara maruziyeti, biberon ve mama kullanma öyküsü yönünden karşılaştırıldı. Ayrıca anne

sütü ile beslenme süresine göre; <6 ay anne sütü ile beslenmiş, 6-12 ay anne sütü ile beslenmiş, 12-18 ay anne sütü ile beslenmiş ve 18 aydan daha uzun süreli anne sütü ile beslenmiş olarak gruplandırıldı ve istatistiksel olarak KOM (+) ile KOM (-) grupları karşılaştırıldı. Ek olarak KOM (+) ve KOM (-) grupları, annenin eğitim durumuna göre okuryazar olanlar ve okuryazar olmayanlar şeklinde istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Nicel değişkenin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren yaş değerlerinin analizi için Student-t test kullanıldı. Grupların cinsiyet dağılımları Pearson Ki-kare testi kullanılarak, kategorik verilerdeki farklılık ise Fisher'in kesin testi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar; yaş için ortalama±standart sapma, cinsiyet dağılımında ve kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İstatistik analizlerin tümü için SPSS v.21.0 (IBM, NY, US) programı kullanıldı ve p değerinin ≤0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 759 hastanın demografik bulguları Tablo 1'de özetlendi. Çalışmamıza katılan hastaların 221 (%29,1) tanesine en az bir kulakta perforasyonlu KOM tanısı konuldu. Tüm grupta yaş ortalaması 27,4±13,0 olup, KOM (+) ve KOM (-) hastaların yaş ortalamaları sırası ile 24,9±11,5 yıl (9-68) ve 28,3±13,4 yıl (9-69) idi (p=0,001). KOM (+) ve KOM (-) hastalarda kadın cinsiyet oranı sırası ile %64,3 (n=142) ve %55,9 (n=301) idi. KOM (+) hastalarda kadın cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla idi (p=0,035; Tablo 1).

Anne sütü alım süreleri KOM (+) hastalarda; <6 ay %29 (n=64), 6-12 ay %32,6 (n=72), 12-18 ay %60,2 (n=133) ve >18 ay %74,7 (n=165) iken KOM (-) hastalarda; <6 ay %15,6 (n=84), 6-12 ay %23,8 (n=128), 12-18 ay %60,2 (n=324) ve >18 ay %73,2 (n=394) idi (Tablo 2). <6 ay ve 6-12 ay anne sütü kullanım oranı KOM (+) hastalarda KOM (-) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla idi (p<0,001; p=0,013; Tablo 2).

KOM (+) ve KOM (-) hastalarda okuryazar olmayan anne oranı sırası ile %84,6 (n=187) ve %78,1 (n=420) idi (Tablo 2). KOM (+) hastalarda okuryazar olmama oranı KOM (-) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla idi (p=0,041; Tablo 2).

Biberon kullanımı KOM (+) ve KOM (-) hastalarda sırası ile %52,5 (n=116) ve %44,6 (n=240) idi. Biberon kullanım oranı KOM (+) hastalarda KOM (-) hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu (p=0,048; Tablo 2).

Bebeklik çağı pasif sigara maruziyeti KOM (+) ve KOM (-) hastalarda sırası ile %54,3 (n=120) ve %33,3 (n=179) idi. KOM (+) hastalarda, KOM (-) hastalara göre pasif sigara maruziyeti istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla idi (p<0,001; Tablo 2).

Mama kullanımı KOM (+) ve KOM (-) hastalarda sırası ile %33,5 (n=74) ve %40 (n=215) idi. Mama kullanımı yönünden gruplar arası anlamlı bir fark yoktu (p=0,095; Tablo 2).

Tablo 1. Demografik özellikler

	KOM (+) (n=221)	KOM (-) (n=538)	P	Toplam (n=759)
Yaş grupları				
10-19	84 (38,0)	148 (27,5)		232 (30,6)
20-29	64 (29,0)	146 (27,1)		210 (27,7)
30-39	48 (21,7)	98 (18,2)		146 (19,2)
40-49	16 (7,2)	38 (7,1)		54 (7,1)
50-59	8 (3,6)	90 (16,7)		98 (12,9)
>60	1 (0,5)	18 (3,3)		19 (2,5)
Cinsiyet				
Kadın	142 (64,3)	301 (55,9)	0,035	443 (58,4)
Erkek	79 (35,7)	237 (44,1)		316 (41,6)

KOM: Kronik Otitis Media

Tablo 2. Çalışma gruplarının özelliklerinin karşılaştırılması

	KOM (+) (n=221)	KOM (-) (n=538)	P	Toplam (n=759)	
Annese Okuryazar olmayanlar	187 (84,6)	420 (78,1)	0,041	607 (80,0)	
Biberon Kullanımı	116 (52,5)	240 (44,6)	0,048	356 (46,9)	
Mama Kullanımı	74 (33,5)	215 (40,0)	0,095	289 (38,1)	
Pasif Sigara Maruziyeti	120 (54,3)	179 (33,3)	<0,001	299 (39,4)	
Anne Sütü Alım Süresi	<6 ay	64 (29,0)	84 (15,6)	<0,001	148 (19,5)
	<12 ay	72 (32,6)	128 (23,8)	0,013	200 (26,4)
	<18 ay	133 (60,2)	324 (60,2)	0,991	457 (60,2)
	<24 ay	165 (74,7)	394 (73,2)	0,685	559 (73,6)

KOM: Kronik Otitis Media

TARTIŞMA

Sosyoekonomik seviyenin birbirinden farklı olduğu iki kliniğin hastaları arasında yapılan bir çalışmada kronik hastalık görülme sıklıkları arasında farklılıklar tespit edilmiştir (5). Bireyin içinde bulunduğu toplumun sosyo-ekonomik seviyesi ne kadar yüksekse sağlıklı ilgili algısı ve sağlık düzeyi de o oranda yüksektir.

KOM'un daha çok düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda görüldüğü birçok yayında belirtilmiş ve buna neden olarak; popülasyonun hastalığın önemine varamaması, beslenme problemleri, sağlık hizmetlerine ulaşmada güçlük çekmeleri gibi faktörler sayılmıştır (6). Yine sosyo-ekonomik seviye hasta-hekim arasındaki ilişkiyi etkileyen önemli bir faktördür. Yapılan çalışmalarda sosyo-ekonomik seviyesi düşük olan hastaların yüksek olanlara kıyasla hekim - hasta ilişkisinde daha kötü olduğu ve hastaların daha kötü anamnez verdikleri gösterilmiştir (7,8). Buna bağlı olarak KOM'a ait risk faktörlerinin düşük sosyo-ekonomik düzeyli bireylerde araştırılmasının daha doğru olacağı düşünülebilir. Bu nedenle çalışmamıza tek katlı ve soba ile ısıtılan ve en az 6 bireyin yaşadığı evde büyüyen, gelir düzeyi asgari ücret ve altı olan, ebeveyn eğitim düzeyi en fazla ilkökul mezunu olan düşük sosyo-ekonomik statüye sahip gönüllü hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda KOM (+) hastalarla KOM (-) hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında (24,9±11,5 yıl ve 28,3±13,4 yıl) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0,001). Bu anlamınlığın nedeni olarak KOM (+) hastaların KOM (-) hastalara göre daha genç olması düşünülmüştür. Özellikle KOM (+) hastalarda 10-19 yaş aralığındaki hasta sayısının KOM (-) hastalara göre oransal olarak fazla olmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Wahid ve ark. yaptıkları çalışma da bizim bulgularımızı destekler niteliktedir (9). Bu çalışmada bu yaş grubundaki hastalarda KOM'a bağlı komplikasyonların görülme sıklığındaki artışın nedeni olarak olgunlaşmamış bağışıklık sistemi ve kendi öz bakımlarını gerektiği gibi yapamamaları gösterilmiştir (9).

Çalışmamızda perforasyonlu KOM'un kız cinsiyette istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Buna neden olarak çalışmanın yapıldığı bölgede düşük sosyo-ekonomik düzeyli ailelerde erkek çocuğun daha fazla önem görmesi düşünülebilir. Ancak literatüre bakıldığında birçok yayında sosyo-ekonomik düzey ayrımı yapılmaksızın kız cinsiyette KOM'un daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (3).

Düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda ev içerisinde sigara içilmesine bağlı pasif sigara maruziyeti de daha sık görülmektedir (10). Nitekim çalışmamızda pasif sigara maruziyeti %39,4 olarak çok yüksek bulunmuştur. Zhang Y ve ark. 2014 yılında yaptıkları meta-analiz çalışmasında toplam

2971 çalışma incelemişler ve pasif sigara içiciliğinin KOM riskini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığını bildirmişlerdir (10). Yine Koch A ve ark. 0-4 yaş arası 465 kronik süperatif otitis media'lı çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada sadece pasif sigara maruziyetinin azaltılması ile KOM sıklığının azaltılabileceğini bildirmişlerdir (11). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde pasif sigara maruziyetinin KOM görülme sıklığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur.

Anne sütü bebeğin sağlıklı büyümesi ve gelişmesi açısından önemli bir yere sahiptir. Anne sütünün içerdiği koruyucu İmmünglobulinlerin çocuğu erken dönemdeki enfeksiyonlardan koruduğu bilinmektedir. Literatürde anne sütü kullanımının KOM üzerinde etkisi yönünde net sonuçlar bulunmamaktadır. Kim CS ve ark. yaptıkları bir çalışmada anne sütünün KOM etyolojisinde çok az etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (12). Bununla birlikte Pedersen CB ve ark. yaşları 3-8 arası değişen 148 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada ilk olarak anne sütü alınmının ve sonraki dönemlerde bol miktarda süt içmenin otitis media görülme sıklığını azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir (13). Çalışmamızda ise anne sütünün KOM'a karşı koruyucu etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ancak bu protektif etkinin görülebilmesi için kritik anne sütü alım süresi 12 ay olarak bulunmuştur.

Bebeklik dönemi beslenme biçimi anne sütü sonrasında bağışıklık sisteminin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu dönemde formula mamalar ile beslenmenin KOM gelişimindeki rolü tartışmalıdır. Bu konuda bebeklik dönemi ilk 6 ayda herhangi bir formül mama kullanımını artmış otitis media insidansı ile anlamlı şekilde ilişkili bulan çalışmalar da mevcuttur (14). Ancak çalışmamızda mama kullanımı ile KOM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Birçok çalışmada biberon kullanımının otitis media riskini arttırdığı bildirilmiştir (6). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak biberon kullanımının perforasyonlu KOM riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur. Literatürde annenin eğitim durumu düşüğe çocuklarda KOM riskinin arttığını gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Al Humaid I ve ark. 2014 yılında yaşları 6-12 arasında değişen 1448 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada annenin eğitim düzeyinin ortaokul düzeyinden daha az olmasının otitis media riskini arttırdığını bildirmişlerdir (15).

Çalışmamıza dahil edilen tüm gönüllülerin anne eğitim düzeyi maksimum ilkökul mezunu idi. Bu nedenle anneler okur yazar olup olmamasına göre sınıflandırıldı. Annenin sadece okur-yazar olmaması bile KOM riskini istatistiksel olarak arttıran bir faktör olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak düşük sosyo-ekonomik popülasyonda pasif sigara maruziyeti, bebeklik döneminde biberonla beslenme ve annenin okur-yazar olmaması perforasyonlu KOM riskini arttıran ve değiştirilebilir faktörlerden bazılarıdır. Mama kullanımı ile perforasyonlu KOM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca çalışmamızda anne sütünün KOM'a karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Ancak bu protektif etkinin görülebilmesi için en az 12 ay anne sütü kullanmak gerekmektedir.

SONUÇ

Toplumların tanımlanması ve analiz edilmesinde sosyal, demografik, kültürel ve ekonomik parametreler önemli rol oynamaktadır. Sosyal ve ekonomik ölçütlerin harmanlanması neticesinde oluşan ve başta medeni durum, çalışma durumu, gelir, eğitim, barınma, beslenme gibi temel parametreler sosyo-ekonomik seviyeyi belirlemektedir. KOM gibi toplumda sık görülen hastalıklarında toplumsal dağılımını sosyo-ekonomik seviyeye göre değiştirmektedir. Düşük sosyo-ekonomik düzeyli ailelerde, anne sütünün en az 12 ay verilmesinin özendirilmesi, ev içerisinde sigara içiminin önlenmesi, okur-yazar olmayan annelere bu yönde eğitimler verilmesi, biberon yerine kaşıkla beslenme yönünde eğitim çalışmaları gibi politikaların geliştirilmesi ile KOM sıklığının azaltılması mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ak M. Akademik Bir Disiplin Olarak Aile Hekimliği. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010;17(4):403-5.
2. Shaheen MM, Nahar S. Comparison of chronic suppurative otitis media in rural and urban primary school children in Bangladesh. J Laryngol Otol. 2014;128(6):499-503.
3. Lasisi AO, Olaniyan FA, Muibi SA, Azeez IA, Abdulwasiu KG, Lasisi TJ, et al. Clinical and demographic risk factors associated with chronic suppurative otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007;71(10):1549-54
4. Mills RP. Management of chronic otitis media. In: Booth BJ, editor. Scott-Brown's Otolaryngology. 6th ed. Vol 3. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997. p.1-11.
5. Shevchenko M, Davitkov A, Kikerkovska K, Damcevska J. <http://woncaeuropa.org> [Internet]. Influence of socioeconomic status on incidents of diseases in two different municipalities in Skopje. Slovenia: The World Organization of Family Doctors; 2015 March 29 [Cited: 2017 December 27]. Available from: <http://woncaeuropa.org/content/652-influence-socioeconomic-status-incidents-diseases-two-different-municipalities-skopje>.
6. Williamson I. Otitis media with effusion in children. BMJ Clin Evid. 2011;12(2011):0502.
7. Willems S, De Maesschalck S, Deveugele M, Derese A, De Maeseneer J. Socioeconomic status of the patient and doctor-patient communication: Does it make a difference? Patient Education and Counseling. 2005;56(2):139-46.
8. Power C, Matthews S. Origins of health inequalities in a national population sample. Lancet. 1997;350(9091):1584-9.
9. Wahid FI, Khan A, Khan IA. Complications of chronic suppurative otitis media: Challenge for a developing country. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2014;24(5):265-70.
10. Zhang Y, Xu M, Zhang J, Zeng L, Wang Y, Zheng QY. Risk factors for chronic and recurrent otitis media-a meta-analysis. PLoSOne. 2014;9(1):e86397.
11. Koch A, Homøe P, Pipper C, Hjuler T, Melbye M. Chronic suppurative otitis media in a birth cohort of children in Greenland: Population based study of incidence and risk factors. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(1):25-9.
12. Kim CS, Jung HW, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic otitis media in Korea: results of a nation-wide survey. Acta Otolaryngol. 1993;113(3):369-75.
13. Pedersen CB, Zachau-Christiansen B. Otitis media in Greenland children: acute, chronic and secretory otitis media in three to eight year olds. J Otolaryngol. 1986;15(6):332-5.
14. McNiel ME, Labbok MH, Abrahams SW. What are the risks associated with formula feeding? Are-analysis and review. Breastfeed Rev. 2010;18(2):25-32.
15. Humaid AH, Ashraf AH, Masood KA, Nuha AH, Saleh AD, Awadh AM. Prevalence and risk factors of Otitis Media with effusion in school children in Qassim Region of Saudi Arabia. Int J HealthSci (Qassim). 2014;8(4):325-34.

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Nörokognitif İşlevler ile Nitrik Oksit ve Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Relationship Between the Levels of Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine and Neurocognitive Functions in Patients with Bipolar Disorder

Betül KURTSES GÜRSOY^{1*}, Nihan TURĞUT², Ayhan VURMAZ³

¹Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Düzce

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Afyon

³Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Afyon

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda bilişsel işlevlerin, serum nitrik oksit (NO) ve asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyleri ile ilişkisinin belirlenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmanın örneklemini Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği tarafından ayaktan takip edilen, DSM-5'e göre bipolar bozukluk tanısı konulmuş ötimik dönemdeki 45 hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden eşleştirilmiş 45 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Çalışmaya katılanlara sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği uygulandı. Nörokognitif fonksiyonlar Sözel Bellek Süreçleri Testi, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, Stroop Testi ve İz Sürme Testi ile incelendi. Serum NO ve ADMA düzeyleri ELİSA kiti kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş iki grup arasında ailevi psikiyatrik soygeçmiş sorgulamasında anlamlı farklılık ($p=0,002$) olduğu ve hasta grubunun %31'inin ailesinde bipolar bozukluk olduğu tesbit edildi. Hasta grubunun nöropsikolojik test sonuçlarının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. Serum ADMA düzeyinin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). ADMA düzeyi ile kendiliğinden hatırlama puanı ($p=0,037$), kavramsal düzey tepki yüzdesi ($p=0,029$), Stroop Test puanları ($p=0,043$) ve İz Sürme A testi süresi ($p=0,002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre bipolar bozukluk hastalarında bellek, öğrenme, dikkat, işlem hızı, strateji değiştirme, problem çözme gibi bilişsel alanlarda bozulma olduğu fakat bu bozulmanın serum NO düzeyi ile ilişkisi olmadığı fakat kendiliğinden hatırlama, kavramsal tepki yüzdesi, Stroop Testi tamamlama süresi, İz Sürme A testi süresi puanlarının ADMA ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk; biliş; nitrik oksit; asimetrik dimetilarjinin.

ABSTRACT

Aim: The current study aimed to explore the association between cognitive functions and serum nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with bipolar disorder.

Material and Methods: The study sample was consisted of patients followed by Afyon Kocatepe University Psychiatry Department outpatient clinic. 45 patients diagnosed with bipolar disorder according to DSM-5 criteria and 45 volunteers adjusted for gender, age, and education were included. Sociodemographic Data Form, Hamilton Depression Rating Scale and Young Mania Rating Scale were applied to all participants. Neurocognitive functions were assessed with Test of Verbal Memory Processes, Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test and Trail-Making Test. Serum NO and ADMA levels were measured using ELISA kit.

Results: It was determined that there was a significant difference ($p=0.002$) in the family psychiatric family questionnaire between the two matched groups in terms of age, gender and educational status and bipolar disorder in the family of 31% of the patient group. Neuropsychological test scores of patients was statistically lower than control group. Serum ADMA levels of patient group was statistically lower than control group ($p=0.001$). Statistically significant correlation was found between ADMA levels and spontaneous recall scores ($p=0.037$), the percent of conceptual level responses ($p=0.029$), including Stroop Test time scores ($p=0.043$) and Trail Making Test A time score ($p=0.002$).

Conclusion: According to the results of present study, in patients with bipolar mood disorder, there is deterioration in areas of cognitive such as memory, learning, attention, processing speed, changing strategy and solving problem. It was determined that the impairment is not associated with serum NO level but the scores of spontaneous recall, the percent of conceptual level responses, time to complete the Stroop Test, Trail Making Test A time were determined that the relationship with serum ADMA level.

Keywords: Bipolar disorder; cognition; nitric oxide; asymmetric dimethylarginine.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Betül KURTSES GÜRSOY, betulkurtstes@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 16.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 25.10.2018

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından işlevsellik kaybı açısından tüm tıbbi hastalıklar değerlendirildiğinde bipolar bozukluğun altıncı sırada bulunduğu belirtilmiştir (1). Bipolar bozukluk hastalarında işlevsellikteki bozulma, hastalık öncesi zayıf işlevsellik düzeyi, erken yaşta başlangıç, toplam hastalık süresi, eşik üstü ya da eşik altı depresif belirtiler, psikotik özellik taşıyan atakların yaşanması, hastaneye yatış sayısı, madde ya da alkol kullanımı, zayıf sosyal destek ve düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkili bulunmuştur (2). Yapılan bir çalışmada işlevsellikte bozulmayı en iyi öngören klinik değişkenlerin eşik altı depresif belirtiler, daha önceki karma dönem sayısı, hastaneye yatış sayısı ve ileri yaşın olduğu belirtilmiştir (3).

Bipolar bozuklukta gözlenen bilişsel defisitlerin hastalığın klinik seyrine etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte mesleki ve sosyal işlevsellikle birlikte yaşam kalitesi üzerine büyük etkisi olabileceği öngörülmektedir (4). Başka bir deyişle bipolar bozukluk tanımlı hastalarda psikososyal alandaki işlevsellik yitiminin güçlü öngördürücülerinden biri de bilişsel bozukluklardır (5).

Son 20 yıla kadar, bipolar bozuklukta gözlenen bilişsel yeti yitimi hastalık dönemlerine özgü manik ve depresif belirtilere atfedilmekteydi (6). Fakat yapılan araştırmalarla hastalarda klinik belirtinin olmadığı ötimik dönemlerde de bilişsel bozuklukların devam ettiği kanıtlanmıştır (7-10).

