

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA
TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 8

Sayı / Issue: 4

Aralık / December. 2018

Değerli meslektaşlarım ve dergimizin okurları;

Aralık 2018 sayımızla tekrar karşınızdayız. Bu vesileyle dergimizle ilgili bazı hususları size aktarmak istiyorum. Dergimize gönderilen makalelerin değerlendirilmesi üç aşamada yapılmaktadır. Birinci aşamada makalenin dergimizin yazım kurallarına uyumu, ikinci aşamada içerik ve yöntem değerlendirilmektedir. Bu iki aşamayı tamamlayan makaleler için üçüncü aşama yani hakem süreci başlatılmaktadır. Mevcut çalışma tempomuzla her sayı için yaklaşık 30 makale değerlendirebilmekteyiz. Dergimizin endekslendiği veri tabanlarının sayısını artırmaya yönelik çalışmalarımız da devam etmektedir. Daha güzel sayılarda buluşmak dileğiyle. İyi yıllar dilerim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER / Editör

EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR

BAŞ EDITÖR
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

EDİTÖR YARDIMCILARI
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Prof. Dr. Alptekin YASİM
Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Prof. Dr. Gamze ÇAN
Prof. Dr. Galip EKUKLU
Doç. Dr. Ufuk BERBEROĞLU
Arş. Gör. Fulya Aktan KİBAR
Arş. Gör. Özgür SANCAR
Arş. Gör. Neşe AŞICI
Arş. Gör. Mine KESKİN
Arş. Gör. Gökhan OTURAK

BİYOİSTATİSTİK EDITÖRÜ
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

İNGİLİZCE EDITÖRÜ
Arş. Gör. Mustafa Baran İNCİ

KAPAK TASARIM DİZGİ
Öğe. Gör. Selçuk SELANİK

SEKRETERYA
Arş. Gör. Mine KESKİN

YAZIŞMA ADRESİ
Sakarya Tıp Dergisi
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Esentepe Kampüsü 54187 Serdivan - SAKARYA
Tel : 0 (264) 0 264 295 3134
Faks : 0 (264) 295 66 29
e-posta : hcekerbicer@gmail.com.tr

YAYINCI
Sakarya Üniversitesi
Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA
Tel:0.264.295 54 54
Yayın Türü: Yerel Süreli / Yılda Dört Kez

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Abdurrahim Çolak	Erzurum	İbrahim İkizceli	İstanbul
Abdurrahman Oğuzhan	Kayseri	İbrahim Kara	Sakarya
Ahmet Güzel	Samsun	İbrahim Keles	İstanbul
Ali Fuat Erdem	Sakarya	İbrahim Tekelioğlu	Sakarya
Ali Mert	İstanbul	İbrahim Yegül	İzmir
Ali Özer	Malatya	Kazim Karaaslan	İstanbul
Ali Savaş Çilli	Sakarya	Leman Yel	USA
Ali Yıldırım	Sivas	Mehmet Bülent Vatan	Sakarya
Alper Çelik	İstanbul	Mehmet Emin Büyükokuroğlu	Sakarya
Alptekin Yasim	K.Maraş	Mehmet Emin Özdoğan	Ankara
Arda Isık	Erzincan	Mehmet Güven	Sakarya
Atilla Akbay	Ankara	Mehmet Halit Yılmaz	İstanbul
Aydin Tunçkale	İstanbul	Mehmet Koçak	USA
Aysen Yücel	İstanbul	Mehmet Zileli	İzmir
Behçet Al	Gaziantep	Merih Birlik	İzmir
Bulent Özgönenel	USA	Mesut Erbas	Çanakkale
Cem Akın	USA	Metin Ingeç	Erzurum
Cengiz Isık	Bolu	Muhsin Akbaba	Adana
Davut Ceylan	Sakarya	Murat Aral	K.Maraş
Doğan Atılğan	Tokat	Murat Elevli	İstanbul
Elvan Şahin	Sakarya	Mustafa Altindis	Sakarya
Erdal Uysal	Gaziantep	Mustafa Çelik	K.Maraş
Ersan Tatlı	Sakarya	Mustafa Tarık Ağaç	Sakarya
Ertan Ural	Kocaeli	Namik Özkan	Denizli
Esra Koçoğlu	İstanbul	Nihat Uluocak	Tokat
Eyüp Murat Yılmaz	Aydin	Oguz Karabay	Sakarya
Fahrettin Talay Bolu	Bolu	Özlem Güneysel	İstanbul
Fahrettin Yılmaz	İstanbul	Öznur Küçük	İstanbul
Fatih Altıntoprak	Sakarya	Pervin Iseri	Kocaeli
Fatih Meteroğlu	Diyarbakir	Recep Demir	Erzurum
Fatih Özkan	Samsun	Resul Yılmaz	Tokat
Feryal Çam Çelikel	İstanbul	Samad Shams Vahdati	İran
Fikret Ezberci	İstanbul	Selçuk Özden	Sakarya
Galip Ekuclu	Edirne	Serap Günes Bilgili	Van
Gökhan Özyigit	Ankara	Serhan Cevrioglu	Sakarya
Gülsüm Semiha Kurt	Tokat	Serhat Çelikel	İstanbul
Gürkan Kıran	İstanbul	Seyfi Emir	Tekirdağ
Gürsoy Alagöz	Sakarya	Süreyya Savaşan	USA
Habip Almis	Adiyaman	Taner Kale	K.Maraş
Hacı Ömer Ateş	Tokat	Tayfun Şahinkanat	K.Maraş
Hakan Ak	Yozgat	Turan Yıldız	Sakarya
Hakan Aytan	Mersin	Ufuk Berberoğlu	Uşak
Hakan Oguztürk	Malatya	Umut Tuncel	Samsun
Hakan Sarman	Bolu	Yahya Çelik	Edirne
Harika Çelebi	Ankara	Yasemin Gündüz	Sakarya
Hasan Hüseyin Eker	İstanbul	Yavuz Sanisoğlu	Ankara
Hayrullah Yazar	Yozgat	Yener Aydın	Erzurum
Helin Deniz Demir	Tokat	Yusuf Yürümez	Sakarya
Hüseyin Gündüz	Sakarya	Zafer Yüksel	K.Maraş
Hüseyin Şener Barut	Tokat	Zehra Kurdoğlu	Van
Işıl Babunoğlu	İstanbul		
İbrahim Hakan Bucak	Adiyaman		

Yazım Kuralları

GENEL BİLGİLER

Sakarya Tıp Dergisi, tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayrıntı tanı, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru-cevaplar ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir.

Dergi yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercih sebebidir.

Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru www.sakaryamj.com yapılabilir. Geçmiş sayılarda yayınlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

BİLİMSEL POLİTİKALAR VE ETİK SORUMLULUĞU:

Yazılının bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılması gerekmektedir. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayın organında yayınlanmamış olması gerekir. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir. Klinik araştırmaların protokolü ilgili kurumun etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Değerlendirme Süreci:

Dergiye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartları açısından incelenir. Derginin istediği forma uymayan yazılar, daha ileri bir incelemeye gerek görülmezsizin yazarına iade edilir. Tüm yazılar önce editör tarafından ön değerlendirilme alır; daha sonra incelenmesi için danışma kurulu üyelerine gönderilir. Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvuru; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları yanıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerekli ya da ret kararı çıkarılabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen yazı basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı:

1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayımlayan kuruma aittir. Yazarlar, www.sakaryamj.com internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup, online olarak makale ile birlikte göndermelidirler.

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmada, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri(çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin(bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sistemine yüklenmelidir.
- Yazarların aynı sayıda ilk isim oldukları yalnızca bir çalışmaları yayınlanacaktır.
- SCI, SSCI, SCIE, ESCI veya A&HCI'de indekslenen dergilerde yayınlanmış çalışmalarında Sakarya Tıp Dergisi'nde yayınlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilginlerinin ve varsa linkinin Editöre Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir.)
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzenleme hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alındığının belgelenmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

YAZININ HAZIRLANMASI

- Derleme türündeki bilimsel çalışmalar için yazar sayısı üçü geçmemelidir.
- Olgu sunumları için yazar sayısı altıyı geçmemelidir.
- Yazılar çift satır aralıklı ve 10 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2.5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Arial olmalıdır.
- Yazılar Microsoft Word formatında olmalıdır. (tablolar dahil olacak şekilde)
- Kısıltmalar, özet ve ana metinde kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Küçük harflerle yapılan kısaltmalara getirilen eklerde kelimenin okunuşu esas alınır: cm'yi, kg'dan, mm'den, hr.ün. Büyük harflerle yapılan kısaltmalara getirilen eklerde ise kısaltmanın son harfinin okunuşu esas alınır: BDT'ye, TDK'den, THY'de, TRT'den, TL'nin vb. Ancak kısaltması büyük harflerle yapıldığı hâlde bir kelime gibi okunan kısaltmalara getirilen eklerde kısaltmanın okunuşu esas alınır: ASELSAN'da, BOTAS'ın, NATO'dan, UNESCO'ya vb.
- Editöre sunum sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Editöre sunum sayfasında gönderilen çalışmanın kategorisi, eş zamanlı olarak başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ile varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.
- Kapak sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Kapak sayfasında başlık basit ve anlaşılır şekilde olmalıdır (Türkçe ve İngilizce). Başlık 60 karakterden daha uzun olduğu takdirde İngilizce ve Türkçe kısa başlık da kapak sayfasına eklenmelidir. Tüm yazarların adı, soyadı ve unvanları, çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almalıdır. Bu sayfaya ayrıca "yazışmadan sorumlu" yazarın isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

İstatistik Bilgi Notu

- Kullanılan istatistiksel yöntem, orijinal veriye erişilebilecek bilgilii bir okuyucunun rapor edilen sonuçları anlayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır. Kullanılan bilgisayar programı, istatistiksel yöntemle dair açıklama verilmelidir. Çalışma deseni ve istatistiksel yöntemle dair kaynaklar mümkünse belirtilmelidir.
- Sonuçların sunumunda, özellikle ortalama ve yüzdelik verirken, ondalıklı hanelerin gösteriminde virgülden sonra sonra 2 hane kullanılmalıdır (112.2 yerine; 112.20 veya 112.21 gibi). P, t, Z değerleri istisnadır ve virgülden sonra 3 hane verilmelidir (p<0.05 yerine tam değer p=0.001). Tam sayı dışındaki gösterimlerde virgülden sonra iki hane, istatistiksel değerlerin (p,t,z,F,Ki-Kare gibi) virgülden sonra üç hane değerlerin sunulması, p değerlerinin sunumunda p<0.05 veya p>0.05 yerine test istatistiği ile birlikte tam p değerinin (bu değer binde birden küçük olması durumunda p<0.001 biçiminde) gösterilmesi gerekmektedir.

Yazının Bölümleri

- Çalışmanın gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla, Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler, çalışmanın ana metni, kaynaklar, her sayfaya bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (varsa) alt yazıları şeklinde olmalıdır. Tablolar kaynaklardan sonra, her sayfaya bir tablo olmak üzere çalışmanın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak çalışmaya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.

Araştırma Makalesi için yazının bölümleri

- Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler çalışmanın başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler Amaç (Objective), Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü

geçmemelidir.

- Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.
- Giriş (Introduction): Giriş bölümünün son paragrafında çalışmanın amacını bildiren bir cümle yer almalıdır.
- Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods): Araştırmanın tipi, etik hususlar, kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.
- Bulgular (Results)
- Tartışma (Discussion)
- Kaynaklar (References)

Olgu Sunumu/Serisi için yazının bölümleri

- Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler makalenin başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler tek paragrafık olmalıdır. (100-150 kelime olmalıdır.)
- Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.
- Giriş (Introduction)
- Olgu Sunumu (Case Report)
- Tartışma (Discussion)
- Kaynaklar (References)

Derleme için yazının bölümleri

- Öz (Abstract): Derleme özetleri kısa ve tek paragrafık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.
- Giriş (Introduction)
- Konu ile İlgili Başlıklar
- Sonuç (Conclusion)
- Kaynaklar (References)

Anahtar Kelimeler

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com).

Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalamaya işaretlerinden hemen sonra "Üst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir.
- Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da 10 ile sınırlanmasına özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(leri), makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

Örnek: Dilek ON, Yılmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. Acta Chir Belg 2005;105:369-372.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(leri), bölüm başlığı, editör(ün)lerin ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfa lar belirtilmelidir.

Örnek:

- Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için; Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005, p.573-577.
- Türkçe kitaplar için; Gökçe Ö, Peptik ülser. Dilek ON, editör. Mide ve Duedonum. 1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s:265-276.
- On-line yayımlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
- Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazının gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazı için alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntılı görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi varsa bu açıklanmalıdır.

Teşekkür: Bu bölümde yazar olarak isim geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır.

Yayımlanmak üzere gönderilen çalışmalar için kontrol listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

- Sorumlu yazarca imzalanmış "Telif Hakkı Formu" (mavi kalemle ve ıslak imzalı olacak şekilde)
- Etik kurul onayının PDF veya JPEG formatındaki görüntüsü(Olgu sunumu- serisi ve derleme yazıları için gerekli değildir.)
- Editöre Sunum Sayfası
- Kapak Sayfası
- Yazının Bölümleri
 - Türkçe ve İngilizce başlık
 - Öz (Türkçe ve İngilizce)
 - Anahtar sözcükler (en az 3 ve en fazla 6) (Türkçe ve İngilizce)
 - Uygun bölümlere ayrılmış ana metin
 - Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalamaya işaretlerinden hemen sonra "Üst Simge" olarak belirtilmelidir.
 - Dergi yazı kurallarına uygun olarak hazırlanmış kaynaklar listesi
 - Bütün şekil, tablo ve grafikler
- Çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri(çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığında tüm kelimelerin(bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sistemine yüklenmelidir.

Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.

Information to Authors

General Information:

Sakarya Medical Journal is a scientific journal that publishes retrospective, prospective or experimental research articles, review articles, case reports, editorial comment/discussion, letter to the editor, surgical technique, differential diagnosis, medical book reviews, questions-answers and also current issues of medical agenda from all fields of medicine and aims to reach all national/international institutions and individuals. The journal is published four times in a year and in March, June, September and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but English manuscripts are preferred. Any processes and submissions about the journal can be made from the website: www.sakaryamj.com. Past issues of the journal are also available at this website.

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

The author(s) undertake(s) all scientific responsibility for the manuscript. All the authors must actively participate in the study. The author(s) guarantee(s) that the manuscript itself or any substantially similar content of the manuscript has not been published or is being considered for publication elsewhere. If the manuscript had been presented in a meeting before; the name, date and the province of the meeting should be noted.

The protocol of the clinical investigations must be approved by the appropriate ethical committee of the related institution. All manuscripts dealing with human subjects must contain, in the Materials and Methods section, a statement indicating that the study has been approved by the committee or there should be a statement that the research was performed following the Declaration of Helsinki principles (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). In research work which includes humans, informed consent must be obtained prior to the study and this should be stated in the text.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Review Process:

Upon submission, all manuscripts are reviewed to check for requirements requested by the Journal. Manuscripts that do not comply with these requirements will be sent back to authors without further evaluations. All the papers are first evaluated by the editor; later the papers are sent to advisory board members. If needed, some questions can be asked to the authors to answer; or some defaults may have to be corrected by the authors. The result can be acceptance, minor revision, major revision, rejection in the current form, or rejection. Accepted manuscripts are forwarded for publication; in this stage, all information and data are checked and controlled properly; the proof of the article to be published by the journal are forwarded to the writers for proof reading and corrections.

Copyright Statement:

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" that is available in www.sakaryamj.com.

- Ethics committee approval certificate should be uploaded to the system for scientific studies except case report / series and review articles.
- Studies for which data collection process is completed before December 2010 will not be accepted.
- Scientific studies should be uploaded to the DergiPark system including the names and surnames of the authors (all author names should be written and only the first letters of all the words (except connectors) in the title of the study.
- An author can only have one article published in an issue where she/he is the first author.
- Priority will be given to the works of the authors, who refer to any study published in the Sakarya Medical Journal in their studies published in the journals indexed in SCI, SSCI, SCIE, ESCI or A & HCl, (information about the study and the link, if any, should be stated on the Presentation to the Editor Page).
- Priority will be given to studies where it is documented that an assistance has been obtained from professional institutions or organizations providing academic editing services in the writing of scientific studies in English, or in English abstracts of Turkish studies.

Manuscript Preparation

- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentations should not exceed six.
- Articles should be written with double line space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should be written with Microsoft Word (including tables)
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.
- Cover Letter: Cover letter should be written with Microsoft Word and should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.
- Title Page: Title should be written with Microsoft Word. Title also should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, fax number and e-mail address.

Statistical Note:

- The statistical method that used should be stated in detail that a knowledgeable reader can confirm the reported results.
- Statistical terms, abbreviations and symbols must be defined. The computer program and statistical method that used should be described completely.
- References to the study design and statistical method should be indicated if possible.
- In the presentation of the results, especially when giving the average and the percentage, 2 digits should be used after the comma in the display of the decimal places (instead of 112.2, such as 112.20 or 112.21).
- The values of p, t and z are exceptions and 3 digits should be given after the comma (instead of $p < 0.05$, exact value like $p = 0.001$).
- Two digits after comma in non-integer representations, three digits after comma in the presentation of statistical values (p, t, z, F, chi-square) and in the presentation of p values, it is necessary to show the exact p value with the test statistic instead of $p < 0.05$ or $p > 0.05$ (if this value is less than one thousandth, like $p < 0.001$ format).

Article Sections:

- The text file should include the title, keywords and abstract both in Turkish and English, the text of the article, references, tables (only one table for one page) and figure legends (if any), respectively.
- Within the text file, the names of the authors, any information about the institutions, the figures and images (jpeg or gif) should be excluded.
- Sections for Original Research articles:
 - Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the study. Abstracts should be divided into Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion and should not exceed 250 words.
 - Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.
 - Introduction: In the last paragraph of the introductory section, there should be a specific sentence that states the purpose of the study.
 - Materials and Methods: The type of research, ethical issues, statistical analysis meth-

ods used should be specified.

- Results
- Discussion
- References
- Sections for Case Report/Series articles:
 - Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts should be single-paragraph and must be 100-150 words.
 - Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.
- Introduction
- Case report
- Discussion
- References
- Sections for Review articles:
 - Abstract: Review abstracts should be short and single paragraph, 100-150 words on average, non-sectioned and Turkish (and English) or English only.
 - Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.
- Introduction:
- Topic related titles
- Conclusion
- References

Keywords:

- They should be minimally 3 and maximally 6 and should be written in Turkish and English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- English key words should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Turkish key words should be appropriate to "Turkey Science Terms" (www.bilimtermeri.com)

References:

The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (www.icmje.org). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 10 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Dilek ON, Yilmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2005;105(4):369-72.

Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages. Example: Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide*. 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-77.

Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

- All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.
- Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.
- Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files.
- The manuscripts containing color figures/pictures/tables would be published, if accepted by the Journal. In case of publishing colorful artwork, the authors will be asked to pay extra printing costs.
- All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.
- For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.
- Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details.

Conflict of interest:

If any of the writers have a relationship based on self-interest, this should be explained.

Acknowledgment:

Only acknowledge persons and institutions who have made substantial contributions to the study, but was not a writer of the paper.

Checklist for Submitted Articles:

- Articles must be complete.
- They must include the following:
 - Cover Letter
 - Title Page
 - Article sections
 - Turkish and English titles
 - Abstract (250 words) (Turkish and English)
 - Keywords (minimum 3; maximum 6)
 - Article divided into appropriate sections
 - Complete and accurate references and citations
 - List of references styled according to "Journal requirements"
 - All figures (with legends) and tables (with titles) cited.
 - "Copyright Form" signed by the responsible author (with a blue pen and wet signature)

Manuscripts lacking any of the above elements will be rejected from the review process.

DERGİ HAKEM HEYETİ

- Prof. Dr. Süleyman Kaleli
Prof. Dr. Seyit Mehmet Mercanligil
Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu
Prof. Dr. Dursun Odabaş
Prof. Dr. Mustafa Altındış
Prof. Dr. Emin Özkaya
Prof. Dr. Gül Gürsoy
Prof. Dr. Abdulmecit Albayrak
Prof. Dr. Halis Süleyman
Prof. Dr. Mehmet Ramazan Şekeroğlu
Prof. Dr. Galip Ekuklu
Prof. Dr. Ufuk Berberoğlu
Prof. Dr. Muhsin Akbaba
Prof. Dr. Ali Özer
Doç. Dr. Deniz Gülabi
Doç. Dr. Tuba Kuru Çolak
Doç. Dr. Anıl Tombak
Doç. Dr. Tayfur Toptaş
Doç. Dr. Belma Doğan Güngen
Doç. Dr. Özlem Aksoy
Doç. Dr. Başol Canbakan
Doç. Dr. Nihal Çetin
Doç. Dr. Ahmet Sert
Doç. Dr. Savaş Güzel
Doç. Dr. Fatih Yıldız
Doç. Dr. Zeynep Güngörmüş
Doç. Dr. Haluk Gümüş
- Dr. Öğr. Arzu Şahin
Dr. Öğr. Tuncer Nacar
Dr. Öğr.Üyesi Büşra Cesur
Dr. Öğr.Üyesi Elif Durgut
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Ateş
Dr. Öğr. Üyesi Bahri Elmas
Dr. Öğr. Üyesi Gupse Turan
Dr. Öğr. Üyesi Selma Erdoğan Düzcü
Dr. Öğr. Üyesi Vildan Güzel
Dr. Öğr. Üyesi Nuray Varol
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Ceylan
Dr. Öğr. Üyesi Serhat Tunç
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Baykan
Dr. Öğr. Üyesi Özcan Kaya
Dr. Öğr. Üyesi Dilek Küçük Alemdar
Dr. Öğr. Gökhan Polat
Dr. Öğr. Türkan Acar
Dr. Öğr. Turgay Uçak
Dr. Öğr. Erdinç Bozkurt
Uzm. Dr. Gülin Erdemir
Uzm. Dr. İsmail Dönmez
Uzm. Dr. Özlem Ögünç Şanlı

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEME / REVIEW (678-711)

678 **Psychosocial Aspects of Gynecologic Cancer**
Jinekolojik Kanserlerin Psikososyal Boyutu
Tuba Uçar, Esra Güney, Zeynep Bal

686 **Diyetsel Etmeler, Tip 2 Diyabet ve İnflamasyon**
Dietary Factors, Type 2 Diabetes and Inflammation
Tuba Yalçın, Neslişah Rakıcıoğlu

695 **Çocukluk Çağı Travmaları: Bir Gözden Geçirme**
Childhood Traumas: A Review
Fatma Gül Helvacı Çelik, Çiçek Hocoaoğlu

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (712-853)

712 **Beyaz Yakalı Çalışanlarda İşe Bağlı Boyun, Sırt ve Omuz Bölgelerine Ait Kas İskelet Sistemi Rahatsızlıklarının ve İşe Devamsızlığa Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi**
The Investigation of The Musculoskeletal Disorders Related With Work In The Neck, Upper Back and Shoulder and The Factors Affecting Absenteism In White Collar Workers
Buket Akıncı, Yonca Zenginler, Begüm Kara Kaya, Aslıhan Kurt, İpek Yeldan

720 **Comparasion of Psychiatric Features and Family Functioning in Adolescents with Celiac and Healthy Adolescents**
Sağlıklı ve Çölyak Hastalığı Tanısı ile İzlenen Adölesanlarda Psikiyatrik Özellikler ve Aile İşlevselliğinin Karşılaştırılması
Miray Karakoyun, Gonca Ozyurt, Yeliz Cagan Appak, Sermin Yalın Sapmaz, Guzide Dogan, Masallah Baran, Erhun Kasirga

726 **Complementary, Alternative and Conventional Medicine Attitude Scale: Turkish Validity Reliability Study**
Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Tutum Ölçeği: Türkçe Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması
Elif Köse, Hasan Çetin Ekerbiçer, Ünal Erkorkmaz

737 **Üniversite Öğrencileri Akıllı Telefona Bağlanıyor mu?**
University Students are Addicted to Smartphone?
Şeyda Tok, Nida Erdoğan, Ufuk Berberoğlu, Hasan Çetin Ekerbiçer

746 **Akut Gastroenteritli Hastalarda Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığının Araştırılması; Sakarya**
Investigation of the Frequency of Rotavirus and Adenovirus in Patients with Acute Gastroenteritis; Sakarya
Hüseyin Ağah Terzi, Özlem Aydemir

753 **Blood Groups Distributions of Donors/Patients in a Tertiary Hospital**
Üçüncü Basamak Bir Hastanedeki Donör/Hastaların Kan Gruplarının Dağılımı
Demet Cekdemir, Hasan Ergenc, Aysenur Ucar, Yasin Ertug Cekdemir, Mehmet Gunduz, Ayse Ceyda Oren, Ertugrul Guclu, Umit Ozcelik, Fatma Dirican, Oguz Karabay, Aziz Ogutlu, Ali Tamer

759 **Erken Tıp İlaç Alerjisi Sıklığının ve Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Sakarya Bölgesinden Retrospektif bir Çalışma**
Evaluation of Prevalence of Early Type Drug Allergy and Test Results: A Retrospective Study from Sakarya Region
Kadriye Terzioğlu, Özgür Sancar, Hasan Çetin Ekerbiçer, Raziye Tülümen Öztürk

766 **Metastatik Prostat Kanserinde Nobiletinin Sitotoksik ve Apoptotik Etkisinin Belirlenmesi**
Determination of Cytotoxic and Apoptotic Effects of Nobiletin on Metastatic Prostate Cancer
Gamze Güney Eskiler, Asuman Deveci Özkan, Süleyman Kaleli

775 **The Investigation of the Relationship Between Retinal and Choroidal Thickness by Sedimentation Rate for Patients with Ankylosing Spondylitis**
Ankilozan Spondilitli Hastalarda Retina ve Koroid Kalınlığının Sedimentasyon Hızı ile İlişkisi
İsa Yuvacı, Mahmut Atum, Emine Pangal, Nurettin Bayram, Emel Güler, Fatmagül Ülkü Demir

782 **Kronik Kolesistit Hastalarında Safra Kesesi IGF-1 Ekspresyonu Ve Kan CRP Düzeyi İlişkisi**
The Relation Among Blood CRP Level And Gallbladder IGF-1 Expression In Patients With Chronic Cholecystitis
Fatma Behice Serinkan Cinemre, Nurten Bahtiyar, Esra Ertan, Sevgin Değirmencioğlu, Nilgün Dilaveroğlu, Ayşe Erdogan Cakar, Ali Aslan, Havva Erdem, Yasemin Kaya, Soner Çankaya

788 **Rotator Manşet Yırtıklarında Artroskopik Yardımlı Mini Açık ve Artroskopik Tamir Yöntemlerinin Klinik ve Radyolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması**
Clinical and Radiology Comparison of Arthroscopy-Aided Mini Open and Arthroscopic Repair Methods for Rotator Cuff Tears
Levent Bayam, Eren Kiran, Mehmet Erdem, Alauddin Kochai, Mehmet Türker

798 **Yüksek Eritrosit Sedimentasyon Hızının 25-Hidroksi Vitamin D ve C-Reaktif Protein Düzeyleri ile İlişkisi**
Relationship between High Erythrocyte Sedimentation Rate and 25-Hydroxy Vitamin D and C-Reactive Protein Levels
Halil İbrahim Erdoğan, Eray Atalay

806 **Sağlık Hizmetleri Meslek ve Sağlık Bilimleri Yüksekokullarındaki Öğrencilerin Elektromanyetik Alan Maruziyetinin Araştırılması**
Investigation of the Electromagnetic Field Exposure of Students in the School of Health Services Vocational and Health Sciences
Selim Ögüt, Leyla Sevinç, Fatma Behice Serinkan Cinemre, Hakan Cinemre, Nurten Bahtiyar, Buket Küçük Ataman, Muhammet Bektaş, Ali Rıza Kıziler, Birsan Aydemir

813 **İnfanlarda Görülen Kalsiyum Yükseliğinin D Vitamini ile İlişkisi**
The Relationship of Calcium Elevation with Vitamin D in Infants
Abdullah Yazar, Fatma Şamlıoğlu, Fatih Akın, Şükür Arslan

820 **Evaluation of The Effects of Desipramine, Venlafaxine And Bupropion on Depression and Anxiety in Mice By Forced Swimming Test and Elevated Plus Maze Test**
Desipramin, Venlafaksin ve Bupropionun Farelerdeki Depresyon ve Anksiyete Üzerine Etkilerinin Zorunlu Yüzme Testi ve Yükseltilmiş Artı Labirent Testi ile Değerlendirilmesi
Mehmet Hanifi Tanyeri, Mehmet Emin Buyukokuroglu, Pelin Tanyeri, Oguz Mutlu, Güner Ulak, Fûruzan Yıldız Akar, Bekir Faruk Erden

830 **Determination of State of Women to Have Pap Smear Test and the Associated Factors**
Kadınların Pap Smear Yaptırma Durumlarının ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi
Meral Kılıç

840 **When Should Surgical Treatment of Gartland Type III Supracondylar Humerus Fractures Take Place?**
Gartland Tip III Suprakondiler Humerus Kırıklarının Cerrahi Tedavisi Ne Zaman Yapılmalı?
Alaaddin Kochai, Turgut Akgül, Baş Gülenç, Fevzi Birişik, Gökhan Polat, Önder Yazicioğlu

847 **Incidence of Unlicensed And Off-Label Drug Use in Breast Cancer Therapy in Turkey: Assessment of Legislative and Regulatory Policy**
Türkiye'de Meme Kanseri Tedavisinde Ruhsatsız ve Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Sıklığı: Yasama ve Düzenleme Politikasının Değerlendirilmesi
Pelin Tanyeri, Güvenc Kockaya, Mehmet Emin Buyukokuroglu, Durmus N. İ. Mert Vural, Akif Akbulat, Saim Kerem

OLGU SUNUMU/ CASE REPORT (854-877)

854 **Yenidoğanda Uzamış Sarılığın Nadir ve Önemli Bir Sebebi: İnfantil Hipertrofik Pilor Stenozu**
A Rare and Significant Cause of Newborn Prolonged Jaundice: Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis
Muhammet Mesut Nezir Engin, Aybars Özkan, Önder Kılıçaslan, Fatih Kaya, Ramazan Cahit Temizkan, Kenan Kocabay

859 **Syringomyelia in The Patient Following The Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis**
Amyotrofik Lateral Skleroz Tanısı ile Takip Edilen Hastada Siringomiyeli
Emel Oğuz Akarsu, Bekir Enes Demiryürek

863 **Melkersson Rosenthal Sendromu Klinik ve Etiyolojik Özellikleri: 3 Olgu Sunumu**
Clinical and Etiological Characteristics of Melkersson Rosenthal Syndrome: 3 Case Reports
Fettah Eren, Güllü Eren, Recep Aygöl

869 **Aleksinin Eşlik Ettiği Gerstmann Sendromu Olgusu**
A Case of Gerstmann Syndrome with Alexia
Abdulkadir Tunç, Yonca Ünlübaş

874 **Bilateral Palatin Tonsil Yerleşimli Epidermoid Kistler: Bir Olgu Sunumu**
Epidermoid Cysts Localized in Bilateral Palatine Tonsils: A Case Report
Gözde Çakırsay Çakar, Mustafa Kösem, Fahri Yılmaz

Psychosocial Aspects of Gynecologic Cancer

Jinekolojik Kanserlerin Psikososyal Boyutu

Tuba Uçar, Esra Güney, Zeynep Bal

İnönü University, Faculty of Health Sciences, Department of Midwifery, Malatya, Turkey.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Tuba Uçar

Faculty of Health Sciences, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

E-mail: tuba.ucar@inonu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : **20.06.2018** Kabul Tarihi / Accepted : **26.09.2018**

This research was presented as a poster at the 1st International İstanbul Midwifery Days Congress, İstanbul Turkey.

Abstract

Gynecologic cancers are among major health problems in terms of mortality and morbidity in women all over the world. There is a possibility of loss of reproductive organs after diagnosis of cancer, and diagnosis can cause some psychosocial reactions due to the special meaning attributed to the reproductive organs of women. The psychosocial aspects of the reactions of women to gynecological cancers may vary based on the developmental process of cancer, developmental stages of life and type of cancer. This review discusses the psychosocial aspects of gynecologic cancers based on the cancer development process, the developmental stages of life and type of cancer. (*Sakarya Med J*, 2018, 8(4):678-685).

Keywords gynecologic cancer; psychosocial; women

Öz

Jinekolojik kanserler tüm dünyada kadınlarda mortalite ve morbidite açısından en önemli sağlık problemleri arasındadır. Kanser tanısı ve tanı sonrası üreme organlarının kaybı kadının üreme organlarına verdiği özel anlam nedeniyle bazı psikososyal tepkilere neden olabilmektedir. Jinekolojik kanserlere kadınlara verdiği psikososyal tepkiler kanserin gelişim sürecine, kadının gelişimsel yaşam evrelerine ve kanser türlerine göre değişebilmektedir. Bu derlemenin amacı jinekolojik kanserlerin psikososyal boyutunu kanserin gelişim sürecine, kadının gelişimsel yaşam evrelerine ve kanser türlerine göre literatürü gözden geçirmektir. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2018, 8(4):678-685)

Anahtar Kelimeler Jinekolojik kanserler; psikososyal; kadın

Introduction

Gynecologic cancers are among major health problems in terms of mortality and morbidity in women all over the world.^{1,2} According to the Globocan data published by the World Health Organisation International Agency for Research on Cancer (IARC), while cervical cancer is observed by 7.9% in women, endometrial cancer may 4.8% and ovarian cancer is observed by 3.6% in the whole world. Among female cancers, it is also estimated that 7.5% of women die due to cervical cancer, 2.1% die due to endometrial cancer and 4.3% die due to ovarian cancer.³

Getting diagnosed with a disease like cancer that threatens life and the future creates an emotional response in the individual and is perceived as a loss.¹ The special meaning attributed to genital organs and loss of genital organs especially for women can cause some psychosocial problems. The significance of genital organs as a psychosexual body part varies from woman to woman, from culture to culture, and includes areas of broad meaning: a childbirth organ, a urinary discharge organ, an organizer and controller of body processes, a sexuality organ, a woman's qualification source, the reservoir of power and liveliness, and the guardian of youth and attractiveness. The thought of loss of a body part that is so important for women causes psychosocial problems in them.⁴

Diagnostic and treatment procedures performed in gynecologic cancers can cause important health problems affecting the quality of life of the woman and her family in relation to body image, sexual identity and reproductive ability, as well as the problems experienced in other cancers. The diseased organ, signs and symptoms of the disease, course of the disease and the patient's experience and thoughts on diseases, the age group the patient got this disease, level of threat for the purposes and functions appropriate to the age, support factors in the environment, social and cultural attitudes towards the disease, the patient's general physical and social potential, personality structure and coping processes play a role in the psychological adaptation of the cancer patient to the disease.^{5,6} Psychiatric and psychosocial problems arise when the patient's emotional and behavioral reactions exceed the anticipated limits or the limits that are considered normal.

Psychosocial Aspects of Gynecologic Cancers Based on the Cancer Development Process

Gynecologic cancers are diseases that affect the women, her partner and family physically, psychologically, socially and economically from the diagnosis stage to the terminal stage, creating short- and long-term adaptation difficulties and directly affecting the homeostatic balance of the person.¹ Some reactions the person shows in this period are normal and adaptation-oriented. Psychiatric evaluation and treatment are usually necessary if disability or inconvenience is the issue.^{1,7}

Before diagnosis: Cancer is a disease that threatens one's life and future.¹ When cancer is first spoken, thoughts of fear, anxiety, frustration, dependency, uselessness, isolation and death get intensified. Concurrently, the necessary tests for diagnosis start at this stage.⁷

At the time of diagnosis: People can show a lot of reactions when they get diagnosed with cancer. The most common reaction at the first stage is shock and disbelief. Not accepting the fact at this point is a defense against the feelings of anxiety and despair created by this fact, which is very difficult to endure. This process may vary from a few hours to a few weeks from person to person. The patient protects may from unbearable anxiety by may the truth and thinking as if it did

not happen. For this reason, it may be more appropriate for most patients to be psychologically prepared in advance and be informed about the diagnosis gradually after providing emotional and social support.⁷

In the second phase, the patient has a stronger reaction. The main response in this period is anxiety. Threat of extinction, perception of loss, thoughts of separation and death and feelings of alienation to the body are the basic elements of this anxiety. In this period, uneasiness and fear occur often. Sleep irregularities may arise. It is almost impossible to concentrate on work and daily activities. Fears such as dying in pain, having an operation to change the shape of the body, being dependent on others, losing support from family and friends prevail. This period usually lasts a week or two and ends with the beginning of the treatment and the patient's development of hope. The third stage is the period of relaxation and harmony usually provided by being able to do something that comes with the beginning of the treatment. Thereafter, the patient accepts the truth and directs their energy and spiritual strength to their new life. It is the period when they have learned to live with their illness. People become much more optimistic in the beginning of the treatment and actively begin fighting cancer.⁷

In the treatment phase: A number of advanced examination and treatment methods come to the fore with the treatment phase. The patient feels concern during this period about the treatment methods (chemotherapy, radiotherapy, surgery) and the side effects they may cause.⁷

Many physical complications develop due to the treatment process. However, gynecologic cancer not only threatens physiological integrity, but also negatively affects the structural integrity of the woman, the integrity of personality and self, and social cohesion.¹ These negative effects on gynecologic surgery are also accompanied by various worries/concerns related to the reproductive capacity and sexual functions of the individual.⁸

Surgical interventions are major stress factors that threaten the individual's body integrity, life and social status.⁸ While abdominal hysterectomy is performed in the over, uterus and cervical cancers, radical hysterectomy, which also includes the removal of the lymph nodes, is performed in the advanced stages of the disease. Besides causing pain, infection and bleeding, surgical intervention exceedingly affects women emotionally and sexually. Studies in this field report that the prevalence of sexual dysfunction may range from 40% to 100%.⁹

After oophorectomy, with the loss of testosterone and estrogen in women, hot flush, vaginal dryness and atrophy, urinary incontinence, depression, decrease in libido, decrease in genital arousal and desire, difficulty in reaching orgasm, decrease in vaginal elasticity and vaginal lubricity occur.¹⁰

Radical vulvectomy causes great changes in female sexual functions and body image. After vulvectomy, women experience problems such as vaginal insensitivity, failure in penis penetration or inability to feel penetration, and post-intercourse urinary infection. As the area of vulvar excision for treatment of women with vulvar intraepithelial neoplasia increases, sexual dysfunction also increases, and quality of life decreases in women.^{10,11}

Chemotherapy adds new fears to cancer because of its side effects. Physical side effects such as chemotherapy-induced nausea, vomiting, hair loss, weight loss and loss of appetite, and compulsory isolation due to bone marrow suppression and infection risk further exacerbate the psychological condition. The physical side effects that take place, at the same time, affect women's attraction, body image, individuality and self-confidence in a negative way.^{7,8}

Radiotherapy may cause scarring in the vaginal walls, reducing the size and elasticity of the vagina. In the early period after radiotherapy, dyspareunia, penetration problems and decreased sexual satisfaction may be seen.^{9,12}

In the post-treatment phase: In the post-treatment period, the fear of recurrence of the disease and adaptation problems are preliminary. Many patients are particularly afraid that their disease will recur if they are not under close follow-up or if the tumor cannot be completely destroyed by treatment.⁷

In the case of a recurrence of the disease: In the case of recurrence, reactions such as a shock, discomfort, major disappointment, and most often with insomnia, anorexia, restlessness and hopelessness, severe depression is observed in the patient as more or less as in the period when the cancer was first diagnosed. During the onset of illness, the patients insist on searching for ways to get rid of the disease.⁷

At the terminal stage: The patient knows that they have an irreversible disease. The patient is afraid of being abandoned, losing their reputation and suffering from pain. There are unfinished jobs, children left behind. Depression and delirium may arise in this period as an abnormal response.⁷

Psychosocial Aspects of Gynecologic Cancers Based on Developmental Life Stages

Although women of all ages may have feelings about loss of their reproductive organs, a woman's stage in life may affect the degree of her feelings. The reactions of older women who have given birth before to the loss of their reproductive organs are often different from those of young women who do not have children.⁴

Young Adulthood (19-30 years): The most important characteristic of this period is that the possibility of death is remote. Cancer hampers the responsibilities of this period. While young women need to gain autonomy and independence, they are dependent on their parents for physiological and psychological care. They may have to delay or abandon their training and career goals. Life goals should be re-adjusted, reshaped; limitations should be defined, and relationships should be reordered in the context of medical treatment and side effects (e.g. alopecia, nausea, vomiting, surgical scars, weight loss/gain, fatigue, ostomy, vaginal stenosis, fistulae, anxiety or depression).⁴ If cancer develops before the young woman becomes sexually active, she might think that she will lose her reproductive ability. This situation affects the development of sexual identity and establishment of romantic relationships negatively. Cancer prevents the young woman from establishing healthy, sincere and romantic relationships as a result of deterioration in body image integrity and in established relationships.⁶

Mature Adulthood (31-45 years): It is the most stable period of life and at the same time the most productive period. The cancer that occurs during this period causes the person to lose her productivity. For women who are mothers, maternal roles are significantly affected by cancer. Women are often stressed and anxious because they cannot provide their children with care, they do not see themselves as a reliable caregiver, and they deal with their children's reactions to their illnesses.⁴

In this period, usually women who are sexually active can enter surgical menopause as a result of the cancer treatment. Menopause can cause a woman to feel like getting older faster, less feminine and lonelier. Changes in the body image can cause the woman to feel ashamed of her appearance and live in grief. This also affects her sexual life. Change in body appearance affects sexual arousal and orgasm negatively as a cause of stress during sexual intercourse.^{9,12}

Middle and Older Adults (46-65 years): Cancer can start an identity crisis and stress in women who are afraid of getting older and see their identities in connection with their reproductive abilities, sexual organs and/or sexuality. If cancer treatment causes typical middle age changes such as weight gain, decreased skin elasticity or musculoskeletal system problems, one may start aging prematurely. Some women cannot overcome the changes in their physical limitations or appearance that come with cancer, and thus experience severe stress.⁴

Cancer prevents women from having motherhood and caring roles. This situation may also affect the family system. Cancer may require early retirement if it causes obstacles for career goals. This can cause financial problems.⁴

Aging Adulthood (aged 66 and over): In addition to the physical and mental changes associated with aging in this period, the addition of cancer diagnosis leads to increased life limitations. The woman tries to adapt to these problems. With the cancer, the woman who is the primary caregiver leaves this responsibility.

In this period, even if the woman is still sexually active, a decrease or complete disappearance in sexual desire may be seen with cancer in the majority of women. Sexual intercourse with the effects of aging on sexuality can be more painful and difficult.⁴

Psychosocial Aspects of Gynecologic Cancers Based on Type

Cervical Cancer: The incidence of cervical cancer has declined by more than half from 1973 (14.8 per 100,000) to 2013 (6.5 per 100,000).² The reason for this decrease is screening with the pap test. Although it is a screening method providing early detection for cervical cancer, most women experience anxiety when screened. Although it is a protective measure, most women view the screening as a cancer detection tool. Emotions of ambivalence emerge between the relief provided by screening and the diagnosis of cancer. The screening examination is physically uncomfortable and can cause anxiety. Additionally, the person may experience uncertainty after the screening. The uncertainty may be caused by lack of knowledge about the screening and post-processing processes. Elimination of the lack of knowledge is important in reducing fear and anxiety.¹³

The reactions that women give to the diagnosis, treatment and prognosis of cervical cancer are the side effects of treatment such as nausea, weight loss and hair loss, as well as concern about the

impact on relationships and the fear of repetition of cancer. These reactions affect self-confidence, self-esteem and quality of life. Women can have anger and frustration that they can no longer have children. Additionally, lack of sexual interest, genital pain, decreased arousal and change in sexual identity may be observed.¹³

The treatment for precancerous lesions is the removal of a section of the cervix. This may lead to short-term discomfort, and in some women, more serious damage such as premature birth, low birth weight and perinatal mortality. Overdiagnosis and treatment of the minor lesions may cause unnecessary psychosocial, physical and economic stress.¹⁴

Positive test results cause psychosocial reactions such as anxiety, stress, fear and self-accusation. These reactions cause women to become more anxious about their body image, self-esteem, relationships with the husband, and sexual and reproductive issues.¹⁵ Women who get diagnosed with cancer after the positive test result are most concerned about the issues of family/social life, emotional well-being, body image and sexual health.¹⁶

Ovarian and Endometrial Cancer

Although the exact cause is unknown, women with Breast Cancer Susceptibility (BRCA)1 and BRCA2 gene mutations have a higher risk of developing ovarian cancer. Endometrial cancer is associated with early menarche, late menopause, infertility, obesity, diabetes and hypertension. Some women may be diagnosed with cancer even if they do not carry these risk factors. Psychosocial research on ovarian and endometrial cancers is usually focused on decision to perform prophylactic oophorectomy and on those who are at genetic risk.¹³

In socioeconomically developed countries, BRCA gene mutation can be determined by Deoxyribonucleic Acid (DNA) tests. However, the psychological effect of this test is complex. Women who have negative results after the screening get comfortable, whereas women with gene mutation and those who have not undergone prophylactic oophorectomy face a great deal of stress. Women with gene mutation who have undergone prophylactic oophorectomy may experience less anxiety related to cancer, but sexual function problems and menopausal symptoms are more common in these women.¹³ Since these adverse effects of cancer are influenced by different individual factors, personal characteristics should be considered while providing professional support.¹⁷

Factors Playing Role in the Patient's Adaptation

There are a number of medical, psychic and psychosocial factors that play a role in the psychological adaptation of the cancer patient to the disease. These are,

- The disease; the diseased organ, types, signs and symptoms of the disease, course of the disease, and the patient's experience and thoughts on diseases,
- Age group the patient got this disease, level of threat (work, family) for the purposes and function appropriate to the age
- Support factors (family, friends, etc.) around the patient,
- Social and cultural attitudes towards the disease,
- The patient's general physical and social potential, personality structure and coping processes.^{1,7}
-

Women with a gynecologic cancer diagnosis may be supported to share their experiences with other patients with similar diagnoses. Women may be helped in gaining self-care and self-confidence in the issues of coping with stress, stress management, stress relaxation techniques for depression, reorganization of life style, and techniques and practices for increasing independence. This way, for the benefit of the patient, a support group between the woman and the family/friends may be created, the sharing among the family members may be increased, and the ties within the family may be strengthened.¹ Psychiatric and psychosocial problems arise when the patient's emotional, behavioral reactions exceed the anticipated limits or the limits that are considered normal.⁷

Conclusion

Gynecologic cancers are major health problems that affect the quality of life of women. Today, developments in early diagnosis and treatment technologies have improved the rates of survival, leading to the emergence of different psychosocial problems related to cancer and the treatment process. Helping a woman diagnosed with gynecologic cancer, her partner and other family members adapt to the diagnosis of the disease and adjust to the treatment process forms the first step of a challenging treatment process.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

1. Evçili F, Bekar M. Gynecological cancer diagnosis german's psychosocial dimension and nursing approaches. *Turkish Journal of Gynecologic Oncology* 2013;16(1):21-28.
2. American Cancer Society (ACS) Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Access: <http://globocan.iarc.fr>.
4. Burns LH. Gynecologic Oncology, In: Stotland NL, Stewart DE (eds.), *Psychological Aspects of Women's Health Care: The Interface Between Psychiatry and Obstetrics and Gynecology*, Second Edition. London: American Psychiatric Press; 2001. p.307-329.
5. Wenzel LT, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecologic Oncology* 2005;97(2):310-317.
6. Terzioğlu F, Alan H. The effect of some psychological problems experienced during gynecological cancer treatment. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences* 2015;18(2):140-147.
7. Özkan S. Psychiatric and Psychosocial Support in Cancer Patients, In: Onat H, Mandel NM. (eds), *Approach to Cancer Patient*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015. p.345-354.
8. Reis N. Nurse's role of the care and the rehabilitation of patient with gynecological cancer. *Journal of Ataturk University School of Nursing* 2006;9(3):88-97.
9. Karabinis G, Koukourikos K, Tsaloglidou A. Psychological support and quality of life in patients with gynecological cancer. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2015;3(11):2992-2997.
10. Schwartz SA, Williams DE. Psychological aspects of gynecologic surgery. *N gy gyaszati Onkol gia* 2003;8:99-109.
11. Demirgöz M, Beji NK. Effects on the woman sexual well-being of gynecologic cancers. *CJ Journal of Nursing School* 2003;7(2):35-40.
12. I ycki D, Wo niak K, I ycka N. Consequences of gynecological cancer in patients and their partners from the sexual and psychological perspective. *Menopause Rev* 2016;15(2):112-116.
13. World Health Organization. *Mental Health Aspects of Women's Reproductive Health: A Global Review of the Literature*, 2009. Access: <http://www.who.int>
14. Phillips K, Hersch J, Turner R, Jansen J, McCaffery K. The influence of the 'cancer effect' on young women's responses to over diagnosis in cervical screening. *Patient Education and Counseling* 2016;99(10):1568-1575.
15. Herzog TJ, Wright JD. The Impact of cervical cancer on quality of life—the components and means for management. *Gynecologic Oncology* 2007;107(3):572-577.
16. Ashing-Giwa KT, Tejero JS, Kim J, Padilla GV, Kagawa-Singer M, Tucker MB, et al. Cervical cancer survivorship in a population based sample. *Gynecologic Oncology* 2009;112(2):358-364.
17. Bradley S, Rose S, Lutgendorf S, Costanzo E, Anderson B. Quality of life and mental health in cervical and endometrial cancer survivors. *Gynecologic Oncology* 2006;100(3):479-486.

Diyetsel Etmenler, Tip 2 Diyabet ve İnflamasyon

Dietary Factors, Type 2 Diabetes and Inflammation

Tuba Yalçın, Neslişah Rakıcioğlu

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:
Tuba Yalçın

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokkan, 06100 Sımanpazarı, Ankara, Türkiye
T: +90 533 354 62 06 E-mail: neslisah@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 27.08.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 17.10.2018

Öz

Adipoz doku: İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktör- (TNF-), C-Reaktif Protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçler ve adiponektin gibi adipokinleri salgılayan en önemli endokrin organlardan biridir. Tüm bu inflamatuvar faktörler inflamasyon, inflamatuvar yanıt ve Tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Modern toplumlarda majör dejeneratif hastalıkların oluşumunda kronik inflamasyonun artan rolü, araştırmacıların beslenme ve diyet örüntüsünün inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini araştırmaya yönlendirmiştir. Bu derlemede inflamasyon gelişiminde iyi bilinen bir belirteç olan CRP, diyabetle güçlü şekilde ilintili olan inflamatuvar belirteçlerden TNF- ve IL-6, ve insülin duyarlılığı ile ilişkili olan adipoz doku sitokinlerinden adiponektin üzerinde durulmuş; diyetel etmenlerin, Tip 2 diyabet ve inflamasyon üzerindeki etkisi tartışılmıştır. (**Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):686-694**)

Anahtar
Kelimeler

Diyabet; adiponektin; inflamatuvar belirteçler; diyetel faktörler; glisemik yük

Abstract

Adipose tissue is one of the most important endocrine organ that release inflammatory markers such as Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor- (TNF-), C-Reactive Protein (CRP) and adipokines like adiponectin. All of these inflammatory factors are related to inflammation, inflammatory response and Type 2 Diabetes. The increased role of chronic inflammation in the formation of major degenerative diseases in modern societies led researchers to investigate the effects of nutrition and dietary patterns on inflammatory markers. This review focuses on C-reactive protein (CRP), a well-established marker of the development of inflammation, on TNF- and IL-6, inflammatory markers strongly associated with diabetes, and on adiponectin, a cytokine produced by adipose tissue and associated with insulin sensitivity; the effects of dietary factors on Type 2 diabetes and inflammation was discussed. (**Sakarya Med J, 2018, 8(4):686-694**).

Keywords Diabetes; adiponectin; inflammatory markers; dietary factors; glycemic load

Giriş

Tip 2 diyabet, dünya çapında yaygınlığı giderek artan ve kronik komplikasyonlarının sık gelişmesi nedeniyle tedavi maliyetlerinin de arttığı ciddi bir halk sağlığı sorunudur.¹ Tip 2 diyabette, bozulmuş insülin salınımı, periferal insülin direnci ve aşırı hepatik glikoz üretimi gibi patofizyolojik anormallikler görülmektedir.² İnsülin direncine yol açan en önemli nedenlerden biri ise aşırı adipozitedir.³ Artan diyabet riski ile ilişkilendirilen aşırı adipozite durumu, obezite olarak adlandırılmakta ve düşük dereceli sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir.⁴ Adipoz doku, enerji depo organı olmasının yanında IL-1, IL-6, CRP ve TNF- gibi inflamatuvar belirteçler ile adiponektin, leptin ve rezistin gibi bir dizi adipokini de salgılayan önemli bir endokrin organdır.² Söz konusu inflamatuvar belirteçler, oksidatif stresi uyarmakta ve inflamasyona neden olmakta, insülin direncinin ilerlemesinde ve Tip 2 diyabet gelişiminde anahtar rol oynamaktadır.⁵ Diyabetli bireylerde sık görülen, özellikle abdominal obezitedeki karın içi yağ dokusu, düşük seviyeli kronik inflamatuvar durumun önemli bir belirleyicisidir.⁴

İnflamasyonun, insülin direnci ile sıkı sıkıya ilişkili olduğu giderek daha net hale gelmiştir.⁶ Diyabette inflamatuvar mekanizmaların rolü ve komplikasyonlarının araştırılması, hastalığın başlangıcı ve ilerleyişinin altında yatan süreçler hakkında fikir sahibi olmamızı sağlaması açısından önemlidir. Tip 2 diyabetin inflamatuvar temelini daha iyi anlaşılması, şu anda kullanılan farmakolojik olan/olmayan müdahalelerin yanı sıra tıbbi beslenme tedavisine yeni yaklaşımlar getirmek açısından değerli olabilir.⁷ Bu şekilde, majör dejeneratif hastalıkların oluşumunda önemli rolü olan kronik inflamasyonun önlenmesi amaçlanmaktadır.

Tip 2 Diyabet Ve İnflamasyon

İnflamatuvar süreçler, glikotoksisite (kan glikoz düzeyinin aşırı yükselmesi), lipotoksisite (kas, karaciğer ve pankreas dokusunda aşırı yağ depolanması) ve oksidatif stres (vücutta serbest radikal düzeyinin artması) gibi patolojik mekanizmalar ile yakından ilişkilidir.⁸ Bunlar, diyet bileşenleri, fiziksel hareketsizlik, sigara, alkol tüketimi ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri gibi bir dizi faktörden etkilenebilmektedir.⁹ Bu uyarılar, çeşitli dokulardan pro-inflamatuvar faktörlerin salınımını artırarak insülin direnci, hücre disfonksiyonu ve nihayetinde Tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanan kronik düşük dereceli inflamasyona neden olmaktadır.¹⁰ Bu durum dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin 2-3 misli artışı olarak tanımlanmaktadır.² İnsülin direncinin de oksidatif stresin tetiklediği inflamatuvar mekanizmalar tarafından şiddetlenen bir süreç olduğu bilinmektedir.¹¹ Diyabetik komplikasyonların klinik bulguları ortaya çıkmadan önce oksidatif stres olduğu ve bu durumun hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı belirlenmiştir.¹³

İnflamatuvar Belirteçler

Literatürde, Tip 2 diyabetin altında yatan kronik inflamatuvar durum ile ilişkili biyolojik belirteçler ve birbirleri ile olan etkileşimlerine yönelik çalışmalar artmaktadır. Adipositler tarafından salgılanan TNF- , inflamatuvar yanıtı artıran ve düşük insülin duyarlılığı ile ilişkili olan pro-inflamatuvar bir sitokindir.¹³

Pro-inflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF- , bir diğer inflamatuvar belirteç olan CRP'nin hepatik üretimini uyarmaktadır.¹⁴ Buna karşılık, adiponektin, anti-inflamatuvar özellik gösteren ve insülin duyarlılığını artırıcı etkinliği olan bir hormondur.¹⁵⁻¹⁷ Tip 2 diyabet varlığında, bu inflamatuvar belirteçlerin serum düzeylerinde değişiklikler gözlemlenmektedir. Aşağıda literatürde en çok yer alan inflamatu-

var belirteçler ve sitokinlerin birbirleri ile olan etkileşimleri, Tip 2 diyabet gelişimi ve hastalığın seyri üzerindeki etkileri özetlenmiştir.

Tümör Nekroz Faktör- :

Pro-inflamatuvar bir sitokin olan TNF-, glikoz ve lipit metabolizmasını etkilemekte; insülinin etkisini ve pankreas hücre fonksiyonunu inhibe ederek Tip 2 diyabet ile ilişkili sistemik insülin direncinde, önemli rol oynamaktadır.^{18,19} Hotamışlıgil ve arkadaşları obez ve diyabetik ratlarda TNF-salınımının anlamlı şekilde yüksek olduğunu belirtmiş; bununla birlikte ortamdaki TNF-eseptör sayısının artırılmasıyla, TNF-düzeyinin düştüğü ve bu yolla insülin direncinde de azalma gözlendiğini rapor etmiştir.²⁰ Sonraki yıllarda yapılan araştırmaların verileri, insanlarda da TNF-'nın adipoz dokudan salındığını ve ağırlık kaybı ile TNF-salınımının azaldığını göstermektedir.^{21,22}

İnterlökin-6:

İnsülin direnci ile ilişkilendirilen pro-inflamatuvar sitokinlerden bir diğeri de IL-6'dır. İnterlökin-6, lökositler, endotelial hücreler ve adipositler de dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir.²³ İmmün yanıtı, akut faz yanıtı ve inflamasyonu düzenlemede görev almaktadır.²⁴ İnflamasyonun inhibisyonu, insülin sekresyonunun ve/veya duyarlılığının artırılmasında kritik öneme sahiptir.²⁵ İnterlökin-6'nın obezite ve insülin direnci üzerindeki etkisi, bu konuda yıllarca süren araştırmalara rağmen hala tartışmalıdır. Dolaşımdaki ana kaynağı adipoz dokudur ve düzeyi obezite varlığında artmaktadır. Obez bireylerde yağ kütlesinin azaltılması, IL-6 düzeyini de azaltmaktadır.²⁶ Adipositlerde aşırı IL-6 üretimi, insülin duyarlılığının azalması ile ilişkilidir ve bu etkiyi adiponektin sekresyonunu azaltarak sağladığı düşünülmektedir.²⁷ Bununla birlikte karaciğerde insülin sinyalizasyonunun bozulmasına neden olarak insülin direnci patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.²⁶

C-Reaktif Protein:

CRP, enfeksiyon, inflamasyon ve doku hasarına karşı gelişen akut faz yanıtın önemli bir bileşeni ve sistemik inflamasyonun işaretidir. Kronik inflamatuvar hastalık veya enfeksiyon durumunda serum CRP düzeyi yükselmektedir.²⁸ CRP, çoğunlukla karaciğerde sentezlenmektedir. Hepatositlerden salınımında özellikle IL-6 oldukça önemlidir; bununla birlikte TNF-da CRP salınımını etkilemektedir.²⁹⁻³¹ Obez bireylerde, dolaşımdaki CRP düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiş; bu ilişkinin kadınlarda erkeklerden daha güçlü olduğu rapor edilmiştir.^{29,32} Tip 2 diyabetli bireylerde ve insülin direnci olanlarda da serum CRP düzeyinin arttığı bildirilmektedir.^{29,31} Wang ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz sonucunda, artmış IL-6 ve CRP düzeyinin ve dolayısıyla kronik inflamasyon durumunun, Tip 2 diyabet riskini önemli derecede artırdığını ortaya koymaktadır.²³ Benzer şekilde Dehghan ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka meta analizde de CRP ile diyabet riski arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir.³³

Adiponektin:

Hücrelere glikoz alımı, glikoneogenez ve yağ asidi oksidasyonu gibi bir dizi metabolik süreci düzenleyen protein yapıda bir hormondur.² Diğer birçok adiposit türevi hormondan farklı olarak dolaşımdaki adiponektin düzeyi, obezlerde azalmaktadır.³⁴ Vücut ağırlık kaybı ise serum adiponektin seviyesinde artışa yol açmaktadır.³⁵ Enerji kısıtlamasının adiponektin düzeyi üzerindeki etkisine yönelik yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Rapor edilen bulguların farklılığı kısmen çalışmalarda enerji sınırlamasının süresi, ağırlık kaybı oranları, kaybedilen adipoz doku türü (viseral veya subkutan yağ doku), uygulanan diyet tedavisinin türü veya çalışma popülasyonunun obezite durumu ile

açıklanabilir.^{36,37}

Serum adiponektin düzeyinin düşüklüğü, Tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.³⁸ Yapılan prospektif çalışmalarda, adiponektin düzeyi yüksek olan bireylerde Tip 2 diyabet riskinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir.³⁹⁻⁴¹ Adiponektin, insülin direnci ve Tip 2 diyabete neden olabilecek metabolik bozuklukların baskılanmasında önemli rol oynamaktadır.² Özellikle kas ve karaciğer dokuları olmak üzere farklı dokularda insülin duyarlılığında iyileşme sağlayabilmekte ve insülin direncini tersine çevirebilmektedir.^{27,42,43} İn vitro koşullarda ve hayvan modellerinde, adiponektinin insülin duyarlılığını artırıcı özellikte olduğu ve hücre fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir.^{44,45} İnsan çalışmalarında ise hipoadiponektineminin, insülin direnci ile ilişkili olduğu ve uzun vadede Tip 2 diyabet riskini artırdığı rapor edilmiştir.^{39,46,47}

Adiponektinin anti-inflamatuvar etkisi de olduğu belirtilmektedir. İn vitro koşullarda adiponektinin endotelial hücrelerin inflamatuvar yanıtını azalttığı, makrofaj fonksiyonlarını inhibe ettiği ve adipositlerden sitokin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir.⁴⁸⁻⁵⁰ Serum adiponektin düzeyi ile inflamasyonda azalma, glisemik kontrolün iyileşmesi ve kan lipit profilinin düzelmesi (özellikle HDL (high density lipoprotein) kolesterolün artması ve TG (trigliserit) düzeyinin düşmesi) arasında pozitif bir ilişki varken; CRP ile arasında negatif ilişki olduğu belirlenmiştir.^{51,52}

Besin Öğelerinin İnflamasyon Üzerine Etkisi

Modern toplumlarda majör dejeneratif hastalıkların oluşumunda kronik inflamasyonun artan rolü, araştırmacıları beslenme ve diyet örüntüsünün inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini araştırmaya yönlendirmiştir.⁵³ Diyet örüntüsü, anti-ve/veya pro-inflamatuvar sitokinler ve adipokinler arasındaki dengeyi etkileyebileceğinden, kronik düşük dereceli inflamasyon, bireyin beslenme alışkanlıklarından etkilenmektedir.⁵⁴

Karbonhidratlar ve Glisemik İndeks, Glisemik Yük: Son yıllarda farklı karbonhidrat türlerinin, postprandial glikoz, insülin yanıtı ve inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Yapılan hem deneysel hem de gözlemsel çalışmalar, tam tahıllı ve/veya diyet lifi yüksek besin alımının IL-6, TNF- , CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin serum düzeyini düşürmede etkili olduğunu göstermektedir.^{55,56} Bununla birlikte karbonhidrat ve posanın farklı türleri, postprandial glikoz ve insülin yanıtı üzerinde farklı etkiler oluşturmaktadır. Bu bağlamda Jenkins, farklı besinlerdeki karbonhidratların oluşturduğu glisemik yanıtı belirlemek amacıyla glisemik indeks (Gİ) kavramını ortaya atmıştır.⁵⁷ Glisemik yük (GY) ise, besinin içerdiği karbonhidrat türünün yanı sıra miktarının da dikkate alındığı bir kavramdır.⁵⁸ Kuramsal olarak, Gİ/GY'si yüksek besinlerin sıklıkla tüketilmesi sonucu tekrarlanan postprandial hiperglisemi ve hiperinsülinemi, birçok mekanizmayla insülin direnci, hücre disfonksiyonu ve inflamasyona neden olabilmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda diyetin Gİ ve GY'sinin obezite, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen; inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi net olarak ortaya konulmamıştır.⁵⁸⁻⁶⁰ Kelly ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmanın sonucunda Gİ'si yüksek diyetle beslenenlerde serum TNF- ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmişken; Vrolix ve Mensink diyetin Gİ ve GY'sinin inflamatuvar belirteçlerden TNF- ve IL-6 üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını rapor etmiştir.^{61,62}

Posa: Posanın, ağırlık kaybının ve kilo kontrolünün sağlanmasındaki etkinliği, yapılan çalışmalarda

rapor edilmiştir.^{63,64} Diyabetik bireylerde gelişen inflamasyon durumuna obezitenin ciddi katkısı olduğu düşünüldüğünde, diyet posasının inflamatuvar yanıtı iyileştirmedeki etkinliği oldukça önemlidir.⁶⁵ Diyet posası, lipid oksidasyonunu azaltmakta ve bu yolla vücutta inflamasyonu önleyici etki göstermektedir. Düşük posalı diyet ise hiperglisemiye neden olmakta ve IL-6, IL-18 ve TNF- gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırmaktadır. İnterlökin-6, CRP üretiminde birinci derecede rol oynamaktadır; bu nedenle IL-6 düzeyinin artması, serum CRP düzeyinin de artışına neden olmaktadır.⁶⁶ Yapılan iki epidemiyolojik çalışmanın verileri, artmış diyet posası tüketiminin, düşük CRP düzeyi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir.^{67,68} Diyet posasının vücuttaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyini düşürücü etkisinin yanında insülin duyarlılığını artırdığı, postprandiyal hiperglisemiyi azalttığı, kan lipidlerini iyileştirdiği ve kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir.⁶⁵ Bu metabolik bozuklukların düzeltilmesi inflamatuvar yanıtı iyileştirmede yardımcı olacaktır.

Proteinler: Diyetin protein içeriğinin, alınan proteinin kaynağına (hayvansal veya bitkisel) bağlı olarak sağlık üzerinde farklı etkilere neden olabileceği bildirilmiştir.⁶⁹ Diyetteki protein türünün Tip 2 diyabet üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Avrupa Prospektif Kanseri ve Beslenme Araştırmasında (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-EPIC) bitkisel kaynaklı olmayan proteinlerin, yüksek diyabet riski ile ilişkili olduğu bildirilmişken; yapılan bir meta analiz sonuçları ise hayvansal proteinlerin diyabet ile ilişkili bulunmadığını göstermiştir.^{70,71} Diyetle alınan proteinin türü ve miktarının inflamasyon üzerindeki etkilerine yönelik literatürdeki çalışmalar da tartışmalı sonuçlar ortaya koymaktadır.^{72,73} DIOGenes (Diet, Obesity and Genes) çalışmasının sonuçları diyetin protein içeriğinin değiştirilmesinin, inflamatuvar belirteçlerin düzeyini, özellikle de hs-CRP konsantrasyonunu etkilediğini göstermektedir.⁷⁴ Rotterdam çalışmasında ise sadece işlenmiş et tüketimi ile yüksek CRP düzeyi ilişkili bulunmuş; toplam kırmızı et tüketimi ile CRP arasında anlamlı bir ilişki rapor edilmemiştir.⁷⁵ Yapılan bir başka çalışmada diyete yumurta eklenmesinin, yumurta tüketmeyen grup ile kıyaslandığında CRP düzeyinde anlamlı düşüşe neden olduğu belirtilmiş; bu etki yumurtanın içeriğindeki luteinin, inflamatuvar yanıtı azaltıcı etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Yine aynı çalışmada yumurta tüketen grupta serum adiponektin düzeyinin ise belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Adiponektin düzeyindeki artış, yumurtanın içeriğindeki antioksidan öğelerin (lutein ve zeaksantin), adiponektin ekspresyonunu inhibe etme kabiliyetine sahip inflamatuvar sitokinlerin etkisini azalttığı şeklinde açıklanmıştır.⁷⁶

Yağlar: Diyetin w-3 yağ asidi içeriği ile inflamatuvar belirteçler arasında ters ilişki olduğu belirtilmektedir. MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) çalışmasının sonuçları, w-3 yağ asidi alımının serum IL-6 düzeyi ile ters ilişkili olduğunu göstermektedir.⁷⁷ Sağlıklı bireyler ile yapılan bir çalışmada, w-3 yağ asitlerinden eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) alımının TNF- belirteçlerinin serum düzeyi ile ters ilişkili olduğu; bununla birlikte hem w-3 hem de w-6 yağ asitlerinin yüksek miktarda tüketiminin vücutta inflamasyon düzeyinin düşürülmesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.⁷⁸ W-6 yağ asidi serisinden olan Linoleik asit (LA) içeriği zengin diyetin insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir.⁷⁹ Ancak yüksek LA tüketiminin pro-inflamatuvar ve trombojenik etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir.⁸⁰

LA, araşidonik asite (AA) dönüşebilmekte ve bu durum vücutta inflamasyona neden olan pro-inflamatuvar sitokin sentezini artırabilmektedir.⁸¹ Tekli doymamış yağ asidi (TDYA) veya oleik asit içeriği zengin diyetle beslenmenin inflamasyonu azaltabileceği belirtilmektedir.⁸² Oleik asit tüketimi düşük popülasyonla kıyaslandığında, TDYA yönünden zengin beslenen toplumlarda, inflamatuvar belirteçlerin düzeyinin belirgin şekilde düşük olduğu gözlenmiştir.⁸³ Tekli ve çoklu doymamış yağ

asitlerinin aksine, doymuş yağ asitleri inflamasyon ile pozitif ilişkili bulunmuştur.⁶⁷ Kesitsel bir çalışma olan Hemşireler Sağlık Çalışması'nda trans yağ asidi alımının sadece yüksek beden kütlesi indeksine sahip kadınlarda, IL-6 ve CRP ile pozitif ilişkili olduğu rapor edilmiştir.¹⁰ Tannock ve arkadaşlarının yaptığı girişimsel çalışmada ise kolesterol alımının sağlıklı bireylerde CRP düzeyini artırdığı belirlenmiş; fakat CRP düzeyi başlangıçta zaten yüksek olan, insülin direncine sahip obez bireylerde bu etki gözlenmemiştir.⁸⁴

Vitamin ve Mineraller: Çalışmalar, mikro besin ögesi yetersizliklerinin vücutta yağ birikimine ve kronik inflamasyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir.^{85,86} Reaktif oksijen türleri ve lipit peroksidasyonu, pro-inflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır.⁸⁷ Antioksidan özellik gösteren mikro besin ögeleri ise bu inflamatuvar yanıtı azaltmada kritik rol oynamaktadır.⁸⁸ A vitamini, vücutta pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltıcı etki göstermekte ve anti-inflamatuvar ajan olarak rol oynamaktadır.²⁵ Yapılan çalışmalarda serum karotenoid konsantrasyonunun, CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler ile ters ilişkili; adiponektin konsantrasyonu ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸⁸⁻⁹⁰ Yapılan birkaç çalışmada C vitamini alımı ile CRP ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri arasında ters ilişki olduğu rapor edilmiştir.^{87,91} Bazı kesitsel çalışmalar, D vitamini eksikliğinin IL-6, TNF- ve CRP gibi inflamatuvar sitokinlerin serum düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^{92,93} E vitamini, lipit metabolizmasında görev almakta; lipitlerin oksidasyona karşı korunması ve oksidatif hasar oluşumunun önlenmesinde etkilidir.⁹⁴ Hayvan modellerinde, E vitamininin vücutta glikoz metabolizmasına katıldığı ve Tip 2 diyabete karşı da koruyucu olabileceği gösterilmiştir.⁹⁵ Magnezyum, çinko ve krom gibi bazı minerallerin eksikliğinde bireyin glikoz intoleransına yatkınlığının arttığı ve bu durumun diyabetik komplikasyonların gelişim riskini artırdığı belirlenmiştir.⁹⁶ Diyabet varlığında demir ve manganez gibi diğer mikro besin ögelerinin metabolizmalarında da değişimlerin olduğu raporlanmaktadır.⁹⁷

Sonuç ve Öneriler

İnflamasyon, sadece diyabetin oluşumunda değil, diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar açısından da önemli bir patojenik yol olarak karşımıza çıkmaktadır. Anti-inflamatuvar süreç, hem diyabetin oluşumunu hem de diyabet ile ilişkili komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemek ya da geciktirmek açısından önemlidir. Sistemik inflamasyonu etkileyen beslenme ve yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin tanımlanması, diyabetik hastalardaki morbidite ve mortaliteyi azaltmada yardımcı olacaktır. Yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte sağlıklı bir diyetin, oksidatif stres, inflamasyon ve insülin direnci gibi metabolik hastalıkların altında yatan mekanizmaları iyileştirebileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte; bu konunun önemine ilişkin bilimsel kanıtlar henüz yeterli değildir. Bu amaçla daha fazla birey ile yürütülecek randomize, kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlarla ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence in adults for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. *Diab Res Clin Pract* 2013; 103:137-49.
- Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Genetics and Genomics* 2008; 35(6):321-6.
- Garg A. Regional Adiposity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(9):4206-10.
- Das U. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17(11):953-66.
- Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PIH, Newsholme P. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and -cell dysfunction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015; (1):15.
- Espósito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2004; 14(5):228-32.
- King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of Periodontology* 2008; 79(8):1527-34.
- Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature Medicine*. 2012;18(3):363-74.
- Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*. 2010;53(1):10-20.
- Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *The AJCN* 2004; 79(4):606-12.
- Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(5):993-9.
- Hill MF. Emerging role for antioxidant therapy in protection against diabetic cardiac complications: Experimental and clinical evidence for utilization of classic and new antioxidants. *Current cardiologic reviews*. 2008;4(4):259-68.
- Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- . *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2003; 14(5):447-55.
- Silva D, Pais de Lacerda A. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* 2012; 31(11):733-45.
- Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004; 145(1):367-83.
- Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Critical Care* 2011;15(2):221.
- Attar MJH, Mohammadi S, Karimi M, Hosseini-zhad A, Hosseini SH, Eshraghian MR, et al. Association of adiponectin with dietary factors and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2013;7(1):3-7.
- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *The J Clin Invest* 1994; 94(4):1543.
- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3):813-23.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- alpha: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science* 1993; 259(5091):87-91.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *The J Clin Invest* 1995; 95(5):2111.
- Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor- in sera of obese patients: fall with weight loss. *Int J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8):2907-10.
- Wang X, Bao W, Liu J, OuYang Y-Y, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes. *Am Diabetes Assoc* 2013.
- Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2002; 13(4):357-68.
- Zunino SJ, Storms DH, Stephensen CB. Diets rich in polyphenols and vitamin A inhibit the development of type 1 autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *The Journal of Nutrition* 2007; 137(5):1216-21.
- Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T, et al. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2014; 11(4):3586-98.
- Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and Insulin Resistance. *Int J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2):447-52.
- van Zanten JV. C - reactive protein (CRP). In: Gellman MD, Turner JR, editors. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 519-20.
- Prasad K. C Reactive Protein (CRP) Lowering Agents. *Cardiovascular Therapeutics* 2006; 24(1):33-50.
- Bozzetto L, De Natale C, Di Capua L, Della Corte G, Patti L, Maione S, et al. The association of hs-CRP with fasting and postprandial plasma lipids in patients with type 2 diabetes is disrupted by dietary monounsaturated fatty acids. *Acta Diabetologica* 2013; 50(2):273-6.
- Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016; 86:100-9.
- Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2013; 14(3):232-44.
- Dehghan A, Kardia I, de Maat MP, Uitterlinden AG, Sijbrands EJ, Bootsma AH, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes* 2007; 56(3):872-8.
- Jin Han S, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE, and Leonetti DL. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(12):4626-33.
- Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, et al. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *Journal of Internal Medicine* 2013; 274(2):163-75.
- Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol* 2004; 61(3):332-8.
- De Luis D, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Bellio D, Conde R. Effects of a low-fat versus a low-carbohydrate diet on adipocytokines in obese adults. *Hormone Research in Paediatrics* 2007; 67(6):296-300.
- Kashiwagi R, Yamada Y, Ito Y, Mitsui Y, Sakae T, Iwamoto R, et al. Increase in adiponectin level prevents the development of type 2 diabetes in Japanese men with low adiponectin levels. *Journal of the Endocrine Society* 2018; 2(7):753-64.
- Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *The Lancet* 2003; 361(9353):226-8.
- Choi K, Lee J, Lee K, Seo J, Oh J, Kim S, et al. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol* 2004; 61(1):75-80.
- Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302(2):179-88.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Ya, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2002; 8(11):1288-95.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine* 2001; 7(8):947-53.
- Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(2):84-9.
- Turer A, Scherer P. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012; 55(9):2319-26.
- Tschirrer O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52(2):239-43.
- Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G, et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006; 26(12):2758-62.

48. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102(11):1296-301.
49. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96(5):1723-32.
50. Dietze-Schroeder D, Sell H, Uhlig M, Koenen M, Eckel J. Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. *Diabetes* 2005;54(7):2003-11.
51. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 28(1):119-30.
52. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 121(2):326-30.
53. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract* 2010; 25:634-40.
54. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Bueller T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *BJN* 2011; 106(S3):S1-S78.
55. Chuang S-C, Vermeulen R, Sharabiani MT, Sacerdote C, Saberi Hosnijeh F, Berrino F, et al. The intake of grain fibers modulates cytokine levels in blood. *Biomarkers* 2011;16(6):504-10.
56. Jaacks LM, Crandell J, Liese AD, Lamichhane AP, Bell RA, Dabelea D, et al. No association of dietary fiber intake with inflammation or arterial stiffness in youth with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2014;28(3):305-10.
57. Jenkins D, Wolever T, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *The AJCN* 1981;34(3):362-6.
58. Liu S, Chou EL. Dietary glycemic load and type 2 diabetes: modeling the glucose-raising potential of carbohydrates for prevention. *The AJCN* 2010; 92(4):675-7.
59. Sluijs I, van der Schouw YT, Spijkerman AM, Hu FB, Grobbee DE, Beulens JW. Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study. *The AJCN* 2010; 92(4):905-11.
60. Griffith JA, Ma Y, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Chiriboga DE, Stanek EJ, et al. Association between dietary glycemic index, glycemic load, and high-sensitivity C-reactive protein. *Nutrition* 2008; 24(5):401-6.
61. Kelly KR, Haus JM, Solomon TP, Patrick-Melin AJ, Cook M, Rocco M, et al. A low-glycemic index diet and exercise intervention reduces TNF in isolated mononuclear cells of older, obese adults. *The Journal of Nutrition* 2011; 141(6):1089-94.
62. Vrolix R, Mensink RP. Effects of glycemic load on metabolic risk markers in subjects at increased risk of developing metabolic syndrome. *The AJCN* 2010; 92(2):366-74.
63. Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutrition Reviews* 2001; 59(5):129-39.
64. Slavin JL. Dietary fiber and body weight. *Nutrition* 2005; 21(3):411-8.
65. Anderson JW, Baird P, Davis RH, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutrition Reviews* 2009; 67(4):188-205.
66. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *The AJCN* 2006; 83(4):760-6.
67. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92(11):1335-9.
68. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data. *The Journal of Nutrition* 2004; 134(5):1181-5.
69. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Dietary soya intake alters plasma antioxidant status and lipid peroxidation in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *BJN* 2007; 98(4):807-13.
70. Sluijs I, Beulens JW, Spijkerman AM, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care* 2010; 33(1):43-8.
71. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Coll Nutr* 2012; 31(4):243-58.
72. Hermsdorff HHM, Zulet MÁ, Abete I, Martínez JA. A legume-based hypocaloric diet reduces proinflammatory status and improves metabolic features in overweight/obese subjects. *EJCN* 2011; 50(1):61-9.
73. Santesso N, Akh E, Bianchi M, Mente A, Mustafa R, Heels-Ansell D, et al. Effects of higher-versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *EJCN* 2012; 66(7):780-8.
74. Gögebakan Ö, Kohl A, Osterhoff MA, van Baak MA, Jebb SA, Papadaki A, et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors. *Circulation* 2011;124(25):2829-38.
75. Van Woudenberg GJ, Kuijsten A, Tigchelaar B, Sijbrands EJ, Van Rooij FJ, Hofman A, et al. Meat Consumption and Its Association with C-reactive protein and Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(7):1499-505.
76. Ratliff JC, Mutungi G, Puglisi MJ, Volek JS, Fernandez ML. Eggs modulate the inflammatory response to carbohydrate restricted diets in overweight men. *Nutrition & Metabolism* 2008; 5(1):6.
77. He K, Liu K, Daviglius ML, Jenny NS, Mayer-Davis E, Jiang R, et al. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *The American Journal of Cardiology* 2009; 103(9):1238-43.
78. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003; 108(2):155-60.
79. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *The AJCN* 2012; 95(5):1003-12.
80. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:8707.
81. Gomes Lira L, Mattos Dourado Esteves Just R, Augusto Ferreira Carioa A, Moreira Lima Verde SM, Rodrigues Sampaio G, Ferraz da Silva Torres EA, Raquel Teixeira Damasceno N. Plasma and erythrocyte w-3 and w-6 fatty acids are associated with multiple inflammatory and oxidative stress biomarkers in breast cancer. *Nutrition* 2018; in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.115>
82. Palomer X, Pizarro-Delgado J, Barroso E, Vázquez-Carrera M. Palmitic and oleic acid: The yin and yang of fatty acids in type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2018; 29(3):178-90.
83. Panagiotakos DB, Dimakopoulou K, Katsouyanni K, Bellander T, Grau M, Koenig W, et al. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors. *Int J Epidemiol* 2009; 38(3):856-66.
84. Tannock LR, O'Brien KD, Knopp RH, Retzlaff B, Fish B, Wener MH, et al. Cholesterol feeding increases C-reactive protein and serum amyloid A levels in lean insulin-sensitive subjects. *Circulation* 2005; 111(23):3058-62.
85. García OP, Ronquillo D, del Carmen Caamaño M, Camacho M, Long KZ, Rosado JL. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *Nutrition & Metabolism* 2012; 9(1):59.
86. Zavala G, Long KZ, García OP, del Carmen Caamaño M, Aguilar T, Salgado LM, et al. Specific micronutrient concentrations are associated with inflammatory cytokines in a rural population of Mexican women with a high prevalence of obesity. *BJN* 2013; 109(4):686-94.
87. Ford E, Liu S, Mannino D, Giles W, Smith S. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *EJCN* 2003;57(9):1157-63.
88. Walston J, Xue Q, Semba R, Ferrucci L, Cappola A, Ricks M, et al. Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. *Am J Epidemiol* 2005; 163(1):18-26.
89. Suzuki K, Inoue T, Hashimoto S, Ochiai J, Kusuhara Y, Ito Y, et al. Association of serum carotenoids with high molecular weight adiponectin and inflammation markers among Japanese subjects. *Clinica Chimica Acta* 2010; 411(17):1330-4.
90. Hozawa A, Jacobs Jr DR, Steffes MW, Gross MD, Steffen LM, Lee D-H. Associations of serum carotenoid concentrations with the development of diabetes and with insulin concentration: interaction with smoking: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol* 2006; 163(10):929-37.

91. Woodward M, Rumley A, Lowe G, Tunstall Pedoe H. C reactive protein: associations with haematological variables, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *British Journal of Haematology* 2003; 122(1):135-41.
92. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011; 57(1):63-9.
93. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, Lombardo M, Tesaro M, Donadel G, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Internal and Emergency Medicine* 2013; 8(1):33-40.
94. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29(3):650-6.
95. Van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in US black women. *Diabetes Care* 2006; 29(10):2238-43.
96. Chen M-D, Lin P-Y, Tsou C-T, Wang JJ, Lin W-H. Selected metals status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research* 1995; 50(2):119-24.
97. Bond J, Failla ML, Unger D. Elevated manganese concentration and arginase activity in livers of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Biological Chemistry* 1983; 258(13):8004-9.

Çocukluk Çağı Travmaları: Bir Gözden Geçirme

Childhood Traumas: A Review

Fatma Gül Helvacı Çelik¹, Çiçek Hocaoğlu²

¹ Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Çorum

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize

Yazışma Adresi / Correspondence:

Çiçek Hocaoğlu

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Rize

T: +90 464 212 30 09 E-mail: cicekh@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18.08.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 19.11.2018

Öz

Çocukluk çağı travmaları (ÇÇT) tekrarlayıcı olması, çocuğa genellikle yakınları tarafından yapılması ve uzun süreli etkileri sebebiyle tanımlanması ve tedavi edilmesi en zor travma türüdür. Her kültürde, sosyal sınıfta, etnik grupta ve sosyoekonomik düzeyde görülebilir ve insanlık tarihi kadar eskidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ÇÇT' ni "Bir yetişkin tarafından bilerek ya da bilmeyerek yapılan ve çocuğun sağlığını, fiziksel ve psikososyal gelişimini olumsuz yönde etkileyen davranışlar" olarak tanımlar. Önemli olan yetişkinin niyeti değil, eylemin çocuk üzerindeki etkisidir. ÇÇT birçok çalışmada yüksek oranlarda saptanmıştır. Psikiyatrik bozukluklar ile ÇÇT arasında anlamlı ilişki saptanmış, psikiyatrik hastalığı bulunanlarda da ÇÇT oranı yüksek bulunmuştur. Çocuğun fiziksel ve zihinsel gelişimi yanı sıra, çocukluk çağı ve erişkin dönemde birçok psikososyal soruna yol açan ÇÇT' nin gerçekleşmesinin önlenmesi; gerçekleşmesi halinde multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması; uzun süreli izlemlerinin yapılabilmesi büyük öneme sahiptir. Bu derlemede, son çalışmalar ışığında ÇÇT' nin tüm yönleriyle ele alınması ve gerek ruh sağlığı alanında gerekse diğer alanlarında çalışanlara yol gösterici olması amaçlanmıştır. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2018, 8(4):695-711)

Anahtar
Kelimeler

çocuk istismarı; cinsel istismar; çocukluk çağı travmaları

Abstract

Childhood traumas (CT) are the most difficult type of traumas to be identified and treated; because of being repetitive, usually done by relatives and their long-term effects. It can be seen in every culture, social class, ethnic group and socioeconomic level and is as old as human history. World Health Organization (WHO) defines CT as "Behaviors that are made by an adult knowingly or unknowingly and negatively affect the child's health, physical and psychosocial development". Adult's intention is not important, the effect of action on children is important. CT was found to be high in many studies. There was a significant relationship between psychiatric disorders and CT, the rate of CT was found to be higher in patients with psychiatric disorders. In addition the effect of child's physical and mental development; prevention of the occurrence of CT which leads to many psychosocial problems in childhood and adulthood, a multidisciplinary approach and long term follow-up is great importance. In this review, in the light of recent studies, it is aimed to address all aspects of the CT and to guide the employees in the field of mental health and other fields (*Sakarya Med J*, 2018, 8(4):695-711).

Keywords childhood trauma; child abuse; maltreatment; child neglect

Tanımı

Çocukluk çağı travmaları (ÇÇT), bireylerin 18 yaşından önce maruz kaldığı cinsel, fiziksel ve duygusal istismar ve ihmalin yanı sıra ebeveynin kaybı, ebeveynden ayrı kalma, boşanma, göç, şiddete tanıklık etme, kazalar ve doğal afetler şeklinde tanımlanabilir.¹ ÇÇT altında yer alan çocuk istismarı veya ihmali, ana-baba ya da bakıcı gibi bir yetişkin tarafından çocuğa yöneltilen, toplumsal kurallar ve profesyonel kişiler tarafından uygunsuz veya zarar verici olarak değerlendirilen, çocuğun gelişimini engelleyen ya da kısıtlayan eylem ve eylemsizlikler ve bunların sonucu çocuğun fiziksel, ruhsal, cinsel ya da sosyal açıdan zarar görmesi, sağlık ve güvenliğinin tehlikeye girmesi durumudur.^{2,3} Yurdakök'e göre çocuğa kötü muamele, ebeveynler, diğer bakım verenler veya başka yetişkinler tarafından kaza-dışı gerçekleştirilen; çocuklar üzerinde fiziksel ya da duygusal hasar oluşturma olasılığı yüksek olan ve kabul edilebilir normlara aykırı nitelikteki kasti ya da bilmeyerek yapılan veya yapılması esasen gerekli olduğu halde yapılmayan davranışları içerir.⁴ ÇÇT yinelenebilirliği, çocuğa genellikle en yakını olan kişiler tarafından yapılıyor olması ve çocuk üzerinde yaşamının ilerleyen yıllarını dahi etkileyecek uzun süreli etkilerinin olması sebebiyle tanımlanması ve tedavi edilmesi en zor travma türüdür.^{5,6} ÇÇT her kültürde, sosyal sınıfta, etnik grupta ve sosyoekonomik düzeyde görülebilir.⁷ İstismar ve ihmalin farklı şekilleri yalnız aileleri değil, toplumu, sosyal kuruluşları, yasal sistemleri, eğitim sistemini ve iş alanlarını da etkileyen bir halk sağlığı sorunudur.^{3,8} DSÖ çocuk istismarını "Bir yetişkin tarafından bilerek ya da bilmeyerek yapılan ve çocuğun sağlığını, fizik gelişimini, psikososyal gelişimini olumsuz yönde etkileyen davranışlar" olarak tanımlar. Bu tanımda önemli olan yetişkinin niyeti değil, eylemin çocuk üzerindeki etkisidir.⁹

Çocuk istismarı ve ihmali, çocuğun sağlığını zedeleyen ve yaşamı boyunca kalıcı izler bırakan bir sağlık sorunudur.¹⁰ İhmal ve istismarı ayıran nokta, ihmalin pasif, istismarın ise aktif olmasıdır.¹¹ Çocuk istismarı için kültüre ve topluma bağlı olarak gelenekler ve inanışlar bağlamında farklı uygulamaların olması tanımlanmasında zorluk yaratmasına rağmen; kaza dışı olması, tekrar etme ihtimalinin yüksek olması ve çocuğun fiziksel ve zihinsel sağlığının yanı sıra psikososyal gelişimin de olumsuz yönde etkilemesi bakımından ortak noktada buluşmaktadır.^{2,12}

Çocuk istismar ve ihmalinin yaşandığı ailelerde, çocuk yetiştirme tutumlarının değişken olduğu, ebeveynlerin çocukluklarında istismara maruz kalmış olabildiği, ebeveynlerde şizofreni, depresyon, alkolizm, kaygı bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların bulunabildiği görülmektedir.¹³ ÇÇT; ebeveynin özellikleri, toplumsal sorunlar, aile içi sağlıksız etkileşim ve çocuğun gelişimsel sorunlarıyla ilgilidir.¹⁴ Düşük sosyoekonomik düzey, dar yaşam alanı, geniş aile yapısı, göç, düşük eğitim düzeyi, tek ebeveynli aile, düşük evlilik kalitesi, zayıf ebeveyn çocuk ilişkisi, ebeveynde madde kötüye kullanım öyküsü çocuğa yönelik ihmal ve istismarın ortaya çıkmasında zemin hazırlayıcı etkenlerdir.^{14,15} Ayrıca duygusal olarak yetişkinliğe ulaşmamış, erken ebeveyn olmak da çocukla duygusal bağ kurmada sorun yaratarak, çocuk istismar ve ihmaline neden olabilmektedir.¹⁶ Sürekli ağlayan, yeme problemi olan, hasta, sorumsuz, saldırgan, ebeveynler ile iyi ilişkiler kuramayan, zihinsel veya fiziksel gelişim geriliği olan çocukların daha çok istismar edildiği görülmektedir. Anne-baba yoksunluğu ise ayrı bir iç stres faktörü olarak ele alınabilir. Ölüm, boşanma veya ayrı bir yerde çalışma nedeniyle parçalanmış aileler, çocuk istismarında önemli bir risk grubunu oluşturur. Anne-baba tarafından ihmal ve istismar edilme, anne-baba arasındaki şiddete tanık olma, parçalanmış aileden gelme veya çeşitli aile sorunlarının çocukta yarattığı duygular çocuğun yaşam biçimini ve ilişkilerini önemli ölçüde etkileyerek çocuğun bunları öğrenerek taklit etmesine, dolayısıyla istismarcı bir kişilik kazanmasına neden olabilir.¹⁶ Bazı çocuklar yetişkinlerin cinsel saldırılarına he-

def olurken; kimileri de küçük yaşta ağır, uygunsuz işlerde çalıştırılmakta ve büyük sorumluluklar üstlenmektedir. Türkiye’de pek çok çocuk ve genç ya ailelerinin geçimine katkıda bulunmak ya da kendilerini geçindirmek amacıyla erken yaşta çalışmaya atılmakta ve çeşitli istismar ve ihmal biçimleriyle karşılaşmaktadır. Özürlü çocukların büyük bir çoğunluğuna ise gelişmelerini sürdürmelerini için gerekli olanaklar sağlanmamaktadır.^{17,18}

Tarihçesi

ÇÇT insanlık tarihi kadar eskidir.¹³ Eski çağlarda çocukların mal gibi görülüp kötüye kullanıldığı, öldürüldüğü, kurban edildiği, köle olarak satıldığı görülür. Çin, Hindistan, Meksika ve Peru gibi ülkelerde bebeklerin nehre atılması; meşru ve güçlü iseler yaşamaya hakları olduğu, su üzerinde kalmayı başaramazlarsa ölmeyi hak ettiklerinin düşünülmesi; Roma’ da babalara çocuklarını öldürme, satma, terk etmeye kanunun izin vermesi ve eğer çocuk sağlamsa ve çalışabileceyse yaşama şansına sahip olması; İslamiyet öncesi Arap toplumunda kız çocukların utanç vesilesi olarak görülüp diri diri toprağa gömülmesi; çeşitli medeniyetlerde ilk çocuğun tannıya kurban olarak sunulması örnek olarak verilebilir.¹³ Bunlarda kültür ve inanışlar belirgin olarak etkilidir.¹² Hugo ve Dickens romanlarında ÇÇT’ne değinir. Yaşar ve Akduman’ın bildirdiğine göre ilk kez 1860 yılında Tardieu, Paris Tıp Akademisi’nde çocukların fiziksel ve cinsel istismarından bahseder.¹⁹ Çocuk eğitimi ve çocuk yetiştirmenin anne-babanın görevi olduğu anlayışı ise geçtiğimiz yüzyıl başlarında özellikle savaşlardan etkilenen ve kimsesiz kalan binlerce çocuğun varlığının anlaşılmasıyla gündeme gelmiştir. Her iki dünya savaşının çocuklar üzerindeki etkilerinin fark edilmesi, özellikle de II. Dünya Savaşı’ndan sonra çocukları korumayı amaçlayan birçok ulusal ve uluslararası organizasyonun harekete geçmesi bu alanda yaşanan en büyük gelişmeler olarak sayılabilir.²⁰ ÇÇT’ nin ruhsal hastalıklar üzerine olan etkileriyle ilgili ilk bilimsel kayıtlar ve tanımlamalar II. Dünya Savaşı sonrasında ebeveynlerini yitiren ya da toplama kamplarından kurtulan çocuklarda gözlenen ruhsal tepkilerden oluşmaktadır. Daha sonraki yıllarda daha çok doğal afetlerin çocuklarda neden olduğu ruhsal tepkilerle ilgili çalışmalara rastlanılmaktadır. Caffey’ in 1946’da uzun kemik ya da kosta kırıkları ve subdural hematoma ile çocuk istismarı arasındaki ilişkiyi vurgulaması üzerine konu yeniden gündeme gelir. Kempe 1962’de ilk kez hırpalanmış çocuk (“battered child”) terimini kullanmış, daha sonra bu terim yerini çocuk istismarı (“child abuse”) terimine bırakmıştır.^{21,22} 1972 yılında Caffey ve arkadaşları “dövülmüş bebek sendromu”nu tanımlar. 1960’lı yıllardan sonra özellikle cinsel istismar kurbanı olan çocukların saptanması ile bu alana ilgi yoğunlaşmıştır. Ancak bilimsel çevrelerde insan eli ile olan travmalar sonrasında çocuklarda ortaya çıkan TSSB belirtileri, Terr’ in okul otobüsü kaçırılması olayının kurbanlarıyla yaptığı çalışmalar ile önem kazanmıştır. Oluşan toplumsal duyarlılık sonucu 1974 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) “Çocuk ihmalini ve istismarını önleme ve tedavi yasası” çıkarılmıştır. En önemli gelişme ise 1989’da Birleşmiş Milletler’ in kabul ettiği ‘Çocuk Hakları Sözleşmesi’dir. Sözleşmenin 19. maddesi ile çocuğun; bakımıyla sorumlu olan kişilerden gelecek her türlü kötü muameleye karşı korunmasının sözleşmeyi imzalayan devletlerin yükümlülüğünde olması koşulu getirilmiştir.²³

Türkiye’de çocuk istismarıyla ilgili çalışmaların başlangıcı daha yeni olup, daha çok adli tıp, sosyal pediatri, sivil toplum kuruluşları, çocuk ve ergen ruh sağlığı ile erişkin ruh sağlığı uzmanlarının öncülüğünde yürütülmektedir. Çocuk İstismarını ve İhmalini Önleme Derneği (ÇİİÖD), Türkiye Korunmaya Muhtaç Çocuklar Vakfı, Gündem Çocuk Derneği, Çocukları- Kadınları ve Aileleri Koruma Derneği, Çocuk Akıl Sağlığı ve Rehberliği Derneği, Çocuk Hakları Zirvesi ve Kalkınma Derneği, Çocuk Alanında Çalışan Avukatlar Ağı (ÇAÇAV), Cinsel Şiddetle Mücadele Derneği, çocuk suçlarını