Serbest radikal yapısında renksiz ve toksik bir gaz olan nitrik oksit (NO)'in santral sinir sistemi (SSS)'ndeki gelişimsel süreçte etkin bir rol oynamasına ek olarak ayrıca bipolar bozukluk, şizofreni, major depresyon, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, alkol ve madde bağımlılığı, serebral iskemide ve inme gibi belli nöropsikiyatrik hastalıklarda da rol aldığı bilinmektedir (11). NO; noradrenalin ve dopamin salınımının düzenlenmesine ek olarak bu maddelerle etkileşir ve sinaptik aktarımda bu maddelerin işlevlerini değiştirir (12). Dolayısıyla hafıza, öğrenme, farkındalık, koku hassasiyeti ve yeme- içme davranışlarının da nitrik oksitten bağımsız olmadığı bilinmektedir (13).

Asimetrik dimetilarginin (ADMA), L-arjininden NO sentezini sağlayan nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin endojen yarışmalı inhibitörüdür (14). Yapılan çalışmalar ADMA birikiminin NO sinyal iletim sisteminde önemli bir rolü olduğunu ve bunun beyindeki NO üretiminin çalışılabilmesi için yeni bir mekanizma sağladığını göstermiştir (15).

Bipolar hastalarda manik dönemde yapılan çalışmalarda sıklıkla NO seviyesinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu görülmüştür (13,16,17). Çalışmaların bulguları çelişkili olmakla birlikte ötimik ve depresif dönemlerdeki hastalarda da NO seviyesi yine artmış olarak tespit edilmiştir (18,19). NO sentaz inhibitörü olan ADMA'nın ise bazı ruhsal bozuklukların patogenezindeki fonksiyonu araştırılmış ve Alzheimer hastalığı ve depresif bozuklukta seviyesinin artmış olduğu gösterilmiş (20,21). Akut mani döneminde bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada ise sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında NO seviyesinde belirgin bir azalmaya ek olarak ADMA seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir (22).

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte yapılan literatür taramasında ötimik dönemde ADMA düzeyinin ölçüldüğü herhangi bir bipolar bozukluk çalışmasına rastlanmamıştır. Ötimik dönemde bilişsel bozukluklar ile NO arasında kıyaslama yapılan bir çalışmada ise aralarında anlamlı ilişki olmadığı vurgulanmıştır (23).

Bu çalışmada bilişsel yıkım ile öğrenme, hafıza ve dikkatte rol oynayan NO ve NOS inhibitörü ADMA arasındaki ilişkinin açığa çıkarılması hedeflenmiştir. Öncelikle bipolar bozukluk ötimik evrede olan hastaların sağlıklı kontrollere göre bilişsel işlevlerinin ve serum NO ve ADMA düzeylerinin karşılaştırılması, sonrasında muhtemel bilişsel yıkımla serum NO ve ADMA arasında ilişki olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Örneklem

15.06.2014 - 15.12.2014 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine ardı sıra başvuran ve DSM-5'e göre bipolar

bozukluk tanısı almış olan, ayakta tedavi görmekte olan 18-65 yaş arasındaki eğitim seviyesi en az ilkököl düzeyinde olan 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nin 12.06.2014 tarih ve 2014/09-171 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Son 2 aydır remisyonunda olan ve ölçekler uygulandığı esnada Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 8 puan ve altı, Young Mani Derecelendirme Ölçeğinden 5 puan ve altı alan ve çalışma konusunda bilgilendirilen 83 hastadan dahil olma kriterlerini karşılamayan 34 hasta ve çalışmayı kabul etmeyen 4 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Örneklem seçilmeksizin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise hastane çalışanları, üniversite öğrencileri ve hasta yakınlarından seçilen 45 sağlıklı bireyden oluşturulmuş ve tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Tüm olgular için mental retardasyon, DSM-5'e göre bipolar bozukluk dışında psikiyatrik tanı almış olmak, ciddi organ yetmezliği, madde bağımlılığı (sigara içiciliği hariç), NO-ADMA düzeyini etkileyen ilaç kullanımı, aktif enfeksiyon, ciddi obezite, primer nörolojik bozukluklar, kronik kalp ve damar hastalıkları, hipertiroidi-hipotiroidi gibi endokrinopatik tanılar, son 6 ay içerisinde elektro konvulsif tedavi (EKT) almak, gebe olmak dışlanma kriteri olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamı alınmış 45 ötimik hasta ve 45 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

Değerlendirme Araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmacılar tarafından çalışmanın özellikleri dikkate alınarak, çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik ve klinik özellikleri hakkında bilgi edinmek amacıyla oluşturulmuş bir formdur. Formda bireyin yaşı, medeni durumu, eğitimi, mesleği, birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü gibi maddeler bulunmaktadır. Ayrıca hasta grubu için hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, geçirilmiş duygudurum dönemi sayısı ve tipi, hastaneye yatış sayısı, EKT ve intihar öyküsü ve ilaç kullanımı gibi maddelere de yer verilmiştir.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği: Manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik 1978 yılında Young ve ark. tarafından geliştirilmiş olan Young-Mani Derecelendirme Ölçeği her biri 5 şiddet derecesi içeren 11 maddeden oluşmaktadır. Türkçe geçerlilik ve geçerliliği ise Karadağ ve ark. (24) tarafından yapılmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği: Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, değerlendiricinin derecelemesine dayanan bir ölçektir. 1960 yılında Max Hamilton tarafından geliştirilmiş olan ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği 1996 yılında Akdemir ve ark. (25) tarafından yapılmıştır.

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST): SBST, anlık bellek, dikkat, bilginin kazanılması, saklama, hatırlama ve tanıma süreçleri hakkında bilgi verir. Kullanılmış olan kelime listesi öğrenme testi olan Rey İştisel Sözel Öğrenme Testi'nin Türkçe'ye uyarlanmış şeklidir, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öktem (26) tarafından yapılmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi: İlk şekli 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiş olan teste son şeklini Heaton 1981'de vermiştir (27). Amacı değişen çevresel uyaranlara yanıt olarak bilişsel stratejileri değiştirebilme yeteneğini ölçmek olan WKET'in BİLNOT Bataryası kapsamında standardizasyon çalışması yapılmıştır (28). Çalışmamızda testin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır.

Stroop Testi: 1935 yılında Stroop (29) tarafından deneysel olarak geliştirilmiş olan Stroop testinin çeşitli formları bulunmaktadır. Bu çalışmada ise Stroop testi TBAG (Temel Bilimler Araştırma Grubu) formu kullanılmıştır. 1999 yılında Karakaş ve ark. (30) tarafından Türk toplumu için standardizasyon çalışmaları yapılmıştır.

İz Sürme A ve B Testleri: 1958'de Reitan (31) tarafından geliştirilen dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendiren bu testin ilk bölümünde denek sayfa üzerinde gelişigüzel dağılmış rakamları 1'den başlayıp rakam

sırası ile birleştirecektir; ikinci bölümünde ise kağıdın üzerinde hem rakamlar hem de alfabenin harfleri gelişigüzel dağılmıştır, burada 1'den A'ya, 2'den B'ye doğru bir rakam bir harf çizerek ilerlenir. Bunu düzgün yapabilmek için cevap eğilimini başarıyla bastırabilmek, yani bir rakamdan bir sonraki rakama ya da bir harften bir sonraki harfe geçmemek için kendini tutabilmek gerekir. B bölümünün aynı zamanda yürütücü işlevlerin bir göstergesi olduğu da bildirilmiştir (32). Bu çalışmada süre puanları değerlendirilmiştir.

Biyokimyasal Ölçüm İşlemleri: Çalışma için gerekli olan kan, katılımcı bireylerden minimum 8 saatlik açlığı takiben sabah 08:00-12:00 saatleri arasında antekubital venden alındı. Alınan kanlardan 3220 g'de 5 dk. santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri özel kutularda -80 C°'de saklandı. NO oksijen ile hızla reaksiyona girerek nitrit ve nitrate dönüştüğünden, nitrit üzerinden NO ölçümü yapıldı. -80 C°'de dondurularak bekletilen tüm örnekler Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında serum NO düzeyi ve ADMA düzeyi çalışılmak üzere eş zamanlı çözündürülerek oda sıcaklığına getirildi. Özel kitlerin prospektüsüne uygun olarak çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Kategorik verilerin gruplar arasında yüzde dağılımlarının karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi ve parametrik test koşullarını sağlamadığı gözlemlendiğinden iki grup ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon Spearman testi ile değerlendirildi. Veriler IBM SPSS 20.0 paket programı ile değerlendirilmiş olup p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sosyodemografik Veriler

Hasta ve sağlıklı grupların ortalama yaşları sırasıyla 38,29±12,04 ve 36,49±10,6 idi. Hem hasta grubunda hem de sağlıklı grupta 19 (%42,2) kadın, 26 (%57,8) erkek yer almaktaydı. Sağlıklı grupta 19 (%42,2) kişi ilköğretim, 12 (%26,7) kişi lise ve 14 (%31,1) kişi üniversite mezunu iken, hasta grubunda 20 (%44,4) kişi ilköğretim, 13 (%28,9) kişi lise ve 12 (%26,7) kişi üniversite mezunu idi. Sağlıklı grup ve hasta grubu arasında eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu ve madde kullanımı öyküsünde

istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında ailevi psikiyatrik soygeçmiş sorgulamasında anlamlı derecede farklılık (p=0,002) olduğu ve hasta grubunun %31,1'inin ailesinde bipolar bozukluk tanısına sahip bireylerin olduğu gözlemlendi.

Hasta grubundan alınan anamnez bilgileri doğrultusunda 29 (%64,4) hastanın ilk duygudurum döneminin mani, 2 (%4,4) hastanın hipomani, 13 (%28,9) hastanın depresyon, 1 (%2,2) hastanın karma dönem olduğu ve hastalığın ortalama başlangıç yaşının 24,44±9,56 olduğu gözlemlendi. Ayrıca hastaların %48,8'inin psikotik atak geçirmiş olduğu ve atak döneminde %13,3'üne EKT uygulanmış olduğu tespit edildi. 37 (%82,2) hasta tedaviye çoklu ilaç kullanımı ile devam ederken yalnız 8 (%17,8) hasta tek ilaç-duygu durum düzenleyici (DDD) ile tedaviye devam etmekteydi. Çoklu ilaç kullanımı ile tedaviye devam eden 37 hastadan 26'sı (%57,8) DDD ilaca ek olarak tek antipsikotik kullanırken, 11 (%24,4) hasta DDD'ye ek olarak birden fazla antipsikotik kullanmaktaydı.

Nörokognitif Test Verileri

Hasta ve kontrol grubunun sözel bellek süreçleri testi puanları birbirleriyle kıyaslandığında anlık bellek, kritere ulaşma, en yüksek öğrenme, tutarsızlık puanı, kendiliğinden hatırlama, tanıma ve toplam hatırlama puanlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı oldukları ve bu alanlarda hasta grubunun daha düşük performans gösterdikleri bulunmuştur (Tablo 1).

WKET puanlarına bakıldığında 13 puandan 9 tanesinde (toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı, toplam perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi) bipolar bozukluk tanılı hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Bipolar bozukluk tanılı hastaların test performansının daha düşük olduğu saptanmıştır. Ötimik dönemde bulunan hastaların Stroop Testinin tüm bölümlerindeki (Bölüm1-5) süre puanlarının kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p<0,001) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca Bölüm 3, 4 ve 5'teki düzeltme sayısı (p₃=0,002, p₄=0,002 p₅<0,001) ile birlikte Bölüm 5'te yapılan hata sayısının da (p=0,012) hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Nöropsikolojik test puanları

	Hasta (n=45)			Kontrol (n=45)			P	
	Ortanca	En küçük En büyük	%25 %75	Ortanca	En küçük En büyük	%25 %75		
Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları	Anlık Bellek	5,0	2,0 9,0	4,0 6,0	6,0	3,0 10,0	5,0 8,0	<0,001
	Öğrenme Puanı	93,5	41,0 136,0	71,5 112,0	120,0	64,0 144,0	104,0 131,0	0,458
	Kritere Ulaşma	0,0	0,0 10,0	0,0 6,3	6,0	0,0 10,0	3,5 8,0	<0,001
	En Yüksek Öğrenme	12,0	5,0 15,0	10,0 15,0	15,0	9,0 15,0	15,0 15,0	<0,001
	Öğrenme Yanlış Puanı	9,5	0,0 33,0	4,0 16,0	7,0	0,0 24,0	3,5 11,0	0,142
	Perseverasyon	0,0	0,0 7,0	0,0 1,3	0,0	0,0 6,0	0,0 1,0	0,396
	Tutarsızlık Puanı	8,0	1,0 16,0	4,0 9,0	4,0	0,0 11,0	1,0 6,0	<0,001
	Kendiliğinden Hatırlama	9,0	0,0 15,0	6,0 13,0	13,0	0,0 15,0	11,0 14,0	<0,001
	Tanıma	4,0	0,0 17,0	2,0 6,3	1,0	0,0 14,0	1,0 3,5	0,001
	Toplam Hatırlama	15,0	7,0 15,0	13,0 15,0	15,0	14,0 15,0	14,0 15,0	0,028
	Yanlış Hatırlama Puanı	1,0	0,0 4,0	0,0 1,0	1,0	0,0 9,0	0,0 1,5	0,732
	Yanlış Tanıma	0,0	0,0 6,0	0,0 1,0	0,0	0,0 3,0	0,0 1,0	0,334

Tablo 1 (devam). Nöropsikolojik test puanları

	Hasta (n=45)			Kontrol (n=45)			p	
	Ortanca	En küçük En büyük	%25 %75	Ortanca	En küçük En büyük	%25 %75		
Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları	Toplam Yanlış Sayısı	50,5	20,0 85,0	39,8 61,5	34,0	19,0 84,0	27,0 46,0	<0,001
	Toplam Doğru Sayısı	77,5	43,0 108,0	66,5 88,3	94,0	44,0 109,0	82,0 101,0	<0,001
	Tamamlanan Kategori Sayısı	3,0	0,0 9,0	2,0 5,0	6,0	1,0 10,0	4,0 8,0	<0,001
	Toplam Perseveratif Tepki Sayısı	29,0	7,0 69,0	19,8 45,0	19,0	7,0 75,0	14,5 25,5	0,002
	Toplam Perseveratif Hata Sayısı	24,5	7,0 58,0	18,8 36,3	19,0	7,0 63,0	13,0 23,0	0,003
	Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	23,0	10,0 58,0	15,0 31,0	16,0	8,0 32,0	12,0 22,5	<0,001
	Perseveratif Hata Yüzdesi	1836,0	125,0 4531,0	1386,5 2656,0	1484,0	125,0 4922,0	1016,0 1797,0	0,003
	İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Tepki Sayısı	27,5	0,0 110,0	12,8 40,5	16,0	10,0 124,0	12,0 27,0	0,018
	Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	4336,0	25,0 8203,0	2344,0 5761,8	6484,0	25,0 8203,0	5078,0 7461,0	<0,001
	Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	1,0	0,0 7,0	0,0 3,0	1,0	0,0 5,0	1,0 3,0	0,247
	Öğrenmeyi Öğrenme Puanı	-33,0	-2962,0 1268,0	-643,3 248,8	-63,0	-2350,0 973,0	-347,5 273,0	0,769
Stroop Testi Puanları	Bölüm 1 Süre (sn)	11,0	7,0 22,0	9,0 13,0	8,0	5,0 17,0	8,0 10,0	<0,001
	Bölüm 1 Hata Sayısı	0,0	0,0 5,0	0,0 0,0	0,0	0,0 2,0	0,0 0,0	0,315
	Bölüm 1 Düzeltme Sayısı	0,0	0,0 1,0	0,0 0,0	0,0	0,0 2,0	0,0 0,0	0,155
	Bölüm 2 Süre (sn)	11,0	6,0 35,0	9,0 12,3	9,0	5,0 16,0	8,0 11,0	<0,001
	Bölüm 2 Hata Sayısı	0,0	0,0 3,0	0,0 0,0	0,0	0,0 1,0	0,0 0,0	0,551
	Bölüm 2 Düzeltme Sayısı	0,0	0,0 2,0	0,0 0,0	0,0	0,0 2,0	0,0 0,0	0,099
	Bölüm 3 Süre (sn)	15,0	10,0 38,0	13,0 19,3	12,0	7,0 22,0	11,0 14,0	<0,001
	Bölüm 3 Hata Sayısı	0,0	0,0 8,0	0,0 0,0	0,0	0,0 4,0	0,0 0,0	0,190
	Bölüm 3 Düzeltme Sayısı	1,0	0,0 6,0	0,0 2,0	0,0	0,0 2,0	0,0 1,0	0,002
	Bölüm 4 Süre (sn)	22,5	13,0 70,0	19,0 27,5	17,0	10,0 44,0	13,0 22,5	<0,001
	Bölüm 4 Hata Sayısı	0,0	0,0 3,0	0,0 0,0	0,0	0,0 1,0	0,0 0,0	0,073
	Bölüm 4 Düzeltme Sayısı	1,0	0,0 6,0	0,0 3,0	0,0	0,0 4,0	0,0 1,0	0,002
	Bölüm 5 Süre (sn)	35,0	21,0 77,0	27,0 42,3	25,0	10,0 64,0	19,0 30,5	<0,001
	Bölüm 5 Hata Sayısı	1,0	0,0 7,0	0,0 3,3	0,0	0,0 12,0	0,0 2,0	0,012
	Bölüm 5 Düzeltme Sayısı	3,0	0,0 9,0	1,0 4,0	1,0	0,0 4,0	0,0 2,0	<0,001
İz Sürme Testi	İz Sürme A Testi Süresi (sn)	57,0	18,0 175,0	39,3 86,5	37,0	14,0 108,0	25,0 52,0	<0,001
	İz Sürme B Testi Süresi (sn)	191,0	34,0 646,0	111,8 295,0	98,0	41,0 330,0	67,5 128,0	<0,001

sn: Saniye

Karmaşık dikkat, mental esneklik ve yürütücü işlevlere duyarlı olan İz Sürme Testi A ve B puanlarına bakıldığında hastaların kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı derecede ($p<0,001$) daha düşük performans sergiledikleri görülmektedir (Tablo 1). Hasta grubunun klinik özellikleri ile SBST puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında; hastalık süresi arttıkça en yüksek öğrenme ve

kendiliğinden hatırlama puanlarında belirgin bir düşüklüğün olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Geçirilen duygudurum dönemleri içinde ise mani dönemi sayısı arttıkça SBST'nin 4 puanında da düşme yaşandığı ve bu düşmenin istatistikî açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Yine geçirilen depresif dönem sayısının artması ile en yüksek

öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanlarında düşme olduğu ve bu performans düşüklüğünün istatistiki olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Biyokimyasal Analiz Verileri

Hasta ve kontrol grubu serum NO düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise istatistiki olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p=0,458$). Bipolar bozukluk grubundaki hastalarla sağlıklı kontroller serum ADMA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı sayılabilecek derecede farklılığın olduğu ($p=0,001$) ve hasta grubunda kan düzeyi ortalamasının daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 3).

Test verileri ile serum NO düzeyi karşılaştırmasında herhangi anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Serum ADMA düzeyi ile bazı puanlar arasında ise istatistiki olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Bu puanlar; SBST testindeki kendiliğinden hatırlama puanı, WKET testindeki kavramsal düzey tepki yüzdesi, Stroop Testindeki süre puanı, İz Sürme testinde ise A formunu tamamlama süresidir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Mevcut çalışma, bipolar bozukluk tanımlı hastalarda nörobilişsel işlev yıkımı ile serum NO ve ADMA arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır. Yapılan bu çalışmada ötimik dönemde bilişsel defisitlerin devam ettiği gözlenmiş olup, bu defisitlerin özellikle sözel bellek, problem çözme, seçici dikkati sürdürme, tepki değiştirme alanlarında daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hasta grubunda kan ADMA düzeyi daha düşük bulunmuş olup bu düşüklüğün bilişsel işlev kaybında bir öngördürücü olmadığı sonucuna varılmıştır. Ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarıyla yapılan çalışmalarda bilişsel bozukluklardaki en tutarlı sonuçlar sözel bellekle ilgili testlerden elde edilmiştir (33-36). Sözel bellek süreçleri ile ilgili testlerin temporal korteks işlevi hakkında bilgi verdiği ileri sürülmektedir (37). Yapılan bir çalışmada ötimik hastalarda sözel bellekte işlevsellik kaybı olduğu, kısa süreli gecikmiş hatırlama ve uzun süreli gecikmiş hatırlama performansının sağlıklı bireylere göre daha düşük seyrettiği bulunmuştur (38). Torres ve ark. (39) tarafından hazırlanan meta analizde ise ötimik hasta grubu ile sağlıklı bireyler arasında dikkat/işlem hızı ve anlık bellek puanları arasında orta-yüksek etki aralığında fark olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer olarak Sözel Bellek Süreçleri Testinde anlık bellek,

kritere ulaşma, en yüksek öğrenme, tutarsızlık puanı, kendiliğinden hatırlama, tanıma ve toplam hatırlama puanlarının bipolar bozukluk hastalarında istatistiki olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Sözel Bellek Süreçleri testinde bulunan anlık bellek, kritere ulaşma ve en yüksek öğrenme puanlarındaki düşüklük hastanın bilgiyi öğrenmede ve belleğe kayıt etmekte sorun yaşadığını göstermektedir. Yine aynı testte bulunan tutarsızlık puanındaki yükseklik ise bir stratejiyi terk edip başka bir stratejiye geçmede yani hastanın öğrenme stratejisini sürdürmede güçlük çektiğini, organizasyondan yoksun bir öğrenme biçimi olduğunu göstermektedir (26). Hasta grubunda kendiliğinden hatırlama, tanıma ve toplam hatırlama puanlarının da düşük olduğu gözlenmiş ve bu da anlık bellekten uzun süreli belleğe bilgi transferinde ve kayıt edilen ya da öğrenilen bilginin uzun süreli bellekten geri çağırılmasında işlevsellik kaybı olması ile yorumlanmıştır. Bu durumda hastanın bu kaybı dengeleyebilmesi için bir bilgiyi öğrenmesi, uzun süreli belleğe aktarması ve gerektiğinde geri çağırabilmesi için sağlıklı bireylere göre bilgiyi daha fazla sayıda tekrar etmesi gerekmektedir.