önleme derneği ve daha birçok sivil toplum kuruluşu ülkemizde çocuk istismarı ve ihmali önleme adına çalışmalar yapmaktadır. Aynı şekilde Başkent Üniversitesi Kadın-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Araştırma ve Uygulama Merkezi, Gazi Üniversitesi Çocuk Koruma-Uygulama ve Araştırma Merkezi, Marmara Üniversitesi Çocuk Koruma Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul Kültür Üniversitesi Şiddeti Araştırma ve Önleme Seksiyonu, İstanbul Bilgi Üniversitesi ÇOÇA-Çocuk Çalışmaları Birimi, Maltepe Üniversitesi Sokakta Yaşayan ve Çalışan Çocuklar için Uygulama ve Araştırma Merkezi gibi birçok üniversitenin çocuklar ve haklarına yönelik hizmette bulunan ve araştırmalar yapan uygulama merkezleri bulunmaktadır.²⁴ Daha çok yetiştirme yurdunda büyümüş çocuklar ve sonraki süreçte desteklenmeleri yönünde çalışan 'Hayat Sende Akademisi' de daha yeni kurulmuş ve aktif olarak çalışan sivil toplum kuruluşlarındandır. Çocuk istismarını önleme ve istismara uğramış çocuğu koruma görevi ise "Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu" (SHÇEK) tarafından yürütülmektedir.¹²

Epidemiolojisi

DSÖ; çocuk ihmal ve istismarı konusunda nüfus-temelli yaptığı araştırmasında, tüm dünyada yapılan araştırmalarda farklı tanımlar ve yöntemler kullanılması nedeniyle veri karşılaştırması yapılamamasını önemli bir sorun olarak bildirir.²⁵ İstismar ve ihmal kavramının farklı tanımlanması, farklı örnek grupları kullanılması, bölgesel ve kültürel farklılıklar ve sosyal stigmatizasyon nedeniyle bu alandaki çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Çocuk istismarının yaygınlığı ile ilgili net bir fikir birliği sağlanamamıştır.²⁶ Kessler' in bildirdiğine göre DSÖ anketleri, nüfusun üçte birinden fazlasının çocukluk çağı travması yaşadığını göstermektedir.²⁷ ABD' nde devlet tarafından belli aralarla yapılan ulusal yaygınlık çalışmasında, 2016 maruz kaldığı, kurbanların dörtte birinden fazlasının (%28,5) üç yaşından küçük olduğu, travmaya maruz kalmada cinsiyet oranının benzer olduğu (%48,6 erkek ve %51 kız), kurbanların dörtte üçünün (%74,8) ihmal, yüzde 18,2'sinin fiziksel istismar ve yüzde 8,5'inin cinsel istismara maruz kaldığı, %14' ünün birden fazla travmaya maruz kaldığı, %5,2 ile en yaygın çoklu travma kombinasyonunun fiziksel istismar ve ihmal olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada çocuk için 9 ve bakım veren için 12 risk faktörü belirlenmiş; bakım verende en çok saptanan risk faktörleri ise alkol-madde kullanımı, maddi sıkıntılar ve yetersiz barınma olarak saptanmıştır.²⁸ Gürcistan'da Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu (UNICEF-United Nations International Children's Emergency Fund) kapsamında yapılan ulusal bir çalışmada 11-17 yaş arası 100 çocuğun %59,1'i duygusal istismar, %54 fiziksel istismar, %28,6 oranında şiddete maruz kalma, %24,8 oranında ihmal ve %7,8 oranında cinsel istismar belirtmişlerdir.²⁹ ABD, Şili, Filipinler, Mısır ve Hindistan olmak üzere beş ülkede fiziksel istismarın yaygınlığı araştırılmış ve bu ülkeler için yaygınlık oranlarının; ABD ve Şili'de %4 ile %85, Filipinlerde %21 ile %82, Mısır'da %26 ile %72 ve Hindistan'da %36 ile %70 arasında değiştiği belirtilmektedir.³⁰ İngiltere' de yapılmış bir çalışmada, çocukların %7' sinin bakım veren kişiler tarafından fiziksel istismara uğradığı, gençlerin %6'sının da evde fiziksel ihmale maruz kaldığı bildirilmiştir.³¹ Kolombiya, Hindistan, Rusya ve İzlanda'da toplam 459 çocukla yapılan uluslararası bir çalışmada son bir yıl içerisinde çocukların %66'sının duygusal istismara, %55'inin fiziksel istismara, %51'inin evde şiddete, %37'sinin ihmale ve %18'inin de cinsel istismara maruz kaldığı saptanmıştır.³² DSÖ, yaptığı uluslararası çalışmalar sonucunda kadınların yaklaşık %20'sinin, erkeklerin de %5-10'unun çocukken cinsel istismara uğradığını, tüm çocukların %25-50'sinin ise fiziksel olarak istismar edildiğini saptamıştır.³³ Psikiyatrik popülasyonda yapılan yakın zamanlı bir çalışmada depresyon hastalarının %55,5'i, bipolar bozukluğu olanların %61,8'i, şizofreni hastalarının %47,2'si ve sağlıklı bireylerin %20,5'i en az bir travma tipi bildirmiştir. Aynı çalışmada hasta gruplarında en çok bildirilen ÇÇT fiziksel ihmal ve duygusal ihmal iken, cinsel istismar ve fiziksel

istismar ise en az bildirilmiştir.³⁴

Ülkemizde çocuk istismarı ve ihmali ile ilgili araştırmalar son 20 yılda yapılmaya başlanmıştır. Yapılan birçok çalışmanın gözden geçirildiği bir çalışmada incelenen toplumdaki fiziksel istismar oranının %15 ile %75 arasında olduğu, cinsel istismar oranının ise yaklaşık %20 oranında olduğu belirtilmiştir.^{35,36} Çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran olguların %36'sında fiziksel istismar ve %52'sinde duygusal istismar saptanmıştır.² İstanbul'da 49 okuldaki altıncı, yedinci ve sekizinci sınıf öğrencisiyle (n=440) yüz yüze görüşme tekniği ile yapılan bir araştırmada, çocukların ev içinde karşılaştıkları şiddet oranı %73,4 olarak saptanmıştır.³⁷ Bir çalışmada duygusal istismar, fiziksel istismar ve cinsel istismar oranları; %63, %23 ve %21 olarak bildirilmiştir.³⁸ İzmir'de okula devam eden 12-17 yaş arasındaki 477 öğrenciye anket uygulanmış, katılımcılar yaşamları boyunca en az bir kez olmak üzere en sıklıkla duygusal istismar (%60), aile içi şiddete tanıklık (%55), fiziksel istismar (%48), ihmal (%17) ve son olarak cinsel istismar (%8) davranışlarına maruz kaldıklarını ifade etmişlerdir.³⁹ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne ilk defa başvuran 150 ardışık kadın hasta ile yapılan bir çalışmada duygusal ihmal %24.7, cinsel istismar %22, duygusal istismar %18.7, fiziksel ihmal %17.3, fiziksel istismar %15.3, ensest %13.3, ensest dışı cinsel istismar %11.3 iken; en az bir travma bildirenlerin oranı %43,2 olarak bulunmuştur.⁴⁰ Pek çok araştırmanın gözden geçirildiği kapsamlı bir çalışmada, çocukluk çağı travmalarından fiziksel istismar için yaygınlık oranı %15 ile %75 arasında değişirken, cinsel istismar için yaygınlık oranının ise yaklaşık %20 civarında olduğu ifade edilmektedir.³⁴ Cinsel istismar dışındaki istismar türlerinde fail %77 olasılıkla aile, %11 olasılıkla diğer akrabalar, %5 bakımla ilgisi olmayan kişiler ve %2 oranında ise çocuğun bakımı ile ilgilenen diğer kişiler arasından saptanmıştır.¹⁴

Ülkemizde kültürel olarak çocuklarla daha çok vakit geçiren ve bakım veren kişiler anneler ya da ablalar olduğu için ÇÇT yapan kişilerin de daha sık olarak kadınların olması beklenen bir bulgudur.⁴¹ En yaygın görülen fiziksel istismar tipleri çimdikleme, acı biber sürme, kulak çekme ve tokat atmaktır. Benzer şekilde 2012 yılında yapılan Aile İçi Şiddet ve Çocuk İstismarı çalışmasında da saç çekme, kulak çekme, cisim fırlatma, elle vurma, tokat atma en sık görülen fiziksel istismar biçimleri olarak bulunmuştur.³⁷ Çocuğa bağırma, reddetme, aşağılama, küfretme, korkutma, tehdit etme, küçük düşürme, alay etme yaygınlıkla görülen duygusal istismar türleridir.⁴²

Yirmi bir farklı ülkede çocukluk çağı cinsel istismarın yaygınlığını inceleyen 38 bağımsız makale ve bunlarla uyumlu olarak 39 yaygınlık çalışması çocukluk çağı cinsel istismarının kadınlar için 0 ile %50 arasında değişirken, erkekler için ise bu oranın 0 ile %60 arasında değiştiğini bildirmektedir.⁴³ Çeşitli ülkelerden elde edilen bu bulgular çocukluk çağı cinsel istismarının uluslararası bir problem olarak kaldığının bir göstergesi niteliğindedir.⁴³ Cinsel istismar en sık ergenlik döneminde görülmektedir. Cinsel istismarın sıklığı cinsiyetler bakımından değerlendirildiğinde ergenlik çağındaki kızlarda cinsel istismarın görülme sıklığı erkeklere kıyasla 3 kat daha fazladır.⁴⁴

Literatürde ÇÇT yaygınlığı ile ilgili araştırmalar göz önünde bulundurulduğunda, duygusal istismar ve ihmali çocuğa kötü muamele biçimleri içinde en az çalışılan meseleler olmasına rağmen, en yaygın olabileceği belirtilmiştir.⁴⁵ Nitekim duygusal istismar en yaygın ÇÇT' dir, bunu fiziksel istismar, aile içi şiddete maruz kalma, ihmal ve cinsel istismar izler. Duygusal istismar tüm diğer kronik istismar tiplerine eşlik etmekte, fiziksel istismar ve cinsel istismar ile karşılaştırıldığında tüm toplumlarda daha yaygın görülmektedir.^{46,47} Psikiyatri örnekleminde yapılan bir çalışmada duygusal ihmal %81.6 sıklığında saptanmıştır.⁴⁸ Çocuklukta duygusal istismar ve ihmalinin yaygınlığını

ölçmek ve miktarını belirlemek daha zor olduğundan duygusal istismar sonuçları daha az dikkat çekmektedir.^{49,50} Ayrıca duygusal istismarın fiziksel şiddet kadar geniş çapta çalışılmaması fiziksel şiddetin etkilerinin daha kolay gözlemlenebilir olmasına bağlanabilir.⁴⁹

Ülkemizde ÇÇT değerlendirmesinde ve çalışmalarda kullanılan, geçerlilik ve güvenilirlik değerlendirmeleri yapılmış ölçekler mevcuttur. Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ-CTQ): Bernstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe uyarlama ve geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Şar ve arkadaşları (2012) tarafından yapılmıştır. Çocukluk çağı travmaları soru listesi (CTQ-28) ise 53 soruluk ÇÇTÖ 'nün yeniden düzenlenen 28 soruluk kısa formudur. Travmatik yaşantılar ölçeği (TEQ); Nijenhuis, Van der Hart ve Vanderlinden tarafından 2001 yılında geliştirilmiş ve Şar tarafından 2002 yılında Türkçe versiyonu oluşturulmuştur. Çocukluk Çağı Kötüye Kullanım ve İhmal Soru Listesi (CCKKISL), Yargıç, Tutkun ve Şar tarafından 2003 yılında geliştirilmiştir.⁵¹

Sınıflama

İstismar; fiziksel, cinsel ve duygusal istismar olarak; ihmal ise fiziksel ve duygusal ihmal olarak ayrılmaktadır.

A. İstismar

A1. Fiziksel İstismar

Fiziksel istismar "çocuğun kaza dışı yaralanması" dır.^{52,53} UNICEF fiziksel istismarı, kaza dışı, çocuğa acı veren ve yasaklanmış olan şiddet davranışları sonucu çocuğun gelişim ve iş görme yetileri bakımından hasara uğraması olarak tanımlarken; DSÖ çocuğa yönelik bilerek yapılan fiziksel güç kullanımı sonucunda çocuğun sağlığı, gelişimi ve onuru bakımından zarar görmesi şeklinde tanımlar.⁴ Fiziksel istismar itaati sağlama, cezalandırma ya da öfke boşaltma amacıyla elle ve/veya aletle vurularak, itilerek, sarsılarak yakılarak ya da ısırılarak çocuğun vücudunun herhangi bir yerinde iz bırakacak şekilde ya da iz bırakmasa da şiddet uygulayarak çocuğa bir zarar vermesidir.^{53,54} Çocuğun ağzına biber sürmek, sarsmak, kulağını ve saçını çekmek, çocuğun vücudunun herhangi bir yerine hafif şiddette veya parmakla vurmak gibi fiziksel cezalandırmalar orta derecede fiziksel istismar olarak kabul edilirken; çocuğa şiddetli elle veya ayakla vurmak, yakmak, boğmak gibi fiziksel cezalandırmalar ise şiddetli fiziksel istismar olarak kabul edilmektedir.³⁰ Fiziksel istismar tesbiti en kolay ÇÇT olmasına rağmen, bu cezalandırma şekilleri bazı toplum ve kültürlerde istismar olarak algılanmadığı veya tanımlanmadığı için tesbiti zorlaşmaktadır. Bu davranışlar çocuğun disiplini ve terbiye edilmesi için gerekli olarak ta düşünülmektedir.⁵⁴ İstismara yatkınlık genellikle anne-babanın genç olması, anne-babanın çocukluğu döneminde istismar öyküsü bulunması, alkol veya madde bağımlılığı, dış etkenlere bağımlı olarak para sıkıntısı, partnerin ölümü, ailede ruhsal ya da fiziksel hastalık, fazla sayıda çocuk sahibi olma, parçalanmış aile ile ilişkisi, sosyal destek yokluğu olabildiği bildirilmektedir.⁵³ Fiziksel istismar birçok kişilerarası, bilişsel, duygusal ve davranışsal sorun, madde kötüye kullanımı ve psikiyatrik hastalıkla ilişkilidir. Fiziksel istismara uğramış çocuklarda sosyal işlevsellikte birçok eksiklik fark edilmekte; bu çocuklar yakın ilişki kurmakta güçlük çekip, daha çatışmalı, duygusal yoğunluğu az, yoğun öfke ve istismar davranışı içeren ilişkiler kurabilmektedir.⁵⁵ Bu çocuklarda bilişsel yetilerde bozukluk ve akademik başarısızlığa sık rastlanılmakta, yüksek oranda nörolojik bozukluk bildirilmektedir. Saldırgan ve suça yönelik davranışlar fiziksel istismar ile en sık birliktelik gösteren sorunlardır.⁵⁵⁻⁵⁷ Fiziksel istismara uğramış kişilerde intihar düşünceleri ve girişimlerine daha yüksek oranda rastlanılmaktadır.^{55,56} Taner ve gökler' in bildirdiğine göre madde kötüye kullanımı, psikopatik kişilik bozuklukları, tehlikeli cinsel deneyimler gibi sağlığı tehdit eden

davranışlar, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu ve kaygı bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklar da fiziksel istismara uğramış çocuklarda daha sık saptanmaktadır.³ Ağır fiziksel istismar vakalarında travma sonrası stres bozukluğu görülebilmektedir.⁵⁸ Ayrıca fiziksel istismara uğramış kişilerde bipolar bozukluk, şizofreni ve unipolar depresyon gibi psikiyatrik bozuklarda görülebilmektedir.

A2. Cinsel İstismar

Cinsel istismar kavramı henüz cinsel gelişimini tamamlamamış bir çocuğun ya da ergenin, bir erişkin tarafından cinsel arzu ve gereksinimlerini karşılamak için güç kullanma, tehdit ya da kandırma yolu ile kullanılması olarak tanımlanır.⁵⁸ İki çocuk arasındaki cinsel aktiviteler; ya farkı 4 ya ve üstü olduğunda, küçük çocuğun zorlama ya da ikna ile cinsel haz amacı güden aktivitelere maruz bırakılması durumunda da cinsel istismar olarak ele alınır.⁵⁹ UNICEF cinsel istismarı, yetişkinlerin cinsel ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla çocukla onun rızası olmadan ilişki kurması ve para kazanmak için çocuğun fuhuş ve pornografiye yönlendirilmesine yol açması olarak tanımlamıştır. Cinsel istismar çocuğun razı olması ve onaylaması için henüz gelişimsel kapasitede olmaması, yasaya veya toplumun sosyal normlarına aykırı bir cinsel aktiviteye zorlanması olarak da tanımlanmaktadır.⁴ Olgunun cinsel istismar olarak değerlendirilebilmesi için istismarcının çocuğun doğrudan vücuduna ya da cinsel organına veya giysilerinin üzerinden bedenine veya cinsel organına dokunulması yeterlidir. Sözel olarak cinsel tacizde bulunmak, cinsel içerikli film seyrettmek, başkalarının cinsel aktivitesini izlemeye maruz bırakmak gibi davranışlar da cinsel istismar olarak değerlendirilmektedir.⁴⁴

Cinsel istismar; günahından dolayı cezalandırılacağı ya da terk edileceğine dair hislerle, utanç ve suçluluk duyguları ile çoğu zaman yeti kinliğe kadar çocuk tarafından saklanır. Çoğunlukla çocuk fiziksel olarak zarar görmüşse ortaya çıkar.⁶⁰ Temas içermeyen cinsel istismarlar; cinsel içerikli konu ma, te hircilik ve röntgencilik iken cinsel dokunma; istismarcının kurbanı dokunması ya da kendisine dokunmaya zorlamasıdır. İnterfemoral ilişki (Irza tasatti); penetrasyonun olmadığı, sürtünmenin olduğu istismar eklidir. Cinsel penetrasyon (Irza geçme); genital ili ki, anal ili ki, objelerle penetrasyon ve parmakla penetrasyon şeklinde iken cinsel sömürü ise; çocuk pornografisi ve çocuk fuhunu kapsar.⁶¹ En sık görülen cinsel istismar şekli genital penetrasyon olarak bildirilmektedir.⁶² Vakalarının yaklaşık %20-%25'i penetrasyonu ya da oral-genital teması içerir.⁴⁵ Ülkemizde yapılan bir çalı mada tüm çocukların temas içeren cinsel istismara maruz kaldığı ve anal sürtünmenin erkek çocuklarda, dokunma-okşama ve öpmenin kız çocuklarında yüksek oranda saptandığı belirtilmektedir. Ayrıca yaş arttıkça çocukların birden çok istismar şekline maruz kaldığı, beden bütünlüğünün bozulduğu ve kız çocuklarında yaş arttıkça vaginal penetrasyon şeklindeki istismarın daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur.⁶³ Cinsel istismara uğrayanların yalnızca %15'inin bildirildiği dikkate alınırsa ula abilen olgular buzdağının görünen kısmıdır.⁵⁹ Çocuklukta cinsel istismara maruz kalma sıklığı %10-40 olarak bildirilmektedir.⁶¹ Cinsel istismar kurbanlarının %53'ü 14 ya ın altındadır.⁶⁴ Cinsel istismar kızlarda erkeklere oranla 4 kat daha fazla görülmektedir.⁶² Peneda 2009 yılında cinsel istismar üzerine 21 ülkede yapılan 39 çalı mayı değerlendirmiş; kızlarda cinsel istismar oranı %10-20, erkeklerde ise %10 olarak bulmuştur.⁴² Her yaştaki çocuk cinsel istismara maruz kalabilir. İlk istismara uğrama yaşı ortalama 8-12 yaşları arasında zirve yapmaktadır.⁶⁵ Klinik örneklerde çocukların çoğunluğunun aynı istismarcı tarafından birden fazla kez istismara uğradıkları belirtilmektedir. Bir kez yaşanan istismarın bildirim ve yardım merkezlerine başvurma olasılığı daha düşüktür.⁶⁶ Cinsel istismara uğrayan bir çocuğun bir başkası tarafından da istismara uğratılması olasılığı Baker ve Duncan tarafından %14 olarak saptanmıştır.⁶⁷ Araştırmalarda fiziksel, zihinsel veya gelişimsel bir özürlü bulunan, sosyal olarak yalnız, daha kolay itaat eden, erişkinleri et-

kilemeye çalışan, ilgi görme gereksinimi olan, erken yaşta cinsel olgunluğa erişmiş ve fiziksel olarak çekici olan çocukların cinsel saldırıya uğrama risklerinin daha fazla olduğu ileri sürülmüştür.⁶⁸ Cinsel istismarın herhangi bir sosyodemografik grupla bağlantısı saptanmamış ve her sosyoekonomik düzeyde görülebileceği belirtilmiştir.⁶⁸ Çocukluk cinsel istismarı ile annenin eğitim düzeyi arasında belirgin bir ilişki vardır.⁶⁵ İstismarcılar genellikle erkektir, %5-15'sinde ise suçlu kadındır.⁵⁸ Klinik olmayan çalışmalara göre, tanıdık birisi ya da bir yabancı tarafından aile dışı istismar, cinsel istismar vakalarının %30-50'sidir.⁶⁵

Kanunen evlenmelerine izin verilmeyen iki kişi arasındaki cinsel ilişkiye ensest denir. Anne babadan biriyle, üvey baba da dâhil olmak üzere akrabalarından biriyle, ebeveyn rolünü üstlenen ve üvey baba yerine geçen biriyle ensest ilişki söz konusu olabilir. Aile içi istismarda en sık rastlanan suçlu babadır. Üvey babalar da istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Üvey baba ile yaşayan bir kız çocuk, biyolojik baba ile yaşayana göre altı kat daha fazla risktedir ve cinsel istismarın daha ciddi olma olasılığı yüksektir.⁵⁸ Klinik çalışmalarda kardeşler arası istismar sık değildir; ancak tarama çalışmalarında en az baba ile olan istismar kadar sık olduğu bulunmuştur.⁶⁵ Çocukluk cinsel istismarı riski evlilik sorunları olan, aile içi çatışmaların sık olduğu, ana babalık görevlerini yerine getiremeyen, ebeveyn çocuk ilişkisinde bozukluk olan ve ebeveyn uyum sorunu olan ailelerde sıktır. Ensestini yaşadığı bir aile evrensel olarak düzensiz ve işlevlerini yerine getiremeyen bir aile şeklinde tanımlanır. En sık tanımlanan örüntü, babanın güçlü konumunu kuvvet kullanarak ve baskı yolu ile elde ettiği, katı ve ataerkil bir aile yapısıdır. Anne baba arasındaki evlilik ilişkisi güçlü değildir. Aile sistemi dışı kapalıdır ve yabancılar şüphe ile karşılanır.

Çocukluk cinsel istismarında alkol veya madde kullanımı yanı sıra suçluluk oranı ve antisosyal davranışlar (özellikle babada) yüksek bulunurken annede depresyon oranı yüksektir.⁶⁵ Cinsel istismar olgularında alkolün, taciz eden tarafından sıklıkla kullanıldığı ve istismarı tetikleyen önemli bir etken olduğu bildirilmektedir.⁵⁹ Ensest için diğer risk faktörleri ise annenin hasta olması veya evi terk etmesi, yetişkinlerin çocukla aynı odayı ya da yatağı paylaşmaları, kız çocuklarının babalarından ayrı yaşamaları, annenin gece çalışmak zorunda olması nedeni ile çocuklara baba ya da üvey babanın bakması, 6 - 8 yaşlarında ve kız çocuk olmak, anne veya babanın ya da her ikisinin ailesinde daha önce ensest ilişkinin varlığı, iktidarsızlık ve psikopati şeklinde sıralanabilir.⁶⁹ Çocukluk ya da ergenlik döneminde cinsel istismara uğramış kişilerin istismarcı konuma geçebildiklerini aktaran yayınlar vardır. Ensest yaşanan ailede bu tabunun bozulması ile istismar davranışının tekrarı arasındaki ilişki ve kuşaklar arası aktarımdan söz edilmektedir. Ensestici çoğu babanın ensest kurbanı olduğu, enseste maruz kalan çoğu kadının da çocuklarını ensestten koruyamayan anneler oldukları bildirilmektedir.⁵⁹

A3. Duygusal İstismar

Duygusal istismar, çocukların ihtiyaç duydukları ilgi, sevgi ve bakımdan mahrum bırakılarak psikolojik hasara uğratılma durumudur. UNICEF duygusal istismarı ve ihmali çocuğun nitelik, kapasite ve arzularının sürekli kötülenmesi, sosyal ilişki ve kaynaklarla ilişkisinden sürekli yoksun bırakılması, çocuğun sürekli olarak insanüstü güçlerle, sosyal açıdan ağır zararlar verme ya da terk etme ile tehdit edilmesi, çocuktan yaşına ve gücüne uygun olmayan taleplerde bulunulması ve çocuğun topluma aykırı düşen çocuk bakım yöntemleri ile yetiştirilmesi olarak tanımlamıştır.¹⁰ Çocuğa bağırma, küfretme, değer vermeme, aşırı baskı ve otorite kurma, lakap takma; çocuğu reddetme, aşağılama, yalnız bırakma, korkutma, yıldırma, tehdit etme, önemsememe, küçük düşürme, ba-

ğımlı kılma ve aşırı koruma; çocuğun duygusal ihtiyaçlarını karşılamama, çocuktan yaşının üzerinde sorumluluklar bekleme, kardeş ayrımı yapma; çocukla alaylı konuşma görülen duygusal istismar türleridir.²⁹ Duygusal istismar ve ihmal oldukça sık görülmekle birlikte, fark edilmesi, tanımlanması, anlaşılması ve yasal olarak kanıtlanması daha güçtür.³ Duygusal istismar genellikle çocuğun üzerinde güç sahibi olan yakın çevresindeki kişi ya da kişiler tarafından gerçekleştirilir. Bu algının aksine, duygusal istismar fiziksel istismara göre çok daha sıklıkla görülmekte ve diğer tüm çocukluk çağı ihmal ve istismar şekillerinden potansiyel olarak daha yıkıcı olmaktadır.¹¹ Duygusal istismara maruz kalan çocuklarda aileden uzaklaşma, gerginlik, bağımlı kişilik, değersizlik duyguları geliştirme, uyumsuzluk ve saldırgan davranışlarda bulunma davranışları sıktır.^{12,14,54} Duygusal istismar çocuğun kişiliği ve başarısının yanı sıra fiziksel gelişimini de olumsuz yönde etkileyebilir.¹² Beş farklı ülkede yapılan bir çalışmada çocuğa bağırarak %75-80 oranında bulunup, en sık görülen duygusal istismar olarak saptanmıştır.²⁹ Yalnızca duygusal istismara ya da duygusal ihmale maruz kalınabildiği gibi, duygusal istismar ya da duygusal ihmalle birlikte fiziksel ve cinsel istismara da uğrama yaygın olarak rastlanabilen bir durumdur.^{3,70,71} Normal yetişkinlerle yapılan bir çalışmada, duygusal istismar, fiziksel istismar ve fiziksel ihmal en yüksek oranlarda birlikte görülen çocukluk çağı ihmal ve istismar türleridir.⁷² Çoğu fiziksel istismar olgusuna eşlik eden duygusal istismar, fiziksel belirtiler iyileştikten çok sonra, hatta hayat boyu etkisini sürdürür. Çocuğun bağlanma sürecini ve duygusal gelişimini olumsuz etkiler. Çocuğun ilerleyen süreçte uygun duygusal cevaplar geliştirme kapasitesini bozabilir.³ Ayrıca duygusal istismar fiziksel ve cinsel istismarın hasarı ortadan kaldığında bile devam edebilir.⁷³ Fiziksel istismar ve ihmal vakalarının %90'ında duygusal ihmal ve istismarın da olduğu saptanmıştır.³

B. İhmal

Genellikle evde yaşayan kişi sayısının ve özellikle de 0-36 ay arası çocuk sayısının fazla olduğu saptanmıştır.⁷⁴ Fiziksel, duygusal, eğitimsel ve tıbbi ihmal olarak ortaya çıkabilir. 18 yaşından küçük bir çocuğun en üst düzeyde gelişimini sağlayacak duygusal paylaşımın olmaması duygusal ihmal, çocuğun sağlıklı gelişmesini olumsuz yönde etkileyecek şekilde tıbbi bakımı yaptırmama, geciktirme ya da önerilere uymama tıbbi ihmal, çocuğun yetenek ve becerilerine uygun eğitim olanaklarından yararlanamaması ya da desteklenmemesi eğitim ihmali, kurum ve kuruluşların sorumlu oldukları alanlarda duyarsız davranmaları sonucu oluşan durumlar sosyal ihmal olarak adlandırılmaktadır.⁸ İhmal, ailenin çocuğun büyümesi için ihtiyacı olan güvenilir ve sağlıklı ortamı sağlamaması ve çocuğu tehlikelere karşı korumamasıdır. Anne ve babanın çocuğu ile konuşmaması veya sorularını yanıtlamaması, çok uzun süre çocuğu yalnız bırakması, yeterince yemek vermemesi ve bakımını sağlamama gibi davranışları içerir. İhmal, özellikle büyüme geriliği olan, psikososyal uyum güçlüğü çeken, eğitim gereksinimleri karşılanmayan çocuklarda akla gelmelidir.⁷¹ Anne yaşının genellikle küçük, ebeveynin tek, ebeveynlik yetisinin zayıf, ebeveynlik bilgisinin az ve çocuğa sağlanan bakımın düşük kalitede olduğu görülmüştür.^{74,75} Düşük anne eğitimi, sosyal destek yokluğu, izolasyon, olumsuz ilişkiler, ev içi şiddet, ebeveynlerde alkol-madde kullanımı ya da depresyon gibi ruhsal hastalıklar da ihmalle birliktelik göstermektedir. İhmal kaotik ve düzensiz ev ortamıyla karakterize ve daha çok çevresel stresörün olduğu, daha fazla tehlikeli yaşam koşullarının bulunduğu ortamlarda gerçekleşmektedir.⁷⁶ Üç yaş öncesi ihmal, bağlanmada ve içsel işleyen modellerde sorunlar yaşanmasına ve çocuğun yakın ilişkileri yürütmesinde ve biçimlendirmesinde zorluk yaşamasına neden olmaktadır. Empati, pişmanlık, merhamet, sempati duyma gibi bazı duygular, ebeveynle uygun şekilde deneyimlenerek, model alınarak öğrenilmektedir. İhmal gibi uygun olmayan duygusal deneyimler varlığında, bu duyguların gelişimi de başarısız olacaktır. Erken dönemde uygun

duygusal deneyimler yaşayamaması ve güvensiz bağlanma örüntüsü, sonraki yıllarda da ikili ilişkilerinde bağlanmada benzer zorluklar yaşamasına neden olacaktır. İhmal özellikle 1 yaş altı geri dönüşümsüz olmakta ve ciddi gelişimsel hasara yol açabilmektedir. İhmalin ciddiyeti ve süreğenliği çocukta oluşacak hasarın derecesini belirler.⁷⁷ Bebek ve çocuklarda apati, pasiflik, azim-coşku ve esnekliğin olmayışına, duygularını düzenlemede zorluk çekmelerine neden olur.⁷⁸ Kendileri ve başkalarıyla ilgili olumsuz temsilleri oluşur ve kendilerini seilmeye değmez, değersiz gibi başkalarını ise ulaşılamaz gibi algılayabilirler. Erken çocukluk dönemi ihmal edilen çocukta bilişsel alanlarda, özellikle de ifade edici ve alıcı dil ile problem çözme becerilerinde gerilik görülmektedir.⁷⁹ Bebek ve küçük çocuklardaki ihmal büyüme geriliği, kilo alamama, boy uzamasında gerilik, kuru cilt, zayıf ve ince saçlar gibi bazı fiziksel sonuçlarıyla birlikte; bilişsel, motor ve dil gelişiminde gecikme, oyun esnasında çabuk sinirlenme, kolay incinme, baş etme becerilerinde zayıflık, impulsif davranışlar ve coşkusuzluk gibi birçok gelişimsel soruna da yol açabilmektedir.^{80,81}

B1. Fiziksel İhmal

Fiziksel ihmal, 18 yaşından küçük çocuk ya da gencin yetersiz besleme, giydirme, hijyen ya da bakım verme sonucunda zarara uğramasıdır.⁵⁵ Çocuğa gerekli sağlık hizmetlerinin verilmemesi ya da geciktirilmesi, çocuğun yalnız bırakılması, dışlanması, evden kovulması, kaçan çocuğun eve kabul edilmemesi, beslenme, giyim ve hijyenik ihtiyaçlarının karşılanmaması, zarar verici ve toksik maddelerden korumak için yeterli önlem alınmaması gibi pek çok durum fiziksel ihmal olarak kabul edilir.⁸² Fiziksel ihmale uğramış çocuğun teni solgun, saçları ve derisi bakımsız olabilir ve insanlara iyi beslenmemiş izlenimi verebilir.⁸³ İstenmeyen gebeliklerde annenin kendini aç bırakmasıyla gebeliğin sonlandırılması ya da evlilik dışı doğan çocukların aç bırakılarak ölüme terk edilmeleri fiziksel ihmalin de çok ciddi sonuçları olabileceğinin bir göstergesidir.⁸⁴ Fiziksel ihmal de çocuğun sosyal, bilişsel, duygusal ve davranışsal gelişiminde ağır ve uzun dönemli sonuçlar doğurabilmektedir. İhmal edilmiş çocuklarda fiziksel istismara uğramış çocuklara göre daha ağır bilişsel ve akademik bozukluklar, daha fazla sosyal içe çekilme, daha kısıtlı arkadaş ilişkileri ve daha yoğun içe atım sorunları görülmektedir.⁸⁵

B2. Duygusal İhmal

Çocuğun psikolojik ihtiyaçlarına yanıt vermeme, duygusal olarak ilgilenmeme, yeterli sevgi ve şefkat göstermeme, sosyal gelişimi için yeterli desteği sağlamama, sosyal kuralları öğretmeme olarak tanımlanır.⁸² Literatürde duygusal istismar ve ihmal en az çalışılan ÇÇT olmasına rağmen, en yaygın olabileceği belirtilmiştir.⁴⁵ Psikiyatri örnekleminde hastaların çocukluk çağında ihmal ve istismara uğramış olma sıklıklarının araştırıldığı bir çalışmada duygusal ihmal %81.6 tespiti buna uygundur.⁴⁷ Çocuklukta duygusal istismar ve ihmalinin yaygınlığının cinsel ve fiziksel istismardan çok daha fazla olması muhtemeldir, fakat ölçmek ve miktarını belirlemek daha zor olduğundan duygusal istismar sonuçları daha az dikkat çekmektedir.^{49,50} Fiziksel istismar ve ihmal olgularının %90'ında duygusal istismar ve ihmal olduğu saptanmıştır. İhmal edilmiş çocukların fiziksel ve duygusal gelişimleri ağır bir şekilde bozulmuştur, fiziksel olarak küçük olabilirler ve uygun olarak sosyal iletişime giremeyebilirler. Davranışsal olarak kronik ihmal edilmiş çocuklar kimseyi ayırt etmeden, yabancılara bile çok sevgi gösterebilir veya tanıdık ortamlarda bile sosyal olarak cevapsız kalabilirler.²⁶

Risk Faktörleri

Bireysel, ailesel, sosyal ve toplumsal risk etmenlerinin kombinasyonu çocuk istismarının oluşumuna katkıda bulunur. Bunlar istismarın direk sebebi değil, istismar ortaya çıkışını kolaylaştırıcı

etmenlerdir. DSÖ'ne göre çocuk istismarı risk faktörleri ailesel, toplumsal ve kişisel olarak sınıflandırılmaktadır.^{10,15}

1. Toplumsal Faktörler

Çocuğun değerinin azalması (azınlık, engellilik, cinsiyet), sosyal eşitsizlikler, organize şiddet(savaşlar, kavgalar), şiddeti ve dayağı destekleyen kültür, medya şiddeti kültürel normlardır.^{10,15} Sosyal olarak yalıtılmak, destek sisteminin yoksunluğu, ebeveynin madde kötüye kullanımı çocuğun istismar ve ihmal edilme davranışı ile karşılaşma ihtimalini artırır. Toplumda güç farklılıkları (gelir düzeyi uçurumları), aşırı kalabalık gibi stresli yaşam koşulları da saldırgan davranışları ve çocuklara karşı fiziksel istismarı artırabilir.⁸⁶ Toplumun anneliğe ilişkin tutumları ve anneye yüklenen kültürel roller de istismarı artıracak diğer toplumsal faktörlerden sayılabilir.

2. Ailesel Faktörler

Geniş aile, düşük sosyoekonomik durum, sosyal desteğin olmaması, sosyal izolasyon, tek ebeveynin olması, ebeveyn-çocuk ilişkisindeki zayıflık, yüksek stres düzeyleri ve aile içi şiddet ailesel faktörlerden sayılabilir.^{10,15} İstismar eden ailelerde büyümüş ebeveynler istismar geleneğini, kendi çocuklarında da sürdürülebilirler. Bazı vakalarda erişkinler, kendi yöntemlerinin disiplini öğretmek için uygun yollar olduğuna inanabilir. Diğer vakalarda ise, ebeveynler kendi istismar davranışı ile ilgili olarak karşı duygular içerirler ancak nasıl davranacaklarını bilemediklerinden kendilerini ebeveynlerinin davranışlarını sergilerken bulurlar.²⁶ Aşırı kalabalık veya fakirlik gibi stresli yaşam koşulları saldırgan davranışları ve çocuklara karşı fiziksel istismarı artırabilir. Sosyal olarak yalıtılmak, bir destek sisteminin yokluğu, ebeveynde madde kötüye kullanımının olması çocukların istismar ve ihmal davranışlarıyla karşılaşma ihtimalini artırır. Ruhsal bozukluklar, özellikle ebeveynin yargılama ve düşünce süreçlerinde bozukluk varsa, çocuk istismarı ve ihmaliinde rol oynayabilir. İstismar eden ebeveynlerin çocuklarından uygunsuz beklentileri vardır, bağımlılık gereksinimleri tersine dönmüştür. Ebeveynler istismar edilen çocuğa, çocuk sanki kendilerinden büyükmüş gibi davranmaktadırlar. Ebeveyn çocuktan güven, bakım, huzur, koruma ve sevgi beklemektedir. Bu ebeveynlerin %90'ı kendi anne ve babaları tarafından ağır derecede istismar edilmişlerdir.⁸⁶

3. Kişisel Faktörler

Ebeveynlere ilişkin etkenler; ebeveynin çocukluğunda istismara uğrama öyküsü, çocuğa ilişkin olumsuz algı, ebeveyn rolüyle ilgili yetersizlik, erken dönemde bebeğin ihtiyaçları, bağlanma ve insan ilişkileriyle ilgili farkındalığının olmaması, çocuk gelişimi hakkında bilgisinin olmaması, empati yoksunluğu, düşük benlik saygısı, alkol-madde kullanımı, öfke kontrol sorunları, düşük eğitim düzeyi, sıkıntılı gebelik öyküsü, yetersiz doğum öncesi bakım, ebeveynde fiziksel ya da ruhsal hastalık olması, anne yaşının küçük olması, işsizlik, yalnız anne-baba şeklindedir. Çocuğa ilişkin etkenler; cinsiyet, prematürite, istenmeyen çocuk, fiziksel ya da mental hastalığının olması, sakatlık ya da kronik hastalığının olması şeklinde ifade edilebilir.¹⁰ İstismara uğrayan çocuklar çoğunlukla istenmeyen gebeliklerden doğan, anne-babanın istediği cinste veya kişilikte olmayan, annesinin sık aralıklarla gebe kaldığı çocuklardır. Maddi bunalımlar, anne-babanın duygusal sorunları, evlilik sorunları çocuğa karşı davranışı etkileyebilir.¹⁵ Çocuğun belli özellikleri ihmal edilmeye ve istismara yatkınlığı artırabilir. Prematürite, zekâ geriliği veya bedensel yeti yitimi olan çocuklar ve zor çocuk diye bilinen ağlayan veya aşırı talepkar çocuklar istismar açısından risktedir. İstismar edilen çocukların büyük bir kısmı ebeveynleri tarafından farklı, gelişimi yavaş, kötü, bencil ve disipline edilmesi zor olarak algılanırlar. Hiperaktif olan çocuklar, özellikle ebeveynlerinin bakım becerileri kısıtlı ise,

istismar açısından risk altındadırlar.²⁶

Çocukluk Çağı Travmaları ve Psikiyatrik Bozukluklar

Uzamış ve ciddi travma genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkmakta, duyguları düzenlemede kronik bir başarısızlığa, bazı vakalarda da sosyal ilişkilerin bozulmasına neden olmaktadır. Psikiyatrik patolojilerin bir sonucu olarak adaptif olmayan kişilik patolojilerine, dürtüsel davranışlara, alkol madde kötüye kullanımına ve diğer faktörler sonucu yeni travmatik yaşantılara da sebep olabilir. Çocuklar travmanın etkilerine daha duyarlıdır. Ayrıca erken dönem travma yaşantıları, yetişkin dönemde çeşitli psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkmasına katkıda bulunur.^{87,88} Bebeklik döneminden ergenliğe dek uzun süre istismara uğramış çocukların, kısa süreli istismara uğrayanlara göre daha derin bir şekilde zarar görmeleri beklenir. Major depresif bozukluk, intihar davranışı, travma sonrası stres bozukluğu, disosiyatif kimlik bozukluğu ve madde kötüye kullanımı gibi ruhsal hastalıkların gelişmesi; kurban ve istismarı yapan kişi arasındaki ilişkinin doğası ve olayların açığa çıkması sonrasında destek olan erişkin figürleri ile sosyal figürler uzun süreli prognozu etkiler. Travmatik yaşantılar nörobiyolojik açıdan kalıcı izler bırakır. Psikiyatri hastaları arasında ÇÇT bildirilenlerin oranının, klinik dışı gruba göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada çocukluk çağı fiziksel ve cinsel istismarı bildiren katılımcıların %80' inin en az bir psikiyatrik bozukluk tanısı aldığı ifade edilmiştir.⁸⁹

Travmatik yaşantıya ilk yanıt aşırı uyanılma ya da dissosiyasyon iken; travmanın emosyonel sonuçları ise korku ve anksiyete, depresif duygulanım, benlik saygısında azalma ve kimlik sorunları, öfke, suçluluk duygusu ve utanç şeklindedir. Algı bozuklukları, olayın yeniden yaşantılanması, kişiler arası ilişkilerde sorunlar, yeniden kötüye kullanıma ya da başkasını kötüye kullanıcı davranışlar ortaya çıkabilir. Araştırmalar istismar mağduru çocukların düşük özsaygı, dissosiyatif yaşantılar, yüksek anksiyete, duygudurum bozuklukları, daha fazla intihar fikirleri, akademik ve davranış sorunları olduğunu göstermiştir.⁹⁰ ÇÇT ile yetişkin dönemde TSSB, depresyon, anksiyete bozuklukları (panik bozukluğu, sosyal fobi), obsesif kompulsif bozukluk, madde kullanım bozukluğu, kişilik bozuklukları (özellikle sınır kişilik bozukluğu), yeme bozuklukları, somatizasyon bozukluğu, bipolar bozukluk, psikotik bozukluklar gibi çeşitli ruhsal sorunlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Dissosiyasyon, düşmanlık, tekrar kurban olma gibi kişiler arası sorunlar; işleyen içsel model ve sağlık algısıyla ilgili bilişsel sorunlar da saptanmıştır.⁹¹⁻⁹⁸ ÇÇT yetişkinlikte olumsuz fiziksel ve zihinsel sağlık sonuçlarına zemin hazırlayan risk faktörleriyle bağlantılı gibi görünmektedir.⁹⁹ Araştırmalar genellikle çocukluk çağı cinsel istismarının depresyon başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluk için önemli bir risk faktörü olduğunu ileri sürmesine rağmen, istismar ve depresyon arasındaki ilişkinin doğası tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.¹⁰⁰ ÇÇT kişinin özsaygısına, özgüvenine ve geleceğe yönelik umut duygusuna zarar vererek depresyona neden olabilir. Bazı araştırmalar yetersiz ebeveynlik becerileri ve aile desteği gibi farklı değişkenlerin çocukluk çağı cinsel istismarıyla depresyon arasındaki ilişkiye aracılık ettiğini belirtirken, bazı gözden geçirmelerde diğer değişkenlerden bağımsız olarak cinsel istismar ile depresyon arasında direkt nedensel bir ilişki olduğu vurgulanmıştır.^{101,102} Widom'a göre ÇÇT erişkin dönemde depresyon riskini %50 oranında artırmaktadır.⁹⁰ Duygusal ihmalin özellikle depresif bozukluk, distimi ve sosyal fobiyle bağlantılı olduğu; duygusal ihmal ve cinsel istismar öyküsü olan bireylerin yaşamları boyunca birden daha fazla duygu durum bozukluğu geliştirme ihtimallerinin daha yüksek olduğu da bildirilmiştir.¹⁰³ Duygusal ihmal ile yetişkinlikte anksiyete ve depresyon belirtileri arasında anlamlı bir ilişki de saptanmıştır.⁴⁵ Geniş katımlı bir çalışmada çocukluk çağı fiziksel istismarının anlamlı olarak olumsuz sağlık sonuçlarında artışı yordadığı bu-

lunmuştur.¹⁰⁴ Çocukluk çağında maruz kalınan istismarın şiddeti arttıkça yetişkinlikte depresyon gelişme riski de artmaktadır.⁸⁵ Bir çalışmada ise çocukluk çağında maruz kalınan duygusal istismar yetişkinlikte anksiyete ve depresyon belirtilerinin bağımsız yordayıcısı olarak saptanmıştır.⁴⁵ Hyun tarafından bipolar ve unipolar depresyon hastalarından oluşan 333 katılımcının karşılaştırıldığı çalışmada çocukluk çağı istismarının özellikle de cinsel istismarın unipolar depresyon ile daha anlamlı ilişkisi olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁵ ÇÇT aynı zamanda bipolar bozukluğun morbidite ve şiddetine de katkıda bulunmaktadır.¹⁰⁶

Yakın dönemli çalışmalar ÇÇT ile psikotik bozukluklar üzerine yoğunlaşmıştır. DeRosse ve arkadaşları ÇÇT ve psikotik belirtiler arasında güçlü pozitif korelasyonlar bildirmiştir.¹⁰⁷ ÇÇT şiddeti ile psikotik yaşantıların görülme sıklığı arasında bir doz-yanıt ilişkisini gözlenmiş ve travmanın sonlanmasının psikoz atağı olasılığını azalttığı da saptanmıştır.¹⁰⁸

Türkiye’de yapılmış klinik örneklemlerle bir araştırmada da çocukluk çağında duygusal istismar yaşadığını bildiren bireylerde duygu durumu ve anksiyete bozuklukları daha sık saptanmıştır.⁴⁸ Yine klinik bir çalışmada obsesif kompulsif bozukluğu olan grubun normal bireylere göre daha yüksek oranda ÇÇT, özellikle duygusal istismar ve duygusal ihmal bildirdikleri bulunmuştur.⁹⁵ Duygusal ihmal ve istismar ile cinsel istismarın depresyon ve anksiyete şiddetinin genel göstergesi olan genel üzüntü haliyle; aynı zamanda da anksiyeteye özgü olan kaygılı uyanılma durumuyla bağımsız olarak ilişkili oldukları da tespit edilmiştir.¹⁰⁹ Bir çalışmada, duygusal istismar ve ihmal geçişinin artmış anksiyete, depresyon, ömür boyu travmaya maruz kalma, travma sonrası stres bozukluğu ve fiziksel belirtilerle bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bulgu duygusal ihmal ve istismar ile yetişkinlikte duygusal ve somatik yakınmalar arasındaki ilişkinin gücünü vurgulamaktadır.¹¹⁰ Duygusal istismar ve ihmal öyküsüne sahip bireylerde yürütülmüş bir çalışmada Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği’nin (ÇÇTÖ) duygusal, fiziksel ve cinsel istismar alt ölçekleri ile depresyonun somatik belirtileri arasında bir ilişki olduğu da bulunmuştur.¹¹¹ ÇÇT’nin yetişkinlikte depresyon ve anksiyete bozukluklarının 2 yıllık seyri üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, ÇÇT öyküsü bildirimlerinin temelde anksiyete ve depresif bozuklukları olan yetişkinlerde daha kötü hastalık seyri ile bağlantılı olduğu bulunmuştur.¹¹² Ne kadar çok kişi tarafından duygusal ve cinsel istismara maruz kalırsa, yetişkinlikte depresif epizot deneyimleme sayısının da o derecede arttığı sonucuna varılmıştır.¹¹³ Başka bir çalışmada ise duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel istismar ve cinsel istismarın sıklığı ne kadar yüksekse, semptomların şiddeti o kadar kötü bulunmuştur.¹¹¹ Geriye dönük bir çalışmada, Bifulco ve arkadaşları çocukluk çağı duygusal istismarının, kronik ve tekrarlayıcı erişkin depresyonuyla sıkı bir ilişki içinde olduğunu ileri sürmüştür.⁸⁵ Sonuç olarak ÇÇT sadece depresyon ve anksiyete bozukluklarının oluşması için artan riskle bağlantılı değil ayrıca bu bozuklukların klinik seyri üzerinde de etkilidir.¹¹²

Bazı çalışmalar intihar riskinde artışla birlikte, çocukluk çağı cinsel istismarı ile depresyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.¹¹⁴⁻¹¹⁶ İstismar öyküsü olanlarda daha fazla bedensel belirti, daha yüksek depresyon, anksiyete, somatizasyon skorları ve düşük benlik saygısı olduğu görülmüş; alkol kötüye kullanımı, intihar girişimi ve psikiyatrik başvuru oranları daha fazla saptanmıştır.⁴ Bir çalışmada, çocukluk çağında istismar öyküsü olanlarda intihar girişimi eğilimi fazla, dürtüsellik ve agresyon skorları ise yüksek saptanmıştır.¹¹⁶ Türkiye’de Zoroğlu ve arkadaşları çalışmasında ÇÇT’ne maruz kalan olgularda dissosiyasyon düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş, kendine zarar verme

davranışları ve intihar girişimleri kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır.¹¹⁷ Yanık ve Özmen intihar girişimi öyküsü ile cinsel, fiziksel, duygusal istismar ve ihmal arasında; kendine zarar verme davranışı ile cinsel, duygusal istismar ve ihmal arasında anlamlı ilişki bildirmiştir.⁴⁰

Sonuç

ÇÇT'ne maruz kalanların erişkin yaşamda depresyon, anksiyete bozuklukları, alkol-madde kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklara sahip olma oranlarının daha yüksek olduğu sıkça vurgulanmaktadır. Genel kanı; istismar yaşantısı ile başa çıkmada immatür savunma düzenekleri kullanan, sağlıklı bağlanma, olumlu benlik algısı geliştiremeyen ve sosyal desteği az olan çocukların erişkin yaşamda daha fazla psikiyatrik hastalık yaşadığı yönündedir. Çocuğun fiziksel ve zihinsel gelişimi yanı sıra, çocukluk çağı ve erişkin dönemde de birçok psikososyal soruna yol açan ÇÇT'nin gerçekleşmesinin önlenmesi; gerçekleşmesi sonrasında ise hem çocukluk çağında hem de sonrasında multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması; ruh sağlığı çalışanları tarafından uzun süreli izlemlerinin yapılabilmesi büyük bir öneme sahiptir. Öncelikli yapılması gereken çocuğun travmaya maruz kalmasının önlenmesidir. Özellikle günümüzde devam eden savaşlar ve göçler, ekonomik sıkıntılar, erken dönemde ebeveyn rolü, yetersiz ve niteliksiz eğitim koşulları, sosyal sorunlar ve sosyal desteğin kısıtlılığı çocuğun travmaya maruziyetinin artmasına neden olan durumlardır. Koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında gerekli önlemlerin alınması, aileden başlayan sosyal destek ve eğitim, yeterli ve kaliteli eğitim verilmesi, göç ile gelen ya da savaşa maruz kalan çocukların yeterli takibinin yapılabilmesi, parçalanmış ailelerden gelen ya da ebeveyni olmayan çocukların sosyal olarak takip ve desteklerinin yeterli düzeyde yapılabilmesi büyük öneme sahiptir. Travmanın gerçekleşmesi durumunda ise en önemli durum travmanın tesbitinin yapılabilmesi, çocuğun yargılama ya da takip sürecinde retravmatizasyonunun engellenebilmesi, gerek erken dönemde ve gerekse sonraki süreçte travmaya maruz kalan çocuğun ve bireyin, bedensel sağlığının takibi yanısıra ruhsal sağlığının takibi ve desteğinin de yeterince yapılabilmesi, sosyal açıdan çocuğun desteklenmesi önemli süreçler olarak yer alır. Ayrıca tüm tıbbi birimlerde çalışan klinisyenler için travma maruziyetinin düşünülmesi ve öyküsünün sorgulanması büyük öneme sahiptir. Yaşamın ilerleyen döneminde ruh sağlığı alanında çalışan klinisyenler içinse, psikiyatrik hastalıkların tanı, takip ve tedavi sürecinde ÇÇT öyküsü akla getirilmeli ve sorgulanmalıdır.