Çalışmadaki WKET puanlarından tamamlanan kategori sayısındaki düşüklük bipolar hastalarda kavram oluşturmadaki eksikliğe dikkat çekmektedir. Yani hastalar testin altında yatan kavramsal işleyişini anlamada zorluk çekmişlerdir. Perseveratif hataların sayısındaki fazlalık da öğrenilmiş yanıtı durdurmada sorun olduğunu göstermektedir. Hem perseveratif hata sayısının hem de perseveratif olmayan hata sayısının fazlalığı ise hastaların strateji geliştirememesi ve bilişsel esnekliğin azalması ile yorumlanmıştır.

Literatür taramasında yapılan birçok çalışmada bipolar ötimik hastaların, bölünmüş dikkati ve prepotent tepkiyi inhibe etme yeteneğini ölçen Stroop Testinde sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans sergiledikleri gözlenmiştir (33,40-43). Yapılan bu çalışmada da hastaların Stroop Testindeki tüm bölümleri tamamlama sürelerinin daha uzun olduğu, bölüm 3'ten itibaren diğer bölümlerde düzeltme sayısının arttığı, bölüm 5 de ise yapılan hata sayısının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Test sonucunda bipolar hastaların karmaşık problemleri çözmeye, tepki değiştirme, seçici dikkati sürdürme, bozucu etki altında algısal kurulumu devam ettirme yeteneklerinde zayıflama olduğu bu yüzden işlemi tamamlama konusunda daha çok zamana ihtiyaç duydukları ve daha fazla yanlış yaptıkları gözlenmiştir.

Tablo 2. Hasta grubunda klinik değişkenler ile SBST puanlarının karşılaştırılması

		Hastalık Başlama Yaşı	Hastalık Süresi	Geçirilen Atak Sayısı*			
				Mani	Hipomani	Depresyon	Karma
Anlık bellek	r	-0,073	-0,269	-0,307	-0,026	-0,271	-0,021
	p	0,632	0,074	0,040	0,867	0,072	0,891
En Yüksek Öğrenme	r	-0,390	-0,446	-0,428	0,280	-0,390	-0,087
	p	0,800	0,002	0,003	0,856	0,008	0,570
Kendiliğinden Hatırlama	r	-0,008	-0,412	-0,448	-0,111	-0,466	-0,176
	p	0,959	0,005	0,002	0,467	0,001	0,249
Toplam Hatırlama	r	-0,189	-0,350	-0,480	-0,046	-0,401	-0,313
	p	0,213	0,018	0,001	0,763	0,006	0,037

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, *: Hastaların yaşam boyu toplam geçirdikleri atak sayıları

Tablo 3. Serum nitrik oksit ve asimetrik dimetilarjinin düzeyleri

	Hasta (n=45)			Kontrol (n=45)			p
	Ortanca	En küçük En büyük	%25 %75	Ortanca	En küçük En büyük	%25 %75	
Nitrik Oksit	1,54	0,48 10,71	1,09 2,12	1,31	0,33 4,30	0,96 2,60	0,458
Asimetrik Dimetilarjinin	0,42	0,00 3,68	0,34 0,46	0,48	0,08 5,02	0,43 1,53	0,001

Tablo 4. Nörokognitif test puanları ile serum nitrik oksit ve asimetric dimetilarginin düzeyleri arasındaki ilişki

		Nitrik Oksit	Asimetrik Dimetilarginin
Sözel Bellek Süreçleri Testi			
Anlık Bellek	r	0,040	0,011
	p	0,707	0,945
Kritere Ulaşma	r	0,049	0,086
	p	0,645	0,423
En Yüksek Öğrenme	r	-0,017	0,118
	p	0,873	0,269
Tutarsızlık Puanı	r	0,133	0,175
	p	0,212	0,250
Kendiliğinden Hatırlama	r	-0,006	0,221
	p	0,958	0,037
Tanıma	r	-0,048	-0,005
	p	0,652	0,973
Toplam Hatırlama	r	-0,048	0,129
	p	0,653	0,400
Wisconsin Kart Eşleştirme Testi			
Toplam Yanlış Sayısı	r	0,113	-0,029
	p	0,288	0,851
Toplam Doğru Sayısı	r	0,113	-0,029
	p	0,288	0,851
Tamamlanan Kategori Sayısı	r	-0,046	-0,088
	p	0,664	0,567
Toplam Perseveratif Hata Sayısı	r	0,125	-0,035
	p	0,241	0,818
Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	r	0,050	-0,005
	p	0,637	0,972
Perseveratif Hata Yüzdesi	r	0,125	-0,035
	p	0,241	0,818
İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Tepki	r	0,011	-0,122
	p	0,915	0,255
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	r	-0,108	0,230
	p	0,313	0,029
Stroop Testi			
Bölüm 5 Süre	r	0,092	-0,214
	p	0,391	0,043
Bölüm 5 Hata	r	-0,137	-0,127
	p	0,198	0,233
Bölüm 5 Düzeltme	r	0,141	-0,124
	p	0,184	0,243
İz Sürme Testleri			
İz Sürme A	r	-0,078	0,327
	p	0,468	0,002
İz Sürme B	r	0,016	-0,142
	p	0,883	0,182

Görsel-mekansal algılama, sürekli dikkat, görsel tarama, mekansal ihmal ve tepki hızını ölçen İz Sürme Testi, Martinez Aran ve ark. (38) tarafından yapılan çalışmada kullanılmış olup ötimik hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur. Ötimik hastaların sağlıklı kontrollerle bilişsel işlevlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise İz Sürme A ve B testlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu ve bu farklılığın psikososyal fonksiyonlarla korele olduğu gözlenmiştir (44). Yapılan bu çalışmada da İz Sürme A testindeki veriler hastalardan beklenen psikomotor retardasyon halinin göstergesi olarak yorumlansa bile B testindeki farklılık set değiştirme ve yaygın tepkiyi ketleme konusunda göze çarpan bir eksiklik olduğunu kanıtlamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızdaki nöropsikolojik test verilerine bakıldığında ötimik hastalarda temporal korteks, frontal alan, dorsolateral prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks işlevleri hakkında bilgi veren SBST, WKET, Stroop Testleri ve İz Sürme Testinde performanslar açısından ötimik hasta ve sağlıklı bireyler arasında belirgin fark olduğu tespit edilmiştir.

Bu bulgular ışığında hastaların ötimik dönemde öğrenme, uzun süreli belleğe transfer, uzun süreli bellekten bilgi çağırma, dikkati sürdürme, seçici dikkati devam ettirme, strateji değiştirme, bozucu etkiye direnç gösterme, planlama, problem çözme, hızlı tepki verme gibi yeteneklerinde kısıtlılık olduğu gözlenmiştir.

Bilişsel işlev kısıtlılığı sosyodemografik ve klinik değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde ise farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Hastalığın erken yaşta başlaması ve hastalık süresinin uzun olması ile nörobilişsel defisitini arttıran ileri süren çalışmalar mevcuttur (45-46). Bora ve ark. (47) tarafından yapılan çalışmada erken başlangıç yaşının özellikle sözel bellekle ilgili yeti yitimini etkilediği öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda mani dönemi sayısı ile sözel bellek performansının ters korele olduğu hatta öğrenme performansının hatırlama performansına göre daha kötü seyretmesine rağmen mani dönemi sayısının hatırlama, geri çağırma yeteneğini daha çok etkilediği ileri sürülmüştür (9,38,48). Depresif dönem sayısı ile bilişsel işlevler arasındaki korelasyon mani dönemi kadar fazla incelenmemiş olsa da yapılan çalışmalar depresif dönem sayısı ile yürütücü işlevler (40,41), sözel bellek (49) ve psikomotor hız (47) arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Nehra ve ark. (50) tarafından yapılan çalışmada ise ötimik hastalar kendi içlerinde tek duygudurum dönemi geçirenler ve birden çok duygudurumu dönemi geçirenler olarak ikiye ayrılmış ve sağlıklı bireylerle kıyaslanmıştır. Sonuç olarak sağlıklı bireylere göre her iki grupta da yıkım olmasına karşın duygudurum dönem sayısının bu yıkımı etkilemediği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda yaptığımız nöropsikolojik testlerin verilerini hastaların klinik özelliklerine göre irdelediğimizde en anlamlı verilerin SBST puanlarında olduğu gözlemlendi. Hastalık başlama yaşı ile kıyaslandığında herhangi istatistiksel anlamlılığın olmadığı, fakat hastalık süresi ile uzun süreli belleği yansıtan kendiliğinden hatırlama puanının ters korele olduğu görüldü. Bu durum hastalık süresi arttıkça depodan bilgiyi geri çağırma yetisinin azaldığı şeklinde yorumlanmıştır.

Duygudurum dönemi geçirme sayısına bakıldığında ise en anlamlı verilerin mani dönemi geçirme sayısı ile anlık bellek, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları arasında olduğu ve aralarında ters korelasyon olduğu gözlemlendi. Yine geçirilmiş depresif dönem sayısı ile en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ters korele bir ilişki olduğu fakat aynı ilişkinin anlık bellek puanında olmadığı gözlemlendi. Bu da daha önceki çalışmalara benzer olarak mani dönemi sayısının ve depresif dönem sayısının her ikisinin de sözel belleği belirgin olarak etkilediği ve bu etkilemenin depresif dönemde mani dönemi kadar etkin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Hipomani ve karma dönem sayıları ile test verileri arasında ilişkinin bulunamaması hasta grubunda genel olarak hipomani ve karma dönemi geçirenlerin sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Klinik değişkenler ile WKET, Stroop Testleri ve İz Sürme Testleri puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup bu durum örneklem sayısının düşüklüğüne bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda NO'nun öğrenme ve hafıza ile ilgili süreçleri de içeren birçok nöronal fonksiyonda, kortikal uyarılmada, gıda alımında, esneme, penil ereksiyonunda, damar dilatasyonunda ve immün cevapta rolü olduğu görülmüştür (51). Ayrıca NOS enzim inhibitörü olan ADMA ile yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalarında ADMA'nın arttığı ve dolayısıyla NO'nun azaldığı görülmüştür. NO düzeyindeki azalmanın, bilişsel işlev kaybını artırdığı düşünülmüştür (52). Ayrıca bir oksidatif stres belirteci olan NO ile bipolar bozukluğun çeşitli fazlarında bulunan hastalarla çalışmalar

yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Savaş ve ark. (13) tarafından ve Gergerlioğlu ve ark. (16) tarafından yapılan çalışmalarda manik fazda bulunan hastalarda NO seviyesi yüksek gözlenirken, depresif dönemdeki olgularda ve ötimik olan olgularda da NO seviyesinin yüksek seyrettiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (18,19). Hoekstra ve ark. (53) tarafından yapılan bir çalışmada ise manik dönemde bulunan hastalar ve sağlıklı kontroller kıyaslandığında NO düzeyinin hasta grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur. Yine manik fazda bulunan hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise hasta grubunda ADMA düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek NO düzeyinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur (22). Oksidatif stres parametreleri ile yapılan bu çalışmalarda çelişkilerde ilaç kullanımının, ek hastalık varlığının, diyetin ve sigara içiminin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (54). Bizim yaptığımız çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında NO düzeyleri açısından istatistiksel anlamda bir farklılık gözlenmezken ADMA düzeylerinde farklılık olduğu ve hasta grubunda ADMA düzeyinin kontrol grubuna daha düşük düzeylerde seyrettiği bulunmuştur. Bunun sonucu olarak genel ortalama da yine hasta grubunun NO düzeyi ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu fakat bunun her iki grup arasında istatistiksel anlamı olmadığı saptandı. Sonuç olarak yapılan çalışmada nöropsikolojik test verileri ile NO ve ADMA düzeyleri kıyaslandığında ise NO ile anlamlı hiçbir ilişki gözlenmezken ADMA düzeyleri ile testlerin alt puanları (SBST puanları içinden kendiliğinden hatırlama puanı ile, WKET puanları içinden kavramsal düzey tepki yüzdesi ile, Stroop Test süre puanları, İz Sürme A testi süre puanı) arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Fakat bu ilişki ADMA'nın bilişsel işlev öngördürücüsü olması konusunda yetersiz kalmıştır. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlevlerin NO ve ADMA ile ilişkisi daha önce yeterince tartışılmayan bir konudur. Bu çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla ADMA düzeyinin daha düşük, bilişsel defisitinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Geniş katılımcı sayısı ve nöropsikolojik test profilleri ile yapılacak ileriki çalışmalardan beklenen, aradaki olası ilişkinin kanıtlanması ile klinisyenlere bilişsel işlev bozukluklarını biyobelirteçler ile takip olanağı sunmasıdır.

KISITLILIKLAR

Çalışmanın kesitsel bir çalışma olması, hasta sayısının az olması hastalara uygulanacak olan testlerin süresinin optimumda tutulması açısından görsel uzamsal bellek ve sosyal bilişsel işlevler gibi bazı nörobilişsel değerlendirmelerin çalışmaya dahil edilmemesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca bilişsel işlevler üzerinde etkisi olduğu düşünülen ilaç kullanımının dışlanmaması, ötimik dönemde bulunma kriterinin en az 2 ay olarak belirlenmesi ve çalışmaya alınan hastaların 18-65 yaş aralığı gibi geniş bir aralıkta olması yine bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biridir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 14.TUS.08 proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Akiskal HS. Duygudurum bozuklukları: Klinik özellikler. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. (Aydın H, Bozkurt A, çeviri ed). Türkçe: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Ankara: Güneş kitabevi; 2007. p.1611-52.
2. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):183-96.
3. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 2009;11(4):401-9.

4. Baune BT, Li X, Beblo T. Short- and long-term relationships between neurocognitive performance and general function in bipolar disorder. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2013;35(7):759-74.
5. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. *Psychother Psychosom.* 2009;78(5):285-97.
6. McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, McKenna PJ. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry.* 1995;167(1):51-7.
7. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):262-70.
8. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review of metaanalyses. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:3111-25.
9. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(1):41-6.
10. Demirel A, Demirel ÖF, Kadak MT, Duran A. Ötimik bipolar hastalarda nörobilişsel defisitler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2012;4(3):381-95.
11. Shefa U, Kim D, Kim MS, Jeong NY, Jung J. Roles of gasotransmitters in synaptic plasticity and neuropsychiatric conditions. *Neural Plast.* 2018;2018:1824713.
12. Andrezza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):135-44.
13. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS, et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology.* 2002;45(2):57-61.
14. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res.* 1999;43(3):542-8.
15. Das I, Khan NS, Puri BK, Hirsch SR. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci Lett.* 1996;215(3):209-11.
16. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(3):697-702.
17. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2004;16(4):200-3.
18. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord.* 2008;107(1-3):89-94.
19. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7(1):51-5.
20. Selley ML. Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(7):903-7.
21. Selley ML. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J Affect Disord.* 2004;80(2-3):249-56.

22. Aykut D, Tiryaki A, Özkorumak E, Karahan C. Nitric oxide and asymmetrical dimethylarginine levels in acute mani. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2012;22(1):10-5.
23. Aydemir Ö, Çubukçuoğlu Z, Erdin S, Taş C, Onur E, Berk M. Oxidative stress markers, cognitive functions, and psychosocial functioning in bipolar disorder: An empirical cross-sectional study. *Rev Bras Psiquiatria.* 2014;36(4):293-7.
24. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2001;13(2):107-14.
25. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demiregi N, Dağ I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry.* 2001;42(2):161-5.
26. Öktem Tanör Ö. Öktem sözel bellek süreçleri testi (ÖKTEM-SBST) el kitabı. Ankara: Türk Psikologları Derneği Yayınları; 2011.
27. Yalçın K, Karakaş S. Wisconsin kart eşleme testi performansında gelişimin niceliksel ve niteliksel etkileri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 2007;14(1):24-32.
28. Karakaş S, Irak M, Kurt M, Erzenin ÖU. Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop Testi TBAG Formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi.* 1999;7(3):179-92.
29. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychology.* 1935;18(6):643-62.
30. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, ve ark. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri.* 1999;2(2):75-88.
31. Reitan RM. Validity of the Trailmaking Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-6.
32. Spreen O, Strauss EA. Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press; 1991.
33. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders.* 2006;8(2):103-16.
34. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası ve önemi. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2008;19(1):81-93.
35. Kulkarni S, Jain S, Janardhan Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2010;12(6):647-56.
36. Sagar R, Sahu A, Pattanayak RD, Chatterjee B. Assessment of cognitive functions in bipolar I disorder: A 1-year naturalistic follow-up study. *Bipolar Disord.* 2018;20(3):248-59.
37. Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CWH, Seo HJ, et al. Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes. *Cereb Cortex.* 2004;14(4):404-9.
38. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: Implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 2004;6(3):224-32.
39. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;(434):17-26.
40. Zubietta JK, Huguelet P, O’Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Res.* 2001;102(1):9-20.
41. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry.* 2005;186:32-40.
42. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: A preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118(5):373-81.
43. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):103-13.
44. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008;109(1-2):149-56.
45. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008;38(6):771-85.
46. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord.* 2009;116(1-2):37-42.
47. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2007;9(5):468-77.
48. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: An association with mania. *Br J Psychiatry.* 2002;180:320-6.
49. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2002;180:313-9.
50. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first-and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord.* 2006;93(1-3):185-92.
51. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:683-706.
52. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis.* 2005;46(2):186-202.
53. Hoekstra R, Fekkes D, Peplinkhuizen L, Loonen AJM, Tuinier S, Verhoeven WMA. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology.* 2006;54(1):75-81.
54. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, Vargas R da S, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: A possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett.* 2007;421(1):33-6.

Diabetes Mellitus ve Obezite Hastalarında Üriner Sistem Enfeksiyonu: Geriye Dönük Değerlendirme

Urinary System Infection at Diabetes Mellitus and Obesity Patients: A Retrospective Evaluation

Özge KILINÇEL^{1*}, Cihadiye Elif ÖZTÜRK², Handan ANKARALI³, Semih BOLU⁴, Elif ÖNDER⁵, Özlem ADMIŞ⁶

¹Atatürk Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Düzce; ²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce; ³İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişim AD, İstanbul; ⁴Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Adıyaman; ⁵Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul; ⁶Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, Erzincan

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, hastanemiz erişkin ve çocuk endokrin polikliniklerinde diabetes mellitus (DM) ve obezite tanısı almış hastalarda, üriner sistem enfeksiyon etkeni olarak izole edilen patojenlerin dağılımı, bu patojenlerin antimikrobiyallere direnç oranları, glukozüri ve piyüri varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2012-Şubat 2014 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin ve Çocuk Endokrin polikliniklerinde DM ve obezite tanısı almış 107 hastaya ait kayıtlar geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu hastalardan alınan idrar örneklerinin biyokimyasal/mikrobiyolojik laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 22.0 programı ile Fisher Exact ve Pearson Chi-Square testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların 75 (%70)'i çocuk, 32 (%30)'si erişkin; 84 (%78,5)'ü kadın, 23 (%21,5)'ü erkek, yaş ortalaması 25,1±23 idi. Diabetes mellitus ve obezite tanısı olan hasta sayısı sırasıyla 76 (%71,0) ve 31 (%29,0) idi. İdrar kültürlerinin 28 (%26)'inde (DM tanılı hastaların %30,2'si ve obezite tanılı hastaların %16,1'inde) bakteri üremesi olmuştur. Etken olarak en sık *E. coli* saptanmıştır. Piyüri ve glukozüri olan hastalarda daha fazla bakteri üremesi saptanmış olup, piyüri-bakteri üremesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuşken, glukozüri ile anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Sonuç: Glukozürinin, her ne kadar enfeksiyon riskini artırsa da tek başına belirleyici bir parametre olamayacağı ancak hastaların mevcut risk göz önünde tutularak değerlendirilmeleri gerektiği; ayrıca piyüri varlığı ile idrar yolu enfeksiyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmüştür. Ancak tam idrar tetkiki sonucuna göre ampirik tedaviye başlamak yerine idrar kültüründe izole edilen etkene ve duyarlılık profiline göre antibiyotik tedavisinin başlanması uygun olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus; üriner sistem enfeksiyonu; glukozüri; obezite; piyüri.