1. Herman JL. Travma ve iyileşme. Tosun T, ç. editör. 1. Baskı. İstanbul: Literatür Yayıncılık; 2011.
2. Oral R, Can D, Kaplan S, Polat S, Ates N, Çetin G et al. Child abuse in Turkey: an experience in overcoming denial and a description of 50 cases. *Child Abuse Negl* 2001; 25:279-290.
3. Taner Y, Gökler B. Çocuk istismarı ve ihmali: Psikiyatrik yönleri. *Acta Medica* 2004; 35:82-86.
4. Yurdakök K, İnce O. Duygusal istismar ve ihmali. *Katki Pediatri Dergisi* 2010;32:423-433.
5. Yılmaz G, İşiten N, Ertan Ü, Öner A. Bir çocuk istismarı vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46:295-298.
6. Johnson C F. Abuse and Neglect of Children. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds), Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
7. Bostancı N, Albayrak B, Bakoğlu İ, Çoban Ş. Üniversite öğrencilerinde çocukluk çağı travmalarının depresif belirtileri üzerine etkisi. *Yeni Sempozyum Dergisi*. 2006; 44:100-6.
8. Akduman GG, Ruban C, Akduman B, Korkusuz İ. Çocuk ve cinsel istismar. *Adli Psikiyatri Dergisi* 2005; 3:9-14.
9. Bahar G, Savaş HA, Bahar A. Çocuk istismarı ve ihmali: bir gözden geçirme. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2009; 4:51-65.
10. Güler N, Uzun S, Boztaş Z, Aydoğan S. Anneleri tarafından çocuklara uygulanan duygusal ve fiziksel istismar/ihmal davranışı ve bunu etkileyen faktörler. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24:128-134.
11. Aral N, Gürsoy F. Çocuk hakları çerçevesinde çocuk ihmali ve istismarı. *Milli Eğitim Dergisi* 2001; 151:5.
12. Pelendecioglu B, Bulut S. Çocuğa yönelik aile içi fiziksel istismar. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2009; 9:49-62.
13. Polat O. Tüm Boyutlarıyla Çocuk İstismarı 2: Ölçme ve Rehabilitasyon. Ankara: Seçkin Yayıncılık, 2007.s: 257-273.
14. Kara B, Biçer Ü, Gökbalp AS. Çocuk istismarı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47:140-151.
15. Armağan E. Çocuk ihmali ve istismarı: Psikoz tablosu sergileyen bir istismar olgusu. *New Symposium Journal* 2007; 2: 170-173.
16. Bulut I. Genç anne ve çocuk istismarı. *Bizim Büro*. 1996.
17. Satır N. Engelli çocuğa yönelik istismar ve ihmali. *Çocuk Forumu Dergisi* 2000;3:56-60.
18. Dilsiz H, Mağden D. Öğretmenlerin çocuk istismarı ve ihmali konusunda bilgi ve risk tanıma düzeylerinin tespit edilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2015;1:678-694.
19. Yaşar ZF, Akduman GG. Çocuk ihmali-istismarı ve adli dış hekimliği. *TSK Korumacı Hekimlik Bülteni*. 2007; 6:389-94.
20. Polat O. Çocuk ve Şiddet.1. Baskı. İstanbul: Der Yayınları; 2001.s: 38-76.
21. Nimkin K, Kleinman PK. Imaging of child abuse. *Radiol Clin North Am* 2001;39:843-864.
22. Pressel DM. Evaluation of physical abuse in children. *Am Fam Physician* 2000; 61:3057-3064.
23. Polat O. Çocuk Hakları Nedir?.1.Baskı. İstanbul: Analiz Yayınları; 2002.s: 5-39.
24. Türkiye' de Çocuğa Karşı Şiddetin Önlenmesi Alanında Çalışan Kuruluşlar Rehberi-2013 (<http://www.cocugasiddetionluyoruz.net/23/turkiyede-cocuga-karsi-siddetin-onlenmesi-alaninda-calisan-kuruluslar-rehberi.html>).
25. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. WHO. Available Online Date: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594365_eng.pdf.
26. Sadock BJ, Sadock VA. Problems related to abuse and neglect. Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry, Cancro R (eds) 9.edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.370-376.
27. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 378-385.
28. Child maltreatment US. Department of health and human services, administration for children and families, administration on children, youth and families, Children's Bureau. 2016 <https://www.acf.hhs.gov/sites/default/files/cb/cm2016.pdf>
29. Lynch, MA, Saralidze L, Goguadze N, Zolotor A. National study on violence against children in Georgia. 2008.
30. Runyan KM, May Chahal C, Hassan F. Child abuse and neglect by parents and other caregivers. 2002; 57-86.
31. May-Chahal C, Cawson P. Measuring child maltreatment in the United Kingdom: a study of the prevalence of child abuse and neglect. *Child Abuse Negl* 2005;29:969-984.
32. Zolotor AJ, Runyan DK, Dunne MP, Jain D, Péturs HR, Ramirez C, et al. ISPCAN Child Abuse Screening Tool Children's Version (ICAST-C): Instrument development and multi-national pilot testing. *Child Abuse Negl* 2009; 33:833-841.
33. World Health Organisation (WHO). (2010). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs150/en/index.html>.
34. Xie P, Wu K, Zheng Y, Guo Y, Yang Y, He J, et al. Prevalence of childhood trauma and correlations between childhood trauma, suicidal ideation, and social support in patients with depression, bipolar disorder, and schizophrenia in southern China. *J Affect Disord* 2018; 228: 41-48.
35. Aksel Ş, Yılmaz İrmak T. Review of child abuse and neglect literature in Turkey. Xth ISPCAN European Regional Conference on Child Abuse and Neglect. 2005.
36. Hizmetler, Başbakanlık Sosyal, and Çocuk Esirgeme Kurumu-UNICEF. "Türkiye'de Çocuk İstismarı ve Aile İçi Şiddet Araştırması." (2010).
37. Cankur S, Kırımsoy E, Şekerçioğlu G, Özkol Yıldırım E, Erdoğan N ve ark. Çocukların ev içinde yaşadıkları şiddet araştırması. İstanbul: Genç Hayat Yayınları; 2012.
38. Şahin F. Üniversite öğrencilerinde ICAST-R uygulaması. XIX ISPCAN International congress on child abuse and neglect, İstanbul: Kongre Kitapçığı; 2012. s:12:799.
39. Yılmaz İT. Çocuk istismarı ve ihmalinin yaygınlığı ve dayanıklılıkla ilişkili faktörler. Diss. İzmir: Ege Üniversitesi; 2008.
40. Yanık M, Özmen M. Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalarda çocukluk çağı kötüye kullanım/ihmal yasantıları ile intihar, kendine fiziksel zarar verme ve dissosiyatif belirtiler arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2002; 3:140.
41. Sofuoğlu Z, Oral R, Aydın F, Cankardeş S, Kandemirci B, Koç F ve ark. Türkiye'nin üç ilinde olumsuz çocukluk çağı deneyimleri epidemiyolojik çalışması. *Türk Ped Arş* 2014; 49:47-56.
42. Koç F, Aksit S, Tomba A, Aydın C, Koturoğlu G, Aslan A ve ark. Çocuk istismarı ve ihmali olgularımızın demografik ve klinik özellikleri: Ege Üniversitesi Çocuk Koruma Birimi'nin bir yıllık deneyimi. *Türk Pediatri Arşivi* 2012; 47: 2.
43. Pereda N, Guilera G, Forns M, Gómez-Benito J. The international epidemiology of child sexual abuse: A continuation of Finkelhor (1994). *Child Abuse Negl* 2009; 33:331-342.
44. Kanbur N, Akgül S. Adölesanlarda cinsel istismar ve pediatristin rolü. *Çocuk İhmal ve İstismarı-I*. 2010; 32:491-502.
45. Wright MO, Crawford E, Castillo DD. Childhood emotional maltreatment and later psychological distress among college students: The mediating role of maladaptive schemas. *Child Abuse Negl* 2009; 33:59-68.
46. Gökler R. Eğitimde çocuk istismarı ve ihmali genel bir bakış. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2006, 3:47-76.
47. United Nations Children's Fund, Measuring and Monitoring Child Protection Systems: Proposed Core Indicators for the East Asia and Pacific Region, Strengthening Child Protection Series No. 1, UNICEF EAPRO, Bangkok: 2012.
48. Örsel S, Karadağ H, Kahiloğulları AK, Kahiroğulları EK, Aktaş EA. Psikiyatri hastalarında çocukluk çağı travmalarının sıklığı ve psikopatoloji ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2011;12:2.
49. Reddy MK, Pickett SM, Orcutt HK. Experiential avoidance as a mediator in the relationship between childhood psychological abuse and current mental health symptoms in college students. *J Emot Abuse* 2002; 6:67-85.
50. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: Genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35:51-71.
51. Şar V, Öztürk E, İkikardes E. Çocukluk çağı ruhsal travma ölçeğinin türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32:1054-1063.
52. Polat O. Klinik Adli Tıp. 1. Baskı, Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2004.s: 85-131.
53. Hancı İH. Adli Tıp ve Ali Bilimler. 1. Baskı, Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2002. s:263-284.
54. Topbaş M. İnsanlığın büyük bir ayıbı: Çocuk istismarı. *TSK Korumacı Hekimlik Bülteni* 2004; 3:76-80.
55. Kaplan SJ, Pelcovitz D, Labruna V. Child and adolescent abuse and neglect research: A review of the past 10 years. Part I: Physical and emotional abuse and neglect. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1214-1222.
56. Gökler I. Child Abuse And Neglect: Effect of Early Stress On Neurobiological Development. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental*

- Health 2002; 9:47-57.
57. Lewis DO. From abuse to violence: Psychophysiological consequences of maltreatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:383-391.
58. Aktepe E. Çocukluk çağı cinsel istismar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2009;1:95-119.
59. İeri E. Cinsel istismar. Çetin FÇ, Pehlivan Türk B, Ünal F, Uslu R, İeri E, Türkbay T, Co kun A, Miral S, Motavalli N, editörler. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. 1.Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2008.s: 470-477.
60. Friedrich WN, Fisher JL, Dittner CA, Acton R, Berliner L, Butler J, et al. Child Sexual Behavior Inventory: Normative, psychiatric, and sexual abuse comparisons. *Child Maltreat* 2001; 6:37-49.
61. Avcı A, Tahiroğlu AY. Cinsel istismar. Aysev A, Taner YI, editörler. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. 1.Baskı. İstanbul: Golden Print; 2007.s: 721-736.
62. Ballı Ö. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine Başvuran Çocuk İstismar ve İhmali Olgularının Değerlendirilmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi; Tıp Fakültesi; 2010.
63. Akbaş S, Turla A, Karabekiroğlu K, Şenses A, Karakurt MN, Taşdemir GN ve ark.Adli makamlarca çocuk psikiyatrisi polikliniğine gönderilen cinsel istismara uğramış çocukların, istismar şekilleri, ruhsal ve fiziksel muayene özellikleri. *Adli Bilimler Dergisi* 2009; 8:24-32.
64. Santos JC, Neves A, Rodrigues M, Ferrão P. Victims of sexual offences: medicolegal examinations in emergency settings. *J Clin Forensic Med* 2006; 13:300-303.
65. Özen NE, Şener Ş. Çocuk ve Ergene Cinsel İstismar. 1. Baskı. İzmir: Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları; 1997. S: 473-491.
66. Glaser D. Child Sexual Abuse. In: Rutter M, Taylor T, eds. *Child and Adolescent Psychiatry*, 4nd ed., Massachusetts: Blackwell Publishing Company; 2002.p. 340- 358.
67. Baker AW, Duncan SP. Child sexual abuse: A study of prevalence in Great Britain. *Child Abuse Negl* 1985; 9:457-467.
68. Zara-Page A. Çocuk cinsel istismarın: Cinsel istismara neden olan etkenler ve cinsel istismarın çocuklar üzerindeki etkileri. *Türk Psikoloji Yazıları* 2004; 7:103-113.
69. Owayolu N, Uçan Ö, Serindağ S. Çocuklarda cinsel istismar ve etkileri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007; 2:3-22.
70. Horner G. Emotional maltreatment. *J Pediatr Health Care* 2012; 26:436-442.
71. Erkman F. Çocukların duygusal ezimi. Çocuk İstismar ve ihmali. 2. Baskı. Ankara:Çocuk İstismarını ve İhmalini Önleme Derneği; 1999.s: 127-134.
72. Glaser D. Child Sexual Abuse. In: Rutter M, Taylor T, eds. *Child and Adolescent Psychiatry*. 4 nd ed., Massachusetts: Blackwell Publishing Company; 2002. p.340-358.
73. Tıraşçı Y, Gören S. Çocuk istismar ve ihmali. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34:70-74.
74. Connell-Carrick K. A critical review of the empirical literature: Identifying correlates of child neglect. *Child and Adolescent Social Work Journal* 2003; 20:389-425.
75. Scannapieco M, Connell-Carrick K. Focus on the first years: Correlates of substantiation of child maltreatment for families with children 0 to 4. *Child Youth Serv Rev* 2005; 27: 1307-1323.
76. Connell-Carrick K, Scannapieco M. Ecological correlates of neglect in infants and toddlers. *J Interpers Violence* 2006; 21:299-316.
77. Scannapieco M, Connell-Corrick K. Do collaborations with schools of social work make a difference for the field of child welfare? Practice, retention and curriculum. *J Hum Behav Soc Environ* 2003; 7:35-51.
78. Pollak SD, Cicchetti D, Hornung K, Reed A. Recognizing emotion in faces: developmental effects of child abuse and neglect. *Dev Psychol* 2000;36:679-688.
79. Dubowitz H, Papas MA, Black MM, Starr RH. Child neglect: Outcomes in high-risk urban preschoolers. *Pediatrics* 2002;109:1100-1107.
80. Legano L, McHuhg MT, Palusci VJ. Child abuse and neglect. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009; 39:31-57.
81. Erickson MF, Egeland B. Child neglect. In J. E. B. Myers, L. Berliner, J. Briere, C. T. Hendrix, C. Jenny, & T. A. Reid (eds.), *The APSAC handbook on child maltreatment* (2nd ed., pp. 3-20). Thousand Oaks, CA: Sage; 2002.
82. Şar V. Kötüye Kullanım ve İhmalle ilişkili Sorunlar. E.Köroğlu, C. Güleç,editörler. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Cilt.2, Ankara:Hekimler Yayın Birliği; 1998.s:823-833.
83. Lynch M. Çocuk İstismar ve ihmali. Ankara: Çocuk İstismarını ve İhmalini Önleme Derneği; 1999. s:1-8.
84. Yurdakök K, İnce O. Duygusal istismar ve ihmali. *Katki Pediatri Dergisi* 2010; 32:423-433.
85. Bifulco A, Moran PM, Baines R, Bunn A, Stanford K. Exploring psychological abuse in childhood: II. Association with other abuse and adult clinical depression. *Bull Menninger Clin* 2002; 66:241-258.
86. Odağ C. Nevrozlar-2. 1. Baskı. İzmir: Halime Odağ Psikanaliz ve Psiko-terapi Vakfı Yayınları; 2001.s: 43-44.
87. Famularo R, Fenton T, Kinscherff R, Augustyn M. Psychiatric comorbidity in childhood post traumatic stress disorder. *Child Abuse Negl*1996; 20:953-961.
88. Donnelly CL. Pharmacologic treatment approaches for children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2003;12:251-269.
89. Silverman AB, Reinherz HZ, Giaconia RM. The long-term sequelae of child and adolescent abuse: A longitudinal community study. *Child Abuse Negl* 1996;20:709-723.
90. Paolucci EO, Genius ML, Violato C. A meta-analysis of the published research on the effects of child sexual abuse. *J Psychol* 2001; 135:17-36.
91. Kendall-Tackett K. The health effects of childhood abuse: four pathways by which abuse can influence health. *Child Abuse Negl* 2002;26:715-729.
92. Fassler IR, Amodeo M, Griffin ML, Clay CM, Ellis MA. Predicting long-term outcomes for women sexually abused in childhood: Contribution of abuse severity versus family environment. *Child Abuse Negl* 2005;29:269-284.
93. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 49-56.
94. Burns EE, Fischer S, Jackson JL, Harding HG. Deficits in emotion regulation mediate the relationship between childhood abuse and later eating disorder symptoms. *Child Abuse Negl* 2012; 36:32-39.
95. Carpenter L, Chung MC. Childhood trauma in obsessive compulsive disorder: the roles of alexithymia and attachment. *Psychol and Psychother* 2011; 84:367-388.
96. Sar V, Islam S, Öztürk E. Childhood emotional abuse and dissociation in patients with conversion symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63:670-677.
97. Waldinger RJ, Schulz MS, Barsky AJ, Ahern DK. Mapping the road from childhood trauma to adult somatization: the role of attachment. *Psychosom Med* 2006; 68:129-135.
98. Whiffen VE, MacIntosh HB. Mediators of the link between childhood sexual abuse and emotional distress: a critical review. *Trauma Violence Abuse* 2005; 6:24-39.
99. Grote NK, Spieker SJ, Lohr MJ, Geibel SL, Swartz HA, Frank E, et al. Impact of childhood trauma on the outcomes of a perinatal depression trial. *Depress Anxiety* 2012; 29:563-573.
100. Maniglio R. Child sexual abuse in the etiology of depression: A systematic review of reviews. *Depress Anxiety* 2010; 27:631-642.
101. Alloy LB, Abramson LY, Smith JM, Gibb BE, Neeren AM. Role of parenting and maltreatment histories in unipolar and bipolar mood disorders: Mediation by cognitive vulnerability to depression. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2006; 9:23-64.
102. Leeners B, Richter-Appelt H, Imthurn B, Rath W. Influence of childhood sexual abuse on pregnancy, delivery, and the early postpartum period in adult women. *J Psychosom Res* 2006; 61:139-151.
103. Spinhoven P, Elzinga BM, Hovens JG, Roelofs K, Zitman FG, van Ooppen P, et al. The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord* 2010; 126:103-112.
104. Springer KW, Sheridan J, Kuo D, Carnes M. Long-term physical and mental health consequences of childhood physical abuse: Results from a large population-based sample of men and women. *Child Abuse Negl* 2007; 31:517-530.
105. Hyun M, Friedman SD, Dunner DL. Relationship of childhood physical and sexual abuse to adult bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2:131-135.
106. Erten E, Funda UA, Saatcioglu O, Ozdemir A, Fistikci N, Cakmak D. Effects of childhood trauma and clinical features on determining quality of life in patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2014; 162: 107-113 .
107. DeRosse P, Nitzburg GC, Kompancaril B, Malhotra AK. The relation between childhood maltreatment and psychosis in patients with schi-

- zophrenia and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2014; 155: 66–71.
108. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Ramsay H, Wasserman C, Carli V, Sarchiapone M, et al. Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *Am J Psychiatry* 2013; 170:734–741.
109. van Veen T, Wardenaar KJ, Carlier IV, Spinhoven P, Penninx BW, Zitman FG. Are childhood and adult life adversities differentially associated with specific symptom dimensions of depression and anxiety? Testing the tripartite model. *J Affect Disord* 2013; 146: 238-245.
110. Spertus IL, Yehuda R, Wong CM, Halligan S, Seremetis SV. Childhood emotional abuse and neglect as predictors of psychological and physical symptoms in women presenting to a primary care practice *Child Abuse Negl* 2003;27:1247-1258.
111. Güleç MY, Altıntaş M, İnanc L, Beşgin CH, Koca EK, Güleç H. Effects of childhood trauma on somatization in major depressive disorder: The role of alexithymia. *J Affect Disord* 2013; 20;146:137-141.
112. Hovens JG, Giltay EJ, Wiersma JE, Spinhoven P, Penninx BW, Zitman FG. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:198-207.
113. Liu RT, Jager-Hyman S, Wagner CA, Alloy LB, Gibb BE. Number of childhood abuse perpetrators and the occurrence of depressive episodes in adulthood. *Child Abuse Negl* 2012 ;36:323-332.
114. Ullman SE, Brecklin LR. Sexual assault history and suicidal behavior in a national sample of women. *Suicide Life Threat Behav* 2002;32:117-130.
115. Zlotnick C, Mattia J, Zimmerman M. Clinical features of survivors of sexual abuse with major depression. *Child Abuse Negl* 2001; 25:357-367.
116. Brodsky BS, Oquendo M, Ellis SP, Haas GL, Malone KM, Mann JJ. The relationship of childhood abuse to impulsivity and suicidal behavior in adults with major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1871-1877.
117. Zoroglu SS, Tuzun U, Sar V, Tutkun H, Savas HA, Ozturk M, et al. Suicide attempt and self mutilation among Turkish high school students in relation with abuse, neglect and dissociation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:119-126.

Beyaz Yakalı Çalışanlarda İşe Bağlı Boyun, Sırt ve Omuz Bölgelerine Ait Kas İskelet Sistemi Rahatsızlıklarının ve İşe Devamsızlığa Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

The Investigation of The Musculoskeletal Disorders Related With Work In The Neck, Upper Back and Shoulder and The Factors Affecting Absenteeism In White Collar Workers

Buket Akıncı¹, Yonca Zenginler², Begüm Kara Kaya¹, Aslıhan Kurt¹, İpek Yeldan³

¹ Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

² İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi
Nörolojik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Buket Akıncı

Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

T: +90 505 641 56 92 E-mail: barbuket@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17.08.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 26.09.2018

Öz

- Amaç** Bu çalışma ülkemizde beyaz yakalı çalışanlarda boyun, sırt ve omuz bölgesini içeren kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının görülme oranını, ilişkili faktörleri ve işe devamsızlığa etki edebilecek faktörleri araştırmak amacıyla planlanmıştır. (**Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):712-719**)
- Gereç ve Yöntemler** Olguların sosyo-demografik bilgileri, tanısı konulan hastalıkları, telefon/bilgisayar kullanım süreleri, bilgisayar ile çalışma stilleri, çalışma ortamının ergonomik özellikleri ve vücut mekaniğine dair bilgi sahibi olup olmadıkları, egzersiz alışkanlıkları, bilgisayar ile çalıştıktan sonra boyun, sırt ve omuz bölgesinde kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ve bu sebeplerle işe devam etmeme süreleri sorgulandı. Olguların kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları "Cornell Kas İskelet Sistemi Rahatsızlığı Anketi" ile sorgulandı.
- Bulgular** Çalışmaya 25-50 yaş arası 72 beyaz yakalı çalışan dahil edildi. Son 7 gün içinde olguların % 56.9'u boyun, % 55.6'sı sırt, % 38.9'u sağ omuz, % 30.6'sı sol omuz bölgelerinde kas iskelet sistemi rahatsızlığı hissettiğini belirtti. Kadın olmak boyun ve sırt (p=0.05) ve omuz (p=0.038) bölgelerinde kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ile ilişkili bulundu. Günde 7 saatten fazla masa başı çalışma süresinin işe devam etmemeye sebep olabileceği görüldü (p=0.005, OR=12.370).
- Sonuç** Beyaz yakalı çalışanların yansından fazlasının boyun ve sırt bölgesi ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıklarından yakındığı, bu yakınmalara kadın cinsiyet ile ilişkili olduğu ve günde 7 saatten fazla masa başı çalışmanın işe devam etmemeye sebep olabileceği gösterilmiştir. Gelecekteki çalışmalarda, katılımcıların psikolojik ve fiziksel özelliklerinin de göz önünde bulundurulması ve işe devam tutumlarının, maliyet analizleri ile daha geniş bir örnekleme araştırılmasına ihtiyaç vardır.
- Anahtar Kelimeler** beyaz yakalı çalışan; kas iskelet sistemi; işe devamsızlık

Abstract

- Objective** This study is planned to investigate the musculoskeletal disorder rate and related factors in the neck, upper back and shoulder and the factors affecting absenteeism in white-collar workers. (**Sakarya Med J 2018, 8(4):712-719**).
- Materials and Methods** The socio-demographic information, diagnosed disease, telephone/computer usage periods, working styles with computer, exercise habits, knowledge about ergonomic characteristics of working environment and body mechanics, musculoskeletal discomfort after working with computer system in the neck, upper back and shoulder and absence period related with musculoskeletal disorders of the subjects were questioned. The musculoskeletal disorders were questioned by the "Cornell Musculoskeletal System Discomfort Survey".
- Results** Seventy-two white-collar workers aged 25-50 years were included in the study. In the last 7 days, 56.9% of the subjects had neck, 55.6% had upper back, 38.9% had right shoulder and 30.6% had left shoulder musculoskeletal disorders. Being female was found related with musculoskeletal disorders in the neck and back (p=0.05) and shoulder (p=0.038) regions. It was observed that more than 7 hours a day of desk work could lead to absence (p=0.005, OR=12.370).
- Conclusion** It has been showed that more than half of the white-collar workers have musculoskeletal disorders in the neck and upper back, being female is associated with these disorders and more than 7 hours a day of desk may cause to absenteeism. Future studies are needed to taken the psychological and physical characteristics of the participants into consideration and explore the attitudes to work in a wider sample with cost analysis.
- Keywords** white-collar workers; musculoskeletal system; absenteeism

Giriş

Beyaz yakalı çalışan tanımı; idari ve araştırma-geliştirme işlerinde faaliyet gösteren, beden gücüne oranla yüksek teknolojik eğitime, zihin ve beyin gücüne dayalı işlerde daha çok masa başında çalışan kişiler için yapılmaktadır. Beyaz yakalı çalışan tanımlamasında, kas gücünden daha fazla zihin gücüne dayalı çalışmak, eğitilmiş olmak ve çoğunlukla otoriteye yakın ya da otorite sahibi olmak şeklinde üç temel ölçüt üzerinde durulmaktadır.¹

İşe bağlı kas iskelet sistemi hastalıkları çalışma ile ortaya çıkar, şiddeti çalışma ile artabilir, iş ortamında ve iş dışı zamanlarda kişinin aktivitelerini kısıtlayabilir.² Beyaz yakalı çalışanların çalışma ortamları ve koşullarıyla ilişkili olarak kas iskelet sistemi hastalıklarından yakındıkları bilinmektedir.³ Prevelans çalışmalarında, Avrupa'da çalışan beyaz yakalı çalışan nüfusun %25'ten fazlasının kas iskelet sistemi rahatsızlıklarına sahip oldukları bildirilmiştir.⁴ Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde ise bu oranların daha yüksek olduğu gözlenmiştir.^{5,6} Yapılan araştırmalarda, beyaz yakalı çalışanların en çok boyun, üst sırt ve omuz bölgesi ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıklarından yakındıkları bildirilmiştir.^{4,7,8} Kadın cinsiyet, postür bozuklukları, tekrarlayıcı hareketler, yetersiz ergonomik koşullar ve psikososyal risk etmenleri, özellikle üst ekstremiteler ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıkları açısından risk faktörleri olarak belirtilmektedir.^{5,7-11}

İşe devamsızlık, çalışanın hastalık veya hastalık dışındaki çeşitli nedenlerle çalışma saatleri içerisinde işinin başında bulunmamasıdır. 12 Amerika Birleşik Devletleri'nde işe devamsızlığın en büyük sebebinin kas iskelet sistemi problemleri olduğu bildirilmiştir.¹³ Global bir insan kaynakları danışmanlık firmasının 24 Avrupa ülkesinde yaptığı bir araştırmanın sonucunda, işe devamsızlığın %78 eklem ağrıları ve buna bağlı rahatsızlıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir.¹³ İşe devamsızlık yapan personelin yerine yeni personel istihdamı, fazla mesai ücretleri, artmış iş yükü ve artmış stres, düşük üretim kalitesi, yeni personelin eğitimi gibi konular işe devamsızlığın işyeri açısından olumsuz sonuçlarıdır.^{13,14} Kurumsal şirketler, kas iskelet sistemi ile ilişkili hastalıklar sebebiyle işe devamsızlığın önüne geçebilmek için çeşitli önlemler almaktadır. Bazı şirketler periyodik olarak özel ergonomi eğitimleri düzenlerken, daha yaygın olarak birçok şirket personellerinin iş güvenliği eğitimleri kapsamında, tek seanslık eğitimlerle, çeşitli ergonomik düzenlemeler ve basit ofis egzersizleri konusunda eğitilmesini tercih etmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, beyaz yakalı çalışanlarda boyun, sırt ve omuz ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıkları sebebiyle işin engellendiği gösterilmiş,^{5,10,15} fakat işe devamsızlık konusundaki tutumlarına dair net bir veri elde edilememiştir. Çalışmamızın amacı ülkemizde iş güvenliği eğitimi almış beyaz yakalı çalışanlarda boyun, sırt ve omuz bölgelerini içeren kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının görülme oranını, ilişkili faktörleri ve işe devamsızlığa etki eden faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma tanımlayıcı kesitsel tipte bir çalışmadır. Çalışmaya katılım için, 15 Ocak- 15 Şubat 2017 tarihleri arasında, özel bir uluslararası lojistik firmasının, ithalat, ihracat, dokümantasyon veya operasyon departmanlarından birinde en az bir yıldır çalışan, en az iki yıldır benzer sektörlerde çalışma geçmişi olan, son bir yıl içinde iş güvenliği eğitimi almış, 25-50 yaş arası 88 beyaz yakalı çalışan davet edildi. Hamileler, aktiviteyi kısıtlayabilecek ortopedik, kardiyopulmoner, nörolojik bir rahatsızlığa sahip olgular, son 6 ay içinde rutin yaşamında değişiklik yapan, 08.00-18.00'den fazla mesai yapan ve gönüllü olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma Biruni Üniversitesi Girişimsel

Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu (2017/11-4) tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü. Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı.

Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, medeni durum, meslek, çalışma yılı gibi sosyo-demografik bilgileri, yaralanma öyküleri veya tanısı konulan hastalıkları, telefon/bilgisayar kullanım süreleri, bilgisayar ile çalışma stilleri, çalışma ortamının ergonomik özellikleri ve vücut biyomekaniğine dair bilgi sahibi olup olmadıkları, egzersiz alışkanlıkları, bilgisayar ile çalıştıktan sonra boyun ve sırt bölgesine ilişkin kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ve son 6 ay içinde bu sebeplerle alınan izin/rapor süreleri kaydedildi.

Olguların kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları "Cornell Kas İskelet Sistemi Rahatsızlığı Anketi (CKİSRA)" ile sorgulandı. CKİSRA, 11 vücut bölgesinde (boyun, sağ ve sol omuz, üst kol, önkol ve el bileği, sırt ve bel bölgesi) kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının (ağrı/sızı/rahatsızlık hissi) sıklığını, bu rahatsızlıkların şiddetini ve işi engelleyip engellemediğine dair soruları içermektedir.¹⁶ Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Erdinç ve ark.¹⁷ tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda anketin boyun, sırt ve omuz ağrısı ile ilişkili sorularının değerlendirmeye alınmış olması sebebiyle ağırlıklı puan hesaplaması yapılmadı.

Çalışmamızda değerlendirme formu, CKİSRA ve gönüllü olur formu katılımcılara elektronik posta ile gönderildi ve 30 gün içerisinde formların doldurulup yine elektronik posta yolu ile tarafımıza gönderilmesi talep edildi.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, United States) bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle ortalama, yüzdelik dağılım ve standart sapma değerleri hesaplandı. Kategorik değişkenler için ki kare testi ile (Pearson Ki Kare) korelasyon analizi yapıldı. Raporlu olarak işe devamsızlığa etki edebilecek diğer faktörlerin incelenmesi için lojistik regresyon analizi için model kurularak çok değişkenli analiz yapıldı. Lojistik regresyon analizi sonucunda risk oranı "Odd oranı (OR)" ile, etki büyüklüğü Nagelkerke R2 değeriyle verildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya davet edilen 88 olgudan dokuzu mesai saatleri değişken olduğu için, yedi olgu ise beklenen süre içinde formların tarafımıza iletilmemesi sebepleriyle çalışma dışı bırakıldı. Yetmiş-iki (30 kadın, 42 erkek, ortalama yaş: 29.69 ± 5.32 /yıl) beyaz yakalı çalışan, çalışmaya katıldı. Olguların ortalama çalışma yılı 7.56 ± 5.5 'ti. Olguların %80.6'sının günlük masa başı çalışma süresi 7 saatten fazlaydı, %83.3'ü masa üstü bilgisayar kullanıyordu, %50'si günde 1-3 saat telefonda konuşuyordu ve %87.5'i telefon görüşmelerini ahize ile gerçekleştiriyordu (Tablo 1).

Olguların %75'i çalışma ortamı ile ilgili gerekli ergonomi prensipleri hakkında bilgi sahibi olduğunu, %69.4'ü çalışma ortamının vücut mekaniğine uygun olmadığını düşünüyordu. Bilgisayar başında dinlenmek amaçlı düzenli aralar verenler olguların %68'ini oluştururken, dinlenme aralarında boyun, sırt veya omuz egzersizleri yapma oranı %22.2 idi. Son 6 ay içinde boyun, sırt veya omuz bölgesini içeren bir kas iskelet sistemi rahatsızlığı nedeniyle doktora başvurma oranı %29.2, ilaç kullanma oranı ise %23.6 idi. Olguların %16.7'si (12 kişi) son 6 ay içinde boyun ve sırt bölgesi ile

ilişkili rahatsızlıklar sebebiyle raporlu olarak işe devam etmediklerini bildirdiler (Tablo 2). Son 6 ay içinde on olgu bir-üç gün arası, bir olgu 3-5 gün arası, 1 olgu 5-7 gün arası bir olgu 7-10 gün arası rapor aldığını belirtti.

Tablo 1. Olguların sosyodemografik ve çalışma koşullarına ilişkin özellikleri

	N (%) / Ort±SS
Yaş (yıl)	29.69±5.32
Cinsiyet	
Kadın	30 (41.7)
Erkek	42 (58.3)
VKİ (kg/m²)	24.11±3.92
Dominant taraf	
Sağ	69 (95.8)
Sol	2 (4.2)
Medeni Durum	
Bekar	36 (50)
Eveli	36 (50)
Eğitim Durumu	
Lise	8 (11.1)
Lisans	60 (83.3)
Lisansüstü	4 (5.6)
Çalışma süresi (yıl)	7.56±5.55
Günlük masa başı çalışma süresi	
<5 saat	4 (5.6)
5-7 saat	10 (13.9)
>7 saat	58 (80.6)
Çalışma stili	
Masa üstü bilgisayar	60 (83.3)
Diz üstü bilgisayar	12 (16.7)
Her ikisi	22 (30.5)
Telefonda konuşma süresi	
<1 saat	21 (29.2)
1-3 saat	36 (50)
>3 saat	15 (20.8)
Telefonda görüşme şekli	
Ahize	63 (87.5)
Kulaklık	9 (12.5)
VKİ: Vücut Kütle İndeksi	

CKİSRA anketi sonuçlarına göre; son 7 gün içinde olguların %56.9'u boyun, %55.6'sı sırt, %38.9'u sağ omuz, %30.6'sı sol omuz bölgesini içeren ağrı/sızı/rahatsızlık hissettiğini belirtti. Boyun bölgesi için üç kişi (%4.2), sırt, sağ ve sol omuz için birer kişi (%1.4) çok şiddetli ağrı/sızı/rahatsızlık tarif etti. On yedi kişi (%23.6) boyun, 11 kişi (%15.2) sırt, 14 kişi (%19.4) sağ omuz, sekiz kişi (%9) ise sol omuzda ağrı/sızı/rahatsızlık hissini işine engel olduğunu belirtti (Tablo 3). Olguların kas iskelet sistemine ait rahatsızlıklar ve bu rahatsızlıkların lokalizasyonu ve şiddeti, doktora başvurma, ilaç kullanma ve izin/rapor alma durumlarının cinsiyet, yaş, günlük masa başı ça-

İşma süresi, çalışma stili, telefonda konuşma süresi, telefonda görüşme şekli, çalışma ortamına dair bilgi sahibi olup olmama durumu, çalışma ortamının vücut mekaniğine uygun olup olmadığını düşünme durumu ve düzenli egzersiz alışkanlığı ile korelasyonu incelendi. Bilgisayar ile çalıştıktan sonra boyun, sırt veya omuz bölgesinde kas-iskelet sistemi rahatsızlığı hissetmek ($p=0.05$), son 7 gün içinde sağ omuzda ağrı/sızı/rahatsızlık (CKİSRA'ya göre) hissi ($p=0.038$) ve son 6 ay içinde boyun, sırt veya omuz ağrısı nedeniyle ağrı kesici ilaç kullanmak ($p=0.027$) ile kadın cinsiyet arasında anlamlı ilişki vardı. Günde 7 saatten fazla masa başı çalışma süresi ile izinli/raporlu olarak işe devam etmemek arasında anlamlı ilişki vardı ($p=0.023$).

Tablo 2. Olguların çalışma ortamına ilişkin düşünceleri, boyun ve sırt bölgesi ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıklarına karşın tutumları

	Evet N (%)	Hayır N (%)
1. Çalışma ortamınız ile ilgili gerekli ergonomi bilgisine sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?	54 (75)	18 (25)
2. Çalışma ortamınızın vücut mekaniğinize uygun olduğunu düşünüyor musunuz?	22 (30.6)	50 (69.4)
3. Bilgisayar başında dinlenmek amaçlı düzenli aralar veriyor musunuz?	49 (68.1)	23 (31.9)
4. Dinlenme aralarında gevşemek için boyun, sırt ve omuz egzersizleri yapıyor musunuz?	16 (22.2)	56 (77.8)
5. Düzenli egzersiz yapma alışkanlığınız var mı?	21 (29.2)	51 (70.8)
6. Bilgisayar ile çalıştıktan sonra boyun, sırt ve omuz ağrısından yakınıyor musunuz?	54 (75)	18 (25)
7. Yaşamınız boyunca boyun, sırt ve omuz bölgesini ilgilendiren yaralanma öykünüz var mı?	9 (12.5)	63 (87.5)
8. Boyun, sırt veya omuz bölgenizle ilgili tanısı konulmuş herhangi bir kas iskelet sistemi rahatsızlığınız var mı?	13 (18.1)	59 (81.9)
9. Son 6 ay içinde boyun, sırt ve omuz bölgenizde ağrı/sızı/rahatsızlık hissi sebebiyle doktora başvurduğunuz mu?	21 (29.2)	51 (70.8)
10. Son 6 ay içinde boyun, sırt ve omuz bölgenizde ağrı/sızı/rahatsızlık hissi sebebiyle ilaç tedavisi aldınız mı?	17 (23.6)	55 (76.4)
11. Boyun, sırt veya omuz bölgenizde ağrı/sızı/rahatsızlık hissi sebebiyle son 6 ay içinde izin/rapor aldınız mı?	12 (16.7)	60 (83.3)

Tablo 3. CKİSRA'ya göre son 7 gün içinde boyun, sırt, sağ ve sol omuz için ağrı/sızı/rahatsızlık hissi, şiddeti ve işe engel olma durumu

	Boyun N (%)	Sırt N (%)	Omuz N (%)	
			Sağ	Sol
Geçtiğimiz hafta çalıştığınız süre boyunca vücudunuzda ne sıklıkta ağrı, sızı, rahatsızlık hissettiniz?				
Hiç hissetmedim	31 (43.1)	32 (44.4)	44 (61.1)	50 (69.4)
Hafta boyunca 1-2 kez hissettim	26 (36.1)	22 (30.6)	13 (18.1)	14 (19.4)
Hafta boyunca 3-4 kez hissettim	6 (8.3)	10 (13.9)	10 (13.9)	4 (5.6)
Her gün bir kez hissettim	4 (5.6)	6 (8.3)	2 (2.8)	2 (2.8)
Her gün birçok kez hissettim	5 (6.9)	2 (2.8)	3 (4.2)	2 (2.8)
Eğer ağrı, sızı, rahatsızlık hissettiyseniz ne kadar şiddetliydi?				
Hafif şiddetliydi	25 (34.7)	22 (30.6)	14 (19.4)	12 (16.7)
Orta şiddetliydi	14 (19.4)	17 (23.6)	13 (18.1)	9 (12.5)
Çok şiddetliydi	3 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
Eğer ağrı, sızı, rahatsızlık hissettiyseniz bu işinizi yapmanıza engel oldu mu?				
Hiç engel olmadı	24 (30)	29 (40.2)	14 (19.4)	14 (19.4)
Biraz engel oldu	14 (19.4)	11 (15.3)	14 (19.4)	8 (11.1)
Çok engel oldu	3 (4.2)	-	-	-

CKİSRA: Cornell Kas İskelet Sistemi Rahatsızlıkları Anketi

Boyun, sırt veya omuz bölgesini içeren kas iskelet sistemi rahatsızlıkları sebebiyle izinli/raporlu olarak işe devam etmemeye etki edebilecek faktörler (kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının lokalizasyonu ve şiddeti, cinsiyet, yaş, çalışma yılı, günlük masa başı çalışma süresi, çalışma stili, telefonda konuşma süresi, telefonda görüşme şekli) lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Sadece günde 7 saatten fazla masa başı çalışma süresinin izinli/raporlu olarak işe devam etmemeyi etkilediği bulundu ($p=0.005$, Nagelkerke $R^2=0.238$, $OR=12.370$).

Tartışma

Çalışmamızın sonucunda iş güvenliği eğitimi almış beyaz yakalı çalışanların işe bağlı olarak boyun ve sırt bölgesinde sırasıyla %56.9 ve %55.6 oranında kas iskelet sistemi rahatsızlığı görüldüğü ve kadın cinsiyetin boyun, sırt ve omuz bölgesinde kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca günde 7 saatten fazla masa başı çalışma süresinin bu kas iskelet sistemi rahatsızlıkları sebebiyle izinli/raporlu olarak işe devam etmemeye neden olabileceği gösterilmiştir.

Beyaz yakalı çalışanlarda işe bağlı kas iskelet sistemi hastalıklarının araştırıldığı çalışmalarda genellikle üst ekstremit ve bel bölgesi incelenmiştir.^{6,11,18-20} Yapılan çalışmalarda, bilgisayar kullanan beyaz yakalı çalışanlarda boyun bölgesi ile ilgili rahatsızlıkların diğer bölgelerden daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{11,17,19-21} Çalışmamızda, literatürde daha önce gösterildiği üzere beyaz yakalı çalışanlarda en çok etkilenen boyun, sırt ve omuz bölgeleri ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının izole olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Uzun süreli bilgisayar kullanan masa başı çalışanlarda yapılan çalışmalarda boyun ve sırt bölgesi ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlığı hissedilme oranları sırasıyla %33-77.8 ve %29.6-73.3 bildirilmiştir.^{5-7,10,11,22,23} Çalışmamızda beyaz yakalı çalışanların %75'i bilgisayar ile çalıştıktan sonra boyun sırt veya omuz ağrısı hissettiklerini bildirirken, son 7 gün içerisinde %56.9'unda boyun, %55.6'sında ise sırt bölgesinde ağrı/sızı/rahatsızlık hissi saptanmıştır. Bu fark üç bölgenin kümülatif sorgulanması, katılımcıların çalışma sırasında düzenli dinlenme aralıkları verme oranının yüksek olması veya son bir haftaya dair sorgulama yapılması ile ilişkili olabilir. Ülkemizdeki veriler ile karşılaştırıldığında, çalışma popülasyonumuzda boyun ve sırt bölgesinde nispeten daha düşük oranda kas iskelet sistemi rahatsızlığı saptanmıştır. İşe bağlı kas iskelet sistemi rahatsızlığı hissedilen bölgeler içinde omuz ile ilişkili rahatsızlıklar, boyun ve sırt bölgelerine göre daha az görülmektedir.^{4,6,11,22,23} Çalışmamızda da literatürle benzer olarak katılımcılarda daha az omuz ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlığı bulunmuştur. Bununla beraber elde ettiğimiz oranlar (%38.9 sağ omuz, %30.6 sol omuz) literatüre göre daha düşüktür.

Literatürde kadın cinsiyet^{4,10}, yaş¹⁰, iş yeri ergonomisi hakkında yetersiz bilgi sahibi olmak¹¹, uygun olmayan çalışma ortamı¹¹, çalışma yılının az olması^{4,9,10} ve günde 4 saatten fazla masa başı çalışmanın boyun, sırt ve omuz bölgesinde kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır.⁴ Bu çalışmada literatürle örtüşecek şekilde, kadın olmak, boyun, sırt ve omuz ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ve ilgili bölgelerde hissedilen ağrı sebebiyle ağrı kesici kullanmak ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, çalışma yılının artışı ile kişilerin kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının azaldığı gözlenmiş ve bu durum yıllar içinde çalışanların kendilerini korumayı öğrenmesi ile açıklanmıştır.^{9,10} Çalışmamızda katılımcıların yaş ortalamasının 30'un altında olması ve çalışma yılının literatüre göre daha az olmasına rağmen iş ortamı ve çalışma stilleri, kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ile ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuç katılımcıların farklı fiziksel özellikleri veya daha erken edinilmiş ergonomi bilgilerinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda son 7 gün içinde sırasıyla en çok boyun (%23.6), sağ omuz (%19.4), sırt (%15.2) ve sol omuz (%9) ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının işin engellenmesine sebep olduğu görülmüştür. Literatürde daha yüksek oranda kas iskelet sistemi rahatsızlığı bildiren çalışmalarda, beklendiği üzere işin daha çok engellendiği gösterilmiştir.^{4,9,10,24} Bu çalışmalarda en çok boyun ve omuz bölgesi ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının işin engellenmesine ve işe devamsızlığa sebep olduğu belirtilmiştir.^{4,21,20} Çalışmamızda da benzer olarak, en çok boyun bölgesi ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının işi engellediği görülmekle birlikte, raporlu/izinli olarak işe devamsızlığa etki eden tek faktör günde 7 saatten fazla masa başı çalışma süresi olarak bulunmuştur. Bu sonuç iş ortamı veya kas iskelet sistemi rahatsızlıklarından bağımsız olarak uzun çalışma süresi ile ilişkili stres ve psikolojik faktörlerin etkilerini akla getirmektedir.

Eğitim düzeyinin artması, teknolojik gelişme ve sanayileşmeye paralel olarak beyaz yakalı çalışan popülasyonu artmaktadır.²⁵ Çalışanların iş verimini engelleyebilecek olası kas iskelet sistemi problemlerinin ve risk faktörlerinin tespit edilmesi ve buna yönelik koruyucu girişimlerin belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada tek bir merkezden, en çok etkilenen boyun, sırt ve omuz bölgelerine özel, çok yönlü bir değerlendirme yapılmış, işin engellenmesi ve işe devamsızlığa yönelik bir sonuç ortaya konmuştur. Son yıllarda iş güvenliği eğitimlerinin öneminin artması ve eğitim kapsamında ergonomi prensiplerinin üzerinde durulması göz önünde bulundurularak çalışma popülasyonumuzun bu özellikleri taşımasına özen gösterilmiştir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız kas iskelet sistemi değerlendirmesinin son 7 günü referans alarak değerlendirmeye olanak sağlaması katılımcıların kas iskelet sistemi problemlerinin belirlenmesinde sınırlamaya yol açmış olabilir. Katılımcılara çalıştıkları ortamın çalışma ergonomisine uygun olup olmadığı sorulmuştur fakat işyerinin fiziki koşulları veya kişilerin çalışma postürleri değerlendirilmemiştir. Katılımcılar son bir yıl içinde iş güvenliği eğitimi kapsamında ergonomi eğitimi almış olmakla birlikte bu eğitimin kişilerin çalışma tutumları ve kas iskelet sistemi rahatsızlıkları üzerine etkileri bilinmemektedir. Çalışma ortamı ile ilgili gerekli ergonomi bilgisine sahip olduğu sorgulanmış ancak bilginin içeriği detaylandırılmamıştır. Olguların mesai dışı bilgisayar, akıllı telefon veya tablet ile oyun oynamak veya film izlemek gibi alışkanlıkları sorgulanmamıştır. Çalışma şartlarının standardizasyonu için tek bir merkezden katılım sağlanması sebebiyle olgu sayısının artırılması mümkün olamamıştır.

Bu çalışmada iş güvenliği eğitimi almış beyaz yakalı çalışanların yarısından fazlasının boyun ve sırt bölgesi ile ilişkili kas iskelet sistemi rahatsızlıklarından yakındığı, kadın cinsiyet ile boyun, sırt ve omuz bölgesinde kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının ilişkili olduğu ve günde 7 saatten fazla masa başı çalışmanın raporlu/izinli olarak işe devam etmemeye sebep olabileceği gösterilmiştir. Gelecekte, katılımcıların psikolojik ve fiziksel özelliklerinin de göz önünde bulundurulduğu, iş güvenliği eğitimi öncesi ve sonrasında periyodik olarak beyaz yakalı çalışanların kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ve işe devam tutumlarının, maliyet analizleri ile daha geniş bir örneklemde araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Erdayı AU. Beyaz Yakalıların Tanımlanması Üzerine. ISGUC 2012;14(3): 65-80.
2. Polanyi MF, Cole DC, Beaton DE, Chung J, Wells R, Abdoell M, et al. Upper limb work-related musculoskeletal disorders among newspaper employees:cross-sectional survey results. Am J Ind Med 1997;32:620-628
3. Waersted M, Hanvold TN, Veiersted KB. Computer work and musculoskeletal disorders of the neck and upper extremity: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord 2010;11:79
4. Korpinen L, Pääkkönen R, Gobba F. White-Collar Workers' Self-Reported Physical Symptoms Associated With Using Computers. JOSE 2008;18(2):137-147
5. Çalık BB, Atalay OT, Başkan E, Gökçe B. Bilgisayar Kullanan Masa Başlı Çalışanlarında Kas İskelet Sistemi Rahatsızlıkları, İşin Engellenmesi ve Risk Faktörlerinin İncelenmesi. MÜSBED 2013;3(4):208-214.
6. Ranasinghe P, Perera YS, Lamabadusuriya DA, Kulatunga S, Jayawardana N, Rajapakse S. Work related complaints of neck, shoulder and arm among computer office workers: a cross-sectional evaluation of prevalence and risk factors in a developing country. Environmental Health 2011;10(1):70.
7. Cho CY, Hwang YS, Cherng RJ. Musculoskeletal Symptoms And Associated Risk Factors Among Office Workers With High Workload Computer Use. J Manipulative Physiol Ther 2012;35(7):534-540.
8. Côté P, van der Velde, G, Cassidy JD, Carroll LJ, Hogg-Johnson S, Holm LW, et al. The burden and determinants of neck pain in workers. Eur Spine J 2008;17(1):60-74.
9. Yıldırım Y, Gelecek N, Özcan A, Altın Ö, Kılıç M. Kas iskelet sisteminde ağrıya ait risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi: pilot çalışma. Turk J Physiother Rehabil 2004;15(3):114-119
10. Erdinç O. Upper extremity musculoskeletal discomfort among occupational notebook personal computer users: work interference, associations with risk factors and the use of notebook computer stand and docking station. Work 2011;39(3):251-260.
11. Ardahan M, Simsek H. Analyzing musculoskeletal system discomforts and risk factors in computer-using office workers. Pak J Med Sci 2016;32(6):1425.
12. Bacak B, Yiğit Y. İşe devamsızlığın nedenleri, ekonomik sonuçları ve azaltılması için alınması gereken önlemler. Girişimcilik ve Kalkınma Dergisi 2010;5(1):29 - 44.
13. Stewart W, Ricci J, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. JAMA 2003;290:2443-2254.
14. van der Beek AJ, Dennerlein JT, Huysmans MA, Mathiassen SE, Burdorf A, van Mechelen W, et al. A research framework for the development and implementation of interventions preventing work-related musculoskeletal disorders. Scand J Work Environ Health 2017; 43(6):526-539
15. Özcan E, Sina E, Başat H, Özcan E, Esmaeilzadeh S, Başat, H. Bilgisayar Kullanıcılarında Üst Ekstremité İşe Bağlı Kas İskelet Hastalıkları ve Ergonomi Girişiminin Etkinliği. JPMR 2011;57:236-241
16. Hedge A, Morimoto S, McCrobie D. Effects of keyboard tray geometry on upper body posture and comfort. Ergonomics 1999;42(10):1333-1349.
17. Erdinc O, Hot K, Ozkaya M, Turkish version of the Cornell Musculoskeletal Discomfort Questionnaire: Cross-cultural adaptation and validation. WORK 2011; 39(3):251-260.
18. Shahlia E, Staal JB, Kennes J, Lamberts PHG, Bie R. Prevalence of complaints of arm, neck and shoulder among computer office worker and psychometric evaluation of risk factor questionnaire. BMC Musculoskelet Disord 2007;8(1):68
19. Özvurmaz S, Mandıracıoğlu A. Prevalence of Upper Extremity Musculoskeletal Complaints and Its Relationship with Risk Factors for Bank Employees Working with Computer. Ulutas Med J 2017;3(2):39-47
20. Durmaz E, Nazlıcan E, Akbaba M. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Sekreterlerin Üst Ekstremité Kas İskelet Sistemi Yakınmalarının İncelenmesi. Sakarya Tıp Dergisi 2018;8(2):432-441
21. Andersen LL, Mortensen OS, Hansen JV, Burr H. A prospective cohort study on severe pain as a risk factor for long-term sickness absence in blue-and white-collar workers. Occup Environ Med 2010; 68:590-592
22. Ye S, Jing Q, Wei C, Lu J. Risk factors of non-specific neck pain and low back pain in computer-using office workers in China: a cross-sectional study. BMJ open 2017;7(4): e014914.
23. Uz ST, Yeldan İ. Kas iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla fiziksel inaktivite ilişkili midir? AĞRI 2013;25(4):147-155.
24. Beales D, Kyaw-Myint S, Smith A, O'sullivan P, Pransky G, Linton S et al. Work productivity loss in young workers is substantial and is associated with spinal pain and mental ill-health conditions. J Occup Environ Med 2017;59(3):237-245.
25. TÜİK (15.06.2016, Sayı: 21571) İşgücü İstatistikleri 2016; 1-2

Comparasion of Psychiatric Features and Family Functioning in Adolescents with Celiac and Healthy Adolescents

Sağlıklı ve Çölyak Hastalığı Tanısı ile İzlenen Adölesanlarda Psikiyatrik Özellikler ve Aile İşlevselliğinin Karşılaştırılması

Miray Karakoyun¹, Gonca Ozyurt², Yeliz Cagan Appak³, Sermin Yalin Sapmaz⁴,
Guzide Dogan⁵, Masallah Baran⁶, Erhun Kasirga⁵

¹ Department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition,
Ege University Medical School, Izmir, Turkey

² Katip Celebi University Medicine School, Department of Child And Adolescent Psychiatry, Izmir, Turkey

³ Department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition,
University Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey.

⁴ Celal Bayar University, Medical School, Department of Child and
Adolescent Psychiatry, Manisa, Turkey

⁵ Celal Bayar University, Medical School, Department of Pediatric Gastroenterology,
Hepatology And Nutrition, Manisa, Turkey

⁶ Department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition,
Izmir Katip Celebi University School of Medicine, Izmir, Turkey.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Miray Karakoyun

Department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Ege University Medical School, Izmir, Turkey

T: +90 232 469 69 69 E-mail: miraykarakoyun@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 13.09.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 05.11.2018

Abstract

Objective	Celiac disease (CD); is a small intestinal disease that occurs in congenital predisposing individuals at any age. Psychiatric problems may be more prevalent in celiac patients. The aim of this study is to compare psychiatric problems and family functioning through controls in patients with celiac disease and to analyze the relation between these data and adherence to celiac diet. (<i>Sakarya Med J</i> 2018, 8(4):720-725)
Material and Methods	A total of 35 adolescents aged 12-18 years with a diagnosis of celiac disease were included in the study at Tepecik education and research hospital and Celal Bayar University Pediatric Gastroenterology Clinics for at least 6 months. Our study was planned as case control study. Patients age, gender, diagnosis symptoms, socioeconomic status, celiac diet compliance, Marsh stages were recorded. Height and weight measurements were made in the outpatient clinic and celiac serology test was taken. Fourty seven patients who were referred to our pediatric outpatient clinics without known chronic disease were taken as a control. Beck depression inventory, strength difficulties questionnaire, family assessment device were performed.
Results	When study and control groups were compared through beck depression inventory, those with celiac disease had statistically significantly higher scores than healthy control group. It was found that adolescents diagnosed with celiac suffer from more difficulties in emotional and social areas when study and control groups were compared through strengths and difficulties questionnaire.
Conclusion	Psychiatric problems and depression are often more common in children with CD than without CD, and contribute to a decline in quality of life. For this reason, psychosocial support may be important in treatment of celiac.
Keywords	Adolescents; Celiac Disease; Depression

Öz

Amaç	Çölyak hastalığı; konjenital olarak yatkın bireylerde her yaşta ortaya çıkabilen bir ince bağırsak hastalığıdır. Çölyak hastalarında psikiyatrik sorunlar sağlıklı bireylere kıyasla daha yaygın olabilir. Bu çalışmanın amacı çölyak hastalığı olan hastalarda psikiyatrik sorunları ve aile işlevini kontrol etmek ve bu verilerle çölyak diyetine uyum ile arasındaki ilişkiyi incelemektir. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2018, 8(4):720-725).
Gereç ve Yöntem	Çalışmaya Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji kliniklerinde Çölyak Hastalığı tanısıyla en az 6 aydır takip edilen 12-18 yaş arası toplam 35 adölesan hasta alındı. Çalışmamız vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı semptomları, sosyoekonomik durumları, Marsh evreleri kaydedildi. Poliklinikte boy ve kilo ölçümleri yapıldı, çölyak serolojisi testi alındı. Hastanemiz pediatri polikliniklerine başvuran ve bilinen kronik hastalığı olmayan 47 olgu da kontrol olarak alındı. Hastalara çocuk psikiyatrisi hekimleri tarafından Beck depresyon ölçeği, güçler güçlükler anketi, aile değerlendirme ölçeği yapıldı.
Bulgular	Çalışma ve kontrol grupları beck depresyon ölçeği sonuçlarına göre karşılaştırıldığında, çölyak hastalığı olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puanlar elde edildi. Çölyak tanısı alan ergenlerin, çalışma ve kontrol gruplarının güçler ve güçlükler soru formları ile karşılaştırıldığı durumlarda, duygusal ve sosyal alanlarda daha fazla sıkıntı yaşadıkları saptandı.
Sonuç	Çölyak Hastalığı tanısı olan çocuklarda, psikiyatrik sorunlar ve depresyon sağlıklı çocuklara göre genellikle daha sık görülür ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabilir. Bu nedenle, çölyak tedavisinde psikososyal destek önemli olabilir
Anahtar Kelimeler	Adölesan; Çölyak Hastalığı; Depresyon

Introduction

Celiac disease is a small intestine disease that can occur in every genetically predisposed person regardless of age.^{1,2} It is prevalent 1 in every 100 people. It appears when gluten, a herbal protein in wheat, barley, rye and oat damage small intestines.^{3,4} More than a number of genes are responsible for this disease. The most important predisposition genes are HLA-DQ2 and HLA-DQ8 that are among the genes that determine the type of tissues in persons. 95%-99% of persons with celiac disease have this tissue type. Diarrhea, abdominal pain and bloating are the classic symptom of celiac. Patients with celiac might not have any diarrhea but can have complaints about other organs. Endoscopy and histopathological assessment of biopsies is necessary for diagnosis. The only treatment for celiac disease is diet. Patients with celiac should have a lifelong gluten free diet.⁵⁻⁶ Patients suffer from adhering to this type of diet particularly during adolescence and psychiatric symptoms might be seen as well. Celiac disease might appear with psychiatric symptoms such as depression, anxiety and psychosis just as psychiatric diseases such as depression and anxiety could be seen during the course of treatment. When there is a sick child, parents take the emotional weight of the diagnosis and diet training and parenting support is an important factor for the patient's health.⁷ Especially in adolescence period, cooperation with families is crucial.⁸ Family support has an important role in the adherence to treatment of a child with a chronic disease, and this role is more pronounced in diseases such as CD with specific dietary therapy. The aim of this study is to compare depression and psychiatric problems and family functioning through controls in patients who are followed because of their diagnosis of celiac disease and to analyze the relation between these data and adherence to celiac diet.

Material and Method

A total of 35 adolescents aged 12-18 years with a diagnosis of celiac disease were included in the study at Tepecik education and research hospital and Celal Bayar University Pediatric Gastroenterology Clinics for at least 6 months. Age, gender, symptoms used for diagnosis, socioeconomic status, celiac diet compliance and Marsh stages were recorded. The height and weight of the patients were measured and the celiac serology was evaluated at the time of diagnosis and at the 6th month follow-up. Our study was planned as case control study. Fourty seven children who applied to different outpatient clinics of the same hospitals, had no psychiatric disorder, chronic disease, allergies, immunological diseases and agreed to participate in the study and were similar to case group in terms of age and gender were included to study as control group. Beck depression inventory, strength and difficulties questionnaire and family assessment device were used by a child psychiatrist.

Beck Depression Inventory (BDI): The BDI was developed by Beck and conducted the Turkish forms by Hisli.^{9,10} The BDI has 21 items for evaluating depression symptoms in last two weeks, each item can be scored in a scale of 0-3 (total score:0-63). The cut point of BDI is suggested as 17 for Turkish sample.¹⁰

The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) is a 25-item behavioral screening questionnaire that measures parents' perceptions of pro-social and difficult behaviors in children aged 3-16 years. 11 In this scale; (1) emotional problems, (2) peer problems, (3) behavioral problems, (4) attention deficit and hyperactivity, and (5) social behaviors are evaluated with 25 items. Each subscale score is examined within itself and

total of first four subscales gives “total difficulty score”. The reliability and validity of the Turkish version of SDQ has previously been shown by Guvenir et al, its Cronbach’s alpha was 0.73. ¹²

The McMaster Family Assessment Device (FAD): FAD is a 60- item family functioning screening measurement which was developed by Epstein et al. ¹³ Problem solving, communication, roles, affective responsiveness, affective involvement, behavior control, and general functions are seven subscales of FAD whose score range between 1.00 (healthy) and 4.00 (non-healthy). Scores above 2.00 are generally accepted as a non-healthy tendency in family functioning. The reliability and validity of the Turkish version of FAD has previously been shown by Bulut et al. ¹⁴

Posterior power analysis was performed with PASS-11 package program. For all variables, mean, standard deviation and sample size values were calculated according to the groups. When the Type I error was taken as 0.05, Type II error was 0.20, the power of the study was found to be 100%. Informed consent was taken from the family. The study was made in accordance with the Helsinki Declaration. Hospital ethics committee approved the study.

Statistical Method

SPSS 15 and Med –Calc 13.1 were used for data analysis in the study. While parametric t test was used for comparison between study and control groups, Mann – Whitney test was preferred for comparing questionnaire results in patients who stich to their diet and who don’t.

Results

Twenty three (65.7%) of them were girls and 12 (34.3%) of the participants were boys and mean age was 15.3±2.01. At the time of admission, mean weight SDS: 0.35 ± 1.57, mean height SDS: 0.23 ± 1.72. 54%. The most frequent admission symptoms of the 47 patients at the time of the diagnosis were 42.9% abdominal pain, 14.3 diarrhea, 14.3% pallor and 11.4% growth retardation. 35 patients in the study were diagnosed with Marsh 3, while 4 with Marsh 2 celiac disease. While income in the family of 3 patients was equal, it was lower than the income expense in 40%. The socio-economic level in the control group was similar to the study group. As for the control group, average age was 15.9±1.36. Fifteen patients were in full compliance with their diet. When study and control groups were compared through beck depression inventory, those with celiac disease had statistically significantly higher scores than healthy control group. It was found that adolescents diagnosed with celiac suffer from more difficulties in emotional and social areas when study and control groups were compared through strengths and difficulties questionnaire. Beck depression inventory, subscale score and p values in strengths and difficulties questionnaire are shown in Table I. Families of children in celiac group scored significantly high in communication, emotional and general functioning subscales of family assessment device. Statistically significant differences were not seen when those who adhere to their diet and who don’t among patients diagnosed with celiac were compared in terms of depression, family functioning and subscales of strengths and difficulties questionnaire. The study found out that adolescents diagnosed with celiac had higher depression levels than healthy control group; adolescents diagnosed with celiac faced more difficulties in social and emotional areas; families of adolescents diagnosed with celiac had more difficulties in communication and being emotionally accessible (Table II). No difference was observed in regards to depression levels and psychiatric symptoms between those who adhere to their diet and who don’t among adolescents diagnosed with celiac. Similarly, there was

no difference in terms of family functionality between those who follow their diet and who don't. There was no significant relationship between Marsh stages and serology results, socioeconomic level and BDI, SDQ and FAD results.

Table I: Assessment of Beck Depression Scale and Strengths and Difficulties Survey Results in Patients and Healthy Controls

Scales	Patient	Control	p
Beck Depression Scale	11.28± 9.73	2.06± 1.91	<0.001
Strengths and Difficulties Questionnaire			
Emotional	2.07± 0.44	1.67±0.48	0.013
Behavioral	2.97 ± 2.36	3.28± 1.95	0.519
Attention deficit/hyperactivity	2.97 ± 2.36	3.89±1.96	0.366
Communication with peers	3.11± 1.71	2.58± 1.61	0.160
Social communications	6.73 ±2.44	7.97± 1.79	0.14

Table II: Assessment of Family Assessment Device Outcomes in Patients and Healthy Controls

Family Assessment Device	Patient	Control	p
Problem solving	2.05± 0.60	1.90± 0.40	0.185
Communication	2.15 ±0.49	1.83± 0.51	0.006
Roles	2.15 ±0.49	1.85± 0.61	0.298
Emotional reciprocity	2.07± 0.44	1.85± 0.61	<0.001
Attention	1.85 ± 0.52	1.78 ±0.50	0.553
Behavioral control	1.76± 0.58	1.86± 0.43	0.357
General functions	2.08± 0.46	1.76± 0.63	0.015

Discussion

In current study it was found that adolescents diagnosed with celiac diseases, are more depressive and anxious than healthy controls additionally they had more difficulties in emotional and social areas. CD is characterized by intra and extra intestinal symptoms. Weight loss, diarrhea, anemia, fatigue and growth retardation are commonly seen in children diagnosed with CD.¹⁵ In our study it was found that depression levels were higher in adolescents diagnosed with celiac compared to healthy control group, which was in line with the literature. In a study of 519 patients with a biopsy-diagnosed CD, depressive symptoms were common and were seen in 46% of respondents and in those without depressive symptoms, the relationship between symptoms and adherence to the diet was moderate, but stronger than those with depression. In our study too, there was no statistically significant difference in terms of depression between those who adherence the diet and those who did not.¹⁶ Depression, dysthymic disorders and adjustment disorders are reported more frequently in children and adolescents diagnosed with CD compared to healthy control groups.¹³ Hallert et al are among the firsts to define this link.¹⁷ Though a high number of papers focus on the reasons of this link and the impact of GFD on depression, this link between these two clinical conditions is still defined in an insufficient manner. It has been found that depression in celiac is associated with the metabolism of biogenic amines in central nervous system. Central nervous system (CNS) neurons are synthesizers of monoamines (particularly tyrosine and tryptophan) that are precursor amino acids. Hernanz and Polanco have found a significantly lower ratio of plasma tryptophan to other large neutral amino acids.¹⁵ This is explained with the relatively lower tryptophan levels with decreased serotonin levels and the fact that it leads to depression in patients with

celiac. Decreased food and tryptophan intake through gastrointestinal system leads to decreased levels of tryptophan in CNS in patients diagnosed with celiac.¹⁵ Nachman et al have shown that depressive symptoms are quite common in untreated CD by using Beck Depression Inventory and after a year and four years long appropriate GFD, psychological symptoms improve significantly.¹⁸ Moreover, Addolorato et al found out that psychological support for CD patients had a significant positive impact on both adherences to gluten free diet and psychological disorders.¹⁷⁻¹⁹ Contrastly to Fera et al study it was found that adolescents with celiac disease are more depressive than controls regardless of GFD compliance.²⁰ Differently from other studies in the present study adolescents were included and this life period may affect the results of the present study.²¹ Psychiatric symptoms experienced by adolescents diagnosed with celiac could be related to many of the above-mentioned reasons just as the social difficulties experienced by them could be correlated with their diet. Adolescents diagnosed with celiac spend time with their peers and the feeling that they cannot eat the same things might lead to difficulties in social life as well as emotional problems. Studies on psychiatric symptoms and celiac disease in the literature also show that patients diagnosed with celiac have more psychiatric symptoms than the control group.^{22,23,24} A study on family functionality and parental stress points out that parents of children diagnosed with celiac suffer from high levels of stress and difficulties in family functionality.⁷ Results are similar to our study. Difficulties in communication might be linked to the fact that communicating with an adolescent with a chronic disease who has to be on a continuous diet is hard or the parents' stress due to celiac or the feeling of guilt. Parent could be very stressful due to their children's chronic diseases and blame themselves because of this at the same time.^{25,26} This could make it difficult for parents to build an emotional bond with the child and reach the child emotionally.

Especially, adolescents with celiac may also be evaluated in emotional, behavioral and social functioning. It is important to attribute psychological support for adolescents with celiac who explained any emotional or social problems. In current study adolescents who explained emotional or behavioral difficulties have been taken clinical follow up in child psychiatry department

- Maki M, Mustalathi K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 19: 2517-24.
- Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-7.
- Almallouhi E, King KS, Patel B, Wi C, Juhn YJ, Murray JA, Absah I. Increasing incidence and altered presentation in a population-based study of pediatric celiac disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 432-437.
- Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BME, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999; 353: 813-814.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-76.
- Aydogdu S, Midyat L, Cakir M, Turmgor, Yuksekkaya HA, Baran M, et al. Long-term effect of gluten-free diet on growth velocity in Turkish children with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2183-7.
- Epifanio MS, Genna V, Vitello MG, Roccella M, La Grutta S. Parenting stress and impact of illness in parents of children with coeliac disease. *Pediatr Rep.* 2013; 19: 5: 19.
- Fabiana Z, Gillian LS, Timothy RC, David SS, Jonas FL, Julio CB. Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *United European Gastroenterology Journal* 2015; 3: 136-145.
- Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
- Hisli-Sahin N. A study on the validity of Beck Depression Inventory. *Turkish Journal of Psychology* 1988; 6: 118-126.
- Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 581-586.
- Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. Psychometric Properties of The Turkish Version of The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). *Turk J Child Adolesc Ment Health.* 2008; 15: 65-74.
- Epstein NB, Baldwin LM, Bishop DS. The McMaster family assessment device. *Journal of marital and family therapy*, 1983; 9: 171-180.
- Bulut I. Family assessment scale handbook. Ankara: Ozguzelis Printing House, 1990: p. 6-8.
- Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor amino acids of central nervous system, monoamines in children with coeliac disease. *Gut.* 1991; 32: 1478-81.
- Joelson AM, Geller MG, Zylberberg HM, Green PHR, Lebowhl B. The Effect of Depressive Symptoms on the Association between Gluten-Free Diet Adherence and Symptoms in Celiac Disease: Analysis of a Patient Powered Research Network. *Nutrients.* 2018; 26: 10.
- Hallert C, Astrom J and Sedvall G. Psychic disturbances in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 25-28.
- Nachman F, del Campo MP, Gonzalez A, Corzo L, Vazquez H, Sfoggia C, et al. Longterm deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 685-691.
- Addolorato G, De Lorenzi G, Abenavoli L, Leggio L, Capristo E, Gasparri G, et al. Psychological support counselling improves gluten-free diet compliance in coeliac patients with affective disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 777-782.
- Fera T, Cascio B, Angelini G, Martini S, Guidetti CS. Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 1287-1292.
- Van Hees NJ, Van der Does W and Giltay EJ. Coeliac disease, diet adherence and depressive symptoms. *J Psychosom Res* 2013; 74: 155-160.
- Potocki P, Hozyasz K. Psychiatric symptoms and coeliac disease. *Psychiatr Pol.* 2002; 36: 567-78.
- Cossu G, Carta MG, Contu F, Mela Q, Demelia L, Elli L, et al. Coeliac disease and psychiatric comorbidity: epidemiology, pathophysiological mechanisms, quality-of-life, and gluten-free diet effects. *Int Rev Psychiatry.* 2017; 29: 489-503.
- Campagna G, Pesce M, Tatangelo R, Rizzuto A, La Fratta I, Grilli A. The progression of coeliac disease: its neurological and psychiatric implications. *Nutr Res Rev.* 2017; 30: 25-35.
- Mitchell AE, Fraser JA, Morawska A, Ramsbotham J, Yates P. Parenting and childhood atopic dermatitis: A cross-sectional study of relationships between parenting behaviour, skin care management, and disease severity in young children. *Int J Nurs Stud.* 2016; 64: 72-85.
- Winders Davis D, Myers J, Logsdon MC, Bauer NS. The Relationship Among Caregiver Depressive Symptoms, Parenting Behavior, and Family-Centered Care. *J Pediatr Health Care.* 2016; 30: 121-32.

Complementary, Alternative and Conventional Medicine Attitude Scale: Turkish Validity Reliability Study Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Tutum Ölçeği: Türkçe Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması

Elif Köse¹, Hasan Çetin Ekerbiçer², Ünal Erkorkmaz³

¹ Public Health Directorate, Gaziantep

² Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Sakarya

³ Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Elif Köse

Gaziantep Provincial Health Directorate 42035 Street. Number: 40 Şehitkâmil / Gaziantep, 27060

T: +90 342 220 96 14 E-mail: elifyldzkose@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 03.12.2018

The study has been presented orally in HESTOUREX World Health Sport Tourism Congress and Exhibition, April 6-9, 2017.

Abstract

Objective	Societal attitudes among those with access to health services concerning traditional and complementary medicine provide important information for policymakers seeking to understand the quality of these services. Few scales exist in the Turkish language that address this issue. Thus, in this study, the Complementary, Alternative, and Conventional Medicine Attitude Scale (CACMAS) of McFadden et al. was adapted in Turkish, and the validity and reliability of the scale were assessed. (Sakarya Med J 2018, 8(4):726-736)
Material and Methods	The population of the methodological and descriptive research consists of executive staff working in all units of Sakarya University. In the study, 597 people (79.5%) who accepted to participate were included, with a mean age of 38.91 ± 9.62 years. The psychometric properties of the scale were analyzed and exploratory factor analysis, confirmatory factor analysis, compliance testing, internal consistency, and test-retest analysis were performed.
Results	The three subscales of the CACMAS had an internal consistency reliability coefficient of 0.808. Moreover, confirmatory factor analysis of compliance, done using the chi square test, produced a value of 1,644.07 (degrees of freedom (df) = 324; p < 0.001). The root mean square error of approximation, goodness of fit, and adjusted goodness of fit values were 0.090, 0.809, and 0.777, respectively.
Conclusion	The CACMAS adapted in Turkish is a valid and reliable scale that can be used in the planning of healthcare services. A limitation of this study was that 82.4% of the participants had an education level above high school, indicating an overall high level of education. Further studies evaluating the validity and reliability of this scale in other Turkish populations are warranted.
Keywords	Complementary medicine; traditional medicine; scale; validity and reliability

Öz

Amaç	Geleneksel ve tamamlayıcı tıp ile ilgili sağlık hizmeti alan toplumların tamamlayıcı tıp ile ilgili tutumlarını saptamak, bu hizmetlerin kalitesini anlamaya çalışan politika yapımcılar için önemli bilgiler sağlamaktır. Bu konu ile ilgili çok az sayıda Türkçe ölçek vardır. Bu nedenle, bu çalışmada, McFadden ve ark.'nın Tamamlayıcı, Alternatif ve Geleneksel Tıp Tutum Ölçeği (CACMAS) Türkçeye uyarlanmış, ölçeğin geçerliliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. (Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):726-736).
Gereç ve Yöntem	Metodolojik ve tanımlayıcı nitelikteki araştırmanın evrenini Sakarya Üniversitesi'nin tüm birimlerinde çalışan idari personel oluşturmaktadır. Katılmayı kabul eden 597 kişinin (% 79,5) yaş ortalaması 38.91 ± 9.62'dir. Ölçeğin psikometrik özellikleri analiz edilmiş ve açıklayıcı faktör analizi, doğrulayıcı faktör analizi, uyum testi, iç tutarlılık ve test-tekrar test analizleri yapılmıştır.
Bulgular	Üç alt ölçeği olan CACMAS'ın iç tutarlılık güvenirlilik katsayısı 0.808'dir. Ayrıca, doğrulayıcı faktör analizi uyum indekslerinden ki kare uyum testi 1644,07 (serbestlik derecesi (df) = 324; p < 0.001) olarak saptanmıştır. Ortalama karekök hatası, uyum iyiliği ve ayarlanmış uyum iyiliği değerleri sırasıyla 0.090, 0.809 ve 0.777 bulunmuştur.
Sonuç	Türkçeye uyarlanan CACMAS, sağlık hizmetlerinin planlanmasında kullanılabilir geçerli ve güvenilir bir ölçektir. Bu çalışmanın bir kısıtlılığı, katılımcıların % 82,4'ünün lisenin üzerinde, yüksek eğitim seviyesine sahip olmasıdır. Bu ölçeğin farklı popülasyonlarda kullanılabilmesi için, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini değerlendiren başka çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler

Tamamlayıcı tıp; geleneksel tıp; ölçek; geçerlilik ve güvenilirlik

Introduction

The rate of use of traditional medicine to treat disease varies by country, geographical region, and time period.² The health belief model may be an important tool to assess the attitude of individuals toward conventional and complementary medicine practices (CCMP). Although some people prefer modern medical practices and have a negative attitude toward CCMP, others value CCMP because they align with their own health standards and beliefs.

The use of and interest in traditional and complementary medical practices has been increasing, warranting further research concerning these practices.³⁻⁵ Previously, McFadden et al. created the Complementary, Alternative, and Conventional Medicine Attitudes Scale (CACMAS), which shows personal health belief modify their treatment and was previously tested on 2010 university graduates.¹ The CACMAS includes three subscales: philosophical congruence with complementary and alternative medicine; dissatisfaction with conventional medicine; and holistic balance. The validity and reliability of the CACMAS were tested in army pensioners by Betthausen et al.⁶

The aim of the current study was to adapt the CACMAS for use in Turkish populations, to objectively determine attitudes and behaviors at both the individual and societal level toward traditional and complementary medical practices; this could facilitate health service planning by policymakers.

Materials and Methods

This descriptive and methodological study was performed at Sakarya University, Adapazarı, Turkey. In total, 642 of 751 executive staff personnel, drawn from all faculties, institutions, and schools of Sakarya University, accepted the invitation to participate in this study. The questionnaires of 45 participants were incomplete, and thus a total of 597 (79.5%) responses were included in the final analysis. Of the participants, 375 (62.8%) were male, and the mean age was 38.91 ± 9.62 years. Only 17.7% of participants had an education level below high school, and those who lived in a rural area composed only a small proportion of participants.

The first 26 questionnaire items were devised based on previous literature. Four, ten, and twelve questions explored sociodemographic characteristics, personal history (including of chronic diseases and typical health practices), and CCMP, respectively. The questionnaire also included the 27 questions of the CACMAS, which was adapted and translated into Turkish with permission from the original authors.

Each item was measured by a scale ranging from 0–7, with 7 corresponding to “I highly agree” and 0 corresponding to “I highly disagree”. No cut-off points were used, and a higher total number of points indicated a more positive view of traditional and complementary medicine. Surveys were completed under observation and the average time to complete the survey was 20 minutes.

The CACMAS was translated into Turkish by three different individuals with advanced knowledge of both English and Turkish. Three other individuals with advanced knowledge of English and Turkish subsequently back-translated the scale into English. To assess differences in meaning between the translated scales, another individual with English and Turkish language expertise was consulted and provided final feedback.

The Davis technique was used to determine the validity of the CACMAS. Currently, scales are accepted as valid if the Davis value is 0.80 or more.⁷ In this study, the Davis value was 0.80, signifying that the scale met the extant validity criterion.

Factor analysis was performed using the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) test and compliance was assessed using Bartlett's test. Moreover, structural validity (basic components method) was tested, and explanatory factor analysis and the Varimax rotation technique performed, for the 27 items of the CACMAS.⁸ If the factor loads derived from explanatory factor analysis were ≥ 0.3 , items were cared and be schemed. The results of explanatory factor analysis were reassessed according to the results of the confirmed factor analysis, and appropriation indices were calculated using root mean square error or approximation (RMSEA), goodness of fit (GFI), and adjusted GFI (AGFI).⁹ While grouping components CACMAS was used and parts of 27% subgroups Mann Whitney U test was used.

Cronbach's alpha was used to determine the internal consistency of the CACMAS. All subscales points are got by counting all items' points with the help of Tukey countability test. Descriptive statistics for the CACMAS subscales are expressed as medians and interquartile ranges. Comparison of CACMAS scores by gender was done using the Mann-Whitney U test. Pearson correlation test was used to assess stability according to time, while the Wilcoxon test was used to assess differences between pairs.^{10,11}

A p-value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. Analyses were performed using SPSS software (ver. 13.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Permission to test the validity and reliability of the CACMAS was obtained from Theresa D. Hernandez via electronic mail. Ethical permission for the study was obtained from Sakarya University Noninvasive Research Ethical Academy and Sakarya University Rector, and all participants provided informed consent.

Results

Validity

The structural validity of the CACMAS was assessed using factor analysis techniques. Before the analysis, the KMO and Bartlett test were performed (KMO = 0.85; Bartlett's test, $p < 0.001$), which indicated significance ($\chi^2 = 4910.768$).

Exploratory factor analysis of the 27 questionnaire items was conducted to confirm the validity of the Turkish translation. Items with eigenvalues > 1 were divided into three subscales, which together explained 40.51% of the total variance, as follows: philosophical congruence with complementary and alternative medicine, dissatisfaction with conventional medicine, and holistic balance. They accounted for 14.4%, 13.95%, and 12.41% of the total variance, respectively. Based on the results of the item analysis, we decided not to remove any items from the CACMAS. Factor loading of the items ranged between 0.221 and 0.775 (Table 1).

Tukey's test of additivity was performed to determine whether the scale is designed in collectable type or not ($p < 0.001$). Differences in the mean CACMAS item points were significant according

to Hotelling's T2 test ($p < 0.001$). The distribution of the answers, average number of points per item, and standard deviations are shown in Table 2 (smallest value 2.78 ± 1.91 SS; largest value 6.32 ± 1.15 SS).

Table 1. Complementary, Alternative And Conventional Medicine Attitude Scale factor and item analysis

Factor structures and factor loads*				
Item	Item correlation	Factor		
		1	2	3
Philosophical congruence with complementary and alternative medicine		Proportion of variance explained: 14.4% Cronbach's alpha: 0.827		
19. I believe that the practice of ambulatory medicine has enabled me to take control of my own health.	0.598	0.775	0.117	0.204
18. I feel quite relieved after completing medical treatments or after using complementary medical products.	0.567	0.761	0.082	0.222
5. Compared to the suggestions and treatments of doctors, I find that the suggestions and treatments of complementary medicine more closely align with my values.	0.499	0.703	0.092	0.080
7. I think complementary healing methods are more natural than the treatments that doctors (modern medicine) use.	0.515	0.638	0.058	0.221
21. Most traditional medical treatment methods activate the healing power that our bodies have.	0.566	0.626	0.045	0.385
22. Complementary medicine contains ideas and methods that doctors can also benefit from.	0.539	0.595	-0.019	0.437
24. I believe that complementary medicine for health problems will be more effective than doctors' recommendations.	0.520	0.592	0.280	0.040
9. I think complementary medicine is a threat to public health (reverse-scored).	0.195	0.329	-0.174	-0.054
Dissatisfaction with conventional medicine		Proportion of variance explained: 13.95% Cronbach's alpha: 0.796		
1. I was very pleased with the health services provided when I last went to the doctor (reverse scored).	0.316	-0.053	0.690	-0.180
16. It was difficult to talk to my doctor when I last went to the doctor.	0.492	0.075	0.682	0.196
14. When I last went to the doctor, the doctor did not understand what the problem was.	0.436	0.028	0.668	0.065
4. When I last went to the doctor, I understood the answers given to the important questions I asked about my health (reverse-scored).	0.261	-0.033	0.655	-0.243
11. I do not trust doctors and hospitals, so I try to go as little as possible.	0.424	0.108	0.630	< 0.001
26. When I last went to the doctor, my treatment was effective (reverse-scored).	0.208	0.001	0.593	-0.344
17. I am often worried that the treatments my doctor suggests will have adverse side effects.	0.505	0.194	0.562	0.154
8. I am very confident in the doctor I visit to receive healthcare (reverse-scored).	0.209	0.050	0.544	-0.356
27. When I last went to the doctor, the doctor did not give me enough time.	0.370	-0.106	0.532	0.221
20. I prefer to treat my health problems on my own.	0.424	0.283	0.347	0.128

Item	Item correlation	Factor		
		1	2	3
Holistic balance	Proportion of variance explained: 12.41% Cronbach's alpha: 0.683			
25. It is important for me to treat a person as a whole when treatment is performed.	0.378	0.134	-0.023	0.672
3. Spiritual, physical, and mental health should be dealt with as a whole. The person who takes care of my health should also take this into account.	0.337	0.096	-0.115	0.634
10. The health of our body and soul is maintained and sustained by an energy or living force within us.	0.440	0.247	-0.010	0.606
12. Discomfort felt by the patient can be considered as a disruption of the body's balance or impairments in organs that affects the whole body.	0.312	0.107	-0.034	0.543
13. Health and disease are a reflection of the balance between positive healing energy and negative destructive energy.	0.400	0.287	0.020	0.515
15. A patient's expectations, health beliefs, and spiritual values should be integrated in healthcare.	0.417	0.241	0.072	0.507
23. Treatment approaches not based on scientific methods should not be encouraged.	0.179	-0.207	0.109	0.393
2. The human body can heal itself and the duty of healthcare providers is to facilitate this process.	0.380	0.218	0.043	0.390
6. The positive effect of complementary medicine on health stems from the belief that people are complementary medicine (learned expectation).	0.212	0.217	-0.092	0.221
Proportion of total variance explained: 40.51%; Cronbach's alpha: 0.808				
*Varimax rotation applied.				

Table 2. Percent distributions, mean and standard deviations of answers given to the the CACMAS

Items	I strongly disagree (%)	I strongly disagree (%)	I agree very little (%)	I little agree (%)	Neither agree nor disagree (%)	I agree (%)	I agree a lot (%)	I strongly agree (%)	Average items	Items Standard deviation
Item 1*	19.4	18.4	18.9	19.8	10,1	7,4	6,0	3,29	1,76	
Item 2	6,2	7,7	11,6	16,1	16,9	16,4	25,1	4,80	1,86	
Item 3	0,7	0,8	2,0	4,9	10,1	17,1	64,5	6,32	1,15	
Item 4*	22,1	26,1	21,8	13,4	7,7	5,0	3,9	2,89	1,63	
Item 5	11,2	15,9	15,7	23,3	14,4	11,1	8,4	3,80	1,76	
Item 6	8,2	8,7	11,2	21,6	20,1	16,4	13,7	4,41	1,77	
Item 7	8,4	7,2	10,4	19,4	16,6	18,8	19,3	4,62	1,85	
Item 8T	19,4	21,1	22,1	20,8	9,2	4,9	2,5	3,04	1,55	
Item 9T	3,2	4,7	6,5	13,2	12,4	19,1	40,9	5,48	1,71	
Item 10	5,7	3,7	7,0	21,4	18,1	19,9	24,1	4,99	1,71	
Item 11	35,3	13,6	10,7	13,7	12,1	7,7	6,9	3,04	1,99	
Item 12	2,5	1,5	5,2	13,7	18,1	26,3	32,7	5,53	1,48	
Item 13	6,4	4,7	7,0	27,5	21,8	18,1	14,6	4,66	1,63	
Item 14	37,0	20,1	9,7	12,2	9,0	5,5	6,4	2,78	1,91	
Item 15	4,5	4,5	7,7	15,9	16,6	18,4	32,3	5,20	1,74	
Item 16	40,7	17,4	7,0	10,7	10,4	5,4	8,4	2,82	2,03	

Items	I strongly disagree (%) strongly	I agree very little (%)	I little agree (%)	Neither agree nor disagree (%)	I agree (%)	I agree a lot (%)	I strongly agree (%)	Average items	Items Standard deviation
Item 17	17.8	13.9	10.9	17.3	15.4	12.7	12.1	3.85	1.99
Item 18	8.7	6.0	12.4	27.8	17.8	15.1	12.2	4.34	1.71
Item 19	10.9	8.7	12.2	27.8	15.7	13.4	11.2	4.14	1.77
Item 20	19.4	13.1	12.1	18.4	17.1	9.5	10.4	3.71	1.95
Item 21	5.5	5.4	12.4	21.4	20.8	19.3	15.2	4.65	1.66
Item 22	2.5	4.2	9.0	17.1	19.8	22.8	24.6	5.14	1.58
Item 23	15.1	5.4	6.0	15.6	11.1	15.1	31.8	4.75	2.16
Item 24	18.3	19.4	17.1	22.9	11.7	4.5	6.0	3.28	1.71
Item 25	2.5	2.0	4.2	7.0	9.5	19.9	54.8	5.98	1.50
Item 26*	24.1	24.6	22.3	14.4	4.5	5.0	5.0	2.86	1.67
Item 27	26.1	14.4	8.9	13.6	10.7	11.2	15	3.62	2.19

CACMAS: Complementary, Alternative And Conventional Medicine Attitude Scale
*Reversed items

Recognition objects of CACMAS is assessed by 27% parts by comparing the subdivisions and upper sections followed by assessment of extent validation.10 A significant difference was found between the subdivision and upper sections ($p < 0.001$), showing that high and low scores are able to discriminate the objective properties presented in the scale.

Reliability

The reliability of the CACMAS was evaluated according to its internal consistency, and by using the test-retest method and substance-counting point correlation.¹¹ The Cronbach's alpha coefficients of the CACMAS subscales are presented in Table 3. In an item analysis, correlation between the scale and counting totally number 4, 6, 8, 9, 23, and 26 was < 0.30 , and when the Cronbach's alpha value of the scale was excluded, this value did not change significantly (range: 0.792–0.815). Therefore, these items were not excluded from the adapted CACMAS. The Cronbach's alpha value of the adapted CACMAS was 0.808, and those of its subscales ranged between 0.683 and 0.825 (Table 3).

Table 3. Substance and Cronbach Alpha Coefficient Distributions of Complementary, Alternative and Conventional Medicine Attitude Scale Subscale Factor Dimensions

Factor dimensions	Number of Items	Cronbach Alfa	Median	25th perc.	75th perc.	Max	Min
Philosophical congruence with complementary and alternative medicine	8	0,825	36,00	30,00	42,00	56,00	10,00
Dissatisfaction with conventional medicine	10	0,796	32,00	23,00	40,00	67,00	10,00
Holistic balance	9	0,683	47,00	41,00	53,00	63,00	16,00

To determine the stability of CACMAS scores over time, the scale was completed by 55 participants over a 4-week period. There was no significant change in the total number of points during

this period ($p = 0.118$). A strong correlation between the answers to items on first and second dimension factors ($r = 0.744$, $p < 0.001$ and $r = 0.696$, $p < 0.001$, respectively) and a medium level of positive correlation ($r = 0.369$, $p = 0.006$) were seen over the 4-week period. Complementary factor analysis of compliance ($\chi^2 = 1,644.07$, degrees of freedom (df) = 324; $p < 0.001$) produced the following values: RMSEA, 0.090; GFI, 0.809; and AGFI, 0.777.

Of the participants, 43% (257) stated that they used at least one type of CCMP. The most common reason for using CCMP was pain relief (40%), especially for the muscles and joints (15.4%), back and waist (13.5%), and head (7%). The second most frequent reason for CCMP use was upper respiratory system infection (12%).

Of the participants who used CCMP, 24.3% reported that they were cured completely, 64.7% that they were cured partially, 8.9% that they were undecided, and 2.1% that they were not cured. The majority of participants accessed information on CCMP via the internet (65.3%), television (51.4%), and books (38.2%), while 20% stated that they had learned about CCMP from their grandparents. Approximately one-third (33.7%) of the participants chose to use CCMP due to ease of access; approximately one-quarter described CCMP as “complementary” (25.8%) and another one-quarter as “reliable” (24.8%). The majority of participants has used CCMP previously and indicated the belief that there are significant differences between individuals who use CCMP and those who do not ($p < 0.001$).

The total number of points on the CACMAS was higher for women than men ($p = 0.021$), including the points totals of all three subscales. While the points difference was not significant for the subscale of “dissatisfaction with conventional medicine” ($p = 0.063$), there were significant points differences between the genders for the “philosophical congruence with complementary and alternative medicine” and “holistic balance” subscales ($p = 0.364$, and $p = 0.006$, respectively) (Table 4).

Table 4. Comparing Scores from Subscales of the Scale by Gender of Participants

	Gender	Median	25. perc.	75. perc.	min	max	p*
Philosophical congruence with complementary and alternative medicine	Male	36,0	30,00	41,00	10,00	56,00	0,063
	Female	37,0	30,75	43,00	14,00	56,00	
Dissatisfaction with conventional medicine	Male	31,0	23,00	40,00	10,00	67,00	0,364
	Female	32,5	24,00	40,00	10,00	64,00	
Holistic balance	Male	47,0	41,00	52,00	16,00	63,00	0,006
	Female	49,0	42,00	53,25	18,00	63,00	

A total of 249 participants (41.7%) reported that they had some knowledge of traditional and complementary medicine, while 130 (21.8%) reported that they knew nothing about the topic and 218 (36.5%) were uncertain.

No statistically significant difference was found in attitudes toward traditional and complementary medicine according to age ($p = 0.127$).