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to investigate the distribution of isolated pathogens, the resistance rates of these pathogens to antimicrobials, presence of glycosuria and pyuria in patients with diabetes mellitus (DM) and obesity in adult and pediatric endocrine outpatient clinics with urinary system infections.

Material and Methods: Between January 2012 and February 2014, records of 107 patients with DM and obesity in Duzce University Medical Faculty Hospital Adult and Pediatric Endocrine outpatient clinics were retrospectively reviewed. Biochemical/microbiological laboratory results of urine specimens taken from these patients were evaluated. Fisher Exact and Pearson Chi-Square tests were used with statistical evaluation of SPSS 22.0 program.

Results: Thirty-two (70%) of the patients were children, 75 (30%) are adults; 84 (78.5%) were female, 23 (21.5%) were male, mean of ages 25.1±23. Number of patients with diabetes and obesity were 76 (71.0%) and 31 (29.0%), respectively. Bacterial growth occurred 28 (26%) of urine cultures (23 (30.2%) of patients with DM, 5 (16.1%) of patients with obesity). *E. coli* was detected most frequently as causative agent. In patients with pyuria and glycosuria, more bacterial growth were detected and statistically significant correlation was found between pyuria and bacterial growth, but no significant relationship was found with glycosuria.

Conclusion: Although glycosuria may increase the risk of infection, it may not be a determining parameter alone, but patients should be assessed considering the current risk; it has also been found that there is a strong relationship between the presence of the pyuria and urinary tract infection. However, it is considered appropriate to start antibiotic treatment according to the causative agent and sensitivity profile isolated in urine culture rather than to start empirical treatment according to the complete urine analysis result.

Keywords: Diabetes mellitus; urinary system infection; glycosuria; obesity; pyuria.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özge KILINÇEL, ozgekilincel@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 07.08.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 01.11.2018

GİRİŞ

Üreiner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olgularının polikliniklere en yüksek oranda başvuran hasta gruplarından biri olduğu ve özellikle diabetes mellitus (DM) gibi endokrin bir rahatsızlığı olan hasta popülasyonunda ÜSE riskini artıran nörojen mesane, glukozüri gibi bazı faktörler olduğu bilinmektedir (1). DM tanılı hastalardaki ÜSE riski diğer popülasyonlara göre daha fazladır; ancak enfeksiyon etkenleri farklılık göstermemektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda elde edilen klinik kanıtlar diyabetli hastalardaki ÜSE tedavisinin güç olduğunu ortaya koymaktadır. ÜSE tedavisi diyabetik olmayanlarla aynıdır ancak bu hastaların yakın izlemi gerekir. Çünkü DM tanılı hastalarda görülen ÜSE diyabetik ketoasidoz, sepsis, perinefrik apse, piyelonefrit ve papiller nekroza yol açabilmektedir (2-4).

Çoğu ÜSE'ye intestinal sistem mikrobiyotasında bulunan mikroorganizmalar neden olmaktadır. Altta yatan endokrin bir rahatsızlık olsun veya olmasın idrar yolu enfeksiyon etkenleri arasında ilk sırayı *Escherichia coli* almaktadır; bunu diğer enterik bakteriler, *Pseudomonas* spp. Grup B streptokok ve *Candida* spp. izlemektedir (3,5).

Toplumda sık görülen bu tür enfeksiyonlara predispozisyon oluşturan faktörler ile enfeksiyon etkenlerinin ve tedavide seçilecek antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarının bilinmesi tedavi protokollerinin belirlenmesi bakımından önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, hastanemiz erişkin ve çocuk endokrin polikliniklerinde DM ve obezite tanısı almış hastalarda, ÜSE etkeni olarak izole edilen patojenlerin dağılımı, bu patojenlerin antimikrobiyallere direnç oranları, glikozüri ve piyüri varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2012-Şubat 2014 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin ve Çocuk Endokrin polikliniklerinde DM ve obezite tanısı almış 107 hastaya ait kayıtlar geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların 32 (%29,9)'si erişkin ve 75 (%70,1)'i çocuk endokrin polikliniklerinde kayıtlı hastalardır. Bu hastalardan istenmiş olan idrar kültürü ve tam idrar tetkiki sonuçları değerlendirilmiştir.

İdrar örnekleri standart prosedürlere göre idrar kontrolü olanlarda steril kaplarla, idrar kontrolü olmayanlarda steril idrar torbası ile alınmıştır (6). İdrar örnekleri laboratuvara geldikten sonra %5 koyun kanlı agar (HiMedia, Hindistan) ve Eosin Metilen Blue (HiMedia, Hindistan) agara ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda çocuklarda $\geq 10^3$ cfu/ml, erişkinlerde ise $\geq 10^5$ cfu/ml üreme saptanan suşların tanımlanmasında Gram negatif bakteriler için koloni morfolojisi, oksidaz testi, Triple Sugar Iron Agar (HiMedia, Hindistan), Simmons' Citrate Agar (HiMedia, Hindistan), Sülfid İndol Motility Agar (HiMedia, Hindistan) ve Üre Agar (HiMedia, Hindistan) aktivite; Gram pozitif bakteriler için koloni morfolojisi, kanlı agarda hemoliz özelliği, katalaz reaksiyonu, tüp koagülaz testi, Bile Esculin Agar (HiMedia, Hindistan) ve %6,5 NaCl Agar aktivite kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine uygun olarak Kirby Bauer disk difüzyon testi ile saptanmıştır. Gerekli durumlarda tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testi için Vitek2 Otomatize Sistem (bioMérieux, ABD) kullanılmıştır. Glukozüri ve piyüri varlığı ise tam idrar tetkikine (TİT) (FUS-100/H-800 tam otomatik idrar analiz sistemi, Dirui, Çin) göre belirlenmiştir. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2018/163 sayılı karar ile etik kurul izni alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Hastaların klinik tanısı ve TİT sonuçları ile kültürde üreme olması arasındaki ilişki Fisher Exact ve Pearson Chi-Square testleri ile belirlenmiştir.

BULGULAR

Hastaların 84 (%78,5)'ü kadın, 23 (%21,5)'ü erkek, yaş ortalaması 25,1±23 (en az=3, en fazla=78) olarak saptanmıştır. Hastaların 32 (%29,9)'si erişkin ve 75 (%70,1)'i çocuk endokrin polikliniklerinde kayıtlı hastalardır. Erişkin polikliniğinde hiç obezite tanılı hasta olmayıp bu poliklinikteki 32 hastanın tamamı

DM tanısı almıştır. Çocuk polikliniğindeki hastaların ise 44 (%58,7)'ü DM tanılı ve 31 (%41,3)'i obezite tanılı hastalardır. İncelenen 107 idrar örneğinin toplam 28 (%26,2)'inde (DM tanılı hastaların 23(%30,3)'ü, obezite tanılı hastaların 5 (%16,1)'i) üreme olmuştur. Hastalar klinik tanılarına göre irdelendiğinde DM tanılı hastaların kültürde üreme oranları obezite tanılı hastalara oranla yüksek olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,131). Erişkin ve çocuk polikliniklerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, erişkin polikliniğindeki DM tanılı hastaların 14 (%43,8)'ünde üreme görülmüştür. Çocuk polikliniğindeki DM tanılı hastaların 9 (%20,5)'ünde ve obezite tanılı hastaların 5 (%16,1)'inde üreme olmuş, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,636). Hastaların poliklinik ve tanıya göre dağılımları, üreme durumları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Üreme olan 28 idrar kültüründe patojenler dağılımı incelendiğinde 20 adet Gram negatif bakteri ve sekiz adet Gram pozitif bakterinin üredildiği görülmüştür. Üreyen patojenlerin 14'ü *E. coli*, dördü *Klebsiella pneumoniae*, biri *Enterobacter* spp., biri *Proteus mirabilis*, ikisi *Staphylococcus aureus*, ikisi koagülaz negatif stafillokok (KNS) ve dördü *Enterococcus* spp. olarak tanımlanmıştır. *E. coli* suşlarından üçü genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif, *S. aureus* suşlarından biri ise metisiline dirençli *S. aureus* olarak tespit edilmiştir. Bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Örneklerdeki üreme sayılarının gönderildiği poliklinik ve hastaların tanısına göre dağılımı (%)

	Üreme	DM (n=76)	Obezite (n=31)	P	Toplam (n=107)
Erişkin Endokrin Polikliniği (n=32)	(+)	14 (43,8)	0	-	14 (43,8)
	(-)	18 (56,2)	0		18 (56,2)
Çocuk Endokrin Polikliniği (n=75)	(+)	9 (20,5)	5 (16,1)	0,636	14 (18,7)
	(-)	35 (79,5)	26 (83,9)		61 (81,3)
Genel (n=107)	(+)	23 (30,3)	5 (16,1)	0,131	28 (26,2)
	(-)	53 (69,7)	26 (83,9)		79 (73,8)

DM: Diabetes Mellitus, (+): Üreme var, (-): Üreme yok

Tablo 2. Kültürde üreyen bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları (%)

İzole Edilen Bakteri	<i>Enterobacteriaceae</i> * (n=20)	<i>Staphylococcus</i> spp. (n=4)	<i>Enterococcus</i> spp. (n=4)
Ampisilin	85	100	25
Piperasilin -Tazobaktam	10	-	-
Sefoksitin	5	75	-
Sefotaksim	15	-	-
İmipenem	0	-	-
Gentamisin	30	0	-
Amikasin	0	-	-
Siprofloksasin	30	0	0
Levofloksasin	20	0	0
Trimetoprim-Sulfometoksazol	35	25	-
Fosfomisin	0	-	-
Eritromisin	-	75	0
Klindamisin	-	75	-
Penisilin	-	100	25
Oksasilin	-	75	-
Linezolid	-	0	0
Vankomisin	-	0	0
Tetrasiklin	-	25	0
Gentamisin Yüksek Düzey	-	-	0

*: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. mirabilis*, (-): Antibiyotik duyarlılık testi çalışılmamıştır.

TİT sonuçları değerlendirildiğinde; çalışmaya dâhil edilen 107 hastanın 28 (%26,2)'inde sadece glukozüri, 27 (%25,2)'inde sadece piyüri, 11 (%10,3)'inde hem glukozüri hem de piyüri görülmüştür. Kırk bir (%38,3) hastada ise glikozüri ve piyüri varlığı saptanmamıştır. TİT sonuçlarına göre üreme oranları incelendiğinde; kültürde üreme oranlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,001$). Hem glukozüri hem de piyüri pozitif olan 11 hastanın idrar kültüründeki üreme oranı %81,8 iken, sadece glukozüri pozitif olan 28 hastada bu oranın %14,3 olduğu, sadece piyüri pozitif olan 27 hastada %48,1 ve ikisi de negatif olan 41 hastada ise %4,9 olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Genel olarak bakıldığında, toplam 39 (%36,4) hastada glukozüri ve toplam 38 (%35,5) hastada piyüri varlığı görülmüştür. Kültür sonucunda üreme olan ve olmayanların glukozüri pozitiflikleri karşılaştırıldığında üreme olanların 13 (%46,4)'ünde ve üreme olmayanların 26 (%32,9)'sında glukozüri pozitifliği görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,202$). Kültür sonucunda üreme olan ve olmayanların piyüri pozitiflikleri karşılaştırıldığında ise üreme olan 28 hastanın 22 (%78,6)'sında ve üreme olmayan 79 hastanın 16 (%20,2)'sında piyüri pozitifliği saptanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Ayrıca DM tanılı hastalar içinde kültürde üreme olan kişilerde piyüri pozitifliği (%78,3) üreme olmayanlara (%22,6) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p<0,001$), glukozüri pozitifliği açısından üreme olanlarla (%56,5), üreme olmayanlarla (%49,1) arasında anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir ($p=0,550$). Tanısı obezite olan hastalarda, piyüri pozitifliği açısından kültürde üreme olan (%80,0) ve olmayanlar (%15,4) arasında anlamlı fark bulunurken ($p=0,010$), üreme olan ve olmayanlarda glukozüri pozitifliği saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 3. Glukozüri ve piyüri değerlerinin tanı ve üreme durumuna göre dağılımı

	Üreme	G(+) (n=28)	P(+) (n=27)	GP(+) (n=11)	GP(-) (n=41)	P
DM (n=76)	(+)	4	9	9	1	
	(-)	24	10	2	17	
Obezite (n=31)	(+)	0	4	0	1	
	(-)	0	4	0	22	
Genel (n=107)	(+)	4 (14,3)	13 (48,1)	9 (81,8)	1 (4,9)	<0,001
	(-)	24 (85,7)	14 (51,9)	2 (18,2)	39 (95,1)	

G(+): Sadece glukozüri pozitif, P(+): Sadece piyüri pozitif, GP(+): Hem glukozüri hem de piyüri pozitif, GP(-): Hem glukozüri hem de piyüri negatif, DM: Diabetes Mellitus, (+): Üreme var, (-): Üreme yok

Tablo 4. Üreme durumunun toplam glukozüri ve toplam piyüri değerlerine göre dağılımı*

DM (n=76)		Üreme Olan (n=23)	Üreme Olmayan (n=53)	P
		Glukozüri	13 (56,5)	26 (49,1)
	Piyüri	18 (%78,3)	12 (%22,6)	<0,001
Obezite (n=31)		Üreme Olan (n=5)	Üreme Olmayan (n=26)	P
		Glukozüri	0	0
	Piyüri	4 (%80,0)	4 (%15,4)	0,010
Genel (n=107)		Üreme Olan (n=28)	Üreme Olmayan (n=79)	P
		Glukozüri	13 (46,4)	26 (32,9)
	Piyüri	22 (78,6)	16 (20,2)	<0,001

*Toplam Glukozüri (n=39): Sadece glukozüri pozitif olan hastalar (n=28) ile hem glukozüri hem de piyüri pozitif olan hastaların (n=11) tümü, Toplam Piyüri (n=38): Sadece piyüri pozitif olan hastalar (n=27) ile hem glukozüri hem de piyüri pozitif olan hastaların (n=11) tümü dahil edilmiştir.

TARTIŞMA

ÜSE toplumda en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 150 milyon ÜSE olgusu ile karşılaşılmaktadır (1). DM tanılı hastalarda ise ÜSE, normal popülasyona göre daha sık görülmekte ve bu durum genellikle komplikasyonlarla seyretmektedir (2). Çalışmamızda DM tanılı hastaların %30,2'sinde üreme tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada DM tanılı hastalara ait idrar kültürlerindeki üreme oranı %21 olarak saptanmıştır (7). Başka bir çalışmada ise aynı oran %22,5 olarak belirlenmiştir (8). Çalışmamızın diğer çalışmaları uyumlu olduğu gözlenmiştir. Ancak aynı oranı Feleke ve ark. (9) %10,4, Yeshitela ve ark. (10) %14, Yismaw ve ark. (11) %17,8, Samuel ve ark. (12) ise %17,3 olarak raporlamıştır. Bu çalışmalarda saptanan değerlerin bizim çalışmamızla kıyaslandığında daha düşük olduğu saptanmıştır. Değerler arasındaki bu farkın, coğrafi bölge farklılığı, konak faktörü, toplumun sosyal alışkanlıkları, kişisel hijyen standartları ve sağlık eğitimi uygulamaları gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Genel popülasyondaki idrar kültürlerinin incelendiği çalışmalarda ise Temiz ve ark. (13) idrar kültüründeki üreme oranını %16, Çoban ve ark. (14) %3,7, Çalışkan ve ark. (15) ise %20,8 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak DM tanılı hastaların idrar kültürlerindeki üreme oranlarının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

DM tanılı hastalardaki ÜSE riski diğer popülasyonlara göre daha fazla olmasına rağmen enfeksiyon etkenleri farklılık göstermemektedir (4). Enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar en sık *Enterobacteriaceae* ailesinden olup *E. coli* genellikle ilk sırada yer almaktadır. Çalışmamızda da en sık olarak *E. coli* izole edilmiş olup; bunu *Enterococcus* spp., *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. ve *P. mirabilis* izlemiştir. Hem dünyada hem de ülkemizde bu konuda yapılmış birçok çalışmada bu bakterilerin sıklık sıraları değişmekle birlikte en sık olarak *E. coli*'nin izole edildiği gösterilmiştir (12,16-20). Bu bulgumuzun literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak ikinci sıklıkla ürettiğimiz bakteri *Enterococcus* spp.'dir. *Enterococcus* spp. izole edilen dört hastadan üçünün kısa süre önce kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesi amacıyla serviste tedavi gördüğü saptanmıştır. Dolayısıyla bu etkenin toplum kökenli değil hastane kökenli enfeksiyon etkeni olduğu düşünülmüştür.

ÜSE'de ampisilin, amoksisilin-klavulonik asit, trimetoprim-sülfometoksazol (SXT), fosfomisin, siprofloksasin, levofloksasin ve nitrofurantoin en sıklıkla kullanılan oral ajanlardır. Bunlar içerisinde en fazla direnç ampisilin ve SXT için bildirilmektedir (21). Bu çalışmada izole edilen *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan bakteriler arasında %85 oranıyla en sık olarak ampisiline direnç görülmektedir. Bunu SXT (%35), siprofloksasin (%30), gentamisin (%30), levofloksasin (%20), sefotaksim (%15), piperasilin-tazobaktam (TZP) (%10) ve sefoksitin (%5) izlemektedir. Fosfomisin, amikasin ve imipenem direnci gözlenmemiştir. Simkhada (7) ve Kahlmeter (22), toplam 17 ülkede komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu olan kadınlarda yaptığı çalışmada, en sık antibiyotik direncinin ampisiline karşı olduğunu tespit ederek, ampisilin ÜSE tedavisinde iyi bir seçenek olmadığına dikkati çekmektedir. Temiz ve ark. (13) ampisilin direncini %79,5, Gülcan ve ark. (21) %64, Şahin ve ark. (23) %77, Aral ve ark. (24) ise %73 olarak saptamışlardır. Ampisilin için bildirilen direnç oranları yüksek olmakla birlikte çalışmamızda diğerlerine kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmalar arasında zaman farkı olmasının ve gün geçtikçe dirençli suşların artışının bu farka neden olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada ikinci en sık olarak %35 oranıyla SXT direnci dikkat çekmektedir. Diyabetik hastalardaki ÜSE etkenlerinin antibiyotik duyarlılıklarının araştırıldığı bir çalışmada SXT direnci %30 olarak bulunmuş ve çalışmamızla uyumlu olduğu gözlenmiştir. Yapılan başka çalışmalarda ise Çoban ve ark. (14) SXT direncini %38, Gülcan ve ark. (21) %44, Ay ve ark. (25)

ise *E. coli*'de %42, *Klebsiella* türlerinde %25, *P. mirabilis*'de %48 olarak bildirmişlerdir. Diyabetik - nondiyabetik ayrımı yapılmayan çalışmalarda kıyaslandığında saptadığımız SXT direnç oranının daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bu durumun ise coğrafik bölge farkı ve genel popülasyon yerine seçilmiş hasta grubu ile çalışmamızdan kaynaklandığı düşünülmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda kinolon direnciyle ilgili farklı oranlar bildirilmiştir. Bu oranlar %8 ve %47 arasında değişmektedir (7,26,27). Bu çalışmada siprofloksasin direnci %30, levofloksasin direnci %20 olarak saptanmıştır. Simkhada (7) yaptığı çalışmada siprofloksasin direncini %20,2, Temiz ve ark. (13) %38, Kibar ve ark. (28) %25; levofloksasin direncini ise Gülcan ve ark. (21) %27 olarak tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalardan elde edilen sonuçların bizim çalışmamızla uyumlu olduğu gözlenmiştir. Fosfomisin, idrarda dört saat gibi kısa sürede ulaştığı yüksek konsantrasyon nedeniyle, nonkomplike sistitin ampirik tedavisinde endikedir (29). Çalışmamızda fosfomisin direnci saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde de oldukça düşük direnç oranları dikkat çekmektedir (30-32). Antimikrobiyal direnç oranlarımızın özellikle diyabetik hastaların dahil edildiği çalışmalara benzediği dikkat çekmektedir. Bununla birlikte genel hasta grubunu içeren çalışmalarda küçük farklılıklar gözlenirse de çok büyük fark olmadığı saptanmıştır.