Discussion

There is no Turkish language scale that indexes the attitudes of individuals toward traditional and complementary medicine. However, two scales have been modified and translated into Turkish from other languages to address this: the first of these scales, the Integrative Medicine Attitude Questionnaire (IMAQ), consists of 29 questions and was developed by Schneider, Meek, and Bell (2003) to determine the attitudes of health occupiers. Two subscales explain 38% of the variance in IMAQ scores. The Cronbach's alpha of the scale was reported as 0.89 and those of its two subscales were 0.91 and 0.72.¹² Moreover, the Cronbach's alpha of the IMAQ adapted for use in Turkish populations was 0.64 according to Engin et al.¹³ The second scale, the Holistic Complementary and Alternative Medicine Questionnaire (HCAMQ), was developed by Hyland, Lewith, and Westoby and contains 11 questions divided between two subscales.¹⁴ The HCAMQ was designed to determine the attitudes of the general population to alternative medicine.^{12,15-19} This scale was completed by 50 newly enrolled polyclinic patients and 50 rheumatology polyclinic patients. The Cronbach's alpha of the scale was reported as 0.80, and those of its two subscales were 0.83 and 0.75.¹⁴ The HCAMQ was further investigated in a study including 448 primary care center patients, which reported that the Cronbach's alpha of the scale was 0.72, and those of its two subscales were 0.62 and 0.60. The adapted CACMAS used in this study is more in-depth than the HCAMQ, as it contains 27 questions divided among three subscales.^{13,20,21}

CCMP is used to improve self-strength and for protection against disease; thus, this study was done to facilitate individuals' pursuit of health.

To conduct a factor analysis, the study sample should be large enough to ensure satisfactory correlation. In this study, before determining the factorial structure of the CACMAS, the KMO test of sampling adequacy and Bartlett's test of sphericity were performed to verify that there was a sufficiently large sample size. A KMO value close to 1 indicates an adequate sample size, and the KMO value obtained in this study was 0.852. Bartlett's test of sphericity indicated that there are significant high levels between variables and that the data were suitable for exploratory factor analysis ($\chi^2 = 4,910.768, p < 0.001$).

Factor analysis is used to identify related variables, enabling researchers to group such variables and produce subscales for further analysis.²² Exploratory factor analysis, as applied in this study, is specifically used to identify closely associated variables.

McFadden et al. produced the original 27-item CACMAS, which can be divided into three subscales using basic element analysis. In our analysis, the eigenvalues of all items were > 1 . Factor analysis was done to derive three subscales, which together explained 40.51% of the total variance. As variance increases, the factorial structure becomes stronger.

The internal consistency of the CACMAS was evaluated using Cronbach's alpha, which is expressed as a number between 0 and 1. Internal consistency refers to the extent to which all test items measure the same concept or construct. Hence, it varies according to the degree of inter-relatedness among all items on a test; when the items are highly correlated, the Cronbach's alpha value is high.²³

A Cronbach's alpha value of 0.80–1.00 indicates a highly reliable test; a value of 0.60–0.79 is considered reliable, a value of 0.40–0.59 indicates low reliability, and a value of 0.00–0.39 indicates an unreliable test.⁸ The Cronbach's alpha value of our adapted scale was 0.808, and the values for the 8-item “philosophical congruence with complementary and alternative medicine” subscale, 10-item “dissatisfaction with conventional medicine” subscale, and 9-item “holistic balance” subscale were 0.825, 0.796, and 0.683, respectively. Thus, our adapted CACMAS is very reliable, similar to the original scale, which has a Cronbach's alpha value > 0.60 (13-item “philosophical congruence with complementary and alternative medicine” subscale, 6-item “dissatisfaction with conventional medicine” subscale, and 4-item “holistic balance” subscale alpha Cronbach's values of 0.88, 0.78, and 0.79, respectively).

Internal consistency was assessed by testing the single-item reliability of the adapted CACMAS. The variance of each item and total variance of the scale were calculated and any associations were noted.¹⁷ The Cronbach's alpha values for scale items ranged from 0.825 to 0.683, with no significant differences in the values among the items. Therefore, all original CACMAS items were included in the adapted scale. The IMAQ of Schneider, Meek, and Bell (2003) comprises two subscales that explain 38% of the variance in total IMAQ scores and have Cronbach's alpha values of 0.91 and 0.72. Ergin et al. determined the Cronbach's alpha value of the IMAQ scale to be 0.64.^{12,13} Moreover, the Cronbach's alpha of the HCAMQ, which was previously used in a Turkish population, was 0.72, and that of its subscales ranged between 0.60 and 0.62.¹⁸ These findings indicate that the total and subscale Cronbach's alpha values of our adapted CACMAS were higher than those of the IMAQ and HCAMQ.

Similar to the literature, we found that women and individuals with chronic diseases were more likely to seek out CCMP.²⁴⁻²⁸ The participants in this study were young, since our sample included only individuals who worked and the age limit for inclusion was 65 years. This represents a limitation, as our sample does not reflect the aging population of Turkey. Moreover, the education level of the participants was high (82.4% attended high school or had some higher education); thus, the results of this study cannot be generalized to individuals with lower education levels.

Conclusion

The CACMAS is a valid and reliable scale that can be used to determine societal trends in, and changes in attitudes toward, traditional and complementary medicine. The original CACMAS contains no cut-off value but includes three subscales. In this study, the validity and reliability of our adapted CACMAS was examined and the Cronbach's alpha value was 0.808, indicating that is a very reliable scale. None of the 27 items in the original scale were excluded from our adapted scale. Similar to the original scale, the following three subscales comprised the adapted CACMAS: “philosophical congruence with complementary and alternative medicine”, 8 items; “dissatisfaction with conventional medicine”, 10 items; and “holistic balance”, 9 items.

Of the study participants, 249 (41.7%) reported having knowledge of traditional and complementary medicine, while 130 (21.8%) reported that they knew nothing about the topic and 218 (36.5%) were uncertain. People who advice CACMAS other people take higher points then who do not ($p < 0.001$). The likelihood of using CCMP is affected by an individual's perspective on healthcare, the treatment options available for a given disease, and communication within the

healthcare system. Moreover, societal acceptance of health services by society delivered by primary, secondary, and tertiary care centers is important. The CACMAS can be used to determine the attitudes of society toward traditional and complementary medicine, to facilitate the planning of health services; thus, it might be helpful in tailoring health policies according to the values and needs of society. The validity and reliability of our adapted CACMAS should be examined in regions in Turkey differing in sociocultural and socioeconomic terms.

1. McFadden KL, Hernandez TD, Ito TA. Attitudes toward complementary and alternative medicine influence its use, *EXPLORE* November/December 2010, Vol. 6, No. 6, p 380-388
2. Baer H. The emergence of integrative medicine in Australia: The growing interest of biomedicine and nursing in Complementary medicine in a southern developed society. *Med Anthropol* Q 2008;22:52-66.
3. Khalaf AJ, Whitford DL. The use of Complementary and alternative medicine by patients with diabetes mellitus in Bahrain: A cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med* 2010;10:35.
4. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993;328:246-52.
5. Fisher P and Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ* 1994 Jul;309(6947):107-111.
6. Betthausen LM, Brenner LA, Forster JE, Hostetter TA, Schneider AL, Hernandez TD. A Factor Analysis and Exploration of Attitudes and Beliefs Toward Complementary and Conventional Medicine in Veterans, *Medical Care*, Volume 52, Number 12 Suppl 5, December 2014, p 50-56.
7. Davis, L.L. Instrument review: Getting the most from a panel of experts. *Applied Nursing Research*, 1992, 5, 194-197.
8. Alpar R, Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler, 4.Baskı, Ankara, s 269-302, 849.
9. Erkokmaz Ü, Etikan İ, Demir O, Özdamar K, Sanisoğlu SY. Doğrulayıcı Faktör Analizi ve Uyum İndeksleri, *Türkiye Klinikleri J MedSci* 2013;33(1), s 210-223.
10. Tezbaşaran A. Likert Tipi Ölçek Geliştirme Kılavuzu. İkinci baskı, Ankara, Türk Psikologlar Derneği, 1997.
11. Bhattacherjee A. *Social Science Research: Principles, Methods, and Practices*, p:56-58, 2012, ISBN-13: 978-1475146127
12. Schneider CD, Meek PM, Bell IR. Development and validation of IMAQ: Integrative Medicine Attitude Questionnaire, *BMC Medical Education* 2003, 3:5
13. Ergin A, Hatipoğlu C, Bozkurt Aİ, Mirza E, Kunak D, Karan C, Özçelik G, Teğin C, Pazır Y, Pırtı İ. Knowledge and attitudes of residents and medical students on complementary-alternative medicine, *Pam Tıp Derg* 2011;4(3):136-143.
14. Hyland ME, Lewith GT, Westoby C. Developing a measure of attitudes: the holistic complementary and alternative medicine questionnaire. *Complement Ther Med*. 2003 Mar;11(1):33-8
15. Desylvia D, Stuber M, Fung CC, Bazargan-Hejazi S, Cooper E. The knowledge, attitudes and usage of complementary and alternative medicine of medical students. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;ID, 728902. Sayfa, doi: 10.1093/ecam/nen 075.
16. Tanrıoğen A. *Bilimsel Araştırma Yöntemleri*, 3. Baskı. Ankara, Anı Yayıncılık, 2012: 172. Kültürlerarası ölçek uyarlaması için rehber I: Ölçek uyarlama aşamaları ve dil uyarlaması, Aksayan S, Gözüm S, *Hemşirelik Araştırma Dergisi* 2002-4(1).
17. Aksayan S, Gözüm S. Kültürlerarası Ölçek Uyarlaması İçin Rehber I: Psikometrik Özellikler ve Kültürlerarası Karşılaştırma. *Hemşirelik Araştırma Geliştirme Dergisi* 2002;4(2):9-13.
18. Kalaycı, Ş. (2010), Faktör Analizi, Ed. Şeref Kalaycı, SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri, Asil Yayın Dağıtım Ltd. Şti. Ankara.
19. Erci B, Attitudes towards holistic complementary and alternative medicine: a sample of healthy people in Turkey, *Complementary and alternative medicines, Journal of Clinical Nursing*, 16, 761-768, 2007, doi:10.1111/j.1365-2702.2006.01655.x.
20. Lie DA, Boker J. Comparative survey of complementary and alternative Medicine (CAM) attitudes, use, and information-seeking behaviour among medical students, residents & faculty, *BMC Med Educ*. 2006 Dec 9;6:58.
21. Chatterji R, Tractenberg RE, Amri H, Lumpkin M, Amorosi SB, Haramati A. A large-sample survey of first- and second-year medical student attitudes toward complementary and alternative medicine in the curriculum and in practice. *Altern Ther Health Med*. 2007 Jan-Feb;13(1):30-5.
22. Kalaycı, Ş. (2010), Faktör Analizi, Ed. Şeref Kalaycı, SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri, Asil Yayın Dağıtım Ltd. Şti. Ankara.
23. Tavakol M, Dennick R, Making sense of Cronbach's alpha, *International Journal of Medical Education*. 2011; 2:53-55
24. Pettersen S, Olsen RV. Exploring Predictors of Health Sciences Students' Attitudes Towards Complementary-Alternative Medicine, *Adv Health Sci Educ Theory Pract* (2007) 12: 35. doi:10.1007/s10459-005-3054-1.
25. Ventola L, Current Issues Regarding Complementary and Alternative Medicine (CAM) in the United States Part 1: The Widespread Use of CAM and the Need for Better-Informed Health Care Professionals to Provide Patient Counseling, *Vol.2010;35(8): 461-68*
26. Xue CC, Zhang AL, Lin V, Da Costa C, Story DE. Complementary and alternative medicine use in Australia: A national population based survey. *J Altern Complement Med* 2007;13:643-50.
27. Harmon S, Ward CB. Complementary And Alternative Medicine: Awareness And Attitudes. *AHCMJ*, 2007;3:1.
28. Saydah SH, Eberhardt MS. Use of complementary and alternative medicines among adults with chronic disease: United States 2002. *J Altern Complement Med* 2006;12: 805-12.

Üniversite Öğrencileri Akıllı Telefona Bağlanıyor mu?

University Students are Addicted to Smartphone?

Şeyda Tok¹, Nida Erdoğan², Ufuk Berberoğlu³, Hasan Çetin Ekerbiçer⁴

¹ Artvin İl Sağlık Müdürlüğü/ARTVİN

² Onikişubat İlçe Sağlık Müdürlüğü/KAHRAMANMARAŞ

³ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD./UŞAK

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD./SAKARYA

Yazışma Adresi / Correspondence:

Şeyda Tok

Çalıştığı kurum adı ve şehri: Artvin İl Sağlık Müdürlüğü/ARTVİN

T: +90 546 225 00 61 E-mail: seydaseyhah@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 06.12.2018

Öz

Amaç 1994 yılında cep telefonu kullanımının başladığı Türkiye’de akıllı telefon (AT) kullanımı 2013 yılında %67 iken, 2016 yılında bu oran %96,9’ya yükselmiştir. Ülkelerin AT bağımlılıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada bağımlılık seviyesi en yüksek olan ülke Türkiye’dir. Akıllı telefon sahipliğinin artması ile bağımlılığın gelecekte daha da artacağı öngörülmektedir. Bu çalışmanın amacı, her öğrencinin hayatında giderek önemi artan akıllı telefonlara bağımlılık sıklığı ve ilişkili faktörlerini Sakarya Üniversitesi Beden Eğitimi Sağlık Yüksek Okulu (BESYÖ) ve Tıp Fakültesinde öğrenim gören öğrencilerde araştırmaktır. (**Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):737-745**)

Gereç ve Yöntemler Kesitsel tipteki çalışmada evreni oluşturan BESYÖ ve Tıp fakültesi öğrencilerinin % 91,22’sine (551) ulaşıldı. Mart-Nisan 2016 tarihleri arasında yapılan çalışmada sosyodemografik veri formu ve akıllı telefon bağımlılığı ölçeği (ATBÖ) kullanıldı. Analizde tanımlayıcı istatistikler yapıldı ve Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis varyans çözümlemesi ve Spearman sıra korelasyon işlemleri uygulandı.

Bulgular Katılımcıların 254’ü (%46,1) kadındı ve yaş ortalamaları 21,58±2,15 SS idi. Ölçek puan ortancası 81 olan öğrencilerin en çok kullandıkları uygulamalar whatsapp, instagram, facebook, twitter, snapchat idi. BESYÖ öğrencilerinin ölçek puanları tıp fakültesi öğrencilerinden daha yüksekti (p<0,001). Cinsiyetle ölçek puanları arasında anlamlı bir fark yokken (p=0,146), AT bağımlısı olduğunu düşünenlerin ölçek puanları düşünmeyenlerden daha yüksekti (p<0,001)

Sonuç Her şeyin bir sınırı olduğunu ve bağımlılık gibi zararları göz önünde bulundurarak akıllı telefon kullanımında harcanan süreyi ayarlamamız gerektiğini unutmamalıyız

Anahtar Kelimeler Akıllı telefon; bağımlılık; üniversite öğrencisi

Abstract

Objective In 1994, the use of mobile phones started in Turkey. In Turkey, while smartphone (SP) use was 67% in 2013, it increased to 96,9% in 2016. In a study that compared the level of SP addiction of countries, Turkey is the country with the highest dependency. It is foreseen that dependence will increase in the future with the increase of smartphone ownership. The aim of this study is to investigate the frequency of smartphone addiction, which has an increasing effect on students life, and related factors of it among the students of School of Physical Education and Sports (PES) and Faculty of Medicine of Sakarya University. (**Sakarya Med J 2018, 8(4):737-745**).

Materials and Methods In this cross-sectional study, the universe consists of students of the PES and the faculty of medicine 91.22% (551) of students were reached. A socio-demographic data form and smartphone addiction scale (SAS) were used in the study. The sociodemographic data form and smartphone addiction scale were used in the study conducted between March-April 2016. Descriptive statistics, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis variance analysis and Spearman rank correlation were used in the analysis.

Results 254 (46,1%) of participants were female and the mean age was 21,58 ± 2,15 SD. The most used applications of students with a median scale score of 81, were whatsapp, instagram, facebook, twitter, snapchat. The scale scores of the PES students were higher than the medical faculty students (p<0.001). While there was no significant difference between gender and scale scores (p=0,146), the scores of those who thought they were SP dependent were higher than those who did not think (p<0.001).

Conclusion We must remember that there is a limit of everything and we must adjust time spent on the smartphone usage by considering damages such as addiction.

Keywords Smart phone; addiction; university students

Giriş

Yaşamımızda vazgeçilemez bir hale gelen teknoloji önemini her gün kullanım alanının genişlemesiyle birlikte daha çok hissettirmektedir. Teknolojik yenilikler ortaya çıktığı ilk dönemlerde daha çok üretim alanında kullanılırken günümüzde haberleşme ve iletişim gibi alanlarda da kendisini hissettirmektedir. Günümüzde bilgisayar, tablet, cep telefonu gibi veri depolama, işleme aktarma araçlarındaki teknolojik gelişmeler, sürekli olarak kendini yenilemekte ve bu yenilemedeki hız önceki gelişmenin eskimesi ve yenisine ihtiyaç duyulması şeklinde kendisini göstermektedir.

Haberleşme teknolojilerinin sosyal hayata dönük en çarpıcı örneği olan cep telefonlarının 1990'larda piyasaya sürülmesinden itibaren dünya genelinde 3 milyardan fazla abonesiyle en hızlı gelişen sektörlerden biri olduğu görülmektedir.¹ 1994 yılında cep telefonu kullanımının başladığı Türkiye'de, "Deloitte Global Mobile Consumer Survey" araştırması çerçevesinde gerçekleştirilen Türkiye'de Mobil Tüketici Anketi sonuçlarına göre akıllı telefon kullanımı 2013 yılında %67 olarak tespit edilmiştir.² 2004 yılında nüfusun % 53,7'si cep telefonu veya akıllı telefon kullanmakta iken 2016 yılında bu oran %96,9'ya yükselmiştir.³

Akıllı telefonlar iletişim amaçlı kullanımları yanında internet, fotoğraf makinesi, video-ses kayıt cihazı, navigasyon, müzik çalar gibi birçok özelliğin bir arada toplandığı günümüzün popüler teknolojik cihazlardır. Akıllı telefonların kullanımı hızla artmaktadır. Bu hızlı artış akıllı telefonlara bağımlılığı ve problemliliğini beraberinde getirmektedir.⁴ Akıllı telefon bağımlılığı kavramı ile ilişkili olan ve bağımlılığın temel sebeplerinden birisini açıklayan nomofobi (No mobile phone phobia, Nomophobia) günümüzde daha sık telaffuz edilir olmuştur.

Her yaş grubunda olduğu gibi gençlerin akıllı telefon kullanmaları da sosyal, okul veya iş yaşamlarında bir takım farklı yeni durumları ortaya çıkarmıştır. İnsan hafızasının kapasitesi üzerindeki bilginin, gerektiğinde tekrardan kullanılabilmesi için not tutulması, kaydedilmesi kavramı yüzyıllardır süregelen bir faaliyettir. Günümüzde gerek sosyal gerekse iş hayatında olduğu gibi okul hayatında da üniversite öğrencileri, yüzyıllardır alışlagelmiş not alma, kaydetme kavramına farklı bir bakış açısı getirmişlerdir. Bu faaliyetleri kalem, kağıt gibi araçlarla değil, bunun yerine akıllı telefonların özelliklerini kullanarak gerçekleştirmektedirler.

Deloitte (2015) araştırma şirketinin yapmış olduğu çalışmada ülkelerin akıllı telefon bağımlılıkları karşılaştırıldığında ortalama ve üzeri bağımlılık seviyesi en yüksek olan ülke Türkiye'dir. Türkiye, dinamik genç nüfusu nedeniyle dünyada cep telefonu bağımlılığının en yüksek olduğu ülkelerden birisi olarak öne çıkmaktadır. Akıllı telefon sahipliğinin artması ile bağımlılığın gelecekte daha da artacağı öngörülmektedir.⁵ Dünya çapında araştırmalar yapan IDC (International Data Corporation) şirketine göre, dünyadaki akıllı telefon piyasası, 1.47 milyon akıllı telefonu 2016 yılında piyasaya sürerken bu rakamın 2017 yılında 1.47 milyon, 2021 yılında ise 1.77 milyona ulaşması bekleniyor.⁶ Dünya Sağlık Örgütü'nün (1992), International Classification of Diseases-10 (ICD-10) revizyonunda bağımlılık, bağımlı bir kişinin bağımlısı olduğu madde veya davranışın diğer davranışları karşısında çok büyük üstünlük kazanması sonucu psikolojik, davranışsal ve zihinsel vaka sınıfına dâhil olunması şeklinde tanımlamıştır.⁷

Daha önceden kabul edilmiş "Madde kötüye kullanımı ve Bağımlılığı" kavramı Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5'te (DSM 5) birleştirilerek madde kullanım bozukluğu

(substance use disorders) şeklinde değiştirildi.⁸ Bu değişiklik ile DSM'de ilk defa madde bağımlılığı sendromlarının sadece maddeye bağımlı olmayan birer "davranış" sendromları olduğu yaklaşımları resmi olarak benimsenmiş oldu. Bu şekilde sadece madde bağımlılıkları değil, madde kötüye kullanımıyla seyreden kompulsif davranışlara ek olarak madde kötüye kullanımıyla seyretmeyen kompulsif davranışlar da (patolojik kumar alışkanlığı, seks bağımlılığı, internet bağımlılığı vb.) aynı kategorik sınıflandırma içine girmiş oldu.⁹

Bu araştırmanın amacı, her öğrencinin hayatında giderek önemi artan akıllı telefonlara bağımlılık sıklığı ve ilişkili faktörlerini Sakarya Üniversitesi Beden Eğitimi ve Sağlık Yüksekokulu (BESYÖ) ve Tıp Fakültesinde öğrenim gören öğrencilerde araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Etik izni Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınan çalışma kesitsel tiptedir. Evrenini 2015-2016 eğitim-öğretim yılında öğrenim gören Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi (n=370) ve Beden Eğitimi ve Sağlık Yüksekokulu (BESYÖ) (n=234) öğrencilerinin oluşturduğu çalışmanın anketi Mart-Nisan 2016 tarihleri arasında uygulandı. Evrenin tamamına ulaşılması hedeflenen çalışmada tıp fakültesinden 341 (%92,16), BESYÖ' den 210 (%89,74) kişi olmak üzere toplam 551 (%91,22) kişiye ulaşıldı. Araştırmada görüşme tekniklerinden anket yöntemi kullanılarak katılımcılara gerekli bilgi verildikten sonra anketler dağıtıldı ve kontrol edilerek toplandı.

Araştırmada kullanılan anket iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik özellikler (cinsiyet, yaş, okuduğu fakülte, aylık geliri, sigara içiciliği, alkol kullanma durumu, anne-baba öğrenim düzeyi, arkadaşlık ilişkisi algısı, ikamet ettiği yer, günlük ders çalışma saati) ve kişinin akıllı telefon (AT) kullanımına ilişkin bazı soruları (AT kullanım durumu, kaç yıldır AT'yi kullandığı, AT'ye ödediği para, kullanılan internet paketi kotası, kişinin AT'yi günlük kullanım süresi, günde kaç kez kontrol ettiği, AT kullanımının ders çalışmaya engel olup olmadığı, kişinin AT'ye bağımlı olma algısı, kişinin en çok kullandığı uygulamalar) içermektedir.

İkinci bölümde AT bağımlılık düzeyini ölçmek için Kwon M ve arkadaşları tarafından 2013 yılında geliştirilen, Demirci K ve arkadaşları tarafından 2014 yılında geçerlilik güvenilirliği yapılan akıllı telefon bağımlılığı ölçeği (ATBÖ) kullanıldı; 10,4 33 sorudan oluşan, bireyin kendisinin işaretlediği 6'lı Likert şeklinde cevapları olan (Kesinlikle hayır=1, Hayır=2, Kısmen hayır=3, Kısmen evet=4, Evet=5, Kesinlikle evet=6) bir ölçektir. En düşük puanın 33, en yüksek puanın 198 olduğu ölçekte kesim değeri yoktur, toplam puan arttıkça AT'ye bağımlı olma riskinin arttığını kabul edilmektedir. Ölçek kendi içinde yedi faktörden oluşmaktadır; Faktör-1: "Günlük yaşamı rahatsız etme ve tolerans", Faktör-2: "Yoksunluk belirtileri", Faktör-3: "Olumlu beklenti", Faktör-4: "Siber odaklı ilişkiler", Faktör-5: "Aşırı kullanım", Faktör-6: "Sosyal ağ bağımlılığı", Faktör-7: "Fiziksel belirtiler".

Çalışmanın bağımlı değişkeni ATBÖ olup, bağımsız değişkenleri sosyodemografik özellikler ve kişinin AT kullanımına ilişkin sorulardır.

Analizde tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, 1.-3. çeyreklikler, en düşük, yüksek değer) yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi kullanılarak denetlendi, test sonuçlarına göre Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis varyans çözümlemesi ve Spearman sıra korelasyon işlemi uygulandı. Spearman korelasyon katsayısının 0,00-0,24

arasında olması zayıf ilişki, 0,25-0,49 arasında olması orta düzeyde ilişki, 0,50-0,74 arasında olması güçlü ilişki, 0-75-1,00 arasında olması çok güçlü ilişki olarak yorumlandı.¹¹ İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Katılımcıların 254'ü (%46,09) kadın, 297'si (%53,90) erkek, yaş ortalamaları $21,58 \pm 2,15$ SS (en düşük 18, en yüksek 33) idi. Ölçek puan ortancası 81 (1.-3. Çeyrek 66-100) olan öğrencilerin 131'inin (%23,77) geliri giderinden az olup 154'ü (%27,94) halen sigara içmekteyken, 119'u (%21,59) halen alkol kullanmaktaydı. Katılımcıların 45'inin (%8,16) annesi, 9'unun (%1,63) babası okur-yazar değildi. Arkadaşlık ilişkilerini kötü veya orta olarak algılayanlar öğrencilerin 152'sini (%27,58) oluşturmaktaydı ve 83 kişi (%15,06) evde/yurtta tek başına ikamet etmekteydi (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik özellikler

		Sayı(n)	Yüzde(%)
Cinsiyet	Kadın	254	46,09
	Erkek	297	53,90
Fakülte	Tıp fakültesi	341	61,88
	BESYÖ	210	38,11
Aylık gelir	Gelir giderden az	131	23,77
	Gelir gidere eşit	307	55,71
	Gelir giderden fazla	113	20,50
Sigara	İçmiyor	383	69,5
	İçiyor	154	27,9
	İçiyordu bıraktı	14	2,5
Alkol	Kullanmıyor	413	74,95
	Kullanıyor	119	21,59
	Kullanıyordu bıraktı	19	3,44
Anne öğrenim	Okuryazar değil	45	8,16
	Okuryazar	41	7,44
	İlk-orta-lise	384	69,69
	Üniversite	81	14,70
Baba öğrenim	Okuryazar değil	9	1,63
	Okuryazar	19	3,44
	İlk-orta-lise	354	64,24
	Üniversite	169	30,67
İkamet *	Tek başına	83	15,11
	Arkadaşıyla	338	61,56
	Ailesiyle	128	23,31
Arkadaş ilişkisi	İyi	399	72,41
	Orta	135	24,50
	Kötü	17	3,08
Ders saati	0-1 saat	329	59,70
	2-3 saat	178	32,30
	4 ve üzeri	44	7,98
Toplam		551	

*2 kişi bu soruya cevap vermemiştir.
BESYÖ: Beden Eğitimi ve Sağlık Yüksek Okulu

AT'yi 4 kişi (%0,72) hiç kullanmamaktayken, 148'i (%26,86) 5 yıl ve üzerinde kullanmaktaydı. 119 kişinin (%21,59) kullandığı AT 2001 TL ve üzerinde değere sahipti ve AT'si olanların 4'ünün (%0,73) interneti yok, 104'ü (%19,01) de wifi kullanıyordu. Öğrencilerin AT'yi günlük ortalama kullanma süresi 168'inde (%30,71) 6 saat ve üzerindeyken, 198'i (%36,19) telefonunu günde ortalama 40 ve daha fazla kez kontrol etmekteydi. Kullanıcıların 257'si (%46,98) AT'nin kullanımının ders çalışmasına engel olduğunu düşünmekte, 202'si (%36,92) kendisini AT bağımlısı olarak algılamaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların akıllı telefon kullanımına ait bilgileri

		Sayı(n)	Yüzde(%)
AT Kullanımı	Evet	547	99,27
	Hayır *	4	0,72
AT kullanım süresi	Bir yıldan az	33	6,03
	1-2 yıl	136	24,86
	3-4 yıl	230	42,04
	5 yıl ve fazla	148	27,05
AT ücreti	0-1000 TL	185	33,82
	1001-2000 TL	243	44,42
	2001 TL ve üzeri	119	21,75
AT'de internet kullanımı	Kullanmıyor	4	0,73
	Sadece Mobil ağ	443	80,98
	Mobil ağ ve Wifi	74	13,52
	Sadece Wifi	30	5,48
AT günlük kullanım süresi	0-2 saat	157	28,70
	3-5 saat	222	40,58
	6-8 saat	96	17,55
	8'den fazla	72	13,16
AT gün içinde kontrol etme sayısı	10'dan az	50	9,14
	11-20 kez	120	21,93
	21-30	117	21,38
	31-40	62	11,33
	40'dan fazla	198	36,19
AT kullanımını derse engel mi?	Evet	257	46,98
	Hayır	290	53,01
AT bağımlısı değerlendirilmesi	Evet	202	36,92
	Hayır	345	63,07
Toplam		547	100,0

*Sonraki analizler Akıllı Telefon (AT) kullanan 547 kişi üzerinden yapılmıştır.

En çok kullanılan telefon uygulamalarının sırasıyla whatsapp, instagram, facebook, twitter, snapchat olduğu görüldü.

Tıp fakültesi ve BESYÖ öğrencilerinin ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı, BESYÖ öğrencilerinin ölçek puanları daha yüksekti ($p<0,001$). Cinsiyetle ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken ($p=0,146$), tıp fakültesi öğrencilerinde kadınların ölçek

puanları erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,032$) (Tablo 3). AT bağımlısı olduğunu düşünenlerle düşünmeyenlerin ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, bağımlısı olduğunu düşünenlerin ölçek puanları daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 3).

Değişken		Sayı	Puan	p değeri
Fakülte	Tıp fakültesi	337	78,79±22,109	<0,001
	BESYO	210	91,38±27,690	
Cinsiyet	Kadın	187	81,10±21,485	$p=0,032$
	Erkek	150	75,91±22,605	
AT bağımlısı	Düşünen	202	99,85±22,746	$p<0,001$
	Düşünmeyen	345	74,12±21,338	
Derse engel	Düşünen	257	93,44±24,131	$p<0,001$
	Düşünmeyen	290	74,92±22,718	
Arkadaş ilişkisi	İyi	397	81,50±23,193	$p=0,004$
	Orta	135	87,27±27,855	
	Kötü	15	106,87±34,142	
Kullanım süresi	0-2 saat	157	71,41±20,065	$p<0,001$
	3 saat ve üzeri	390	88,54±25,317	
Kontrol	40'dan az	349	79,31±23,493	$p<0,001$
	40'dan fazla	198	91,22±26,176	
Toplam		547		

AT: Akıllı Telefon

AT kullanımının ders çalışmaya engel olduğunu düşünenlerle düşünmeyenlerin ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı, engel olduğunu düşünenlerin ölçek puanları daha yüksekti ($p<0,001$). Arkadaşlık ilişkilerini değerlendirenlerin AT ölçek puanları açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, ilişkilerini kötü olarak değerlendirenlerin ölçek puanları daha yüksekti ($p=0,004$). Öğrencilerin anne ve baba öğrenim durumlarıyla ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,098$). AT'yi günde ortalama kullandığı saat ve kontrol sayısı açısından ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı, 6 saat ve üzeri kullananlarla 40' tan fazla kez kontrol edenlerin ölçek puanları daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$) (Tablo 3).

Katılımcıların yaşları ve not ortalamaları ile ölçekten aldıkları puanların korelasyonunda istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,004$; $p<0,001$).

Ölçeğin alt faktörlerini incelediğimizde kadınlarla erkekler arasında günlük yaşam tarzını etkileme ve fiziksel belirtiler açısından anlamlı fark vardı kadınların ölçek puanı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,017$; $0,035$). Siber odaklı ilişkiler açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı, erkeklerin puan ortalaması daha yüksekti ($p=0,024$). İki fakülte karşılaştırıldığında Günlük yaşamı rahatsız etme ve tolerans, Yoksunluk belirtileri, olumlu beklenti, siber odaklı ilişkiler, aşırı kullanım, sosyal ağ bağımlılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. BESYÖ öğrencilerinin puanları, tıp fakültesi öğrencilerinden daha yüksekti ($p=0,035$; $p<0,001$; $p=0,010$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Tartışma

547 kişinin analize dahil edildiği bu çalışmada ölçek puan ortancası 81 olarak bulunmuştur. Kwon'un yaptığı çalışmada ölçek puan ortalaması 110,02 olarak bulunurken Ankara'da üniversite öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada ölçek puan ortalaması 80,96 olarak bulunmuştur.^{10,12} Bu çalışmada AT bağımlılık düzeyi Türkiye'de yapılan çalışma ile uyumlu bulunurken Kwon'un çalışmasına göre düşük kalmaktadır. Bu durum teknolojinin beşiği olan Güney Kore'de bu tarz teknolojik aletlerin doğal olarak daha fazla kullanımı ve bunun getirdiği bağımlılık benzeri sonuçlarla açıklanabilir.

2015 yılında Deloitte şirketi tarafından yapılan global mobil kullanıcı anketinde AT'yi gün içinde kontrol etme sayısı ülkeler arasında karşılaştırılmıştır. Buna göre Türkiye ortalama 71,7 kez ile ilk sırada yer alırken, bunu 68,9 ile Brezilya izlemektedir. AT'yi günde en az kontrol eden ülkeler ise Fransa (28,3), Almanya (30,7) ve İngiltere (32,4)'dir.⁵ İstanbul'da bir üniversite öğrencilerde yapılan çalışmada öğrencilerin %38,7'sinin AT'lerini 40 ve daha fazla kez kontrol ettiği; %23,6'sının günde 20 kez ve daha az kontrol ettiği görülmüştür.¹³ Bizim çalışmamızda öğrencilerin %35,9'unun günde 40 kez ve daha fazla; %31,0'inin 20 kez ve daha az kontrol ettiği bulunmuştur. Bulunan değerler iki çalışmada da benzerdir. Günde ortalama 8 saat uyuduğu düşünülen bir kişinin AT'yi günde 40 kez ve daha fazla kontrol etmesi en az 2,5 saatte bir cep telefonuna bakma ihtiyacında olduğunu göstermektedir. Yine aynı çalışmada AT'yi kullanma süresi 0-2 saat olanlar katılımcıların %38,4'ü; 5 saat ve üzerinde olanlar %28,6'sıdır ve katılımcıların %13,4'ü kendisini AT bağımlısı olarak düşünmektedir. Yapılan bizim çalışmamızda AT kullanma süresi daha yüksek bulunmuştur; bununla birlikte kendini AT bağımlısı olarak düşünenler katılımcıların %36,9'udur. AT kullanma süresi arttıkça kişiler kendilerini AT'ye bağımlı olarak değerlendirmektedir.

AT yaşamın her alanında kullanılmakta ve önemli bir araç haline gelmektedir. Tıp alanında literatür gelişmelerinin ve hasta sonuç tetkiklerinin daha hızlı takip edilebildiği AT'ler sağlık alanında da ihtiyaç olarak ortaya çıkmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada AT kullanımının tıp fakültesi öğrencilerinde daha yüksek olması beklenirken BESYÖ öğrencilerinde daha yüksek bulunmuştur. Bu durum sosyal ağ bağımlılığının BESYÖ öğrencilerinde daha fazla bulunmasıyla ilişkili olabilir.

AT'ye bağımlı olduğunu düşünen kişiler AT'leri ile daha fazla süre geçiren kişilerdir. AT bağımlısı olduğunu düşünenlerin ölçekten yüksek puan alması beklenen bir durumdur.

AT ile geçirilen sürenin artması ve AT'ye bağımlı olmanın okul başarısını düşüreceği düşünülmektedir. Muğla'da yapılan bir çalışmada akıllı veya normal cep telefonu kullanmayla okul başarısının değişmediği, ancak beklenmedik bir şekilde konuşma süresinin artmasıyla okul başarısının arttığı görülmüştür.¹⁴ Yazarlar bu durumu konuşmaların dersle ilgili içeriğe sahip olabileceğini düşünerek yorumlamışlardır. Yapılan bu çalışmada ise AT kullanımının ders çalışmaya engel olduğunu düşünenlerin AT'ye bağımlı olma eğilimi daha fazla bulunmuştur. Not ortalaması azaldıkça AT ölçek puanının artması da bununla ilişkili olabilir. Bu da beklenen bir durumdur. Ancak bu çalışmada AT'yi en çok hangi amaçla kullandığı sorgulanmamıştır. İleride yapılacak çalışmalarda bu durum sorgulanarak AT kullanımının okul başarısı ile ilişkisi ayrıntılı olarak değerlendirilebilir.

İzmir'de yapılan bir çalışmada öğrencilerin çoğunluğu cep telefonlarının günlük yaşamı olumlu yönde etkilediğini, hızlı ve kolay iletişim olanağı sunduğunu belirtmişlerdir.¹⁵ Yapılan bu çalışmada

AT'ye bağımlılık ile arkadaşlık ilişkilerinin zıt bir şekilde değişmekte olduğu görülmüştür. Öğrenciler AT'yi kullanarak gerçek arkadaşlık ilişkilerinden uzak kaldıklarının farkında oldukları düşünülmüştür. Yapılan bu çalışmada daha genç olanların AT'ye daha fazla bağımlı olduğu görülmektedir. Kore'de yapılmış bir çalışmada cep telefonu alışkanlığının eğitime devam etmeyenlerde daha fazla olduğu görülmüştür.¹⁶ Üniversiteye yeni başlayan genç öğrenciler zorlu bir sınav dönemi sonrası kendilerine boş zaman yaratmaya çalışıyor eğitime ara vermeye çalışıyor olabilir. Gençlerde AT ölçek puanının yüksek olması buna bağlı olabilir.

Yapılan bir çalışmada AT kullanımının median sinir sıkışmasıyla, baş ve boyun ağrılarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu tür fiziksel belirtilerin AT kullanım süresinin artmasından ziyade AT'ye olan bağımlılığın artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.¹⁷ Median sinir sıkışmasının kadınlarda daha çok görüldüğü bilinmektedir. Bu çalışmada da kadınlarla erkekler arasında günlük yaşam tarzını etkileme ve fiziksel belirtiler açısından fark olması buna bağlı olabilir.

Erkeklerin siber odaklı ilişkiler açısından daha yüksek puan alması, ilişkilerinde gerçek yaşamdan ziyade sanal yaşama daha çok önem verdiklerini düşündürmüştür. Sanal dünyada arkadaşlık ilişkilerine önem veren erkeklerin gerçek dünyada özgüven yaşadığı düşünülebilir ve buda başka bir araştırmanın konusu olabilir.

Her ne kadar ölçeğin adı ATBÖ olsa da bu tarz ölçeklerin kesin tanı koydurmak için değil tanıya giden yolda bir uyarıcı olduğunu unutmadan sonuçları değerlendirmek ve sonraki tanı aşaması için gerekli yöntemleri kullanmalıyız. Bu bakış açısıyla yapılan çalışmanın sonucunda 'AT bağımlısı' değil 'bağımlılığa aday kişiler' demek daha doğru olabilir. Okul, iş ve günlük yaşamımızda çoğu ihtiyacımızı teknolojiyle karşıladığımız günümüzde, AT'lerin istediğimiz bilgiye ulaşmada en çok kullandığımız yollardan biri olduğu aşikardır. Aynı şekilde AT'ler üniversite öğrencilerinin de vazgeçilmezidir. Ancak teknolojiyi sadece sosyal medya olarak algılamayıp AT'lerin sunduğu eğitim, sağlık gibi alanlarda kullanım kolaylığı sağladığı uygulamaları da kullanıp teknolojiyi fırsata çevirmeliyiz. Her şeyin bir dozu olduğunu unutmayıp AT kullanım süresini de bağımlılık vb. zararlarını düşünerek ayarlamalıyız. Gençler de AT kullanırken sanal gerçek ayrımını yapıp, günlük sosyal hayatlarını etkilemeden dengeli bir şekilde bu teknolojiden faydalanmalı, sosyal varlık olduklarını unutmamalıdır.

1. Kalba K. The Adoption of Mobile Phones in Emerging Markets: Global Diffusion and the Rural Challenge International Journal of Communication 2008; (2): 631-661.
2. Deloitte, Türkiye Mobil Tüketici Anketi, 2013. Erişim adresi: https://www2.deloitte.com/tr/tr/pages/technology-media-and-telecommunications/articles/2013_GlobalMobileSurvey.html. Erişim tarihi: 29.04.2018.
3. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24646>
4. Demirci K ve ark. Validity and reliability of the Turkish Version of the Smartphone Addiction Scale in a younger population. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2014; 24(3).
5. Deloitte, Türkiye Mobil Tüketici Anketi, 2015. Erişim adresi: <https://www2.deloitte.com/tr/tr/pages/technology-media-and-telecommunications/articles/global-mobile-consumer-survey.html>. Erişim tarihi: 29.04.2018.
6. Worldwide Smartphone Forecast, 2017–2021. Erişim adresi: <http://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=US42366217>. Erişim tarihi: 29.04.2018.
7. WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, 1992. ISBN 92 4 154422 8.
8. Köroğlu E. DSM 5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı; 2013 s:234,235,237,238. Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık
9. <http://www.turkpsikiyatri.org/blog/2012/12/12/dsm-5-de-yeni-bagimlilik-tarifi/>. Erişim tarihi: 29.04.2018.
10. Kwon M et al. Development and Validation of a Smartphone Addiction Scale (SAS). Plos One 2013; 8(2): 1-7.
11. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma ve çözümleme. Meta basım. İzmir, 2013.
12. Ünal MH. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Akıllı Telefon Bağımlılık Düzeylerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.
13. Noyan CO ve ark. Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeğinin Kısa Formunun üniversite öğrencilerinde Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Anadolu Psikiyatri Derg 2015; 16 (Özel sayı.1):73-81.
14. Elmas O ve ark. Teknolojik cihaz kullanım alışkanlıklarının okul başarısı üzerine etkisi. SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2015; 6 (2): 49-54.
15. Karaaslan İA, Budak L. Üniversite Öğrencilerinin Cep Telefonu Özelliklerini Kullanmalarının ve Gündelik İletişimlerine Etkisinin Araştırılması. Journal of Yasar University 2012; 26(7): 4548 – 4525.
16. Park C, Park YR. The Conceptual Model on Smart Phone Addiction among Early Childhood. International Journal of Social Science and Humanity 2014; 4(2):147-150.
17. İnal EE ve ark. Effects of smartphone overuse on hand function, pinch strength and the median nerve. Muscle and Nerve 2015; 183-188.

Akut Gastroenteritli Hastalarda Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığının Araştırılması; Sakarya

Investigation of the Frequency of Rotavirus and Adenovirus in Patients with Acute Gastroenteritis; Sakarya

Hüseyin Agah Terzi, Özlem Aydemir

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hüseyin Agah Terzi

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya

T: +90 536 462 86 54 E-mail: agah.terzi@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 23.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 11.12.2018

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, laboratuvarımıza gönderilen gastroenterit ön tanılı hastaların dışkı örneklerinde immüno-kromatografik yöntemle viral enfeksiyon etkenlerinden rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin görülme sıklığının incelenmesidir. Ayrıca bu etkenlerin cinsiyete, yaşa ve mevsimlere göre dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2018, 8(4):746-752)
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamızda, rotavirüs araştırmak amacı ile 10.139, adenovirüs araştırmak amacı ile 10.182 dışkı örneği incelemeye alınmıştır. Haziran 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında akut gastroenterit ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilen örneklerle ait laboratuvar kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Viral enfeksiyon etkenlerinden rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği immüno-kromatografik yöntem (RIDA®QUICK Rotavirus/Adenovirus combi, R-Biopharm, Almanya) kullanılarak araştırılmıştır.
Bulgular	Araştırılan örneklerin 1427'sinde (%14,1) rotavirüs, 773'ünde (%7,6) adenovirüs antijeni tespit edilmiştir. Rotavirüs antijeni erkek hastaların %13,8'inde, kadınların %14,4'ünde pozitif olarak saptanmış olup, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,44). Rotavirüs antijeni pozitif bulunan olguların 1187'si (%83,1) 0-5 yaş grubu hastalardan oluşurken, antijen pozitifliği en çok yaş aralığı 13-24 ay (%19,1) arasında bulunan çocuklarda saptanmıştır. Mevsim olarak en sık kış aylarında (%9,6) tespit edilmiştir. Adenovirüs antijeni pozitifliği en yüksek yaş grubu 0-12 ay (%10,2) yaş grubu olmuştur. Adenovirüs antijenleri saptanması ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,836).
Sonuç	Bölgemizde rotavirüs ve enterik adenovirüs özellikle çocukluk çağı gastroenteritleri arasında önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Çalışmamız sonucunda elde edilen verilere göre viral etkenlerin de mutlaka araştırılması gerekmektedir. Rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonlarının korunma ve kontrolünde bu enfeksiyonların duyarlı ve spesifik laboratuvar testleriyle erken tespiti faydalı olacaktır.
Anahtar Kelimeler	Akut gastroenterit; adenovirüs; rotavirüs

Abstract

Objective	The aim of this study is to investigate the frequency of rotavirus and adenovirus with the immunochromatographic method in stool samples from patients with suspected gastroenteritis. We also evaluated the distribution of rotavirus and adenovirus according to gender, age and the season. (<i>Sakarya Med J</i> 2018, 8(4):746-752).
Materials and Methods	In our study, 10,139 stool samples were investigated for the presence of rotavirus and 10,182 stool samples for the presence of adenovirus. The samples were obtained from patients with acute gastroenteritis between June 2017-May 2018 were investigated retrospectively. The presence of rotavirus and adenovirus was investigated with immunochromatographic method (RIDA®QUICK Rotavirus/Adenovirus combi, R-Biopharm AG, Germany).
Results	Rotavirus antigen was detected in 1427 (%14,1) and adenovirus antigen in 773 (%7,6) of the investigated samples. Rotavirus antigen was determined in %13,8 of the male and %14,4 of the female patients. As a result of the statistical analysis a significant difference was not found between genders (p=0,44). 1187 of the rotavirus antigen positive cases (%83,1) were in the 0-5 years age group and antigen positivity (19,1%) was determined mostly in children between 13-24 months of age. The most common season was determined as winter (9,6%). Adenovirus antigen positivity (10,2%) was determined mostly in children between 0-12 months of age. No statistically significant relationship was determined between the presence of adenovirus antigen and gender (p=0,836).
Conclusion	Rotavirus and enteric adenoviruses cause important public health problems in terms of acute gastroenteritis in children in our region. The data obtained in this study showed that viral agents should be investigated in patients with acute gastroenteritis. Early detection using sensitive and specific laboratory methods will be useful for prevention and control of rotavirus and adenovirus infections.
Keywords	Acute gastroenteritis; adenovirus; rotavirus

Giriş

Gastroenteritler çocuklarda ölümlerle sonuçlanan enfeksiyon hastalıkları arasında dünya genelinde üçüncü sıradadır ve yılda yaklaşık 527.000 çocuğun ölümüne neden olmaktadır.¹ Gastroenterit vakalarının %20'sinden bakteriyel ajanlar sorumlu tutulurken, geri kalan vakaların büyük kısmında virüslerin etken olduğu tahmin edilmektedir. Bakteri ve parazitlere bağlı gastroenteritlerin insidansında korunma önlemlerinin artırılması ile belirgin bir düşme sağlanmıştır. Ancak virüslere bağlı gastroenteritlerin sıklığının giderek arttığı gözlenmektedir.^{1,2}

Akut gastroenterite neden olan en önemli viral ajanlar arasında rotavirüs, astrovirüs, adenovirüs ve Norwalk virüs bildirilmektedir. Diğer etkenlerle kıyaslandığında özellikle Asyada, rotavirüse daha sık rastlanılmaktadır.^{3,4} Rotavirüs çocukluk çağındaki şiddetli ishalin en önemli nedenidir ve dünya genelinde süt çocuğu ve küçük çocuklarda morbitide ve mortaliteye neden olmaktadır.³ Gelişmekte olan ülkelerde malnutrisyona bağlı olarak veya sıvı replasman tedavisi uygulanamaması nedeniyle rotavirüs enfeksiyonu ölümlerin %82'sinden sorumlu tutulmaktadır.⁵ Viral gastroenteritlerin bir diğer etkeni olan enterik adenovirüsler de çocukluk çağı akut gastroenteritlerine neden olabilmektedir. Ancak adenoviral gastroenteritler, rotavirüs kaynaklı gastroenteritler kadar sık görülmemektedir.³

Bu çalışmada, laboratuvarımıza gönderilen gastroenterit ön tanımlı hastaların dışkı örneklerinde immünokromatografik yöntemle viral enfeksiyon etkenlerinden rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin görülme sıklığını incelenmiştir. Ayrıca bu etkenlerin cinsiyete, yaşa ve mevsimlere göre dağılımının retrospektif olarak incelenmesi ve epidemiyolojik verilere katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, gastroenterit ön tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen dışkı örnekleri arasından rotavirüs araştırmak amacı ile 10.139, adenovirüs araştırmak amacı ile 10.182 örnek incelemeye alınmıştır. Hastalar yaşlarına göre 0-12 ay, 13-24 ay, 2-4 yaş, 5-16 yaş ve >16 yaş olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Bu hastalara ait kayıtlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın türü kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onam alınmıştır (Etik kurul onam sayısı: 71522473/050.01.04/267)

Taze dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs antijen varlığının saptanması için kalitatif immünokromatografik yöntem prensibiyle geliştirilmiş hızlı bir test olan ve aynı anda her iki virüs antijeni de tespit edebilen bir kaset test (RIDA®QUICK Rotavirus/Adenovirus combi, R-Biopharm, Almanya) kullanılmıştır.