DM tanılı hastalarda gözlenen hiperglisemi durumu glukozüriye neden olmaktadır (33). Glukozürinin de bakteriyel üremeyi artırıp fagositozu bozarak ÜSE'ye predispozisyon oluşturduğu bilinmektedir (34). Çalışmamızda glukozüri, kültürde üreme olan hastalarda, olmayanlara kıyasla daha yüksek oranda tespit edilmiş ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı gözlenmiştir. İdrarda piyüri tespit edilmiş bakteriyel bir enfeksiyonu kuvvetle düşündürmektedir (35). Çalışmamızda idrar kültüründe üreme olan hastalarda, üreme olmayanlara kıyasla piyüri pozitifliği anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda da bizim bulgumuzla uyumlu olarak ÜSE ile piyüri arasında ilişki olduğu ve enfeksiyon düzeyini göstermede de istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır (36).

Sadece DM tanılı hastalar irdelendiğinde; kültürde üreme olan kişilerde piyüri pozitifliği üreme olmayanlara göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunurken, glukozüri pozitifliğinde anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir. Obezite tanısı olan hastalar arasında da piyüri pozitifliğinin kültürde üreme olanlarda, olmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgunun da literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir (36).

Hem glukozüri hem de piyüri pozitif olan hastaların idrar kültüründeki üreme oranlarının, bunlardan sadece biri pozitif olan hastalar ile ikisi de negatif olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Önceki çalışmalarla da desteklenmiş olan, glukozürinin ÜSE riskini artırdığı ve piyürinin de ÜSE varlığını destekleyici bir bulgu olması çalışmamızın literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir (34-36).

SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada amacımız DM ve obezite tanısı almış hastalardan gönderilen idrar örneklerinde enfeksiyona predispozisyon oluşturan faktörler, enfeksiyon etkeni olarak izole edilen patojenlerin dağılımı ve bu patojenlerin çeşitli antimikrobiyallere duyarlılığının araştırılması idi. Sonuç olarak glukozürinin, her ne kadar enfeksiyon riskini artırsa da tek başına belirleyici bir parametre olamayacağı ancak hastaların mevcut risk göz önünde tutularak değerlendirilmeleri gerektiği; ayrıca piyüri varlığı ile ÜSE arasında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmüştür. Ancak TİT sonucuna göre ampirik tedaviye başlamak yerine idrar kültüründe izole edilen etkene ve duyarlılık profiline göre antibiyotik tedavisinin başlanmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Cattel WR. Urinary infections in adults. Postgraduate Med J. 1985;61(720):907-13.
2. Bonadio M, Meini M, Gigli C, Longo B, Vigna A. Urinary tract infection in diabetic patients. Urol Int. 1999;63(4):215-9.
3. Sağlam H. Diyabet ve enfeksiyonlar. Güncel Pediatri. 2004;2(1):44-52.
4. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. Int J Antimicrob Agents. 2008;31(Suppl 1):54-7.
5. Doğan M, Aydemir Ö, Feyzioğlu B, Baykan M. Çocukların idrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2013;27(4):206-12.
6. Baysallar M. Tıbbi mikrobiyoloji uzmanları için klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi üriner sistem örnekleri. 1. Baskı. Ankara: Çağın Ofset Matbaacılık; 2015.
7. Simkhada R. Urinary tract infection and antibiotic sensitivity pattern among diabetics. Nepal Med Coll J. 2013;15(1):1-4.
8. Alimohammadi H, Fouladi N. Study of urinary tract infection in diabetic and non-diabetic patients and antibiotic sensitivity pattern of isolated organisms. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(Suppl 2):S648.
9. Feleke Y, Mengistu Y, Enquessalassie F. Diabetic infections: clinical and bacteriological study at Tikur Anbessa Specialized University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Ethiop Med J. 2007;45(2):171-9.
10. Yeshitela B, Gebre-Selassie S, Feleke Y. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections (UTI) in patients with diabetes mellitus in Tikur Anbessa Specialized University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Ethiop Med J. 2012;50(3):239-49.
11. Yismaw G, Asrat D, Woldeamanuel Y, Unakal CG. Urinary tract infection: Bacterial etiologies, drug resistance profile and associated risk factors in diabetic patients attending Gondar University Hospital, Gondar, Ethiopia. Euro J Exp Bio. 2012;2(4):889-98.
12. Samuel OO, Mathew AO, Mopelola DAA, Tosin OJA, Grace AB, Anthony BO. Asymptomatic urinary tract infection in diabetic patients in Ago Iwoye, Ogun State, Nigeria. J Am Sci. 2014;10(4):72-8.
13. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. Dicle Tıp Derg. 2008;35(4):234-9.
14. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H, Topal B, Erdoğan H, Baskın E. Five-year assessment of causative agents and antibiotic resistances in urinary tract infections. Türk Ped Arş. 2014;49(2):124-9.
15. Çalışkan E, Şahin İ, Öztürk CE, Yavuz MT, Ankaralı H, Türkmen-Albayrak H. Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerin karşılaştırılması. Klimik Dergisi. 2013;26(1):9-12.
16. Bonadio M, Costarelli S, Morelli G, Tartaglia T. The influence of diabetes mellitus on the spectrum of uropathogens and the antimicrobial resistance in elderly adult patients with urinary tract infection. BMC Infect Dis. 2006;6:54.
17. Pargavi B, Mekala T, Selvi AT, Moorthy K. Prevalence of urinary tract infection (UTI) among diabetics patients in Vandavasi, Tamil Nadu, India. Int J Biotech. 2011;2(2):42-5.
18. Dündar D, Willke A, Sönmez TG. İdrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. Klimik Derg. 2008;21(1):7-11.
19. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S. İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg. 2007;21(1):19-22.
20. Yurtsever SG, Baran N, Şener AG, Çeken N, Kurultay N, Türker M. İdrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Klimik Derg. 2006;19(2):60-2.

21. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları. *Abant Med J.* 2012;1(3):129-35.
22. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):69-76.
23. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane enfeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM Derg.* 2004;18(4):193-5.
24. Aral M, Kireççi E, Doğan SŞ. İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotiklere direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011;41(4):139-42.
25. Ay S, Abut İşeri L, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları. İnönü Üniversitesi Tıp Fak Derg. 2003;10(2):59-62.
26. Pullukçu H, Taşbakan MI, Aydemir S, Sipahi OR, Turhan A, Öznel MA, ve ark. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2006;20(1):26-30.
27. Akay H, Duranay M, Akay A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik duyarlılığı. *İst Tıp Fak Derg.* 2006;69(1):1-4.
28. Kibar F, Yaman A, Dündar İH. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2004;34(3):162-70.
29. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):745-58.
30. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. *ANKEM Derg.* 2011;25(1):12-6.
31. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. *ANKEM Derg.* 2008;22(1):23-7.
32. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):914-8.
33. Beğler T, Erdinçler TS, Çurgunlu A. Yaşlıda diabetes mellitus. *Akademik Geriatri Dergisi [Internet].* 2009;1(1):20-30. [Erişim Tarihi: 19.06.2018]. Erişim adresi: http://www.akadgeriatri.org/manager/fu_folder/2009-01/html/2009-1-1-020-030.htm#.
34. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(1):3-13.
35. Carroll KC. Diagnostic medical microbiology and clinical correlation. In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, editors. *Jawetz, Melnick & Adelberg medical microbiology.* 24th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2010. p.712-8.
36. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2010;82(6):638-43.

Kronik Pelvik Ağrıya Tamamlayıcı ve Alternatif Yaklaşım

Complementary and Alternative Approach to Chronic Pelvic Pain

Huri GÜVEY

Sakarya Özel Konak Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sakarya

ÖZ

Kronik pelvik ağrı (KPA) en az 6 ay süren, alt karın bölgesinde veya umbilikusun altında yerleşen fonksiyonel veya psikolojik hastalığa neden olabilen, değerlendirme ve tedavi gerektiren bir ağrıdır. Tedaviye yönelik girişimler, bir tanı olarak KPA tedavisi ve KPA ile ilişkili belli başlı hastalıkların tedavisi etrafında yoğunlaşır. Semptomatik rahatlatma için tanı ve tedavide multidisipliner bir yaklaşımın etkili olduğu görülmektedir. Bu çalışmada KPA tedavisinde, tamamlayıcı ve alternatif tıp tekniklerinin de kullanıldığı psikolojik tedavi gibi girişimlerin kanıtları gözden geçirilmiştir. Maalesef bu konuda yapılmış çok az randomize kontrollü çalışma olduğundan en iyi kanıt bulmak çok zordur. Refrakter KPA tedavisi için zaman geçtikçe bir tedavi kombinasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. KPA'nın multifaktöriyel doğası hastayla tartışmayı, onunla iyi bir uyum içinde bir partner kadar yakın olmayı ve düzenli takip edilecek bir yönetim planı geliştirmeyi gerektirir. Kadınlarda KPA yönetiminde tamamlayıcı ve alternatif tıp tekniklerinin de dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşımı teşvik etmek en iyi sonuçları doğuracak gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik pelvik ağrı; akupunktur; Çin bitkisel tıbbi; psikoterapi.

ABSTRACT

Chronic pelvic pain (CPP) is defined as pain of at least 6 months' duration that occurs in the lower abdomen or below the umbilicus and has resulted in functional or psychological disability, and required intervention and treatment. Therapeutic interventions center around the treatment of CPP as a diagnosis in and of itself, and treatment of specific disorders that may be related to CPP. A multidisciplinary approach for diagnosis and treatment seems to be most effective for symptomatic relief. The evidence for such interventions as psychological treatments including the use of complementary and alternative medicine techniques for CPP treatment is reviewed in this study. Unfortunately, finding the best evidence in this setting is difficult as very few randomized controlled trials are available. A combination of treatments is usually required over time for the treatment of refractory CPP. The multifactorial nature of CPP needs to be discussed with the patient and a good rapport as well as a partnership needs to be developed to plan a management program with regular follow up. Promotion of a multidisciplinary approach which includes complementary and alternative medicine techniques in managing CPP in women seems to yield the best results.

Keywords: Chronic pelvic pain; acupuncture; Chinese herbal medicine; psychotherapy.

GİRİŞ

Kronik pelvik ağrı (KPA) alt abdomen veya pelviste aralıklı veya süreli olarak olan en az 6 ay süren ağrı olarak tanımlanır (1). %12 ile %39 arasında değişen bir prevalansla kadınların yaşadığı en yaygın ağrı durumlarından biridir (2). Tedavi edilmemiş KPA fiziksel rahatsızlığa ek olarak işlev bozukluğu, yaşam kalitesinin düşmesi ve artmış psikolojik hastalık ihtimali dahil bir çok kişisel zarara sebep olur (3). KPA'nın kadınlar üzerindeki etkisi halen elde olan sınırlı tedavi yöntemleri nedeniyle fazladır. KPA tedavilerini etkinliklerini karşılaştırmalı olarak değerlendiren sistematik bir derlemede histerektomi, laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu gibi yaygın cerrahi tedaviler ve hormonal tedaviler gibi cerrahi olmayan tedaviler için yeterli kanıt bulunamamıştır (4).

KRONİK PELVİK AĞRININ NEDENLERİ

KPA'nın birçok nedeni olsa da birçok kadına kesin tanı konulamamıştır (5) KPA'nın jinekolojik nedenleri arasında endometriozis, adenomyozis, uterin miyomlar, servikal stenoz, pelvik konjesyon sendromu ve ovaryan kalıntı sendromu, pelvik yapışıklıklar ve pelvik

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Huri GÜVEY, huriguvey@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 27.08.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 30.08.2018

inflamatuvar hastalıklar sayılabilirken, iritabl barsak sendromu, kronik kabızlık, interstisyel sistit, pudendal nevralsi, miyofasiyal ağrı sendromları, pelvik taban kas ağrısı gibi diğer organik nedenler de etiyojide yer almaktadır. Bunun yanı sıra depresyon, ilaç çekilme sendromları gibi psikolojik durumlar da hastalığa etken olabilmektedir, ancak en sık nedeni endometriozistir (5). KPA tedavisi üzerine çok az randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. KPA'nın etiyojisinin tam anlaşılabilmesi ve katkıda bulunan birçok muhtemel etken olması nedeniyle tedavi çoğunlukla tatmin edici değildir ve kısmi rahatlama ile sınırlı kalır. Bundan dolayı KPA şikayeti olan kadınların başarılı bir tedavi için çok yönlü bir yaklaşıma ihtiyacı vardır (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin peşin sağlık giderlerinin %11,2'si tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerine harcanmaktadır. Birçok tedavi yöntemi olmasına rağmen hassas testler ve iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmalar azdır. Beslenme değişiklikleri ve fiziksel tedavi modaliteleri de sıklıkla alternatif tedavi kategorisinde yer almaktadır (7). Son zamanlarda KPA'nın biyopsikososyal yönüyle anlaşılması da ağrılarını daha iyi yönetebilmek için insanlara yardım etmek amacıyla birçok psikolojik temelli tedavi yaklaşımların geliştirilmesine yol açmıştır (6).

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Fred Howard (5) KPA'da tedaviye yönelik girişimlerin bir tanısı olarak KPA'nın tedavisi ve KPA ile ilişkili olabilecek belli başlı hastalıkların tedavisi etrafında yoğunlaştığını ifade etmiştir. Semptomatik rahatlama için tanı ve tedavide multidisipliner bir yaklaşımın en etkili olduğu görülmektedir. Howard (5)'a göre KPA'nın genel tedavisi farmasötik, psikolojik ve nöroablatif olarak 3 gruba ayrılabilir. Stones ve ark. (8)'nin yaptığı bir Cochrane derlemesinde birçok değişik girişimleri kullanan çalışmalardan elde edilen sonuç ve bilgileri kombine ederek KPA için en etkili, makul ve en az girişimsel tedavi seçeneklerine genel bir bakış amaçlanmıştır. Yazarlar yaşam tarzı, fiziksel, medikal, cerrahi ve psikolojik tedavi gibi girişimleri içeren çalışmalarını göz önüne almışlardır. Sonuç değerlendirme ölçümleri ağrı puanlama skalaları, yaşam kalitesi ölçekleri, ekonomik analizler ve yan etkilerdir. Bu derlemede 19 çalışma tanımlanmış, bunlardan 14 tanesi analize dahil edilmiştir. Yazarların çıkardığı sonuca göre; KPA'nın patofizyolojisi çok iyi anlaşılmadığından dolayı tedavisi genellikle tatmin etmemekte ve memnuniyetsizlikle sonuçlanmaktadır. Günümüzde tedaviye ana yaklaşımlar psikoterapi danışmanlığı, ciddi patolojileri ekarte etmek için laparaskopi, medroksiprogesteron asetat gibi progesteron tedavileri ve nöral yolları kesintiye uğratmak için cerrahi uygulamalarını içermektedir. Genel toplumda yaygın kullanımına ve KPA semptomları için potansiyel faydalarına rağmen, KPA yaşayan kadınlar arasında tamamlayıcı sağlık yaklaşımları hakkında çok az şey bilinmektedir (8). Kesitsel çalışmalar perimenapozal kadınların %60'ında kendilerinin bildirdiği pelvik ağrı olduğunu (9) ve interstisyel sistiti olan kadınların %84'ünün tamamlayıcı tedavilerin bazı formlarından kullandığını göstermektedir. Bu çalışmalar KPA için tamamlayıcı sağlık yaklaşımlarının kullanım sıklığının yüksek olduğunu ancak örneklem tekniğinden dolayı genellenebilirliğinin sınırlı olduğunu göstermektedir (10).

Her ne kadar konvansiyonel tıp kontrollü klinik çalışmalarla yeni tedavileri belirlemeyi amaçlasa da birçok tamamlayıcı ve alternatif akupunktur ve bitkisel ilaçlar gibi alternatif tedaviler yüz yıllardır yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu uzun süre kaydedilmiş klinik tecrübe farklı bir kanıt türü olarak katkıda bulunur. Çin bitkisel tıbbını inceleyen 20.000'den fazla randomize kontrollü çalışma vardır. Bununla birlikte bu çalışmaların büyük yüzdesi zayıf metodoloji nedeniyle sekteye uğramaktadır ve sonuç olarak bu kanıtların çoğu hala neticesiz kalmaktadır (11). Klinik çalışmalara ek olarak son zamanlarda KPA üzerinde antiinflamatuvar ve diğer açılardan fayda sağlayacak biyolojik olarak akla yakın mekanizmalarla ilgili yoğun araştırmalar yapılmaktadır (12).

Akupunktur ve Kronik Pelvik Ağrı

Akupunktur 2000 yıl önce Çin'de ortaya çıkmış bir sistemdir. İnce iğnelerin vücut yüzeyi üzerinde özelliikli, tanımlanmış noktalara uygulanmasını içerir. Bu noktaların uyarılmasının lokal ve sistemil iyileşme cevabını uyardığı düşünülmektedir. Tedavinin sıklığı akut durumlarda 2-3 haftadan, kronik ve uzun süreli durumlarda ayda 1 defaya kadar değişmektedir. Tedavini süresi de bu şekilde değişkendir. Bazı durumlarda 2-3 seans yeterli iken, daha kompleks dirençli durumlarda tedavi aylar sürebilmektedir (13).

Literatürde spesifik olarak KPA tedavisinde akupunktur ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak KPA'ya katkıda bulunduğu bilinen dismenore, irritable barsak sendromu ve pelvik inflamatuvar hastalıklarla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (14). Akupunkturun tedavi almayan gruba göre dismenorenin ciddiyetini azalttığına dair kanıtlar mevcuttur (15). Son zamanlarda yapılan bir Cochrane derlemesinde değerlendirilen küçük hasta grubuyla yapılan iki çalışmada akupunktur tedavisinin standart nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç tedavisiyle kıyaslandığında menstrüel semptomları anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (16). İritable barsak sendromunda akupunktur tedavisiyle ilgili yapılan bir Cochrane derlemesinde gerçek ve taklit akupunkturla yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, arada çok az bir fark olduğu her iki tedavide de irritable barsak sendromu bulgularında azalma olduğu görülmüştür (17). Çin'de yapılan çalışmalarda KPA tedavisinde akupunkturun rolünün karşılaştırıldığında Çin bitkisel ilaçları (18) ve antibiyotik tedavisine (13) göre daha öncelikli olarak akılda tutulması gerektiği kanısına varılmıştır. Ancak bu çalışmalar kör çalışmalar olmadığı için taraflılık riski vardır ve yöntem olarak yeterince titiz değildir (13).

Çin Bitkisel Tıbbı ve Kronik Pelvik Ağrı

Çin bitkisel tıbbı Çin ve diğer doğu Asya ülkelerinde akupunkturun yanında gelişim göstermiştir ve 2000 yıllık bir tarihe dayanmaktadır. Semptomlar ve alta yatan hastalığı tedavi etmek amacıyla bitkisel bir formül hazırlanır (14). Tedavi hazırlanarak hazırlanarak veya bitkisel çorba olarak, konsantr tozlar, bitkisel haplar, alkolik tentürler şeklinde uygulanabilir. Endometriozite Çin bitkisel tıbbi uygulamalarıyla ilgili bir Cochrane derlemesinde cerrahi sonrası Çin bitkisel tıbbi uygulamasının antiprogesterin ajan gestrinonla kıyasalanabilir faydaları olduğu, dismenoreyi azaltmada anlamlı düzeyde etkilerinin bulunduğu ve pelvik lezyonların kaybolmasında danazol'den daha etkili olduğu, ancak klasik tedavilere göre daha az yan etkisi olduğu sonucu çıkarılmıştır (19). Endometriozisi olan ve Çin bitkisel tıbbi uygulamalarıyla birlikte hipnoterapi alan 47 kadının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ağrı ve analjezik kullanımında anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir (13). Çin bitkisel tıbbının dismenore üzerindeki etkilerini inceleyen 39 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir Cochrane derlemesinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve oral kontraseptiflerle kıyaslandığında Çin bitkisel tıbbi uygulamaları lehine olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu derlemede Çin bitkisel tıbbi uygulamalarının ağrıda anlamlı azalma ve ek ağrı kesici kullanımında anlamlı azalma sağladığı vurgulanmıştır. Bununla birlikte bu derlemede yöntemsel kalitesi iyi olmayan küçük örneklemli çalışmalar değerlendirildiği için sonuçlar şüpheli yorumlanmaktadır (20). Bununla birlikte Çin bitkisel tıbbının biyolojik olarak akla yakın immünolojik ve antiinflamatuvar etkilerini tanımlamak için yürütülen çalışmalar giderek artış göstermektedir (21,22).

Psikoterapi

Psikoterapi KPA'ya multidisipliner yaklaşımın bir parçası olarak görülebilir. Birçok çalışmada etkisi az olarak belirtilse de psikoterapinin pelvik ağrı ve diğer ağrı sendromlarında iyileşme sağladığı belirtilmiştir. Psikoterapi danışmanlık, grup terapisi, bilişsel davranışsal terapi ve biyofeedback olarak uygulanabilir (23). Somatokognitif tedavinin pelvik ağrı tedavisinde kullanımı

son yapılan randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Standart jinekolojik bakımla birleştirildiğinde KPA'sı olan kadınlarda somatokognitif terapinin, psikolojik stres, ağrı ve motor fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir (24).

Davranışsal Tedavi

Bilişsel davranış tedavisi sayesinde hastalar ağrıyla daha iyi baş etme yolları geliştirebilir ve kronik ağrılarıyla ilgili ağrı algısını değiştirebilirler. Çalışmalar bu değişikliklerin umutsuzluğu azaltma ve algı kontrolünü artırma konusunda katkıda bulunarak olumlu tedavi sonuçları sağladığını göstermiştir. Bir Cochrane derlemesinde primer ve sekonder dismenore tedavisinde, plasebo, tedavisiz grup ve klasik medikal tedavi gruplarının birbiriyle karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda davranışsal girişimlerin etkinliğinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu derlemede progresif kas gevşemesinin ağrı periyodunun spazmodik bulgularına iyi geldiği gösterilmiştir. Ağrı yönetimi çalışmalarına ek olarak biofeedback ile gevşemenin genel olarak ağrıya iyi geldiği saptanmıştır. Bununla birlikte neticeler çalışmalardaki küçük hasta örneklemelerinden elde edilmiş olması ve yöntemsel kalitenin düşük olması sebebiyle kesin sonuç vermemektedir (25).

Zihin-Beden Tedavisi (Antistres Tedavi)

Amerikan Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi zihin-beden tedavisini vücut fonksiyon ve belirtilerini artırmak için zihnin kapasitesini artırmayı amaçlayan bir dizi tedavi grubu olarak tanımlanmaktadır (26). Zihin-beden tedavilerinin KPA'nın yönetiminde etkin olduğu fikir birliğine rağmen hastaların sadece %20'si bu tedaviyi kullandığını belirtmiştir (27).

Dikkat Meditasyonu

Dikkat temelli stres azaltma (Mindfulness-based stress reduction, MBSR) KPA'yı tedavi etme ve buna bağlı gelişen fiziksel fonksiyon ve psikolojik iyilik halini sağlamada etkili olduğu düşünülen bir müdahaledir (28). MSBR'nin temelini yoğun bir dikkat meditasyonu çalışması ve bunun günlük yaşam, stres, hastalık ve ağrıya başa çıkma konusundaki uygulamaları oluşturur (29). Araştırmalar daha yüksek dikkat seviyesi olan insanların daha fazla duygusal farkındalık, anlayış, kabullenme ve kötü duygu durumlarını düzeltebilme erdemini kullanarak iyilik hislerini daha iyi düzenleyebildiklerini göstermiştir (30). Dikkat meditasyonunun stresle ilişkili medikal durumlar üzerinde tedavi edici etkilerinin olduğunu gösteren pek çok bilimsel kanıt mevcuttur (28). Teorik olarak KPA'sı olanlar dikkat meditasyonundan çeşitli yollardan fayda görebilir. Birinci olarak ağrı algısının duysal ve efektif yönleri dikkat meditasyonunun self regülasyon özelliğiyle düzenlenebilir (31). Merkezi sinir sistemi ağrı algılama yolları olan amigdala ve anterior singulat korteks dikkat meditasyonunun ileri seviyeleriyle inhibe edilebilir (32). İkinci olarak bilişsel davranış terapilerinde olduğu gibi dikkat meditasyonu ağrı algısını artıran sıkıntılı düşünceler ve duygulara karşı tepkiyi azaltmayı amaçlar (33). Bir diğer yol ise dikkat meditasyonunun hastalık anksiyetesi, depresyon gibi psikolojik belirtileri azaltmasıdır (34).

Diğer Tedaviler

Kas iskelet sisteminin KPA oluşumu ve algısında katkısı olduğu ve KPA'sı olanların %80'inde kas iskelet sistemi disfonksiyonu mevcudiyeti bilinmektedir. Manuel tedavi, elle miyofasiyal gevşeme, öğremeye özgü germe egzersizleri ve biyofeedback gibi fiziksel tedavi çeşitleri KPA'sı olan hastalar için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği sunar (6).

Levator ani kası hassasiyetinden kaynaklanan KPA'da Thiele masajının çok faydalı olduğu gösterilmiştir. Thiele masajı levator ani, internal obturator ve piriformis kaslarının transvajinal masaj tekniğidir. Yapılan çalışmada hastalara 4 hafta boyunca haftada bir kez 5 dakika Thiele masajı uygulanmış ve sonuçları medyan

gerginlik skorunun izlemler boyunca azaldığını göstermiştir. Görsel ağrı skorlarında da benzer şekilde anlamlı olarak azalma saptanmıştır (36).

SONUÇ

Maalesef bu konudaki randomize kontrollü çalışmaların az olmasından dolayı KPA tedavisiyle ilgili iyi düzeyde kanıt bulmak zordur. İncelenen çalışmaların esas kısıtlaması örneklem boyutlarının küçük olması, randomizasyon olmaması ve izlem grubu kadar uygun kontrol grubunun seçilmemesidir. Tedaviye yanıtız KPA için zamanla farklı tedavi kombinasyonlarına ihtiyaç olmuştur. KPA'nın multifaktöriyel doğası hastayla tartışmayı ve onunla bir partner gibi yakın olmayı ve düzenli takip edilecek bir yönetim planı geliştirmeyi gerektirir. KPA'sı olan kadınlarda tamamlayıcı ve alternatif tedaviler gibi multidisipliner bir yaklaşımın desteklenmesi iyi sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte bu yaklaşımların çok azı klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Fakat bu tedavilerin KPA'da yaşam kalitesini, ağrıya başa çıkmayı desteklediği ve ağrıya ilişkili fonksiyon kaybını da azalttığı bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. Williams RE, Hartmann KE, Steege JF. Documenting the current definitions of chronic pelvic pain: Implications for research. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):686-91.
2. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol.* 1996;87(1):55-8.
3. Tripoli TM, Sato H, Sartori MG, de Araujo FF, Giraio MJ, Schor E. Evaluation of quality of life and sexual satisfaction in women suffering from chronic pelvic pain with or without endometriosis. *J Sex Med.* 2011;8(2):497-503.
4. Andrews J, Yunker A, Reynolds W, Likis F, Sathe N, Jerome R. Noncyclic chronic pelvic pain therapies for women: comparative effectiveness. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012. Publication No. 11(12)-EHC088-EF.
5. Shin JH, Howard FM. Management of chronic pelvic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(5):377-85.
6. Won HR, Abbott J. Optimal management of chronic cyclical pelvic pain: An evidence-based and pragmatic approach. *Int J of Womens Health.* 2010;2(1):263-77.
7. Leong FC. Complementary and alternative medications for chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(3):503-10.
8. Stones RW, Mountfield J. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD000387.
9. O'Hare PG, Hoffmann AR, Allen P, Gordon B, Salin L, Whitmore K. Interstitial cystitis patients' use and rating of complementary and alternative medicine therapies. *Int Urogynecol J.* 2013;24(6):977-82.
10. Wang G, Mao B, Xiong ZY, Fan T, Chen XD, Wang L, et al. The quality of reporting of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine: A survey of 13 randomly selected journals from mainland China. *Clin Ther.* 2007;29(7):1456-67.
11. Borchers AT, Hackman RM, Keen CL, Stern JS, Gershwin ME. Complementary medicine: A review of immunomodulatory effects of Chinese herbal medicines. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(6):1303-12.
12. Napadow V, Ahn A, Longhurst J, Lao L, Stener-Victorin E, Harris R, et al. The status and future of acupuncture mechanism research. *J Altern Complement Med.* 2008;14(7):861-9.
13. Wang XM. On the therapeutic efficacy of electric acupuncture with moxibustion in 95 cases of chronic pelvic infectious disease (PID). *J Tradit Chin Med.* 1989;9(1):21-4.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Acupuncture and Chinese herbal medicine for women with

- chronic pelvic pain. London: RCOG; 2012. Scientific Impact Paper No. 30.
15. Witt CM, Reinhold T, Brinkhaus B, Roll S, Jena S, Willich SN. Acupuncture in patients with dysmenorrhea: A randomized study on clinical effectiveness and cost-effectiveness in usual care. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):166.e1-8.
 16. Smith CA, Zhu X, He L, Song J. Acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;19(1):CD007854.
 17. Lim B, Manheimer E, Lao L, Ziea E, Wisniewski J, Liu J, Berman B. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4):CD005111.
 18. Zhen HL, Wang Y, Liu XJ. Observation of the therapeutic effect of warming needle moxibustion on chronic pelvic inflammation of cold-damp stagnation type. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2008;28(10):736-8.
 19. Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G, Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;8(3):CD006568.
 20. Zhu X, Proctor M, Bensoussan A, Smith CA, Wu E. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;17(4):CD005288.
 21. Shen BQ, Situ Y, Huang JL, Su XM, He WT, Zhang MW, et al. A clinical study on the treatment of chronic pelvic inflammation of Qi-stagnation with blood stasis syndrome by Penyangqing capsule. *Chin J Integr Med.* 2005;11(4):249-54.
 22. Zhang Q, He J, He S, Xu P. Clinical observation in 102 cases of chronic pelvic inflammation treated with qi jie granules. *J Tradit Chin Med.* 2004;24(1):3-6.
 23. Martin CE, Johnson E, Wechter ME, Leserman J, Zolnoun DA. Catastrophizing: A predictor of persistent pain among women with endometriosis at 1 year. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3078-84.
 24. Eccleston C, Palermo TM, Williams AC, Lewandowski A, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;15(2):CD003968.
 25. Proctor ML, Murphy PA, Pattison HM, Suckling J, Farquhar CM. Behavioural interventions for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(3):CD002248.
 26. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev.* 2006;26(1):17-31.
 27. National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM). Mind-body medicine: An overview. Maryland: NCCAM; 2007. NCCAM no. D239.
 28. Teixeira M. E. Meditation as an intervention for chronic pain: An integrative review. *Holist Nurs Pract.* 2008;22(4):225-34.
 29. Shapiro SL, Oman D, Thoresen CE, Plante TG, Flinders T. Cultivating mindfulness: effects on well-being. *J Clin Psychol.* 2008;64(7):840-62.
 30. Zeidan F, Grant JA, Brown CA, McHaffie JG, Coghill RC. Mindfulness meditation-related pain relief: Evidence for unique brain mechanisms in the regulation of pain. *Neurosci Lett.* 2012;520(2):165-73.
 31. Lutz A, Slagter HA, Dunne JD, Davidson RJ. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends Cogn Sci.* 2008;12(4):163-9.
 32. Kingston J, Chadwick P, Meron D, Skinner TC. A pilot randomized control trial investigating the effect of mindfulness practice on pain tolerance, psychological well-being, and physiological activity. *J Psychosom Res.* 2007;62(3):297-300.
 33. Chiesa A, Serretti A. Mindfulness-based interventions for chronic pain: A systematic review of the evidence. *J Altern Complement Med.* 2011;17(1):83-93.
 34. Baer RA, Smith GT, Lykins E, Button D, Krietemeyer J, Sauer S, et al. Construct validity of the five facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. *Assessment.* 2008;15(3):329-42.
 35. Montenegro ML, Mateus-Vasconcelos EC, Candido dos Reis FJ, Rosa e Silva JC, Nogueira AA, Poli Neto OB. Thiele massage as a therapeutic option for women with chronic pelvic pain caused by tenderness of pelvic floor muscles. *J Eval Clin Pract.* 2010;16(5):981-2.

İyonlaştırıcı Radyasyonun Hücresel ve Moleküler Düzeydeki Etkileri

Cellular and Molecular Effects of Ionizing Radiation

Yaşar Aysun MANİSALIGİL^{1*}, Ayşegül YURT^{1,2}

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Programı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik AD, İzmir

ÖZ

Hastalıkların erken tanı ve tedavisinde, iyonize radyasyon içeren görüntüleme yöntemleri önemli rol oynarlar. Tanı ve tedavide, hastaya uygulanacak radyasyon dozunun mümkün olduğunca az tutulması ve radyasyondan koruyucu önlemler alınmasına rağmen hastada radyasyon hasarı oluşma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle düşük ve/veya yüksek doz radyasyon uygulamaları, hücrede biyokimyasal ve moleküler sinyal yollarını aktive ederek, hücresel düzeyde etkiler oluşturmaktadır. Günümüzde radyasyon içeren uygulamaların sıklığı ve teknik parametrelerin yüksek değerlerde kullanılmasıyla hasta dozları ve buna bağlı doku hasarları görülme olasılığı giderek artmaktadır. Radyasyon hasarı ile ilgili çalışmalarda rapor edilen hücresel mekanizmaların başında, apoptozis ve hücre içi reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species, ROS) oluşumu gelmektedir. Apoptozis, radyoterapi uygulamalarında tümörü yok etmede hedeflenen bir sonuç iken tanısız amaçlı düşük doz uygulamalarda doku hasarını artırıcı istenmeyen bir sonuçtur. Tanı ve tedavi amacıyla kullanılan radyasyonun, farklı dokular üzerinde erken ve geç etkileri bulunmaktadır. Düşük doz iyonize radyasyonun hücresel düzeyde etkileri, hangi moleküller ve/veya sinyal ileti yolları üzerinden olduğu konusunda çok sayıda araştırma olmasına rağmen henüz tam olarak açıklanamamıştır. Radyasyon hasarlarına ait moleküler düzeyde yapılan çalışmalar, oluşabilecek hasarların erken düzeyde belirlenmesi ve sonrasında önleyici tedavilerin planlanabilmesi açısından çok önemlidir. Bu derleme, radyasyonun hücrede farklı sinyal ileti yolları ve moleküller üzerinden yaptığı etkileri güncel literatüre bağlı olarak değerlendirmeyi amaçlamıştır. **Anahtar kelimeler:** Radyasyon; hücre; doku hasarı; apoptozis; reaktif oksijen türleri.

ABSTRACT

The ionizing radiation imaging methods play an important role in the early diagnosis and treatment of diseases. In diagnosis and treatment, there is the possibility of radiation-induced damage to the patient despite the radiation dose being kept as low as possible and radiation precautions being taken. Therefore, low and/or high dose radiation applications have effects on cell by activating biochemical and molecular signaling pathways. The frequency of applications involving radiation and the use of technical parameters at higher values have led to increase in patient doses. In the studies reporting radiation damage, apoptosis and formation of intracellular reactive oxygen species (ROS) occur at the beginning of cellular mechanisms. Apoptosis is an intent to destroy the tumor in radiotherapy applications, but is undesirable in diagnostic low dose applications. Analysis methods at the molecular level are very important to explain the possible early and late effects of radiation on different tissues. Although there is a lot of research into the effects of low dose radiation on the cellular level, what molecules and / or signaling pathways are involved, it is not yet fully understood. In this review, the effects of radiation on different cellular mechanisms have been evaluated based on the current literature.

Keywords: Radiation; cell; tissue damage; apoptosis; reactive oxygen species.

GİRİŞ

Radyasyon, elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar biçimindeki enerjinin aktarımıdır. X ışınları ve γ ışınları gibi yüksek enerjiye sahip elektromanyetik radyasyonlar, karşılaştığı madde üzerinde kimyasal bağları kırabilecek etkiye sahiptir. Bu tip iyonlaştırıcı radyasyonun canlılar üzerinde zararlı etkileri olmasına rağmen X ve γ ışınları hastalıkların tanı ve tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (1). Canlıların temel yapı taşı olan hücreler, vücudumuzda çok farklı yapılarda ve fonksiyonlarda bulunurlar. Hücre hem kendi içinde hem de başka hücreler ile sürekli iletişim içinde bulunarak yaşamsal faaliyetleri sağlıklı bir şekilde sürdürür. Hücre içinde gerçekleşen fizyolojik ve patolojik olaylar çeşitli sinyal ileti yolları ve bu yollarla görev alan çeşitli moleküller tarafından gerçekleşir. Hücreyi

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yaşar Aysun MANİSALIGİL, aysun.manisaligil@deu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 05.09.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 25.10.2018

Bu çalışma, II. Uluslararası Katılımlı Radyasyondan Korunma Kongresi'nde (23-25 Kasım 2017, Ankara) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

oluşturan moleküller farklı yapılarda bulunurlar. Bunlar proteinler, lipidler, karbonhidratlar, DNA ve RNA molekülleridir. DNA yapısında bulunan genler aracılığı ile bu moleküllerin sentezlenmesi de hücre içinde gerçekleşir. İyonize radyasyona maruz kalan hücrelerde etkilenme şekline bağlı olarak farklı moleküller ve sinyal ileti yolları üzerinden etkiler meydana gelir (2). Bu moleküller değişiklikler, genel olarak çift iplik kırılmaları (Double Strand Breaks, DSB), kromozom anomalileri, mikronükleus (MN) ve nükleoplazmik köprüler (Nucleoplasmic Bridges, NPB) frekansları ve/veya strese duyarlı genlerin upregülasyonu ile saptanan genomik instabiliteye neden olur (3).

Bir radyolojik incelemede, örneğin bir bilgisayarlı tomografi (BT) çekimi sonrası hastanın aldığı radyasyon miktarından dolayı doku ve hücrelerinin ne kadar etkilendiği hep bir soru işaretidir. Bunun yanı sıra bu uygulama sonrasında meydana gelen hasarın kendiliğinden ya da dışarıdan bir tedavi ile iyileşip iyileşmeyeceği ve olası hasarın öncesinde yapılacak tedavi ile önlenmesi de yanıt bekleyen sorular arasındadır. Bu soruları yanıtlamayı hedefleyen pek çok çalışma her geçen gün literatüre girmektedir. DNA hasarı ve onarım mekanizmaları, hücre içi sinyal yollarını konu alan çok sayıda literatür bulunmasına rağmen; çok az sayıda biyobelirteç klinik ortamda kullanılmaktadır (4). Biyobelirteçlerin klinik uygulamaya girmesi, radyasyonun biyolojik etkileri azaltmada önemli katkı sağlayacaktır. Bu makalenin amacı, radyasyonun hücrede farklı sinyal ileti yolları ve moleküller üzerinden yaptığı etkileri güncel literatüre bağlı olarak değerlendirmektir.

RADYASYONUN ETKİLERİ VE RADYASYON DOZU

İyonize radyasyonun etkileri sitokastik ve deterministik etkiler olarak iki farklı şekilde oluşabilir. Sitokastik etkiler, alınan dozdan bağımsız, çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen, ne zaman ve ne şekilde olacağı öngörülemeyen etkilerdir. Deterministik etkiler ise yüksek doz maruziyetlerinde oluşan aniden ortaya çıkabilen ve organizmada büyük hasarlara neden olabilecek sonuçlar meydana getirir.

Canlıların maruz kaldıkları dozlar; çevresel, planlanmış (tıbbi işlemler) ve kaza durumunda olmak üzere üç farklı tipte gruplandırılır. İyonlaştırıcı radyasyon maruziyetinin yönetimi ve kontrolü, deterministik etkilerin oluşmaması ve sitokastik etkilerin oluşturabileceği risklerin en az düzeyde görülebilmelidir. Coğrafik farklılıklar olsa da toplumun aldığı yıllık radyasyon dozu Uluslararası Radyasyondan Korunma Komitesi (International Commission on Radiological Protection, ICRP) tarafından 1 mSv olarak belirlenirken yaban hayat için bir doz belirlenmemiştir (5). Japonya'daki atom bombası sonrasında yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, radyasyon maruziyeti ile kansinözite arasındaki nedensel ilişki hakkında önemli kanıtlar sağlamıştır (6). Ancak düşük dozlar için doz ve kanser insidansı arasındaki nedensellik üzerinde halen tartışmalar devam etmektedir (7).

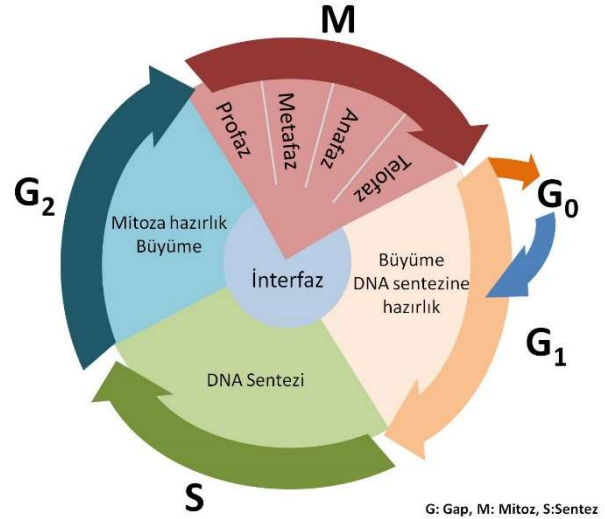
RADYASYONUN HÜCRE İLE ETKİLEŞMESİ

İyonize radyasyon hücreyi iki şekilde etkiler. Hücreyi oluşturan atomik yapıları bozarak kimyasal veya biyolojik değişiklikler meydana getiren direkt etki ve suyun hidrolizi sonucu oluşan reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species, ROS) ile nükleik asitler, protein ve lipidlerin yapısının bozulması ile meydana gelen indirekt etkidir. Radyasyona bağlı direkt ve indirekt etkiler; hasarın giderilmesi için çeşitli biyokimyasal ve moleküller sinyal yollarını aktive eder, kalıcı fizyolojik değişiklikler meydana getirebilir ve hücre ölümüne neden olabilir (8). Hücrenin hangi moleküller ve hangi mekanizmalar üzerinden etkilendiğini bilmediğimiz için stokastik etkilerin ne zaman ve ne şekilde ortaya çıkacağını öngöremeyiz. Radyasyon maruziyetine bağlı hasar, ışınlanmış hücrelerde meydana gelen kararsızlığın ve bu hücrelerin ışınlanmamış hücrelerle etkileşiminin bozulması ile oluşmaktadır (1,9,10).