Her yeni kutu açılışında ayrı ayrı pozitif kontrol antijenleriyle kalite kontrol yapılarak üretici firma önerileri doğrultusunda test çalışılmıştır. Toplanan veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Antijen pozitifliklerinin mevsimlere, hastaların yaşlarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı Pearson ki-kare analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırılan örneklerin 1427'sinde (%14,1) rotavirüs saptanmıştır. Rotavirüs antijeni erkek hastala-

ının %13,8'inde, kadınların %14,4'ünde pozitif olarak saptanmış olup, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,44$).

Rotavirüs antijeni pozitif bulunan olguların 1187'si (%83,1) 0-5 yaş grubu hastalardan oluşurken, yaş aralığı olarak antijen pozitifliği en çok 13-24 ay (%19,1) arasında bulunan çocuklarda saptanmıştır. 13-24 ay grubundaki rotavirüs antijeni pozitifliğinin, diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha fazla oranda görüldüğü saptanmıştır ($p=0,002$).

Rotavirüs pozitif olgular en sık kış (%21,2) mevsiminde tespit edilmiş ve istatistiksel olarak bu durum anlamlı bulunmuştur. Rotavirüse bağlı gelişen akut gastroenterit olgularının kış ve ilkbahar mevsimlerinde arttığı gözlenmiştir. Rotavirüs antijeni pozitiflik oranlarının cinsiyet, yaş grupları ve mevsimlere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Rotavirus antijeni oranlarının hastaların cinsiyet, yaş grupları ve mevsimlere göre dağılımı					
Özellik	Rotavirus				
	Pozitif		Negatif		
	n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet					
Kadın	631	14,37	3758	85,63	$p=0,44$
Erkek	796	13,84	4954	86,16	
Yaş grupları					
0-12 ay	413	15,6	2233	84,4	$p=0,002^*$
13-24 ay	367	19,13	1551	80,87	
2-4 yaş	349	14,47	2062	85,53	
5-16 yaş	289	9,74	2677	90,26	
>16 yaş	9	4,56	188	95,44	
Mevsimler					
İlkbahar	521	16	2741	84	$p=0,002^*$
Yaz	173	7,32	2189	92,68	
Sonbahar	256	11,28	2012	88,72	
Kış	477	21,22	1770	78,78	
Toplam	1427	14,07	8712	85,93	

* = Pearson Ki-kare test ile anlamlı bulunan değerler

Araştırılan örneklerin 773'ünde (%7,6) adenovirüs antijeni tespit edilmiştir. Adenovirüs antijeni pozitifliği en yüksek yaş grubu 0-12 ay (%10,2) yaş grubu olmuştur (Tablo 2). Diğer gruplarla kıyaslandığında da anlamlı seviyede yüksek oranda bulunmuştur ($p=0,002$).

Özellik	Adenovirus				
	Pozitif		Negatif		
	n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet					
Kadın	338	7,65	4078	92,35	$p=0,836$
Erkek	435	7,54	5331	92,46	
Yaş grupları					
0-12 ay	273	10,28	2381	89,72	$p=0,002^*$
13-24 ay	136	7	1780	93	
2-4 yaş	169	7	2246	93	
5-16 yaş	189	6,34	2788	93,66	
>16 yaş	6	2,72	214	97,28	
Mevsimler					
İlkbahar	269	8,18	3017	91,72	$p=0,004^*$
Yaz	106	4,47	2262	95,53	
Sonbahar	183	8	2095	92	
Kış	215	9,55	2035	90,45	
Toplam	773	7,59	9409	92,41	

* = Pearson Ki-kare test ile anlamlı bulunan değerler

Adenovirüs pozitif olgular en sık kış mevsiminde (%9,6) tespit edilmiştir. Mevsimlere göre adenovirüs pozitifliği istatistiksel olarak incelendiğinde sadece yaz mevsiminde anlamlı fark bulunmuş ($p < 0,05$), diğer mevsimler arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Ayrıca adenovirüs antijen pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,836$).

Tartışma

Virüslerin neden olduğu gastroenteritler çocukluk çağının en önemli viral hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir.^{6,7} Viral gastroenterit etkenlerinden rotavirüs az gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda her yıl epidemilere ve ölümlere neden olmaktadır. Bir diğer enfeksiyon etkeni olarak enterik adenovirüslere rastlanılmaktadır.^{6,7}

Viral gastroenteritlerin kesin tanısında kullanılan testler, dışkıda immünokromatografik yöntemle rotavirüs ve enterik adenovirüs antijenlerini saptayabilmektedir. Kolay uygulanabilen, aynı anda birden çok etkeni tanımlayabilen ve 30 dakikadan kısa sürede sonuç verebilen bu testler sayesinde gastroenterit tanısı konularak, gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilmektedir.⁸

Akut gastroenterit vakalarındaki rotavirüs pozitiflik oranları, ülkeden ülkeye ve aynı ülke içinde bölgeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Dünya sağlık örgütüne bağlı rotavirüs surveyans çalışma grubunun raporuna göre İran, Irak, Suriye, Mısır, Umman, Ürdün, Yemen, Libya, Tunus ve Fas'taki rotavirüs kaynaklı gastroenterit vakaları %42 olarak bildirilmiştir.⁴ Malek ve ark.'nın çalışması-

na göre rotavirüs gastroenteriti en yüksek oranda Suriye (%61) ve Umman'da (%51), en düşük oranda ise Suudi Arabistan, Tunus ve Mısır'da (%16-23) tespit edilmiştir.⁹ Podkolzin ve ark. ise Rusya'daki rotavirüs oranını %44 olarak bildirmişlerdir.¹⁰ Son yıllarda çeşitli çalışmalarda rotavirüs enfeksiyon oranları ise; Latin Amerikada %30, Avrupa %40, Afrika ve Orta Doğu %34-40 arasında bildirilmiştir.^{11,12,13} Elde edilen bulgulara göre rotavirüs enfeksiyonu sıklığının gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun sebebi olarak enfeksiyon tedavisindeki ve kontrolündeki zorluklar gösterilmektedir.¹⁴

Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalarda ise ishallerde rotavirüs pozitifliği %9.8 ile %41 arasında bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁸ Çalışmamızda da genel popülasyonda rotavirüs antijen pozitifliği %14,1 olarak bulunmuştur. Bu oran, ülkemizde ve dünyada yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Yaş dikkate alındığında özellikle 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirüs antijen pozitifliği ülkemizdeki verilerle uyumlu olarak %18,8 olarak tespit edilmiştir.

Rotavirüs 6-24 aylık çocuklarda en yüksek insidansa sahip olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde (6-8 ay) gelişmiş ülkelere (14-18 ay) göre daha erken görülmektedir.¹⁹ Avustralya Rotavirüs Sürveyans Programı'nın 2014 yılı raporunda rotavirüs pozitif olarak saptanan 733 hastanın %21,8'i 0-6 ay, %9,5'i 7-12 ay, %15,4'ü 13-24 ay, %10,6'sı 25-36 ay, %4,5'i 37-48 ay, %3,5'u 49-60 ay olarak tespit edilmiştir.²⁰ Ülkemiz rotavirüs sürveyans çalışma grubunun 2 yıllık periyodu içeren 2018 yılı raporuna göre rotavirüs pozitifliği en fazla (%38.2) 0-12 aylık bebeklerde, sonrasında 13-24 aylık yaş grubunda (%36.2) tespit edilmiştir.²¹ Çalışmamızda ise rotavirüs pozitifliği 13-24 aylık (%19,1) yaş grubunda ve 0-12 aylık (%15,6) yaş grubunda anlamlı seviyede yüksek oranda tespit edildi.

Rotavirüs antijen pozitifliği sonuçlarımızın cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde; kadınların %14,4'ünde, erkeklerin ise %13,8'inde pozitiflik bulunduğu tespit edildi. Bu sonuç ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulundu, kadın ve erkeklerde rotavirüs antijen pozitifliği açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,44$).

Rotavirüs enfeksiyonunun sıklığı aylar ve iklim koşullarına göre değişmektedir.¹⁸ Ilıman coğrafyalarda olduğu gibi ülkemizde de rotavirüs enfeksiyonu genelde endemik olup özellikle kış aylarında daha çok görülmektedir. Bununla birlikte mevsimsel farklılık daha az belirgindir.²² Amerika, Avrupa, Hindistan ve Suudi Arabistan'da yine kış mevsiminde yüksek pozitiflik görüldüğü bildirilmektedir.⁵ Ülkemizde yapılan çalışmalarda rotavirüs pozitif olguların sıklıkla kış aylarında görüldüğü belirtilmektedir.^{2,16,17,23} Çalışmamızda rotavirüs sıklığı sonbaharda %11,3, kışın %21,2, ilkbaharda %16, yazın %7,3 olarak tespit edildi. Ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde, çalışmamızda da kış mevsimindeki rotavirüs enfeksiyon sıklığındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Viral gastroenterit etkeni olan rotavirüslerden sonra en sık karşılaşılan etken adenovirüstür.¹⁵ Daha çok 4 yaş altı çocuklarda rastlanan adenovirüslerin ülkemizde görülme sıklığı %1-17 oranları arasındadır.^{2,15,16,17,23} Çalışmamızda adenovirüs antijen pozitifliği örneklerin %7,6'sında tespit edilmiş olup, antijen pozitifliğinin en yüksek görüldüğü yaş grubu 0-12 ay (%10,2) yaş grubudur. 0-12 ay yaş grubunda adenovirüs antijen pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,002$).

Adenovirüs enfeksiyonları tüm yıl boyunca endemik olarak görülebilmektedir.²⁴ Van ilinde yapılan bir çalışmada, adenovirüs antijenine en sık haziran (%41), mart (%33) ile temmuz ve kasım (%24) aylarında rastlanılmıştır.¹⁵ Mardin’de yapılan bir çalışmada ise mevsimlere göre adenovirüs pozitiflik oranları sonbahar aylarında %2,7, kış aylarında %1,6, ilkbahar aylarında %0,5, yaz aylarında ise %1,6 olarak saptanmıştır.¹⁷ Çalışmamızda sonbahar aylarında %8, kış aylarında %9,6, ilkbahar aylarında %8,2, yaz aylarında %4,5 oranında antijen pozitifliği saptandı. Adenovirüs pozitif olguların en sık rastlandığı kış mevsimi, yaz mevsimiyle kıyaslandığında artış anlamlı bulundu, ancak diğer mevsimlerle arasında anlamlı fark bulunmadı.

Eldeki literatür bilgileri ışığında 5 yaşın altındaki çocuklarda akut gastroeneterit etkenleri arasında bakteriyel ve paraziter etkenlerin yanında viral etkenler de mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmamız sonuçlarına göre ilimizdeki rotavirüs enfeksiyon sıklığı, adenovirüs enfeksiyonundan daha fazla olup, 5 yaşın altındaki çocuklarda özellikle kış aylarında görülen viral gastroenteritlerin tanısında immünokromotografik testler gibi hızlı tanı testlerinin kullanılmasının doğru tedavinin başlanmasıyla faydalı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca doğru epidemiyolojik verilerin bilinmesinin de enfeksiyonun önlenmesinde çok önemli olan aşılardan, etkinliğinin sağlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Bu sebeple viral gastroeneterit etkeni adenovirüs ve rotavirüs etkenlerin cinsiyete, yaşa ve mevsimlere göre dağılımını içeren çalışmamızın ilimiz epidemiyolojik verilere katkı sağlayacağı düşünüldü.

1. Akan H, Izbirak G, Gürol Y, Sarıkaya S, Gündüz TS, Yılmaz G, et al. Rotavirus and adenovirus frequency among patients with acute gastroenteritis and their relationship to clinical parameters: A retrospective study in Turkey. *Asia Pac Fam Med* 2009;8:8.
2. Akıncı N, Ercan TE, Yalman N, Eren A, Sevrge B, Ercan G. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirüs ve rotavirüs. *Çocuk Enfeksiyon Derg* 2007;1:98-101.
3. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology, 24 th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2007. p.501-506.
4. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. WHO-Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:136-141.
5. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-572.
6. Kapikian AZ, Chanock RM, Hoshino Y. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM (eds.), *Field's Virology*. 4 th ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2001. p.1787-1833.
7. Bass DM. Rotavirus and other agents of viral gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman EM, Jenson HB (eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 th ed. WB Saunders; 2004. p1081-1083.
8. Kim J, Kim HS, Kim HS, Kim JS, Song W, Lee KM. Evaluation of an immunochromatographic assay for the rapid and simultaneous detection of rotavirus and adenovirus in stool samples. *Ann Lab Med* 2014;34:216-222.
9. Malek MA, Teleb N, Abu-Elyazeed R, Riddle MS, El Sherif M, Steele AD, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in countries in the Eastern Mediterranean Region. *J Infect Dis* 2010;202:S12-22.
10. Podkolzin A, Fenske E, Abramychewa NY, Shipulin G, Sagalova O, Mazepa V, et al. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005-2007. *J Infect Dis* 2009;200:S228-233.
11. Khoury H, Ogilvie I, El Khoury AC, Duan Y, Goetghebeur MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the Middle Eastern and North African pediatric population. *BMC Infect Dis* 2011;11:9.
12. Mwenda JM, Ntoto KM, Abebe A, Enweronu-Laryea C, Amina I, Mchomvu J, et al. Burden and epidemiology of rotavirus diarrhea in selected African countries: Preliminary results from the African Rotavirus Surveillance Network. *J Infect Dis* 2010;202:S5-11.
13. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Rotavirus surveillance --- worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:514-516.
14. Monavari SHR, Hadifar S, Mostafaei S, Miri A, Keshavarz M, Babaei F, et al. Epidemiology of Rotavirus in the Iranian Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Glob Infect Dis* 2017;9:66-72.
15. Gültepe B, Yaman G, Çıkman A, Güdücüoğlu H. Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerde rotavirus ve adenovirus sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012;42:16-20.
16. Balkan ÇE, Çelebi D, Çelebi Ö, Altıparlak Ü. Erzurum'da 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirus ve adenovirus sıklığının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012;42:51-54.
17. Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. *J Clin Exp Invest* 2010;1:41-45.
18. Türk Dağ H, Fındık D. Akut gastroenteritli hastaalarda rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin araştırılması. *J Clin Exp Invest* 2014;5:256-260.
19. Meral M, Bozdayı G. Dünyada ve ülkemizde rotavirus epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010;40:1-10.
20. Kirkwood CD, Roczo-Farkas S, Australian Rotavirus Surveillance Group. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2014. *Commun Dis Intell Q Rep* 2015;39:E337-346.
21. Durmaz R, Bakaloglu Z, Unaldi O, Karagoz A, Korukluoglu G, Kalaycioglu AT, et al. Prevalence and diversity of rotavirus A genotypes circulating in Turkey during a 2-year sentinel surveillance period, 2014-2016. *J Med Virol* 2018;90:229-238.
22. Dennehy PH. Rotavirus Vaccines: an Overview. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:198-208.
23. Özdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs, adenovirüs ve astrovirüs sıklığının araştırılması ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:571-578.
24. Öztürk O, Demir B, Yalçın BM, Ünal M. Birinci basamakta adenovirüs enfeksiyonları. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* 2014;6:21-25.

Blood Groups Distributions of Donors/Patients in a Tertiary Hospital

Üçüncü Basamak Bir Hastanedeki Donör/Hastaların Kan Gruplarının Dağılımı

Demet Cekdemir¹, Hasan Ergenc², Aysenur Ucar³, Yasin Ertug Cekdemir⁴, Mehmet Gunduz⁵, Ayse Ceyda Oren⁶, Ertugrul Guclu⁷, Umit Ozcelik⁸, Fatma Dirican⁸, Oguz Karabay⁷, Aziz Ogutlu⁷, Ali Tamer³

¹ Department of Hematology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

² Department of Internal Medicine, Ayancık State Hospital, Sinop, Turkey

³ Department of Internal Medicine, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

⁴ Department of Radiology, Dokuz Eylul University Medical School, Izmir, Turkey

⁵ Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara

⁶ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

⁷ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

⁸ Transfusion Center, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Demet Cekdemir

Department of Bone Marrow Transplantation, Anadolu Medical Center, CumhuriyetMahallesi, 41400, Gebze, Kocaeli, Turkey

T: +90 542 484 87 47 E-mail: demetcekdemir@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 12.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 12.10.2018

Abstract

Aim	To demonstrate the distribution of ABO, and Rh blood groups in the blood, and blood products donated by volunteered blood donors living in a city in Turkey. (Sakarya Med J 2018, 8(4):753-758)
Material and Methods	Data of blood, and blood products donated by 13116 volunteered blood donors who admitted to our hospital between January 2009, and September 2013 were retrospectively analyzed. Blood typing was performed with EDTA-added blood samples using tube agglutination method, and gel card agglutination techniques in an automated blood grouping device.
Results	According to our results distribution of blood groups among our study participants was as follows:0 Rh(+) 30.2%; 0 Rh(-) 5.6%; A Rh(+) , 38.1%; A Rh(-), 6.2%; B Rh(+),10.5%; B Rh(-), 2.1%; AB Rh(+), 6.2%, and AB Rh(-), 1.3% . In our study blood typing results without considering Rh factor were detected in respective percentages of patients were as follows: A ,44.3%; 0, 35.7%; B, 12.5%, and AB, 7.5%. Rates of Rh (+) (84.9%), and Rh (-) (15.1%) were also calculated as indicated.
Conclusion	Generally, in compliance with data in Turkey, in our study blood group A had a markedly higher while rates of blood groups B, and AB had the lowest incidence rates. We think that this study will contribute to the establishment of databank of Distribution of Blood Groups in Turkey.
Keywords	Blood; Blood Groups; Blood Donor; Blood Transfusion.

Öz

Amaç	Türkiye'de bir ilde yaşayan gönüllü kan bağışçıları tarafından bağışlanan kan ve kan ürünleri ile ABO ve Rh kan gruplarının dağılımını göstermek. (Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):753-758).
Gereç ve Yöntem	Ocak 2009 ve Eylül 2013 tarihleri arasında hastanemize başvuran 13116 gönüllü kan bağışçısı tarafından bağışlanan kan ve kan ürünleri verileri retrospektif olarak incelendi. Kan grupları, EDTA katkılı kan örnekleri ile tüp aglütinasyon yöntemi ve jel kart aglütinasyon teknikleri kullanılarak otomatik olarak gerçekleştirildi.
Bulgular	Sonuçlarımızın göre çalışma grubumuzdaki kan gruplarının dağılımı şu şekildedir: 0 Rh (+) % 30.2; 0 Rh (-) % 5.6; A Rh (+) % 38.1; A Rh (-) % 6.2; B Rh (+) % 10.5; B Rh (-) % 2.1; AB Rh (+) % 6.2 ve AB Rh (-) % 1.3. Çalışmamızda, Rh faktörü göz önüne alınmadan, kan faktörü sonuçları göz önüne alındığında hastaların aşağıdaki yüzdelerde olduğu tespit edilmiştir: A, % 44.3; 0, % 35.7; B, % 12.5 ve AB, % 7.5. Rh (+) (% 84.9) ve Rh (-) (% 15.1) oranları da belirtildiği gibi hesaplandı.
Sonuç	Genel olarak, ülkemizdeki verilerle karşılaştırıldığında çalışmamızda A kan grubu belirgin olarak daha yüksek iken, B ve AB grupları en düşük insidans oranlarına sahipti. Bu çalışmanın Türkiye'de Kan Grupları Dağılımı Veritabanı'nın oluşturulmasına katkı sağlayacağını düşünüyoruz.
Anahtar Kelimeler	Kan; Kan Grupları; Kan Donörü; Kan Transfüzyonu.

Introduction

The preliminary studies concerning blood groups were started by Landois in the year 1875.¹ In the year 1937, Landsteiner and Wiener, experimented with serum of a rabbit immunized with erythrocytes of a *Macacus rhesus* monkey, and discovered Rh factor that agglutinated erythrocytes of 85% of Caucasian population.¹ Antigens of this system with carbohydrate structure are also found on the surface of vascular epithelial cells, intestinal, cervical, and mammary gland epithelial cells, apart from erythrocytes. Presently, a total of 30 blood group systems have been determined by International Society of Blood Transfusion.²

Clinically two important blood group systems namely ABO, and Rh systems are being used. According to ABO group system, blood groups are divided into A, B, AB, and O groups. In the transfusion practice, important blood group antigens other than ABO group are formed by Rh (Rhesus) system. The strongest antigen of Rh system having a protein structure is antigen D. Generally, rates of Rh D positivity changes between 85 and 90 %. Distribution of ABO and Rh demonstrates differences between countries, and regions.³ Determination of blood groups among different groups of population is important in patient care, and blood transfusion.

Nowadays, every blood center, routinely analyzes ABO, and Rh systems before transfusion as a compatibility panel. In this study our aim was to demonstrate the distribution of ABO, and Rh blood groups in the blood, and blood products donated by volunteered blood donors living in Sakarya Province in Turkey. Besides, this study was performed with the thought of making contribution to the creation of a database for blood groups.

Materials and Methods

Study design: The approval of the local institutional review board was provided before this descriptive study (050.01.04/55). Data of blood, and blood products donated by 13116 volunteered blood donors who presented to Sakarya University between January 2009, and September 2013 were retrospectively analyzed.

Blood typing was performed with EDTA-added blood samples using tube agglutination method, and gel card agglutination techniques in an automated blood grouping device.

The data for the study was presented using descriptive statistics

Results

Distribution of blood, and blood products prepared in our center among blood groups within years is shown in Table 1. According to our results distribution of blood groups among our study participants was as follows: O Rh(+) 30.2%; O Rh(-) 5.6%; A Rh(+) , 38.1%; A Rh(-), 6.2%; B Rh(+),10.5%; B Rh(-), 2.1%; AB Rh(+), 6.2%, and AB Rh(-), 1.3% . In our study blood typing results without considering Rh factor were detected in respective percentages of patients were as follows: A ,44.3%; O, 35.7%; B, 12.5%, and AB, 7.5%. Rates of Rh (+) (84.9%), and Rh (-) (15.1%) were also calculated as indicated.

The results of various relevant studies performed in our country, and in the world are shown in Table 2 and Table 3, respectively.³⁻³².

Table 1. Distribution of blood, and blood products processed in our center according to blood groups between the years 2009, and 2012.

	Years				Total	
	2009	2010	2011	2012		
A Rh +	1484	2142	989	376	4991 (38.1%)	5803 (44.3%)
A Rh -	240	328	138	106	812 (6.2%)	
B Rh +	404	677	253	38	1372 (10.5%)	1643 (12.5%)
B Rh -	72	85	85	29	271 (2.1%)	
AB Rh +	199	381	158	69	807 (6.2%)	974 (7.5%)
AB Rh -	51	53	43	20	167 (1.3%)	
O Rh +	1254	1851	637	222	3964 (30.2%)	4696 (35.7%)
O Rh -	211	264	160	97	732 (5.6%)	
Total	3915	5781	2463	957	13116	

Table 2. Distribution of blood groups O, A, B, AB and Rh in Turkey (%).

	O	A	B	AB	Rh+	Rh-
Ankara ⁶	32.24	44.62	15.45	7.69	88.13	11.87
Denizli ⁷	33.30	42.6	16.8	7.4	89.9	10.1
Diyarbakır ⁸	33.7	40.8	18.5	7	89.2	10.8
Edirne ⁹	30.93	46.55	15.99	6.53	87.79	12.21
Eskişehir ¹⁰	31.1	41.91	16.85	8.5	86.65	13.31
Gaziantep ¹¹	35.09	40.01	18.1	6.09	90.83	9.17
Kayseri ¹²	33.3	44	16.2	6.5	88.2	11.8
Kırklareli ⁵	33.05	44.99	15.04	6.92	87.6	12.4
Konya ¹³	32.21	45.06	16.63	7.69	87.4	12.6
İstanbul ¹⁴	30.80	44.80	15.90	8.10	87.2	12.8
Malatya ¹⁵	37.23	41.21	14.99	6.56	89.3	10.7
Şanlıurfa ¹⁶	34.7	36.4	21.3	7.7	90.8	9.2
Tekirdağ ⁵	31.73	44.85	15.49	7.93	87.83	12.17
Rize ¹⁷	44.07	44.07	9.26	2.6	83.7	16.3
Van ¹⁸	30.65	45.05	16.14	8.16	90.4	8.6
Anatolia ⁴	33.01	43.31	15.90	7.54		
Eastern Anatolia ¹⁹	32.25	42.25	17.23	7.97	88.36	11.64
Southeastern Anatolia ¹⁶	35.08	38.42	18.30	8.2	91.97	8.21
Turkey ²⁰	32.67	42.84	16.46	8.03	88.54	11.46

Table 3. Distribution of blood groups O, A, B, AB and Rh in some countries (%).

	O	A	B	AB	Rh+	Rh-
USA - caucasians ³	45.0	36.90	13,0	5.1		
USA - black race ³	49.30	37.2	20.0	3.5		
Germany ²¹	41	41	11	5	85	15
Bulgaria ⁶	35.80	39.97	16.84	7.6		
India ²²	32.37	21.91	36.51	9.19	94	
England ²³	46.63	41.78	8.56	3.04	83	17
Iran ²⁴	35	33	23	9		
Iraq ³	36	30	26	8		
North Cyprus ²⁶	32.45	44.22	13.80	6.09		
South Cyprus ²¹	35.36	46.36	12.25	6.05		
Nigeria ²⁸	53.3	25.3	16.7	2.7	94	6
Pakistan ²⁹	35	23	33	8		
Sauid Arabia ³⁰	56.3	33.4	26	3.8	91	9
Turkey ¹⁹	32.67	42.84	16.46	8.03		
Yugoslavia ³	33.48	42.81	17.07	6.63		
Greece ³¹	35.80	39.97	16.84	7.6		
World ³²	47.0	41.0	9.0	3.0		

Discussion

In this study our aim was to demonstrate the distribution of AOB, and Rh group blood, and blood products donated by volunteered blood donors in Sakarya Province Turkey. According to our findings the most frequently encountered blood groups in order of decreasing frequency were as follows: A Rh(+), O Rh(+), B Rh(+), AB Rh(+), A Rh(-), O Rh(-), B Rh(-), and AB Rh(-) . In our study, groups A (44.3%), O (35.7%), B (12.5%), AB (7.5%) were detected in respective percentages of study participants.

Identification of ABO blood group antigens in the year 1901, is the most important advancement for safe blood transfusion procedures.¹ At the time being, hereditary transmission mechanism of ABO (on chromosome 9), and Rh (on chromosome 1) genes are best known among other human genes. Blood groups carry utmost importance both in clinical, and transfusion medicine Blood groups, and various blood factors in the population in question should be known so as to perform compatible blood transfusions, and tissue transplantations, and to demonstrate the relationships between blood groups, and various diseases. In our study, similar to the distribution of blood groups in Turkey, blood group A was the most prevalent blood group, followed by blood group O. Overall Turkey incidence rates of blood groups A, and O were reported as 36.02 - 45.06%, and 30.7 - 44.07%, respectively. For the Sakarya Province the corresponding rates are 44.3, and 35.7%, respectively. Blood group B is seen in 9.26 - 21.03 % of the Turkish population. For Sakarya Province the corresponding rate is 12.5%. The incidence of blood group AB for Turkey in general ranges between 6.09, and 8.5%, for Sakarya Province its incidence was determined as

7.5 percent. Rh+, and Rh- blood groups are seen in 83.7 - 91.97 %, and 8.21 - 13.31% of the Turkish population, respectively. The corresponding rates for Sakarya Province are 84.9, and 15.1%. Results of our study, and results of previous studies performed in various regions of our country were mostly comparable.

Overall our country distribution of blood groups of A, O, B, AB, and Rh+ were detected as 42.84, 32.67, 16.46, and 8.03, and 88.54 %, respectively.⁴ Kızılay (Red Crescent) blood bank reported incidence rates of blood groups in the year 2012 based on blood, and blood products donated by donors as follows: A, 42%; O, 34%; B, 17%; AB, 7 %, Rh (+), 88%, and, Rh(-), 12%.⁵

Based on the analysis of regional distribution of blood groups all over Turkey, blood groups O, and A had the highest incidence in Rize, and their lowest incidence was seen in Tekirdağ, Edirne, and Istanbul. Distribution of blood group A in Sanliurfa region was much below the average rate determined for Turkey in general, while blood group B in Sanliurfa region was detected at a higher than the average incidence of Turkey.¹⁶ In the regions of Western Turkey, blood group A is more frequently seen, while in the Southeast Anatolia its incidence decreases. According to these results regional differences in the distribution of blood groups in Turkey are seen. This condition may be due to immigrations, ethnic structure of these regions, and geographical characteristics.¹⁻⁴ Though distribution of blood groups vary slightly between regions of our country, ABO, and Rh blood group profiles demonstrate great differences due to ethnic, and racial diversities between countries. For example, blood group B is very prevalent in the population of India, and Lao, while blood groups O, and A are more widespread in Europe, America, and Southeast Asia.²³⁻²⁵ Nearly 85%, and 15% of white people are Rh(+), and Rh(-), respectively. Rh (+) is seen in 95% of Indians, and Black population of USA, while it is observed in 100% of African black population.^{30,31} Limitation of our study include the retrospective design and relatively small number of our series. Due to these restrictions, associations should be interpreted with caution.

Conclusion

In conclusion, this study conveys importance in that any other study in the literature has not studied the distribution of ABO, and Rh blood groups in Sakarya Province of Turkey. Generally, in compliance with data in Turkey, in our study blood group A had a markedly higher while rates of blood groups B, and AB had the lowest incidence rates. We think that this study will contribute to the establishment of databank of Distribution of Blood Groups in Turkey.

1. Giblett ER: Genetic Markers in Human Blood, Black well Sci Publ, pp. 317-320, 1969.
2. International Society of Blood Transfusion (ISBT). "Table of blood group systems". Oct 2008, <http://ibgri.blood.co.uk/ibst>
3. Mourant AE, Kopec AC, Damaniewsta-Sobczak K. North-hermand central Europe. In: Distribution of human blood groups and other polymorphism. 2nd ed. Pp.62-9 Oxford University Press; 1976.
4. Büyükyüksel C. ABO and Rh (D) blood groups in the Turkish population. Rev Fr Transfus. 1973;16:403-10. http://www.kanver.org/kan_2012.pdf
5. Ergün A, Yardımcı S. Türkiye Geneline ABO Kan Grupları ve Rh Faktörünün Dağılımı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1993;527-533.
6. Balcı YI, Ovet G, Covut IE, Goncu F, Yılmaz F: ABO and Rh blood groups frequency in Denizli province. UHOD .2010;20:103-105.
7. Temiz H, Altıntaş A, Gül K: Distrubition of ABO and Rh blood groups in Diyarbakır. UHOD. 2008;4: 235-237.
8. Çobancık N. Trakya yöresinde ABO ve Rh kan gruplarının dağılımı ve genetik analizleri. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Ün. Fen Bilimleri Enstitüsü, 1998;40-45.
9. Gezer S, Akgün N, Akın A, Işık A: Eskişehir bölgesinde ABO kan gruplarının sıklığı. Çocuk Sag Hast Derg. 1987;30:227-228.
10. Coşkun Y: Gaziantep bölgesinde ABO ve Rh Kan gruplarının dağılımı. Gaziantep Üni Tıp Fak Derg. 1990;1:13-15.
11. Torun AY, Kaynar LG, Karakükcü Ç, Yay M, Kurnaz F, Mutlu H, Çetin M, Eser B. ABO and Rh Blood Group distribution in Kayseri province. Turkey Turk J Hematol. 2012;29:97-98.
12. Çalışkan Ü, Yavuz H, Koç H, Odabaş D. Konya bölgesinde ABO ve Rh kan gruplarının sıklığı. Selçuk Ün Tıp Fak. Derg. 1989;5:128-129.
13. Gül M, Sucu Rİ, Uyar T. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma hastanesi kan merkezi kan donörlerinin ABO ve Rh kan gruplarına göre dağılımları. KSÜ Tıp Fak Derg. 2005;2:42-44.
14. Kuku İ, Kaya E, Erkurt MA, Dikilitaş M, Yıldız R, Orhan M, Görgel A, Aydoğdu İ. Malatya ve çevresi ABO ve Rh kan grubu dağılımı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;11:213-215.
15. Zerir M, Karakılıç AZ, Nazlıgül Y. Şanlıurfa bölgesinde ABO ve Rh kan gruplarının dağılımı. Harran Tıp Fak Der. 2004;1:15-17.
16. Özkasap S, Dereci S, Şahin K, Dilek RA, Kalyoncuoğlu E, Zengin T, Özata B. Analysis of ABO and Rh blood groups distribution in East Karadeniz region of Turkey. Dicle Med J. 2013;40:100-104.
17. Çiftçi İ. H, Önder E, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Körkoca H, M. Kurtoglu G. Van ilinde kan gruplarının dağılımı. Van Tıp Derg. 2004;11:22-24.
18. Yakıncı C, Durmaz Y, Şahin S, Karabiber H, Kayan Z, Turan F. Malatya yöresinde ABO ve Rh kan gruplarının dağılımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Derg. 1995;2:277-279.
19. Akbay T, Demiröz P, Güney Ç, et al. Türkiye'de kan gruplarının coğrafi bölgelere göre dağılımı. GATA Bül. 1989;31:391-402.
20. Pelzer U, Klein F, Bahra M, Sinn M, Dörken B, Neuhaus P, Meyer O, Riess H. Blood group determinates incidence for pancreatic cancer in Germany. Front Physiol. 2013;24:118.
21. Agarwal N, Thapliyal RM, Chatterjee K. Blood group phenotype frequencies in blood donors from a tertiary care hospital in North India. Blood Res. 2013;48:51-54. <http://www.blood.co.uk/about-blood/blood-group-basics/>
22. Boskabady MH, Shademan A, Ghamami G, Mazloom R. Distribution of blood groups among population of the ty of Mashhad (North Eastof Iran). Pak J Med Sci Q. 2005;21:194-198.
23. Atun IH, Hacıbulgur M. Kıbrıs Türklerinde ve komşu ülkelerde kan grupları. Mikrobiyoloji Bülteni. 1979;210-214.
24. Adeyemo OA, Soboyejo OB. Frequency distribution Of ABO, RH blood groups and blood genotypes among the cell biology and genetics students of University of Lagos, Nigeria. Afr. J. Biotechnol. 2006;5:2062-2065.
25. Ali N, Anwar M, Bhalti FA, Nadeem M, Nadeem A, Ali M. Frequency of ABO and Rh blood groups in major ethnic groups and casts of Pakistan. Pakistan J. Med. Sci. 2005;21:26-29.
26. Sarhan MA, Saleh KA, Bin-Dajem SM. Distribution of ABO blood groups and rhesus factor in South west Saudi Arabia. Saud iMed J. 2009;30:116-119.
27. Lialiaris T, Digkas E, Kareli D, Poulliliou S, Asimakopoulos B, Pagonopoulou O, Simopoulou M: Distribution of ABO and Rh blood groups in Greece: An update. Int J Immunogenet. 2011;38:1-5.
28. Garratty G, Glynn SA, Mc Entire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of differentracial/ethnic groups in the United States. Transfusion. 2004;44:703-706.
29. Hamed CT, Bollahi MA, Abdelhamid I, MedMahmoud MA, Ba B, Ghaber S, Habti N, Houmeida A. Frequencies and ethnic distribution of ABO and Rh(D) blood groups in Mauritania: results of first nation wide study. Int J Immunogenet. 2012;39:151-154.
30. Guyton AC, Hall JE. Blood Types; Transfusion; Tissue and Organ Transplantation. In: Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. ss. 452-3 Eleventh Edition, Philadelphia, 2006.

Erken Tip İlaç Alerjisi Sıklığının ve Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Sakarya Bölgesinden Retrospektif bir Çalışma

Evaluation of Prevalence of Early Type Drug Allergy and Test Results: A Retrospective Study from Sakarya Region

Kadriye Terzioğlu¹, Özgür Sancar², Hasan Çetin Ekerbiçer²,
Raziye Tülümen Öztürk³

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Erişkin Alerji ve İmmünoloji Birimi, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Halk Sağlığı A.D, Sakarya

³ Bursa Devlet Hastanesi, Erişkin Alerji ve İmmünoloji Birimi, Bursa

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kadriye Terzioğlu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Erişkin Alerji ve İmmünoloji Birimi, Sakarya

T: +90 533 652 53 59 E-mail: dr.kadriyete@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 11.12.2018

Öz

Amaç	İlaçlarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek sıklığına ait veriler sınırlıdır. Dünyada ve ülkemizin çeşitli bölgelerinden ilaç alerji sıklığını ve ilaç alerji dağılımını bildiren çeşitli yayınlar yapılmıştır. Bu çalışmada Sakarya bölgesindeki bir erişkin alerji ve immünoloji polikliniğine ilaç alerjisi nedeni ile başvuran hastaların ilaç alerjisi dağılımının, ilaç alerji test sonuçlarının ve alternatif olarak güvenle kullanabildikleri ilaçların dağılımının araştırılması amaçlandı. (<i>Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):759-765</i>)
Gereç ve Yöntemler	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine 2016-2018 yılları arasında ilaç alerji şikayeti ile başvuran 213 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tanımlayıcı tipte olan çalışmaya tip 1 ilaç alerjisi olan 108 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, reaksiyona neden olan şüpheli ilaç(lar), deri testi ve oral provokasyon testi sonuçları, placebo ile semptom oranları, alternatif olarak güvenle kullanabildikleri ilaç verileri incelendi.
Bulgular	İlaç alerjisi ile başvuran 213 hastanın 105'inde cox-1 aracılı nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) alerjisi mevcuttu. Geri kalan erken tip 1 ilaç alerjisi olan 108 hastanın verileri incelendi. Kadın/erkek oranı 96 (%88,9)/ 12 (%11,1), yaş ortalaması 44,1 ± 12,1 standart sapma idi. Öyküye dayalı ilaç alerji dağılımı penisilin %55, sefalosporin %46,7, analjezikler %38 oranlarında bulundu. 38 hastaya 53 şüpheli ilaç ile, 80 hastaya 105 alternatif ilaç ile test yapıldı. Şüpheli ilaç ile yapılan testlerde 17 (%44,7) hastada pozitiflik saptandı. Alternatif amaçla yapılan testlerde %11,4 oranında pozitiflik saptandı.
Sonuç	İlaç alerjisi nedeni ile başvuran hastaların tanılmal testler ile değerlendirilmesi sonucunda gerçekte büyük bir kısmında ilaç alerjisi olmadığı saptanmaktadır. Bu sebeple ilaç alerjisinde öyküye dayalı ilaçların direkt yasaklanmasının doğru olmadığı ve alternatif ilaç seçiminde muhakkak öncesinde testlerin yapılması gerektiği sonucuna varılabilir.
Anahtar Kelimeler	İlaç alerjisi; hipersensitivite; tip 1 ilaç reaksiyonu; ilaç provokasyon testi; anafilaksi

Abstract

Objective	Data on real life frequency of drug induced hypersensitivity reactions are scarce. There are several publications from different countries around the world and also from our country regarding the frequency of drug induced allergy and distribution of related drugs. The aim of this study was to investigate the distribution of drug allergy, drug allergy test results, and the distribution of drugs that they could safely use in patients admitted to an adult allergy and immunology clinic in Sakarya region due to drug allergy. (<i>Sakarya Med J 2018, 8(4):759-765</i>).
Materials and Methods	The files of 213 patients who were admitted to Allergy and Immunology Outpatient Clinic at Sakarya University Training and Research Hospital with initial diagnosis of drug allergy between 2016-2018 were retrospectively analyzed. Research is a descriptive study. 108 patients were included in the study. Age, sex, suspected drug(s) causing the reaction, skin test and oral provocation test results, symptom rates with placebo, and alternative safe drugs for patients were examined.
Results	Of the 213 patients presenting with suspected drug allergy, 105 had an allergy to COX-1 mediated non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The data of 108 patients with early type 1 drug allergy were examined. 96 of the patients were female (88,9%), and the mean age was 44 ± 12. 55% of the patients had a history of an allergy with penicillin, 46,7% with cephalosporin and 38% with analgesics. 38 patients were tested with 53 suspected drugs and 80 patients were tested with 105 alternative drugs. In drug provocation test, 17 (44,7%) patients had positive test with suspected drug, and 11,4% of patients had positive test with alternative drugs.
Conclusion	Most of the patients who were evaluated for drug allergy eventually does not have a true drug allergy. Thus, suspected drugs should not be restricted permanently based solely on anamnesis and drug provocation tests should be performed prior to permanent prohibition of a drug and also for an alternative drug selection.
Keywords	Drug allergy; hypersensitivity; type 1 drug reaction; drug provocation test; anaphylaxis

Giriş

İlaç alerjisi immunolojik mekanizma ile ortaya çıkan ilaç hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Tıbbın ilerlemesi, yeni keşfedilen birçok ilacın tıpta kullanıma girmesi ve artan ilaç kullanımı ile ilaç reaksiyonlarının daha fazla gözlenmesi hekimler için ciddi problemler oluşturmaya başlamıştır.

İlaç hipersensitivite reaksiyonları erken ve geç tip olarak sınıflandırılmaktadır. Erken tip ilaç alerjisi ilk 1-6 saat içinde gözlenmekte, IgE aracılı Tip 1 reaksiyondur ve en sık ürtiker anjioödem olarak karşımıza çıkmaktadır. İlacı bağı anafilaksi de bu grupta değerlendirilmektedir. Geç tip ilaç alerjisi ise ilk 24 saatten sonra gözlenen reaksiyonlar olup, Tip 4 reaksiyon şeklinde ortaya çıkar. İlaç erüpsiyonları, toksik epidermal nekrolizis ve Stevens Johnson Sendromu bu gruba örnek verilebilir.¹⁻³ En sık ilaç alerjisine neden olan ilaçlar arasında beta-laktam grubu antibiyotikler ve analjezikler bulunmaktadır. Yaygın kullanılan bu ilaçların alerjik reaksiyonları hafif klinik tablodan, ölümcül klinik tablolara kadar değişkenlik gösterebilmektedir.⁴

İlaçlarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek sıklığına ait veriler sınırlıdır.⁵ Bunun bir çok sebebi vardır; araştırmaların belli bir seçilmiş grubu ve özel reaksiyonları kapsamaması, tanının sıklıkla hasta öyküsüne dayanması, tanınal testlerin kullanılmaması, enfeksiyon nedenli döküntülerin ve ilaç yan etkilerinin ilaç alerjisi olarak bildirilmesi sayılabilir.⁶ Yapılan araştırmalarda hastanede yatan hastaların %15,1'inde istenmeyen ilaç reaksiyonlarının geliştiği ve bunların %6,7 'sinin ciddi reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir.⁷

İlaç alerjilerinde hekimler için en büyük sorunlardan biri, ilaç alerjisi ile başvuran hastaların anamnezinde aynı anda birden çok ilaç kullanım öyküsü olması nedeniyle sorumlu ilacı saptamada ki zorluktur. Hastadan alınan ayrıntılı anamnez, tanınal amaçlı yapılan deri prick testi, intradermal test (İDT) ve oral provokasyon testleri (OPT) ile sorumlu ilaç saptanabilmektedir.⁸ İlaç alerjisi ile başvuran hastalarda alerjiye sebep olan ilacın saptanması ve sorumlu olan ilacın yasaklanarak kullanılabileceği alternatif ilacın tespit edilmesi, hastanın sonrasında alacağı tedavilerin düzenlenmesinde kendisi ve hekimler için oldukça önemlidir.⁹

Dünyada ve ülkemizde ilaç alerjisine dair çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu doğrultuda ilaç alerji rehberleri güncellenmekte ve hastaya yaklaşım konusunda daha veriye ulaşılmaktadır. Bu amaçla European Network for Drug Allergy (ENDA) kılavuzu en sık başvuru kaynağıdır.¹⁰

Bu çalışmada Sakarya bölgesinde ilaç alerjisi nedeni ile erişkin alerji ve immunoloji polikliniğine başvuran hastaların ilaç alerji dağılımının, ilaç alerji test sonuçlarının ve alternatif olarak güvenle kullanabildikleri ilaçların dağılımının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmunoloji Polikliniğine 2016-2018 yılları arasında ilaç alerjisi şikayeti ile başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Araştırma tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

Hastaların alınan ayrıntılı anamnezinde şüpheli ilaç kullanım öyküsünün olması, yapılan muayene-

sinde klinik ve laboratuvar bulgularının alerjik tablo ile uyumlu olması, var olan tabloyu açıklayacak diğer etiyolojik faktörlerin dışlanmasına dikkat edilerek ilaç alerji tanısı doğrulanan hastalar değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya 18 yaş üstü ve belirtilen tarihler arasında polikliniğe başvuranlardan sadece Tip 1 reaksiyon şeklinde ilaç alerjisi olan 108 hasta dahil edildi. Tip 1 aracılı olmayan, cox-1 aracılı nonsteroid antiinflamatuar (NSAİİ) ilaç alerjisi olan 105 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, anamnez, reaksiyona neden olan şüpheli ilaç(lar), deri test ve oral provokasyon test sonuçları, plasebo ile semptom oranları, tanısı doğrulanan ve alternatif olarak güvenle kullanabildikleri ilaç(lar) ile ilgili veriler toplandı. Tanımlayıcı istatistikler; sayı, yüzde ve ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. p değerinin istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05'in altı olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın güç analizi post-hoc olarak yapılmıştır. Anafilaksi öyküsü, çoklu ilaç anamnezi, tüm ilaç anamnezi ve hangi ilaca karşı reaksiyon geliştiğini bilip bilme durumlarının plasebo sonuçları ile aralarındaki ilişkiyi incelemek için Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı.

Deri test ve oral provokasyon test uygulama protokolü;

Hasta dosyalarında yer alan deri testleri ENDA kılavuzu doğrultusunda yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/mL), negatif kontrol olarak ise %0,09'luk steril salin kullanılmıştır. Hasta anamnezine dayanarak şüphelenilen ilaç ile veya alternatif bir ilaç kullanarak yapılan deri prick testinin negatif sonuç vermesi durumunda İDT yapılmıştır. 20 dakika sonra test bölgesinde bakılan ödem çapının, negatif kontrole göre 3 mm'nin üzerinde saptanması halinde test pozitif kabul edilmiştir. Deri testi pozitif saptanan hastalara o ilaca alerjisi var kabul edilerek OPT uygulanmadı.

Deri testleri negatif olduğu durumda ve hayatı tehdit edici anafilaksi öyküsü yok ise OPT ile teste devam edildi. Anksiyetesi olan hastalara test öncesi plasebo verilerek başlandı. Tüm OPT hastane şartlarında ve acil müdahale imkanları sağlandıktan sonra gerçekleştirildi. OPT öncesi hastanın vital bulguları ve pefmetre değerleri kaydedildi. Öncesinde anafilaksi öyküsü olan hastalara damar yolu açıldı. Oral uygulamada önce ilacın 1/4'ü verildi. 40 dakika sonra herhangi bir semptom yok ise geri kalan 3/4'ü verildi. İntravenöz veya subkutan provokasyonlarda önce ilacın 1/10 'u verilerek teste başlandı, sonrasında artan dozlarda alması gerekli doza ulaşıldı. Semptom ve PEF değerlerinde değişkenlik olmaması durumunda test negatif kabul edildi ve ilacı güvenle alabileceği doğrulandı.^{6,11,12}

İlaç grupları aşağıdaki şekilde ayrıldı;

- Antibiyotikler: Penisilin, Sefalosporin, Makrolid, Kinolon, Metranidazol, diğerleri (Linkozamidler, Aminoglikozitler)
- Analjezikler: Parasetamol, cox2 inhibitörleri ve diğer grup analjezikler
- GIS etkili ilaçlar: Proton pompa inhibitörleri, H2 blokerler, Metpamid
- Vitaminler: B12, Fe, D vit
- Diğer ilaçlar: Metilprednizolon, inhaler ilaçlar, Feniramin Maleat ,Monural, Betaserc Metformin, Bisakodil, Essitalopram, Hiyasin n Butilbromür vs..