RADYASYON VE HÜCRE DÖNGÜSÜ

Hücrenin bölünmeye başlaması ve onu izleyen bir sonraki bölünme aşamasına kadar geçen süreç hücre döngüsü olarak adlandırılır. Hücre bölünmesi esas olarak DNA replikasyonu ve sonrasında kromozomların iki ayrı hücreye ayrılması ile karakterize edilen iki ardışık süreçten oluşur. Başlangıçta hücre bölünmesi mitoz ve mitoz hazırlık aşaması olan interfaz olarak iki aşamada ele alınmıştır. Daha sonraları mitozun profaz, metafaz, anafaz, telofaz aşamaları ve interfazın da G₁, S, G₂ fazlarını içerdiği gösterilmiştir (Şekil 1). Mitoz sonrasında hücre bölünmeye devam etmeyecekse G₀ fazına geçerek fonksiyonlarını sürdürmeye devam eder. İnsan vücudundaki büyümeyen ve çoğalmayan hücrelerin büyük bölümü bu fazda bulunmaktadır. Eğer hücrenin bölünme süreci devam edecekse hücre büyümesi ve DNA sentezine hazırlık aşaması olan G₁ fazına geçer. S fazı hücrenin DNA sentezinin yapıldığı, G₂ fazı da mitoz hazırlık aşamasını içeren fazlardır (11).

İnsandaki hücre döngüsü, hücre tipine göre farklılık göstermekle birlikte yaklaşık 24 saattir. Hücreler, hücre döngüsünün herhangi bir aşamasında radyasyona maruz kalabilirler ve o anda bir dokudaki her hücre, döngünün farklı zamanlarında bulunabilir. Bu nedenle daha hızlı bölünen hücrelerin oluşturduğu dokular radyasyondan daha fazla etkilenir. Hücreler G₀/G₁ fazları ve mitoz sırasında radyasyona maruz kaldığında, kromozomal fragmanların yanlış düzenlenmesi nedeni ile kromozom aberasyonları meydana gelebilir (12,13).



Şekil 1. Hücre döngüsü

RADYASYON VE KROMOZOM

Hücreler mitoz sırasında iyonize radyasyona maruz kaldığında, anstabil disentrik kromozom frekansı artar ve zaman geçtikçe azalarak normal haline döner. Radyasyon kazalarından hemen sonra disentrik kromozom analizi (Discentric Chromosome Analysis, DCA) ile maruz kalınan doz tahmini yapılabilir. İyonize radyasyona maruz kalan hücrelerde; translokasyon, ring kromozom ve asimetrik kromozom değişimi gibi kromozom anomalilerinin görülme sıklığı, disentrik kromozom ile benzerdir. Translokasyonların değişmeden aynı şekilde sonraki hücrelere aktarılması nedeni ile translokasyon skorlaması retrospektif doz belirlenmesi için biyobelirteç olarak önerilmektedir (12-14).

RADYASYON VE DNA

İyonize radyasyon, hücrelerde DNA hasarına yol açarak hücrenin ölümüne neden olur (15). İyonize radyasyon doğrudan ve/veya dolaylı olarak reaktif serbest radikal üretimi ile DNA üzerinde çeşitli etkiler oluşturabilir. Bu etkiler, DNA'da tek iplik veya çift

iplik kırılmaları, DNA baz değişiklikleri ya da kayıpları DNA-DNA çapraz bağlantılar ve ısı ve/veya alkali hassas bölgelerin oluşmasıdır (16-18). Genomik instabilite olarak tanımlanan bu değişikliklerin; kanser oluşması, apoptozis ve ROS oluşumu gibi hücrel mekanizmaları aktive ettiği çalışmalarla gösterilmiştir (7,18).

RADYASYON VE MOLEKÜLLER

Günümüze kadar hücrede sadece çekirdeğin radyasyona duyarlı olduğu ve hücrenin geri kalanının radyasyondan etkilenmediği fikri yaygındı. Hücre içi molekülleri hedefleyen çalışmaların artması ile sinyal mekanizmalarını göz önünde bulunduran ve zaman içinde radyasyona karşı hücre yanıtının farklı düzeylerde ortaya çıkabileceğini savunan yeni görüşler ortaya çıkmıştır (2,19). Hem biyolojik dozimetre olabilecek hem de radyoterapi tedavilerinin etkinliğini arttırabilmek için radyasyonun hücrede etkilediği sinyal ileti yollarını ve bu yollarda rol alan proteinleri hedefleyen çalışmaların sayısı da giderek artmaktadır. Radyasyon, hücrede çoğunlukla sitotoksik ve sitoprotektif sinyal ileti yollarını üzerinden etki gösterir. Bu sinyal ileti yollarını proliferatif Ras/Raf/MEK/ERK-MAPK yolağı ve antiapoptotik PI3K-AKT yolağıdır (20). İyonize radyasyona maruz kalmış hücrelerde; ışınlama sonrasındaki birkaç günde protein ekspresyonunu düzenleyen, hücrel stres regüle eden p53, NF-κB, ERK gibi moleküllerin arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (21,22). Laiakis ve ark. (23)'ün radyoterapi hastaları üzerine yaptığı çalışmada tedavi öncesi ve sonrasında hastalardan alınan serum örneklerinde; hematolojik parametreler, metabolitler ve iyonlar açısından biyokimyasal analizleri değerlendirilmiştir. Işınlama sonrasındaki sonuçların başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Kanser (HeLa, T24, SQ20B) ve kanser olmayan (HFL1, MRC-5, RPE) hücre hatlarında yapılan çalışmada; CDK1 inhibisyonu ile sağlanan radyosensitivite, koloni formasyon analizleriyle belirlenmiştir. CDK1 inhibisyonu ile tümör hücrelerinin radyasyona hassas özellik gösterdiği ancak CDK1 molekülünün etkili inhibisyonuna rağmen koloni formasyon analizlerinde normal fibroblastlar ve epitelyal hücrelerinde etkili olmadığı gözlenmiştir (24).

DNA çift ipliği, histon proteinleri aracılığı ile paketlenerek kromatin ve hücre bölünmesi sırasında yoğunlaşarak kromozom halini alır. DNA hasar oluşması sonrasında tamir mekanizmasında rol alan proteinler aktif hale geçerek hasar giderilir. Sonrasında histon proteinleri aracılığı ile eski haline döner. Bu nedenle, H2AX proteinin inaktif hali olan γ -H2AX proteinin, ya da tamir mekanizmasındaki diğer proteinlerin inaktif hallerinin ortamda bulunması DNA molekülünün hasar gördüğünün göstergesidir (15). İki farklı hücre kültürü ortamında yapılan bir çalışmada, TGF- β sinyalinin inaktif hale gelmesi radyasyona bağlı DNA çift iplik tamir proteinlerinin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, TGF- β inhibisyonun tümörlerde hücrelerin radyosensitivitesini arttırmak için kullanılabileceğini göstermektedir (25).

BİYOLOJİK DOZİMETRE

Biyolojik dozimetre, fiziksel dozimetrelerin kullanılmadığı radyolojik ve nükleer kazalar sonrasında radyasyona maruz kalmış bireyler tarafında soğurulan dozların tahmininde önemli bir rol oynamaktadır. Kromozom aberasyonu ile ilgili sitogenetik çalışmalar, maruz kalınan radyasyon dozu tahmininde bir biyolojik yöntem olarak kullanılabileceği ilk olarak 1964 yılında öne sürülmüştür. Radyasyon dozunun kısa sürede ve doğru tahmin edilebilmesi, oluşabilecek deterministik ve stokastik etkiler öngörülerek uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi için çok büyük bir öneme sahiptir.

Radyasyona maruz kalmış kişilerin periferik kan lenfositleri içindeki disentrik kromozom oluşmasının, spesifik ve doza bağımlı olduğu rapor edilmiştir. Günümüzde DCA uzun yıllardır iyonize radyasyon dozunu tahmin etmede "altın standart" olarak

kullanılmaktadır (15,26,27). DCA, radyasyon dozlarını tahmin etmek için evrensel kabul görmüş ve doğru bir yöntem olmasına rağmen; hücre kültürünün hazırlanması için uzun zaman gereksinimi, sonuçların analizi için bu konuda deneyimli kişilere ihtiyaç duyulması ve düşük doz maruziyetlerindeki hassasiyetin az olması nedeniyle triyaj için hızlı ve pratik değildir (28,29). DCA analizinin yanı sıra kullanılan yöntemler; metafaz analizi, G-bantlama, prematüre kromozom yoğunlaşması (Premature Chromosome Condensation, PCC), floresan in situ hibridizasyon (FISH), lenfosit kinetiği, sitokin bloke mikronükleus analizi (Cytokine Blocked Micronucleus CBMN), γ -H2AX analizi ve OMICS bilimlerdir (proteomics, transcriptomics ve metabolomics) (26,27,30).

SONUC

İyonize radyasyona maruz kalan her canlı organizmada farklı doku ve hücre tipindeki etkilenmeler, çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Bu konuda yapılacak çalışmalarla belirlenen moleküller üzerinden etkilenen hücrel mekanizmalara göre özel tedaviler geliştirilebilir. Bu tedaviler radyasyon kazaları sonrasında maruz kalan kişilere uygulanabileceği gibi, tıbbi ışınlamalar sonrasında hastalarda oluşabilecek etkileri de en aza indirmede de kullanılabilecektir. Bununla birlikte radyasyon hasarında etkilenen sinyal ileti yollarının ve bu yollarda rol oynayan moleküllerin belirlenmesi, günümüzde kullanılan biyolojik dozimetre yöntemlerine de katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cho YH, Kim SY, Woo HD, Kim YJ, Ha SW, Chung HW. Delayed numerical chromosome aberrations in human fibroblasts by low dose of radiation. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(12):15162-72.
2. Pouget JP, Georgakilas AG, Ravanat JL. Targeted and off-target (bystander and abscopal) effects of radiation therapy: Redox mechanisms and risk/benefit analysis. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(15):1447-87.
3. Shimura N, Kojima S. The lowest radiation dose having molecular changes in the living body. *Dose-Response*. 2018;16(2):1-17.
4. Bibault JE, Fumagalli I, Ferte C, Chargari C, Soria JC, Deutsch E. Personalized radiation therapy and biomarker-driven treatment strategies: A systematic review. *Cancer Metastasis Rev*. 2013;32(3-4):479-92.
5. Vandenhove H, Bradshaw C, Beresford NA, Vives IBJ, Real A, Garnier-Laplace J. ALLIANCE perspectives on integration of humans and the environment into the system of radiological protection. *Ann ICRP*. 2018;47(3-4):285-97.
6. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950-2003: An overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res*. 2012;177(3):229-43.
7. Mavragani IV, Nikitaki Z, Souli MP, Aziz A, Newsheer S, Aziz K, et al. Complex DNA damage: A route to radiation-induced genomic instability and carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):pii.E91.
8. Panganiban RA, Snow AL, Day RM. Mechanisms of radiation toxicity in transformed and non-transformed cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):15931-58.
9. Tomita M, Maeda M. Mechanisms and biological importance of photon-induced bystander responses: Do they have an impact on low-dose radiation responses. *J Radiat Res*. 2015;56(2):205-19.
10. Kadhim M, Salomaa S, Wright E, Hildebrandt G, Belyakov OV, Prise KM, et al. Non-targeted effects of ionising radiation--implications for low dose risk. *Mutat Res*. 2013;752(2):84-98.
11. Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif*. 2003;36(3):131-49.

12. Gregoire E, Roy L, Buard V, Delbos M, Durand V, Martin-Bodiot C, et al. Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry. *Int J Radiat Biol.* 2018;94(3):248-58.
13. Tello Cajiao JJ, Carante MP, Bernal Rodriguez MA, Ballarini F. Proximity effects in chromosome aberration induction: Dependence on radiation quality, cell type and dose. *DNA Repair (Amst).* 2018;64:45-52.
14. Romm H, Ainsbury E, Barnard S, Barrios L, Barquinero JF, Beinke C, et al. Automatic scoring of dicentric chromosomes as a tool in large scale radiation accidents. *Mutat Res.* 2013;756(1-2):174-83.
15. Manivannan B, Kuppusamy T, Venkatesan S, Perumal V. A comparison of estimates of doses to radiotherapy patients obtained with the dicentric chromosome analysis and the gamma-H2AX assay: Relevance to radiation triage. *Appl Radiat Isot.* 2018;131:1-7.
16. Tewari S, Khan K, Husain N, Rastogi M, Mishra SP, Srivastav AK. Peripheral blood lymphocytes as in vitro model to evaluate genomic instability caused by low dose radiation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(4):1773-7.
17. Bulat T, Keta O, Koricanac L, Zakula J, Petrovic I, Ristic-Fira A, et al. Radiation dose determines the method for quantification of DNA double strand breaks. *An Acad Bras Cienc.* 2016;88(1):127-36.
18. Nikitaki Z, Nikolov V, Mavragani IV, Mladenov E, Mangelis A, Laskaratou DA, et al. Measurement of complex DNA damage induction and repair in human cellular systems after exposure to ionizing radiations of varying linear energy transfer (LET). *Free Radic Res.* 2016;50(sup1):S64-S78.
19. Pannkuk EL, Laiakis EC, Singh VK, Fornace AJ. Lipidomic signatures of nonhuman primates with radiation-induced hematopoietic syndrome. *Sci Rep.* 2017;7(1):9777.
20. Bhattacharya P, Shetake NG, Pandey BN, Kumar A. Receptor tyrosine kinase signaling in cancer radiotherapy and its targeting for tumor radiosensitization. *Int J Radiat Biol.* 2018;94(7):628-44.
21. Levine JH, Lin Y, Elowitz MB. Functional roles of pulsing in genetic circuits. *Science.* 2013;342(6163):1193-200.
22. Purvis JE, Karhohs KW, Mock C, Batchelor E, Loewer A, Lahav G. p53 dynamics control cell fate. *Science.* 2012;336(6087):1440-4.
23. Laiakis EC, Pannkuk EL, Chauthe SK, Wang YW, Lian M, Mak TD, et al. A serum small molecule biosignature of radiation exposure from total body irradiated patients. *J Proteome Res.* 2017;16(10):3805-15.
24. Prevo R, Pirovano G, Puliyadi R, Herbert KJ, Rodriguez-Berriguete G, O'Docherty A, et al. CDK1 inhibition sensitizes normal cells to DNA damage in a cell cycle dependent manner. *Cell Cycle.* 2018;17(12):1513-23.
25. Bayin NS, Ma L, Thomas C, Baitalmal R, Sure A, Fansiwala K, et al. Patient-specific screening using high-grade glioma explants to determine potential radiosensitization by a TGF-beta small molecule inhibitor. *Neoplasia.* 2016;18(12):795-805.
26. Abtahi MM, Aghamiri MR, Yadolahi M, Mahmoodzade A. Biological dosimetry method: A probable way for measuring percent depth dose. *World Fam Med.* 2018;16(1):193-7.
27. Lloyd DC, Edwards AA, Moquet JE, Guerrero-Carbajal YC. The role of cytogenetics in early triage of radiation casualties. *Appl Radiat Isot.* 2000;52(5):1107-12.
28. Tichy A, Kabacik S, O'Brien G, Pejchal J, Sinkorova Z, Kmochova A, et al. The first in vivo multiparametric comparison of different radiation exposure biomarkers in human blood. *Plos One.* 2018;13(2):e0193412.
29. Vinnikov VA. Optimizing the microscopy time schedule for chromosomal dosimetry of high-dose and partial-body irradiations. *Genome Integr.* 2017;8:3.
30. Little JB. Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):397-404.

Meslek Hastalığı olarak Brusella Saptanan ve Kas-İskelet Sistemi Bulguları olan Aynı Köyde Yaşayan İki Olgu

Two Cases Living in the Same Village Who have Musculoskeletal System Symptoms and are Diagnosed with Brucellosis as Industrial Illness

Safnaz ATAÖĞLU*, Merve DEDE

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Düzce

ÖZ

Bruselloz, özellikle Akdeniz ve Orta Asya ülkeleri başta olmak üzere tüm dünya üzerinde yaygın şekilde dağılım gösteren sistemik ve enfeksiyöz bir hastalıktır. Bruselloz; ateş, gece terlemeleri, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, şiddetli baş ağrısı ve poliartralji gibi nonspesifik semptomlarla başlar. Bulguların ortaya çıkması hastalık süresi ile ilişkilidir. Brusellozun tuttuğu sistemlerden biri de kas iskelet sistemidir. Kas iskelet sisteminde; periferik artrit, sakroileit, spondilit, tenosinovit, bursit ve osteomyelit görülür. Bu olgu sunumunda yaygın eklem ağrısı, bel ağrısı, dirsekte ağrı ve şişlik ile gelen ve aynı köyde oturan iki erkek hastada meslek hastalığı olarak saptanan brucella spondiliti, olekranon bursiti ve artrit sunuldu.

Anahtar kelimeler: Bruselloz; brusella artrit; artralji; spondilit; olekranon bursiti.

ABSTRACT

Brucellosis is a systemic and infectious disease which spreads all around the world but mostly Mediterranean and Middle Asian countries. Brucellosis begins with non-specific symptoms such as fever, night sweating, anorexia, weight loss, weakness, severe headache and polyarthralgia. Appearance of symptoms is connected with duration of disease. One of the systems which brucellosis holds onto is the musculoskeletal system. Peripheral arthritis, sacroiliitis, spondylitis, tenosynovitis, bursitis and osteomyelitis can be seen on musculoskeletal system. In two case, brucellosis spondylitis, olecranon bursitis and arthritis which is detected as industrial illness on two men living in the same village, having arthralgia, backache, elbow pain and swelling is reported.

Keywords: Brucellosis; brucellosis arthritis; arthralgia; spondylitis; olecranon bursitis.

GİRİŞ

Brusella bakterileri küçük, gram negatif kokobasillerdir. Hayvanlarda düşük ve infertilite yaparak kronik enfeksiyona neden olur. Ülkemizde daha çok brusella melitensis (koyun, keçi) ve brusella abortus (sığır) ile hastalık oluşmaktadır. Meslek hastalığı olarak enfekte hayvanlardan insana doğrudan veya sıklıkla çiğ süt ve süt ürünleri ile bulaşmaktadır (1,2). Süt ve süt ürünleri kaynatılarak veya pastörize edilerek bakteri inaktive olur. Her yaşta görülebilir ve her iki cinsi eşit olarak tutar. Brusella bakterileri vücuda girdikten sonra hematogen yolla yayılarak sistemik hastalık oluşturur. Ateş, terleme, iştahsızlık, kırıklık, bel ağrısı gibi nonspesifik belirtilerle başlar daha sonra sistemik belirtiler ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen hastalarda ondulan ateş ile özellikle akşamları ortaya çıkan bol ve kötü kokulu terleme tipiktir. Semptomlar bir yıldan uzun sürerse kronik bruselloz olarak değerlendirilir. Bu durumda kemik, karaciğer, dalak gibi organlarda süpüratif lezyonlar oluşur.

Brusellanın tuttuğu sistemlerden biri olan kas iskelet sistemi brusellozun en sık (%40) tutulan sistemlerinden biridir (3). Kas iskelet sisteminde; periferik artrit, sakroileit, spondilit, tenosinovit, bursit, osteomyelit yapar (4). Brusellozun en sık görülen kas iskelet sistem bulgusu sakroileittir sonra sırasıyla periferik artrit-artralji, spondilit, osteomyelit ve bursit görülür (5). Sakroileit genellikle unilateraldir, destrüksiyon yapmaz, antibiyotik tedavisine cevap verir.

Artrit sıklıkla monoartrit veya asimetrik periferik oligoartrit şeklindedir. Artrit enfeksiyöz veya reaktif artrit şeklindedir. Enfeksiyon süresi uzadıkça artrit gelişme sıklığı artar. Genelde artritin başlangıcı akut ve çok ağrılıdır, etkilenen eklemde kızarıklık, ısı artışı, efüzyon ve hareket kısıtlılığı oluşur (6). Periferik brusella artrit genellikle büyük ve ağırlık taşıyan kalça, diz, ayak bileği eklemlerini tutar. Nadiren sternoklavikular eklem gibi diğer eklemler de tutulabilir (7). Periferik artrit antibiyotik tedavisine cevap verir ancak spontan nüksler görülebilir. Spontan nüksler genellikle brusella reaktif artritidir.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Safnaz ATAÖĞLU, sarfinazataoglu@duzce.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 13.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 28.08.2018

Brusella spondiliti lokal bel ağrısı yapar. Ateş, baş ağrısı, splenomegali, güçsüzlük ve anemi ile beraber görülebilir. En çok lomber vertebraları tutar ve birkaç vertebra birden tutulur. Başlangıçtaki ağrı gittikçe artar ve çok şiddetlidir ancak yatınca azalır, paravertebral kas spazmı çok fazladır. İleri yaşlarda ve kronik seyirli enfeksiyonlarda daha sık görülür. Osteomyelit, septik diskit, vertebra korpusu epifizitine bağlı vertebranın üst ön köşesinde erozyon oluşur. Bu durum disk harabiyetine, eklem arası mesafenin daralmasına, osteofit, sindesmofit ve paravertebral abse oluşumuna neden olabilir Paravertebral abseler antibiyotik direncine neden olur, abse direne edilmedikçe tedavi mümkün olmaz.

Bu olguda; klinik şüphenin tanı gecikmelerinin önüne geçebileceği düşünülerek, nonspesifik semptomlar nedeni ile tanı koymada zorluk çekilen, bölgemizde çok nadir görülen brusellozlu olan ve eklem ağrıları ile başvuran aynı köyde yaşayan iki hasta tartışıldı.

OLGU SUNUMU

Birinci olgu; 52 yaşında erkek hasta, polikliniğimize yaklaşık 7 aydır devam eden eklem ağrıları, her iki dirsekte ağrı, şişlik şikayetiyle başvurdu. Eklem ağrılarına ataklar halinde gelen ateş, gece terlemeleri ve genel durum bozukluğu eşlik ediyormuş. Ağrılar belirgin olarak her iki dirsek, her iki diz ve sol kalçadaymış. İki ay önce sol testiste şişlik, ısı artışı ve ağrı şikayetiyle üroloji polikliniğine başvurmuş, siprofloksasin 1000mg/gün kullanımı sonrası şikayetleri geçmiş. Hastanın mesleği sığır ve koyun çobanlığı olup, hayvan doğumlarına birebir katıldığı öğrenildi. Özgeçmişinde bilinen bir hastalığı, ilaç kullanım öyküsü yoktu, soy geçmişi özellik arz etmiyordu. Lokomotor sistem muayenesinde; her iki diz ekleminde şişlik, ısı artışı, eklem hareket kısıtlılığı vardı. Sol FABERE testi pozitif. Her iki dirsek ekleminde olekranon bursiti saptandı (Resim 1a,b, 2).

Laboratuvar bulguları; sedimantasyon 89 mm/saat, CRP 13,9 (0-0,5), RF negatif, biyokimya, hemogram, periferik yayma sonuçları normaldi. Rose Bengal tarama testi pozitif gelmesi üzerine brusella tüp aglutinasyon testi istendi. Brusella tüp aglutinasyonu 1/160 titrede üç pozitif saptandı. Eklem grafileri normaldi. Diz ve kalça manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) ekleme sıvı artışı vardı. Hastaya bruselloz tedavisi olarak doksisisiklin 200 mg/gün akşamları, rifampin 600 mg/gün sabah altı hafta boyunca verildi. Dize soğuk tedavi uygulandı, bursit boşaltılmadı. Hastanın bilateral diz artriti, kalça artraljisi ve olekranon bursiti tedavi sonrası düzeldi.

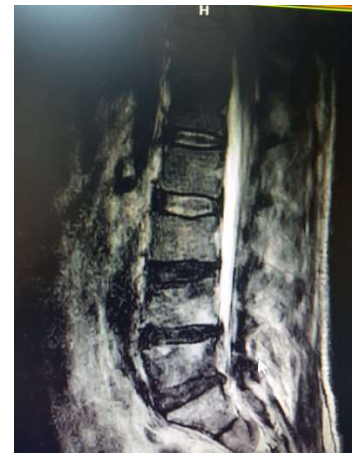
İkinci olgu; ilk olgudan 15 gün sonra polikliniğimize 6 aydır devam eden bel ağrısı ile başvurdu. Elli yaşında erkek hasta bel ağrısının devamlı olduğunu, gece gündüz, hareketle istirahatle azalmadığını kalçalarına ve bacaklara vurmadığını söyledi. Bel ağrısı yanında ataklar halinde gelen ateş, gece terlemeleri oluyormuş. Hasta sığır ve koyun yetiştiriciliği yapıyormuş, birinci olgu bu hastanın yanında çalışıyormuş. Özgeçmişinde diabetes mellitusu (DM) olan hastanın bilinen başka bir hastalığı, DM ilaçları dışında ilaç kullanım öyküsü yoktu, soygeçmiş özellik arz etmiyordu. Lokomotor sistem muayenesinde; lomber kolon hareketleri her yöne ağırlı ve kısıtlıydı. İki taraflı paravertebral kas spazmı vardı. Lomber Schober testi (11 cm) pozitif. Laboratuvar bulguları; sedimantasyon 47 mm/saat, CRP 2.12 (0-0,5), RF negatif, biyokimya, hemogram, periferik yayma sonuçları normaldi. Rose Bengal tarama testi pozitif gelmesi üzerine brusella tüp aglutinasyon testi istendi. Brusella tüp aglutinasyonu 1/160 titrede iki pozitif saptandı. Lomber MRG'de; L4-L5 vertebra korpuslarında T1AG hipointens, T2AG'de heterojen intensitede sinyal değişiklikleri olup spondilit saptandı (Resim 3a,b,c). Hastaya bruselloz tedavisi olarak doksisisiklin 200 mg/gün akşamları, rifampin 600 mg/gün sabah altı hafta boyunca verildi. Hasta bu tedavi sonrası düzeldi.



Resim 1a,b. Sağ olekranon bursiti



Resim 2. Sol olekranon bursiti



Resim 3. Lomber MRG'de L4-5 vertebra korpuslarında (a) T1AG'de hipointens (b,c) T2AG'de heterojen intensite değişiklikleri içeren spondilit

TARTIŞMA

Bruselloz dünyada ve ülkemizde yaygın görülen bir hastalıktır (1,2). Ülkemizde bruselloz epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda seropozitifliğin %1.8-6, morbidite hızının 20.3/100,000 olduğu gösterilmiştir (8,9). Brusellozda semptomlar nonspesifik olduğu için tanının konabilmesi için klinik tablonun iyi bilinmesi önemlidir. Bizim iki olgumuzda nonspesifik semptomlarla başladığı için tanı konamamış 6-7 aylık gecikmelerle bize başvurmuştur. Bölgemizde süt ve süt ürünleri pişirilerek kullanıldığı için diğer bölgelere göre nadirdir. Bu nedenlerle de tanı atlanabilmektedir.

Enfekte hayvanlarla veya hayvan ürünleriyle meslek gereği cilt, solunum, mukoza, konjunktiva ile temasın olması bruselloz için risk etmenidir (10). Bruselloz şüphesi olan bir hastada meslek öyküsü, yaşam alanı, beslenme alışkanlıklarının sorgulanması gerekir. Bizim iki olgumuz hayvancılıkla uğraştığı için meslek hastalığı olarak bruselloz oluşmuştur.

Kuluçka süresi ortalama 1-3 hafta kadardır. Bu dönem zarfında hastaların %15-50'sinde kemik iliği veya kan kültüründe bakterinin üretilmesi ile tanı konabilir. Bakteriyolojik kanıtın yokluğunda brusella için serolojik tanı; antikor titresinin 1/160'dan yüksek olması, standart tüp aglütinasyon testiyle antikor titresinde 4 kat kadar artışı veya ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle titrasyonda yükselme olması tanı için değerlidir. Ateşli dönemde antikor titresi düşük olduğundan aglütinasyon testinin tanıda değeri önemlidir (11,12). Bizim olgularımızda da antikor titreleri tanıyı destekliyordu.

Brusellozda klinik bulgular arasında ateşli ve osteoartiküler bulguların (sırt ağrısı, artrit, artralji, miyalji) ön planda olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık görülen semptom ateştir ve bunu artrit/artralji izlemektedir (13,14). Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise eklem semptomlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15,16). Bu sonuçlar, sadece eklem yakınmaları ile başvuran hastaların tanılarında brusellozun da düşünülmesinin önemini ortaya koymaktadır. Eklem ağrısına eşlik eden semptomlar bu noktada kilit rol oynamaktadır. Semptomların derinlemesine sorgulanması yol gösterici olacaktır. Olgumuzda ateş sorgulandığında ateşin akşama doğru yavaş bir şekilde yükseldiği, en yüksek seviyeye çıktıktan sonra yavaş düşme gösterdiği ve 4-5 gün ateşsiz dönemlerden sonra tekrar yükseldiği öğrenildi. Düşme ve yükselmelerle giden ondüzen tarzda ateş bruselloz akla gelmelidir. Olgumuzda olduğu gibi eklem ağrısına ateş ve gece terlemelerinin eşlik ettiği durumlarda veya sadece eklem ağrıları olan hastalarda mutlaka bruselloz ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

Brusellozda serolojinin başlangıçta negatif olması da yanıltıcı olmaktadır. Bu aşamada öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Brusella tüp aglütinasyon testinin kontrolü sonuçlanana kadar tedavi ile hastanın şikayetlerinin gerilemeye başlaması da bu durumu destekler. Kas iskelet sistemi tutulumu olan bruselloz hastalarının progresyonu genellikle iyidir. Medikal tedavi olarak; doksisisiklin 200 mg/gün ve rifampin 600 mg/gün kombinasyonu ile hastaların çoğunda artiküler ve sistemik bulgular 6 hafta içerisinde azalır (12). Yapılan çalışmalarda bruselloz tedavisinde erken tanının çok önemli olduğu ve hızlı bir şekilde tedaviye başlamanın yüz güldürücü sonuçlar verdiği vurgulanmıştır (17).

Sonuç olarak artralji, ateş, halsizlik kırınglık gibi nonspesifik semptomları olan hastalarda brusellanın ayırıcı tanıda önemli bir yer tuttuğu akıldan bulundurulmalıdır. Serolojik testlerin negatif olabildiği durumlarda öykü ve fizik muayenenin erken tanı için yol gösterici olduğu hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yalçın I. Bruselloz. Neyzi O, Ertugrul T, editörler. Pediatri. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2002.
2. Young EJ. Brucellosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1852-88.

3. Öncel S. Brusella enfeksiyonları: değerlendirme ve yönetim. KOU Sag Bil Derg. 2016;2(3):25-30.
4. Tali ET. Spinal infections. Eur J Radiol. 2004; 50(2):120-33.
5. Ibero I, Vela P, Pascual E. Arthritis of shoulder and spinal cord compression due to Brucella disc infection. Br J Rheumatol. 1997;36(3):377-81.
6. Alkan BM, Çalap B. Brusella'da kas-iskelet sistemi bulguları. Fiziksel Tıp. 2004;7(2):99-104.
7. Berrocal A, Gotuzzo E, Calvo A, Carrillo C, Castañeda O, Alarcón GS. Sternoclavicular brucellar arthritis: A report of 7 cases and a review of the literature. J Rheumatol. 1993;20(7):1184-6.
8. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A, Bilgehan H, Sipahioğlu U, Gürel M, ve ark. Türkiye'de insanda bruselloz insidansının saptanması. Doğa Turk J Med Sci. 1990;14:324-34.
9. Palanduz A, Telhan L, Kadioğlu E, Erdem E, Öztürk AO. Çocukluk çağında bruselloz: 43 olgunun değerlendirilmesi. Çocuk Enf Derg. 2007;1(4):139-42.
10. Yagupsky P. Pediatric brucellosis: An (almost) forgotten disease. Adv Exp Med Biol. 2011;719:123-32.
11. Aydın G, Tosun A, Keles I, Ayaşlıoğlu E, Tosun O, Orkun S. Brucellar spondylodiscitis: A case report. Int J Clin Pract. 2006;60(11):1502-5.
12. Lauie JS, Bocanegra TS. Osteoarticular brucellosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3th ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p.1081-2.
13. Vardar F, Gökşen D, Özkınay C, Kurugöl Z, Özkınay F. Bruselloz tanı ve sağaltımı. Ege Pediatri Bülteni. 2000;7(1):29-32.
14. Yılmaz E, Kabakuş N, Akarsu S, Yaşar F, Doğan Y. Çocuklarda brusellozis: 35 olgunun değerlendirilmesi. İç Hastalıkları Dergisi. 1999;6(6):291-4.
15. Mantur BG, Akki AS, Manalgi SS, Patil SV, Gobbur RH, Peerapur BV. Childhood brucellosis-a microbiological, epidemiological and clinical study. J Trop Pediatr. 2004;50(3):153-7.
16. Khuri-Bulas NA, Daud AH, Azb SM. Treatment of childhood brucellosis: Result of a prospective trial on 113 children. Pediatr Infect Dis J. 1993;12(5):377-81.
17. Turgut M, Sendur OF, Gürel M. Brucellar spondylodiscitis in the lumbar region. Neurol Med Chir (Tokyo). 2003;43(4):210-2.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Bilimsel yayıncılık standartları açısından gönderilecek makaleler, Uluslararası Tıbbi Dergi Editörler Kurulu (ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Birliği (WAME) ve Yayın Etik Kurulu (COPE) kriterlerine uygun olarak hazırlanmalıdır.

- Gönderilecek makalelerde araştırma ve yayın etiğine uyulması zorunludur. Makalelerin sorumluluğu yazarlarına aittir.
- Yayınlanmak üzere gönderilen makalelerin daha önce hiç bir yerde yayınlanmamış olması veya yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmaması gerekir.
- Değerlendirme sürecinin başlaması için gönderilecek makaleler, tüm yazarlar tarafından imzalanmış Telif Hakkı Devir Formu ile birlikte gönderilmelidir.
- Dergi ile yazışmaları yapan sorumlu yazar, tüm yazarlar adına makalenin son halinin sorumluluğunu taşır.

ETİK SORUMLULUK

- “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne uygunluk (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesi aranır. Bu tip çalışmaların varlığında yazarların, GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde çalışmayı bu prensiplere uygun olarak yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarların, GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<http://www.nap.edu/catalog/5140.html>) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan “Bilgilendirilmiş olur” (informed consent) alınmalıdır.
- Etik kurul alındığı bilgisinin GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümünde kurul adı, tarih ve sayı ile birlikte belirtilmesi gerekmektedir.
- Eğer çalışmada direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Çalışma ile ilgili taraf olabilecek kişisel ve tüm finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Makalenin başvurusu/değerlendirmesi ile ilişkili herhangi bir çıkar çatışması olup olmadığının açıkça beyan edilmesi gerekmektedir.

BAŞVURU DOSYALARI

Makaleler aşağıda belirtilen şekilde ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir.

Editöre Sunum Sayfası: Gönderilen makalenin türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.

Kapak Sayfası: Makalenin başlığını (Türkçe ve İngilizce), 40 karakteri geçmeyen kısa başlık, tüm yazarların adlarını, akademik unvanlarını, ORCID® numaralarını, çalıştıkları kurumları, e-posta adreslerini, yazışmaların yapılacağı sorumlu yazarın adını, yazışma adresini, telefon numarasını, e-posta adresini içermelidir. Makale daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

Metin: Kör hakemlik ilkesine uygun olarak hazırlanmalıdır. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), Öz ve Abstract, Ana Metin (gönderilen makalenin türüne uygun olarak bölümlere ayrılmış), Kaynaklar, Tablolar ve Şekil açıklamaları yer almalıdır. Kör hakemlik ilkesinin korunması açısından yazarlar ve kurumlara ait bilgiler yer almamalı, kör hakemlik ilkesine uygun olmayan kurum vb. isimler varsa bunlar “XXXXXX” şeklinde yazılmalı, bu bilgiler dergi editörlüğüne ayrıca bildirilmelidir.

Telif Hakkı Devir Formu: Başvuru aşamasında sistemden alınacak Telif Hakkı Devir Formu tüm yazarlar tarafından ve dergiyle iletişim görevini yapacak sorumlu yazar tarafından ayrıca imzalanmalıdır.

Not: Makalede şekil, resim veya fotoğraf bulunması halinde bunların da ayrı birer dosya olarak yüklenmesi gerekmektedir.

MAKALE TÜRÜNE GÖRE KULLANILMASI GEREKEN BÖLÜMLER

Makalenin türüne göre metin aşağıda belirtilen şekilde bölümlere ayrılmış olmalıdır.

Araştırma Makalesi

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, GEREÇ ve YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA, SONUÇ, KAYNAKLAR
ÖZ (ABSTRACT) 200-250 kelime arasında olmalıdır.

ÖZ (ABSTRACT) "Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results), Sonuç (Conclusion)" şeklinde yapılandırılmalıdır.

Derleme

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, Konu ile İlgili Alt Başlıklar, SONUÇ, KAYNAKLAR
ÖZ (ABSTRACT) 150-200 kelime arasında olmalıdır.

Olgu Sunumu

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, OLGU SUNUMU, TARTIŞMA, KAYNAKLAR
ÖZ (ABSTRACT) 100-150 kelime arasında olmalıdır.

Diğer

Bu üç temel makale türü dışındaki (editöre mektup, editöryel yorum/tartışma vb.) yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerli olup bu tür yazılarda; Başlık ve öz bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye ithaf olduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazarları tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

YAZIM KURALLARI

- Makaleler Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalıdır.
- Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır.
- Sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir.
- Times New Roman karakteri kullanılarak 12 punto ve çift satır aralığı ile sola hizalanmış olarak yazılmalıdır.
- Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü (<http://www.tdk.org.tr>), ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

ANAHTAR KELİMELELER

- Anahtar kelime sayısı en az 2 olmalı, kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne (<http://www.bilimterimleri.com>), İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) uygun olarak verilmelidir.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

- Tüm araştırma makaleleri biyoistatistik açıdan değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Bu makalelerde, GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı "İstatistiksel Analiz" başlığı olmalıdır.
- Bu bölümde çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler ne amaçla kullanıldığı da belirtilerek yazılmalı, istatistiksel analiz için kullanılan paket programlar ve sürümleri belirtilmelidir.
- p değerleri ondalık üç basamağı açık olacak şekilde ($p=0,038$; $p=0,810$ gibi) tam olarak verilmelidir.
- Gönderilecek makalelerin biyoistatistik açıdan uygunluğunun kontrolü için ek bilgi www.icmje.org adresinden temin edilebilir.

KISALTMALAR

- Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır.
- Uluslararası kullanılan kısaltmalar için Bilimsel Yazım Kurallarına uygun şekilde kısaltma yapılmalıdır.

TABLO ve ŞEKİLLER

- Metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda (Tablo 1) ve/veya (Şekil 1) şeklinde belirtilmeli, tablo ve şekiller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri ayrı bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı metnin sonuna eklenmelidir. Tablo ve şekillerde kısaltma/sembol kullanılmış ise altında dipnot olarak açıklanmalıdır.
- Tablo başlıkları tablo üstünde (Tablo 1. Tablo başlığı), şekil açıklamaları ise şeklin altında (Şekil 1. Açıklayıcı metin), ilk harfleri büyük olacak şekilde yazılmalıdır.
- Şekiller ve fotoğraflar, .png, .jpg vb. formatta ve görüntü kalitesi ayrıntıları görülecek derecede (en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme ayrı birer dosya olarak yüklenmelidir. Şekil ve fotoğraf alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla verilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo, grafik vb. kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo, grafik açıklamasında belirtilmelidir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.

TEŞEKKÜR

- Eğer çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryel (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, bu bölümde, KAYNAKLAR bölümünden hemen önce belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

- Kaynaklar, kullanım sırasına göre numaralandırılarak metin içinde ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla (1) veya (1,2) veya (3-5) şeklinde verilmelidir.
- Kaynaklar dizini, metin içinde kaynakların verildiği sıraya göre oluşturulmalıdır.
- Kaynak yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 yazar belirtildikten sonra "et al." (Türkçe makaleler için "ve ark.") eklenmelidir.
- Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilmemelidir.
- DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

Dergi:

Al-Habian A, Harikumar PE, Stocker CJ, Langlands K, Selway JL. Histochemical and immunohistochemical evaluation of mouse skin histology: comparison of fixation with neutral buffered formalin and alcoholic formalin. J Histotechnol. 2014;37(4):115-24.

Aho M, Irshad B, Ackerman SJ, Lewis M, Leddy R, Pope T, et al. Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status. J Clin Ultrasound. 2013;41(1):10-7.

Kitap:

Buckingham L. Molecular diagnostics: fundamentals, methods and clinical applications. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 2012.

Kitapta bölüm:

Altobelli N. Airway management. In: Kacmarek R, Stoller JK, Heuer AJ, editors. Egan's fundamentals of respiratory care. 10th ed. St. Louis: Saunders Mosby; 2013. p.732-86.