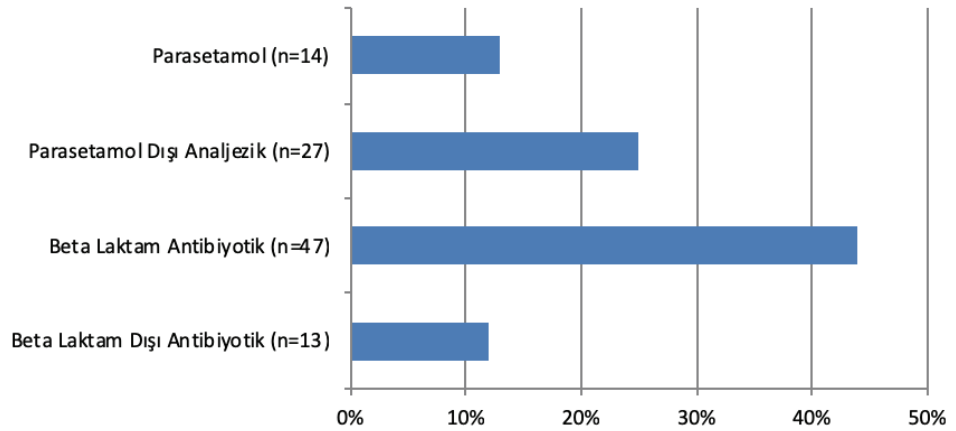
Bulgular:

Verileri çalışmaya dahil edilen 108 hastanın kadın/erkek oranı 96 (%88,9)/12 (%11,1), yaş ortalaması 44,1 \pm 12,1 SS idi.

Hastaların anamnezleri değerlendirildiğinde 27 (%25) hastada anafilaksi kliniği, 63 (%58,3) hastada aynı anda birden çok ilaç alımı ile alerji gelişme öyküsü, 45 (%41,7) hastada tek ilaç alımı ile alerji gelişme öyküsü mevcuttu. Hastaların 21'i (%19,4) hangi ilaca alerjisinin olduğunu bilmediğini, 8'i (%7,4) tüm ilaçlara alerjisi olduğunu, 77'si (%71,3) birden fazla kere ilaç alerjisi yaşadığını bildirdi.

Hastaların anamnezleri şüpheli ilaçlar üzerinden değerlendirildiğinde; hastaların 60'ında (%55) bir veya birden fazla antibiyotik ile alerji öyküsü mevcuttu. Şüpheli antibiyotik öyküsü verenlerin 47'sinde (%78) penisilin veya sefalosporin grubundan en az birine karşı alerji şüphesi mevcuttu. Antibiyotik alerjisi olduğundan şüphelenilen 60 kişi; %55'i penisilin grubuna, %46,7'si sefalosporin grubuna, %20,0'si kinolon grubuna, %13,3'ü makrolid grubuna, %5,0'i metranidazol grubuna ve %1,7'si diğer grup antibiyotiklere karşı alerji şüphesi şeklinde dağılmaktaydı.

Hastaların 41'inde (38%) analjezik kullanımına bağlı alerji öyküsü mevcuttu. Bunların %34,1'inde parasetamol karşı alerji şüphesi öne çıkıyordu. 108 hastanın 81'inde (%75) ise en az bir antibiyotik ve bir analjezik ile alerji öyküsü mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 1. Alerji öykülerinin bazı ilaç türlerine göre dağılımı ("n" ifadesi ilaç alerji şüpheli kişi sayısını, "%" ifadesi ilaç alerji şüpheli kişilerin 108 hasta içindeki oranını belirtmektedir. [Bazı kişilerde 1'den fazla ilaca karşı alerji öyküsü mevcuttu.]

Diğer şüpheli ilaçların dağılımı ise; 7 (%6,5) hastada gastrointestinal sisteme etkili ilaçlar, 6 hastada (%5,6) vitamin preparatları, 15 (%13,9) hastada ise diğer gruplardan ilaçlar şeklindeydi.

İlaç alerjisi ile başvuran hastalara alerji tanısının doğrulanması için şüpheli ilaçlarla alerji testleri yapıldı. 38 hastaya 53 şüpheli ilaç ile yapılan testlerin sonucunda, 14 ilaç ile deri testi pozitifliği, 4 ilaç ile opt pozitifliği saptanarak toplamda 17 kişide 18 ilaç alerjisi saptandı. Tanısı doğrulanan ilaçların dağılımı; 7 antibiyotik (4 B-laktan grubu, 3 makrolid grubu), 6 analjezik (3 parasetamol grubu, 3 metamizol grubu), 1 metil prednisolon, 2 feniramin maleat, 2 ranitidin olarak bulundu. Opt pozitifliği ile tanısı doğrulanan ilaçların dağılımı ise; 1 klaritromisin, 1 parasetamol, 2 feniramin maleat idi. İlaç alerjisi ile başvuran hastaların güvenle kullanabilecekleri alternatif ilaçları saptamak amacı ile 80 hastaya toplamda 105 alternatif ilaç ile test yapıldı. Bunun 71'i antibiyotik (41 klaritromisin, 13 B-laktam grubu, 17 kinolon), 26'sı analjezik (10 parasetamol, 2 asetilsalisilik asit, 1 NSAİD, 13 Cox-2 grubu), 8'i diğer gruptan ilaçlardan oluşuyordu. 80 hastanın 49'una (%61,3) deri testleri ve

OPT, 31'ine (%38,7) sadece OPT yapıldı. 105 alternatif ilacın kullanıldığı testlerin sonucunda hastaların %11,4'ünde pozitiflik saptandı. 8 hastada deri testinin 4 hastada OPT 'nin pozitif bulunduğu ilaçların 11'i antibiyotik (kinolon 1, klaritromisin 5, penisilin 1, sefalosporin 4) ve 1'i parasetamol idi.

Plasebo sadece 35 hastaya uygulandı, 12 (%34,3) hastada plasebo ile reaksiyon gözlemlendi. Yapılan Fisher kesin ki-kare testinde plaseboda reaksiyon gözlenen kişiler ile anafilaksi ve anamnezde verilen öyküler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Erişkin Alerji ve İmmunoloji Polikliniğine İlaç Alerjisi Nedeni ile Başvuran Hastaların Anamnez Bilgilerinden Bazılarının Plasebo Yanıtı ile İlişkisi				
	Plasebo Yanıtı(+)	Plasebo yanıtı (-)	P değeri*	Power (%)
Anafilaksi Öyküsü(+)	4(57,1%)	3(42,9%)	0,200	28,93
Anafilaksi Öyküsü(-)	8(28,6%)	20(71,4%)		
Çoklu İlaç Anamnezi(+)	9(36,0%)	16(64,0%)	1,000	4,78
Çoklu İlaç Anamnezi(-)	3(30,0%)	7(70,0%)		
Tüm ilaç Anamnezi(+)	3(60,0%)	2(40,0%)	0,313	25,21
Tüm ilaç Anamnezi(-)	9(30,0%)	21(70,0%)		
İlacı Biliyor**	9(39,1%)	14(60,9%)	0,476	12,74
İlacı Bilmiyor**	3(25,0%)	9(75,0%)		

* Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı
** Hangi ilaca karşı reaksiyon geliştiğini biliyor, hangi ilaca karşı reaksiyon geliştiğini bilmiyor

Tartışma:

Çalışmada Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, alerji ve immunoloji polikliniğine 2016-2018 yılları arasında erken tip ilaç alerjisi nedeni ile başvuran 108 hasta değerlendirildi.

Hastanın verileri incelendiğinde kadın/erkek oranı 96 (%88,9)/ 12 (%11,1), yaş ortalaması 44,1 ± 12,1 SS idi. Çalışmada öyküye dayalı B-laktam antibiyotik alerji oranları penisilin %55, sefalosporin %46,7, analjezikler %38 şeklindeydi. Alternatif amaçla yapılan testlerde %11,4 oranında pozitiflik saptandı. Plasebo uygulanan 35 hastanın %34,3'ünde plasebo ile reaksiyon gözlemlendi.

İlaç alerjisinin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğünü destekleyen birçok yayın mevcuttur ve genelde 2:1 oranında bildirilmektedir.¹³ Dona I. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 6 yıl içinde ilaç alerjisi ile başvuran 4460 hastayı incelemiş ve kadın /erkek oranı 2880 (%64,58) / 1580 (%35,42) ile 2:1 oranında, yaş ortalamasını ise 43.71 (15,82) saptamışlardır.¹⁴ Bu çalışmada da ise kadın/erkek oranı 96 (%88,9)/ 12 (%11,1) ile büyük bir oranın kadınlardan oluştuğu bulundu. Yaş ortalaması ise 44,1± (12,1) benzer şekilde bulundu. Kadın cinsiyet ilaç alerjisi için artmış risk faktörü olmasına rağmen bu çalışmada 9:1 gibi çok yüksek oranda bulunması dikkat çekici bir noktadır.

İlaç aşırı duyarlılığına en sık neden olan ilaçlar antibiyotikler ve NSAİİ'lerdir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada öyküye dayalı B-laktam antibiyotik alerji oranı %51,2 ve NSAİİ oranı % 41,5 bulunmuştur.¹⁵ Bu çalışmada da bu oranlar penisilin %55, sefalosporin %46,7, analjezikler %38 ile benzer şekilde bulunmuştur. Tanısal testler sonucunda ise hastaların %6,5 'inde antibiyotik alerjisi,

%2,8'inde ise analjezik alerjisi saptandı.

Çalışmada 38 hastaya 53 şüpheli ilaç ile, 80 hastaya 105 alternatif ilaç ile test yapıldı. Şüpheli ilaç ile yapılan testlerde 17 (%44,7) hastada pozitiflik saptandı. Alternatif amaçla yapılan testlerde %11,4 oranında pozitiflik saptandı. Türkiye'de üç merkezin katıldığı, Çelik GE ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alternatif ilaç testlerinde bu çalışma ile benzer şekilde %11,7 oranında pozitiflik saptamışlardır.¹⁶ Fakat tanısız amaçlı yapılan testlerde %27 pozitiflik ile bu çalışmadan daha düşük oranda ilaç tanısı doğrulanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda ilaç alerjisinde öyküye dayalı ilaçların direkt yasaklanmasının doğru olmadığı ve alternatif ilaç seçiminde muhakkak öncesinde testlerin yapılması gerektiği sonucuna varılabilir.

Plasebo, anksiyetesi olduğu düşünülen 35 hastaya test öncesinde uygulandı, Plasebo uygulanan hastaların % 34,3'ünde plasebo ile reaksiyon gözlemlendi. Hastaların ilaç alerjisini bir kere bile deneyimlemeleri hastalarda psikolojik kalıcı etkileri olduğunu göstermektedir. Hastaların verdikleri öykü ile karşılaştırıldığında anafaksi, çoklu ilaç anamnezi ve tüm ilaç anamnezi pozitif kişilerde negatif kişilere oranla daha yüksek oranda plaseboya yanıt pozitifliği saptandı. Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Araştırma kayıtlardan yapıldığı için güç analizi post-hoc olarak yapılmıştır. Post-hoc güç analizinin düşük çıkması nedeniyle aynı karşılaştırmanın ileriki çalışmalarda daha yüksek sayıda hasta büyüklüğüyle ve mümkünse tüm hastalara plasebo uygulanmış olarak yapılması daha uygundur.

İlaç alerjisinde ayrıntılı alınan anamnez doğrultusunda şüpheli ilacın saptanması ve gerekli tanısız testlerin uygulanması esastır.¹⁷ Çalışmada ilaç alerjisi nedeni ile başvuran hastaların %58 'i aynı anda birden fazla ilaç alımı ile, %19,4 'ü hangi ilaca alerjisi olduğunu bilmeyerek, %7,4'ü tüm ilaçlara alerjisi olduğunu bildirerek başvurdu. Tüm bu belirsizlikler ilaç alerjisini değerlendirmede zorluklar yaratmakta ve ilaç alerji tanı konma oranlarını düşürmektedir. Hastaların %71,3 'ü birden fazla kere ilaç alerjisi yaşadığı halde daha öncesinde tanısız amaçlı doktor başvurularının olmaması hasta ve hekimlerin bu konuda doğru yaklaşımda bulunamadıklarını göstermektedir.

Sonuç olarak hastaların ilaç alerjisi yaşadığında öykünün doğru alınması, ilaç isimlerinin kaydedilmesi, alerji uzmanlarına yönlendirilerek tanısız ve alternatif ilaç testlerinin yapılması hastaların mükerreler yaşadıkları ilaç alerjilerinin önüne geçilip ilaç kullanımı konusunda anksiyeteleri azaltılabilir. Bununla birlikte gereksiz ilaç kısıtlamalarının önüne geçilebilir.

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Reprt of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6
2. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D, Drug hypersensitivity reactions: Pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010;94:645-64
3. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. Middleton's Allergy Principles and Practice 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:1274-95
4. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305-10
5. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005
6. Çelik GE. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014; 1-6
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;15:2791200-5
8. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenerberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69(4):420-37.
9. Gelincik A, Özşeker ZF, Çolakoğlu B, Dal M, Büyüköztürk S. Antibiyotiklere bağlı hipersensitivite reaksiyonları: Alternatif antibiyotik seçilmesinde provakasyon testlerinin önemi. *Asthma Allergy Immunol* 2013;11(1):23-31.
10. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
11. Aberer W, Kranke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3):567-84.
12. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoru D, Akbar N, Lee AY, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;18:2213-2198
13. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74(4):567-72.
14. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: Response patterns, drug involved and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(5):363-71.
15. Kurt E, Demir AU, Cadirci O. Immediate type drug hypersensitivity reactions and associated risk factors in an adult Turkish men population. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9:245-50
16. Çelik GE, Karakaya G, Öztürk AB, Gelincik A, Abadoğlu O, Sin A., Et al. Drug allergy in tertiary care in Turkey: Results of a national survey. The ADAPT study: Adult drug allergy perception in Turkey. *Allergol Immunopathol.* 2013;23:34-36
17. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin North Am* 2010;94(4):665-79

Metastatik Prostat Kanserinde Nobiletinin Sitotoksik ve Apoptotik Etkisinin Belirlenmesi

Determination of Cytotoxic and Apoptotic Effects of Nobiletin on Metastatic Prostate Cancer

Gamze Güney Eskiler, Asuman Deveci Özkan, Süleyman Kaleli

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gamze Güney Eskiler

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi SÜDETAM, Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No:81/1 Korucuk Kampüsü, Adapazarı/Sakarya

T: +90 505 201 01 38 E-mail: gamzeguney@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 20.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 10.12.2018

Öz

Amaç Nobiletin, C21H22O8 kimyasal formülü ve 402.39 kD molekül ağırlığına sahip, turuncu kabuklarında bulunan bir O-metillenmiş flavanoiddir. Nobiletinin sahip olduğu antikanser, antiviral ve anti-inflamatuvar etkilerden dolayı, kanser tedavisinde potansiyel terapötik bir ajan olarak dikkat çekmektedir. Prostat kanserinde metastaza neden olan kanser hücrelerinin invaziv özelliğinin yüksek olması, hastalığın tedavisini zorlaştırmakta ve hastalarda kötü prognoza neden olan en önemli faktörlerden birisidir. Bu nedenle mevcut çalışmada, nobiletinin yüksek metastatik potansiyeli olan insan prostat kanseri (PC-3) ve insan göbek kordonu veni endotel hücrelerinde (HUVEC) sitotoksik ve apoptotik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2018, 8(4):766-774)

Gereç ve Yöntemler Mevcut çalışmada, PC-3 ve HUVEC hücrelerinde nobiletinin sitotoksik etkisi WST-1 analizi ile, apoptotik etkisi ise Annexin V, akrindin oranji boyaması ve hücre siklusu analizleri ile kalitatif ve kantitatif olarak belirlenmiştir.

Bulgular WST-1 analizi ile elde edilen bulgulara göre, 24 ve 48 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda nobiletin uygulanan PC-3 hücrelerinde canlılık oranının anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir. Annexin V ve hücre siklusu analizleri ile elde edilen verilere göre, nobiletinin PC-3 hücrelerinde özellikle erken apoptoza ve G0/G1 fazında artışa neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, HUVEC hücrelerinde 80 µM konsantrasyona kadar toksik etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç Kontrol hücreleri ile karşılaştırmalı olarak nobiletinin metastatik prostat kanseri hücrelerinde anti-proliferatif etkisinin, erken apoptoz ve G0/G1 fazında hücre miktarında artış ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Ancak, nobiletinin metastatik prostat kanserinde neden olduğu apoptotik ölümün moleküler mekanizmasının in vitro ve in vivo olarak detaylı araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler Prostat kanseri; Flavonoidler; Nobiletin; Apoptoz

Abstract

Objective Nobiletin is an O-methylated flavanoid found in citrus with a C21H22O8 chemical formula and 402.39 kD molecular weight. Nobiletin has a potential therapeutic agent in the treatment of cancer due to the anticancer, antiviral and anti-inflammatory effects. The high invasive property of cancer cells leading to metastasis, has complicated prostate cancer treatment and this is one of the most important factor causing poor prognosis in the patients with prostate cancer. Therefore, the aim of this study was to investigate the cytotoxic and apoptotic effects of nobiletin in high metastatic potential human prostate cancer cell line (PC-3) and human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). (*Sakarya Med J* 2018, 8(4):766-774).

Materials and Methods In the present study, the cytotoxic effect of nobiletin was determined by WST-1 analysis, and the apoptotic effect was determined qualitatively and quantitatively by Annexin V, acridine orange staining and cell cycle analysis in PC-3 and HUVEC cells.

Results According to the results obtained by WST-1 analysis, the viability of PC-3 cells significantly reduced after treatment with different concentrations of nobiletin for 24 and 48 hours. According to the results obtained by Annexin V and cell cycle analysis, it was determined that nobiletin induced especially early apoptotic cell population and increased the proportion of PC-3 cell in the G0/G1 phase. Additionally, no toxic effects were observed up to 80 µM concentration of nobiletin in HUVEC cells.

Conclusion Nobiletin has been shown to exert anti-proliferative effect through early apoptosis and increased number of cells arrested in G0/G1 phase in metastatic prostate cancer cells compared with control cell. However, the molecular mechanism of apoptotic cell death caused by nobiletin in metastatic prostate cancer should be investigated by in vitro and in vivo.

Keywords Prostate Cancer; Flavonoids; Nobiletin; Apoptosis

Giriş

Prostat kanseri kanser kaynaklı ölümlerde akciğer kanserinden sonra gelen ve erkeklerde en sık görülen ikinci malign tümör tipidir.^{1,2} Bununla birlikte, prostat kanseri hastalarında hormonal tedaviye karşı gelişen ilaç direncine bağlı ölümlerin kaçınılmaz olmasından dolayı prostat kanseri tedavisinde mevcutta kullanılan tedavi seçenekleri yetersizdir.³ Yapılan çalışmalar, diyetin prostat kanseri tümörogenezinde ve biyolojisinde önemli bir rol oynadığını ve çevresel faktörlerin de prostat kanseri oluşmasına ve gelişmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir.⁴

Flavonoidler; meyveler, sebzeler, çaylar ve şaraplarda bulunan fitokimyasallardır. Turunçgil flavonoidleri bakımından zengin doğal besinlerin tüketilmesinin kanser tedavisinde kimyasal ilaç kullanımını önlemede etkin bir rol alabileceği öne sürülmektedir. Meyve, sebze ve çay gibi gıdalarda 400'den fazla flavonoid bulunmaktadır.⁵⁻⁷ Tangeretin, nobiletin, hesperetin, hesperidin, naringenin ve naringin gibi turunçgil flavonoidlerinin kanser tedavisinde potansiyel terapötik etkileri bilinmektedir. Literatürde, in vitro anti-kanserojen özelliklerinden dolayı flavonoidlerin, farklı moleküler mekanizmalar aracılığıyla belirli kanser tiplerinde anti-proliferatif etkiye sahip olduğu belirtilmektedir.^{5,8} Ayrıca flavonoidler kanser hücrelerinde oksidasyon veya inflamasyonu önleyerek, anjiogenez ve hücre proliferasyonunu azaltarak veya apoptozu uyularak anti-kanser etkilerini göstermektedirler.⁹

Nobiletin, C₂₁H₂₂O₈ kimyasal formülü ve 402.39 kD molekül ağırlığına sahip, turunçgil kabuklarında bulunan bir O-metillenmiş flavanoiddir.¹⁰ Nobiletinin sahip olduğu antikanser, antiviral ve anti-inflamatuvar etkilerden dolayı nobiletin ve kanser riski arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir.^{11,12} Yeni bulgular nobiletinin bir hücre farklılaşma modülatörü olarak tanımlanmaktadır. Hücre farklılaşması anjiyogenez de çok önemli bir adımdır ve bu nedenle hem tümör büyümesini hem de metastazı etkilemektedir.¹³ Bu bulgular nobiletinin inflamasyonla ilişkili tümör oluşumunda muhtemel bir kemopreventif ajan olabileceğini önermektedir.¹⁴

Günümüzde metastatik prostat kanseri tedavisi zordur ve hastaların ölümüyle sonuçlanabilmektedir.^{15,16} Prostat kanserinde metastaza neden olan kanser hücrelerinin invaziv özelliğinin yüksek olması, hastalığın tedavisini zorlaştırmakta ve hastalarda kötü prognoza neden olan en önemli faktörlerden birisidir.¹⁶ Nobiletinin prostat kanseri riskini azalttığı literatürde belirtilmektedir.¹⁷ Ayrıca, farklı kanser tiplerinde (meme, over ve kolon) potansiyel terapötik etkisi belirlenmesine rağmen, metastatik prostat kanserinde etkisine dair literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.¹⁸⁻²⁰ Bu nedenle mevcut çalışmanın amacı, bir flavonoid olan nobiletinin yüksek metastatik potansiyeli olan insan prostat kanseri (PC-3) ve insan göbek kordonu veni endotel hücrelerinde (HUVEC) sitotoksik ve apoptotik etkilerinin kalitatif ve kantitatif olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Hücre Kültürü ve Kültür Koşulları

Mevcut çalışmada, bir in vitro araştırması olduğu için, prostat kanseri hücre hattı olarak PC-3 ve kontrol hücre hattı olarak HUVEC hücreleri kullanılmıştır ve hücreler American Type Culture Collection'dan temin edilmiştir. PC3 hücre hattı RPMI besiyeri (Sigma-Aldrich, ABD), HUVEC hücre hatları ise Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM) (Sigma-Aldrich, ABD) besiyerinde üretilmiş olup besiyeri ortamlarına % 10 Fetal Sığır Serumumu (FBS) (Gibco, Invitrogen, ABD) ve %1 Penisilin-Streptomisin (Sigma-Aldrich, ABD) eklenerek kültüre edilmiştir. Hücreler üreme kaplarını

yaklaşık %80-90'ını doldurana kadar 37°C'de %95 nem ve %5 CO2 şartlarındaki etüv içerisinde inkübe edilmiştir ve invert mikroskop altında hücrelerin takibi gerçekleştirilmiştir.

Sitotoksitenin Belirlenmesi

10 mg Nobiletin 10 ml dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde stok solüsyon 25 mM olacak şekilde hazırlanarak -20°C' de ve karanlık koşullarda saklanmıştır. PC-3 ve HUVEC hücreleri her bir kuyuya 2x10⁴ hücre olacak şekilde 96'lı kuyucuklu kültür plakalarında ekildikten sonra 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Sonrasında hücrelere 10, 20, 40 ve 80 µM nobiletin eklendikten sonra hücreler 24 ve 48 saat boyunca 37°C'de %95 nem ve %5 CO2 ortamında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda her bir kuyuya 10 µL WST-1 (Proliferation Colorimetric Reagent WST-1, BioVision (ABD)) reaktifi eklenerek hücreler hücreler 37°C' de ve karanlıkta 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Ardından reaktif ile inkübe edilen hücreler 450 nm' de multi- mikropate okuyucu (BioTek Instruments, ABD) yardımı ile analiz edilmiştir. Her bir deney 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Doza bağlı canlılık oranları betimsel istatistikleri yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Annexin V Analizi

PC-3 ve HUVEC hücrelerinde nobiletinin apoptotik etkisinin belirlenmesi için Muse Annexin V & Dead Cell Assay (Millipore, Almanya) kullanılmıştır. PC-3 ve HUVEC hücreleri 6 kuyucuklu plaka içerisinde her bir kuyuya 1 x 10⁵ olacak şekilde ekildikten 24 saat sonra, 10, 20, 40 ve 80 µM nobiletin ile 48 saat boyunca 37°C'de % 95 nem ve % 5 CO2 ortamında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda, hücreler 5 dakika boyunca 2000 x g'de santrifüj edildikten sonra, iki kez soğuk fosfat tamponu (PBS) ile yıkanmıştır. Sonrasında, her bir hücre grubu Annexin V & Dead Cell Assay kiti ile boyanarak karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika süreyle ile inkübe edilmiştir. Boyama işlemi tamamlanan hücreler Muse® Cell Analyzer (Millipore, Almanya) kullanılarak analiz edilmiştir.

Hücre Siklusu Analizi

Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde hücre siklusu üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla Muse Cell Cycle Kit (Millipore, Almanya) kullanılmıştır. PC-3 ve HUVEC hücreleri 6 kuyucuklu plaka içerisinde her bir kuyuya 5 x 10⁵ olacak şekilde ekildikten 24 saat sonra, 10, 20, 40 ve 80 µM nobiletin ile 48 saat boyunca 37°C'de % 95 nem ve % 5 CO2 ortamında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında hücreler % 70 etil alkol (EtOH) içinde fikse edilerek ve 3 saat boyunca -20 ° C'de saklanmıştır. Fikse edilen hücreler soğuk PBS ile yıkandıktan sonra, santrifüj yardımıyla toplanmıştır (5 dk/ 2000 x g). Toplanan hücreler 30 dakika boyunca karanlıkta Muse Cell Cycle Kit ((Millipore, Almanya) ile boyandıktan sonra, hücreler Muse® Cell Analyzer (Millipore) ile analiz edilmiştir.

Akridin Oranj Boyama

Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde neden olduğu morfolojik değişimlerin görüntülenmesi için, 6 kuyucuklu plaka içerisinde her bir kuyuya 5 x 10⁵ olacak şekilde hücreler ekildikten 24 saat sonra, 10, 20, 40 ve 80 µM nobiletin ile 48 saat boyunca 37°C'de % 95 nem ve % 5 CO2 ortamında inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi dolan hücreler oda sıcaklığında 15 dakika boyunca %4 paraformaldehid ile fikse edilerek karanlık koşullarda 30 dakika boyunca akridin oranj (AO) (100 mg/ml) ile boyanmıştır. Ardından her bir hücre PBS ile üç kez yıkanmıştır ve görüntüler EVOS FL Hücre Görüntüleme Sistemi (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) yardımıyla analiz edilmiştir.

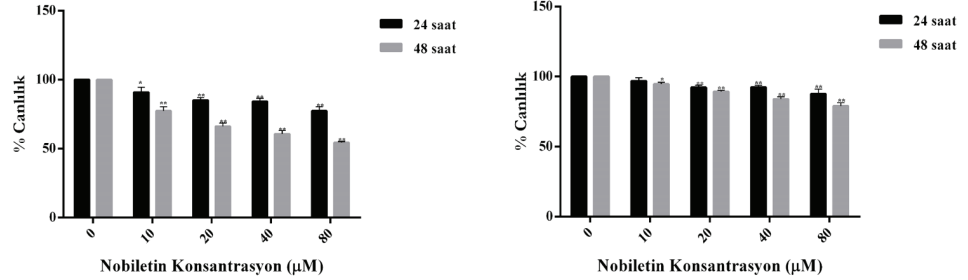
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için GraphPad Prism 6 (La Jolla, CA, ABD) programı kullanılmıştır. Bütün deneyler en az 3 tekrarlı gerçekleştirilmiştir. Elde edilen değerler ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiş olup, doza bağlı ölüm oranlarının, apoptotik hücre ve hücre siklusundaki hücre miktarlarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve gruplar arası karşılaştırmalarda Post Hoc Tukey testi kullanılmıştır. $p < 0.05^*$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Nobiletinin Metastatik Prostat Kanseri Hücrelerinde Sitotoksik Etkisi

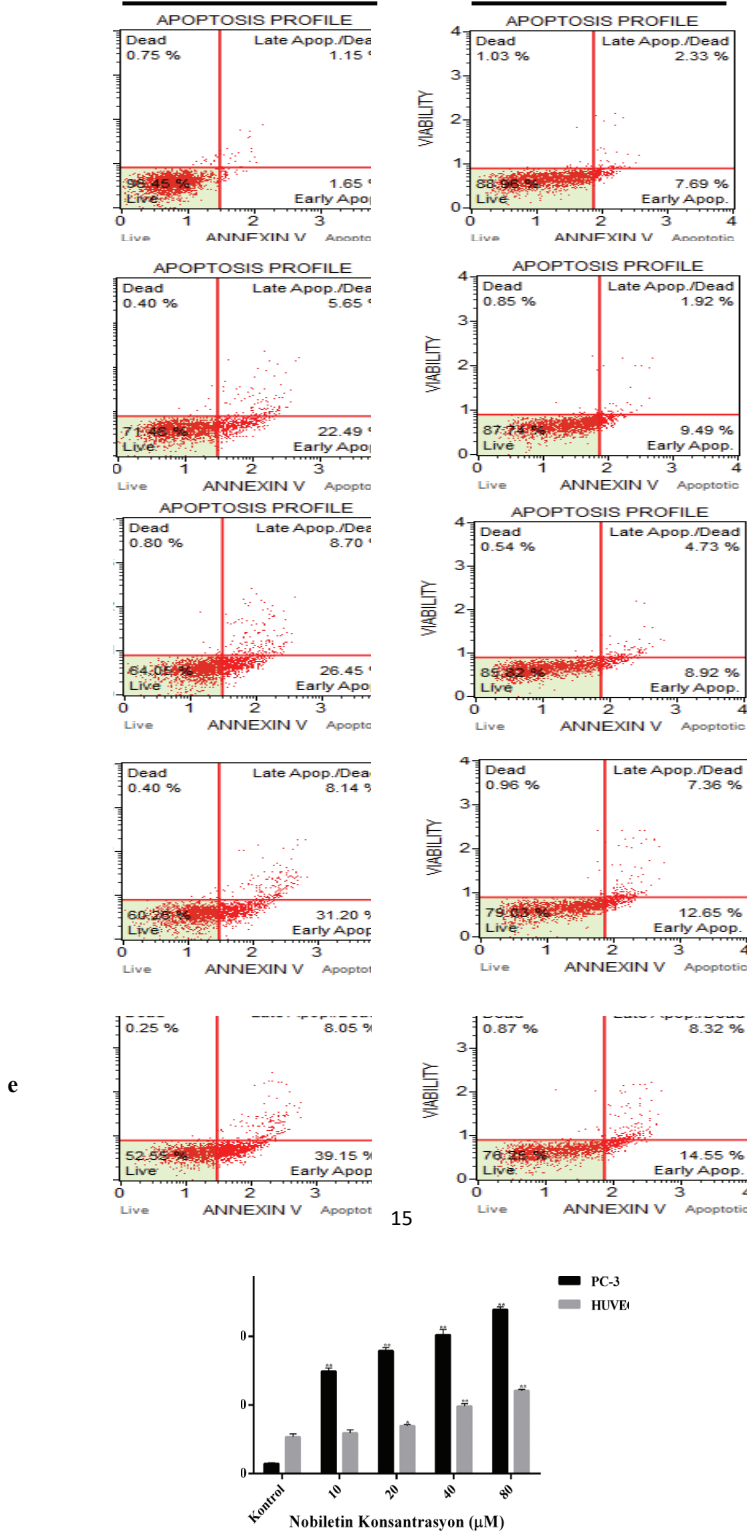
Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücre hatlarında sitotoksik etkisi değerlendirildiğinde, hücrelerde canlılık oranlarının doza bağlı olarak anlamlı bir şekilde azaldığı belirlendi (Şekil 1, $p < 0.05$). 48 saat boyunca 10 μM nobiletin uygulanan PC-3 ve HUVEC hücrelerinde canlılık oranları sırasıyla %77,50 \pm 2,92 ve %94,60 \pm 1,30 iken, 80 μM nobiletin uygulanan hücrelerde canlılık oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sırasıyla %54,40 \pm 0,77 ve %79,05 \pm 2,26'a azaldığı belirlendi ($p < 0.01$, $n=3$).



Şekil 1. Nobiletinin (A) PC-3 ve (B) HUVEC hücrelerinde sitotoksik etkisinin belirlenmesi. Farklı konsantrasyonlarda (10, 20, 40 ve 80 μM) nobiletinin uygulanan PC-3 ve HUVEC hücrelerinde 24 ve 48 saat için canlılık yüzdeleri kontrol grubu ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Nobiletinin Apoptotik Etkisinin Belirlenmesi

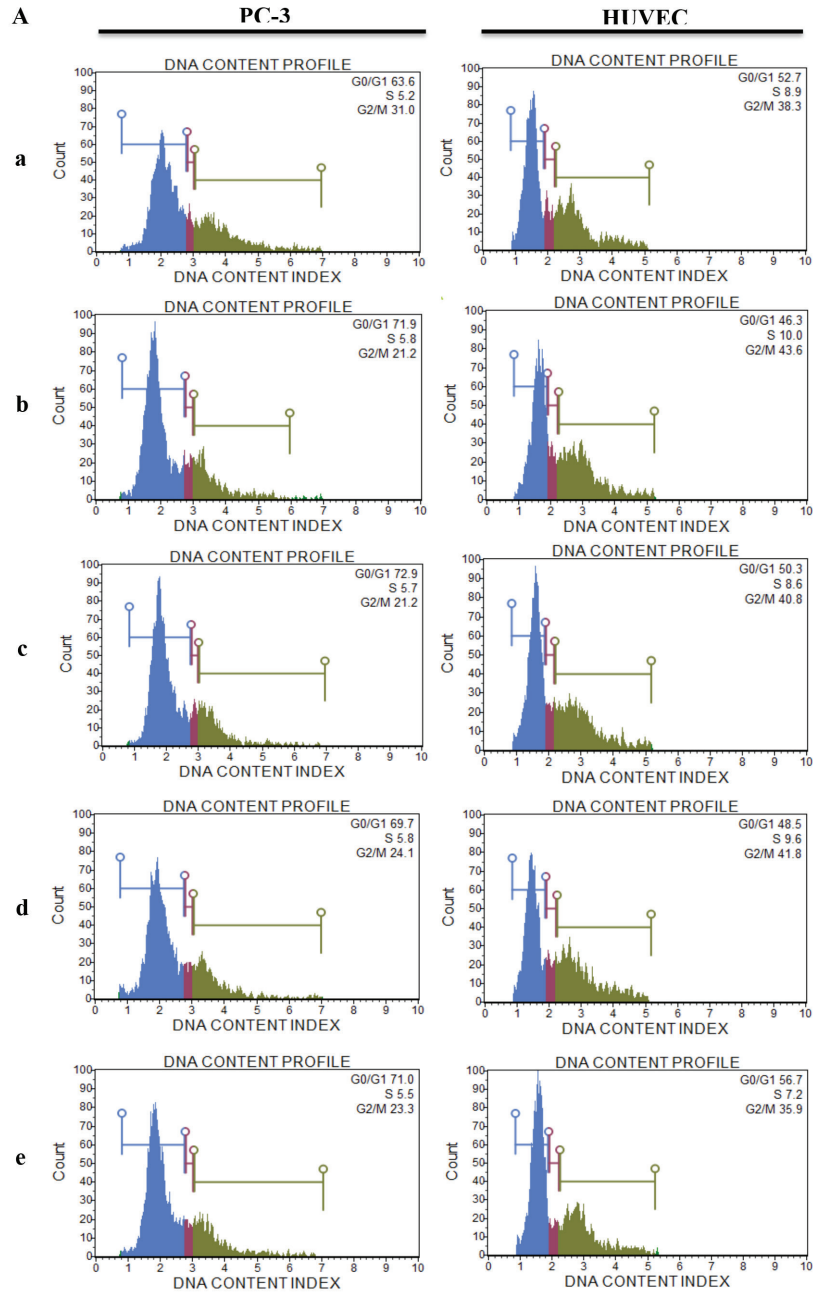
Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde apoptotik etkisi incelendiğinde, doza bağlı olarak özellikle erken apoptoz yüzdelerinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.01$, Şekil 2). PC-3 hücrelerinde nobiletinin apoptotik etkisi incelendiğinde, kontrol grubu (2,90 \pm 0,28) ile karşılaştırıldığında, 10 μM nobiletin uygulanan hücrelerde erken ve geç apoptoz oranı sırasıyla %22,49 \pm 0,52 ve %5,65 \pm 0,95 iken, 80 μM nobiletin uygulandığında bu oranların sırasıyla %39,15 \pm 1,25 ve %8,05 \pm 0,91'e arttığı tespit edildi ($p < 0.01$). HUVEC hücrelerinde ise, kontrol grubu (10,66 \pm 0,90) ile karşılaştırıldığında 10 μM ve 80 μM nobiletin uygulanması sonucunda, hücrelerde erken apoptoz oranları sırasıyla %9,49 \pm 0,90 ve %14,55 \pm 0,51 olarak belirlendi. Sonuç olarak, nobiletinin metastatik prostat kanseri hücrelerinde özellikle erken apoptoza neden olduğu analiz edilmiştir ve elde edilen bulgular WST-1 analizinden elde edilen sonuçlar ile paralellik göstermektedir.

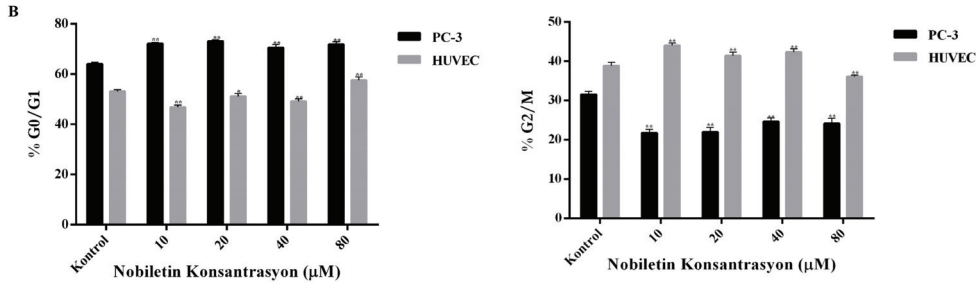


Şekil 2. Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde apoptotik etkisinin belirlenmesi. (A) (a) Kontrol, (b) 10 μM, (c) 20 μM, (d) 40 μM ve (e) 80 μM nobiletin uygulanan PC-3 ve HUVEC hücrelerinde apoptotik etki Annexin V analizi ile belirlenmiştir. (B) Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde toplam apoptotik etkisi kontrol grubu ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir (*p<0.05, **p<0.01).

Nobiletinin Hücre Siklusu Üzerinde Etkisinin Belirlenmesi

Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde hücre siklusu evreleri üzerinde etkisi incelendiğinde, hücrelerde G0/G1 fazında anlamlı derecede bir artışa neden olduğu analiz edilmiştir ($p < 0.01$, Şekil 3). 48 saat boyunca 10 μM ve 80 μM nobiletin uygulanan PC-3 hücrelerinde kontrol grubu (%63,60 \pm 0,63) ile karşılaştırıldığında G0/G1 fazında hücre miktarının sırası ile %71,90 \pm 0,42 ve %71,00 \pm 1,13'e arttığı belirlendi ($p < 0.01$). HUVEC hücrelerinde ise, kontrol grubu (%52,70 \pm 0,63) ile karşılaştırıldığında 10 μM ve 80 μM nobiletin uygulanması sonucunda, hücrelerde G0/G1 fazında hücre miktarı sırasıyla %46,30 \pm 0,77 ve %56,70 \pm 1,27 olarak belirlendi ($p < 0.01$). Sonuç olarak, PC-3 hücrelerinde nobiletin G0/G1 fazında hücre miktarında anlamlı bir şekilde artışa neden olmasına rağmen, HUVEC hücrelerinde toksik etkisinin az olmasından dolayı G0/G1 fazında önemli derecede bir farklılık tespit edilmemiştir.

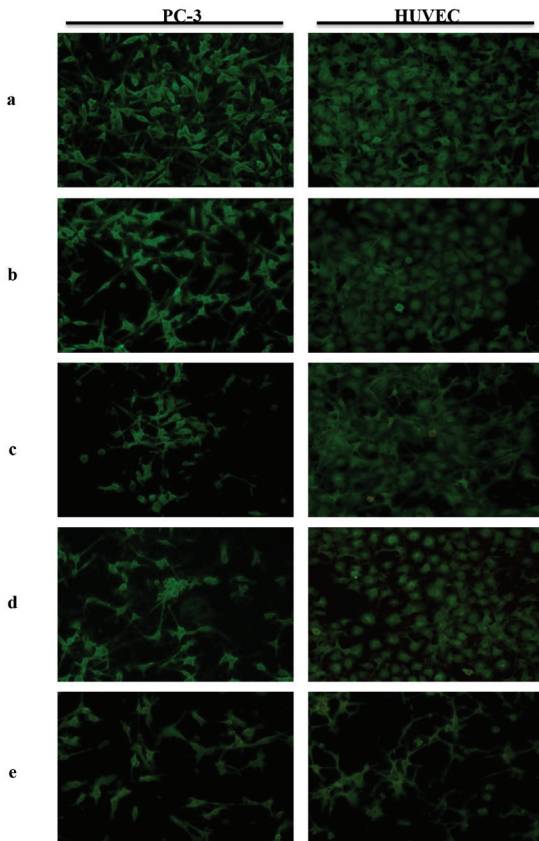




Şekil 3. Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde hücre siklusu üzerinde etkisinin belirlenmesi. (A) (a) Kontrol, (b) 10 µM, (c) 20 µM, (d) 40 µM ve (e) 80 µM nobiletin uygulanan PC-3 ve HUVEC hücrelerinde hücre siklusu analizi gerçekleştirilmiştir. (B) Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde neden olduğu G0/G1 ve G2/M fazlarında artış kontrol grubu ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir (*p<0.05, **p<0.01).

Nobiletinin Hücre Morfolojisindeki Neden Olduğu Apoptotik Değişikliklerin Görüntülenmesi

48 saat boyunca nobiletin ile inkübe edilen PC-3 ve HUVEC hücrelerinde morfolojik değişimler AO boyaması ile görüntülenmiştir (Şekil 4). PC-3 hücrelerinde nobiletinin artan konsantrasyonuna bağlı olarak hücrelerin genel morfolojik yapısının bozulduğu, hücre membranının da tomurcuklanmalarının olduğu ve hücre ve sitoplazma küçülmesinin olduğu gözlemlendi. Ayrıca özellikle 80 µM nobiletin uygulanan deney grubunda kromatin yoğunlaşmasının yanı sıra bazı nekrotik hücreler de belirlendi. HUVEC hücrelerinde ise genel olarak hücre morfolojisinin korunduğu gözlemlendi. Ancak 80 µM nobiletin uygulanan HUVEC hücrelerinde, bazı nekrotik hücreler ve membran tomurcuklanmaları belirlendi.



Şekil 4. Nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde apoptotik etkisinin akridin oranj boyaması ile görüntülenmesi. (a) Kontrol, (b) 10 µM, (c) 20 µM, (d) 40 µM ve (e) 80 µM nobiletin uygulanan PC-3 ve HUVEC hücrelerinde morfolojik değişimler görüntülenmiştir.

Tartışma

Mevcut çalışmada, nobiletinin PC-3 ve HUVEC hücrelerinde sitotoksik ve apoptotik etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, nobiletinin uygulanan doza ve zamana bağlı olarak PC-3 hücrelerinde apoptotik hücre ölümüne ve G0/G1 fazında hücre miktarında artışa neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, HUVEC hücrelerinde belirli bir konsantrasyona kadar (80 µM) toksik etkiye neden olmadığı analiz edilmiştir.

Turunçgillerdeki çok sayıdaki aktif flavonoidlerin arasında, nobiletin potansiyel anti-inflamatuvar, anti-kanser, anti-oksidan, anti-metastaz ve nöroprotektif özelliklerinden dolayı dikkat çekmektedir.^{5,21} Bu nedenle, hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda farklı kanser tiplerinde nobiletinin anti-proliferatif etkisi ve sinyal yolları ile ilişkisi araştırılmıştır.^{18-20,22-27} Chen ve ark., nobiletinin üç farklı alt tipe ait MCF-7, SK-BR-3 ve MDA-MB-468 meme kanseri hücrelerinde etkisi inceledikleri çalışmada, nobiletinin meme kanseri hücrelerinde G0/G1 fazında hücre miktarına artışa neden olduğunu ve bu artışın ERK1/2 ve Siklin D ekspresyonunun baskılanması ile gerçekleştiğini belirlemişlerdir. Ayrıca, nobiletinin hücrelerde neden olduğu apoptotik ölümün Bcl-XL ekspresyon seviyesinde azalış ve AKT sinyal yolağının inhibisyonu ile meydana geldiğini tespit etmiştir.²² Nobiletinin prostat kanserinde etkisinin incelendiği çalışma sayısı ise oldukça sınırlıdır. Chen ve ark. nobiletinin PC-3 ve DU-145 prostat kanseri üzerinde etkisini inceledikleri çalışmalarında, nobiletinin PC-3 hücrelerinde DU-145 hücrelerine göre daha etkin olduğunu ve nobiletinin hücre proliferasyonunu AKT yolağının inhibisyonu ile sağladığını belirlemişlerdir.²⁸ Tang ve ark. ise, insan prostat adenokarsinoma modeli geliştirdikleri transgenik sıçanlarda sitrus nobiletin ve auraptenin koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Nobiletinin ventral, lateral ve dorsal prostat loblarında belirgin bir azalmaya neden olurken, ventral ve lateral loblarda yüksek dereceli lezyonları azalttığını göstermişlerdir.²⁹

Mevcut çalışmada, nobiletinin PC-3 hücrelerinde sitotoksik etkisi WST-1 analizi ile tespit edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, 24 ve 48 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda nobiletin uygulanan PC-3 hücrelerinde canlılık oranının anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir.

Kanser hücrelerinin proliferasyonu G1/S ve G2/M kontrol noktaları tarafından düzenlenen ve kontrol edilen, tamamlanan hücre döngülerine bağlıdır. Hücre döngüsü kontrol noktasının düzenlenmesi apoptozu indükleyerek veya hücre döngüsü ilerlemesini engelleyerek (apoptoza neden olarak) bozulmuş hücreleri ortadan kaldırır.^{30,31} Bu amaçla, mevcut çalışmada nobiletinin apoptoz ve hücre siklusu üzerinde etkisinin belirlenmesi için Annexin V ve hücre siklusu analizleri gerçekleştirilmiştir. Nobiletinin PC-3 hücrelerinde özellikle erken apoptoza ve G0/G1 fazında artışa neden olduğu analiz edilmiştir. Ayrıca, HUVEC hücrelerinde 80 µM konsantrasyona kadar toksik etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Elde edilen bulgular akrinin oranj boyaması ile desteklenmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, mevcut çalışmada kontrol hücreleri ile karşılaştırmalı olarak nobiletinin PC-3 hücrelerinde anti-proliferatif etkisinin erken apoptoz ve G0/G1 fazında hücre miktarında artış ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Ancak, nobiletinin PC-3 metastatik prostat kanserinde neden olduğu apoptotik ölümün moleküler mekanizmasının in vitro ve in vivo deneyler ile detaylı araştırılması gereklidir. Ayrıca, nobiletinin bazı kemoterapik ajanlar potansiyel sinerjik etkisinden dolayı, metastatik prostat kanseri tedavisinde kemoterapik ilaçlar ile sinerjik etkisinin araştırılması literatüre katkı sağlayabilir.

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer Statistics, 2014*. CA: CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9–29.
2. Williamson SC, Hartley AE, Heer R. A review of tasquinimod in the treatment of advanced prostate cancer. *Drug Des Dev Ther* 2013;7:167–174.
3. Amaral TMS, Macedo D, Fernandes I, Costa L. Castration-resistant prostate cancer: mechanisms, targets, and treatment. *Prostate cancer* 2012;2012:11.
4. Hori S, Butler E, McLoughlin J. Prostate cancer and diet: food for thought? *BJU Int* 2011;107(9):1348–1359.
5. Meiyanto E, Hermawan A, Anindyajati. Natural products for cancer-targeted therapy: citrus flavonoids as potent chemopreventive agents. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:427–436.
6. Yang C, Wang X, Lu G, Picinich S. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer* 2009;9:429–439.
7. McCann S, Freudenheim J, Marshall J, Saxon G. Risk of human ovarian cancer is related to dietary intake of selected nutrients, phytochemicals and food groups. *J Nut* 2003;133:1937–1942.
8. Wu X, Song M, Qiu P, Rakariyatham K, Li F, Gao Z, et al. Synergistic chemopreventive effects of nobiletin and atorvastatin on colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2017;38(4):455–464.
9. Gates M, Vitonis A, Tworoger S, Rosner B, Titus-Ernstoff L, Hankinson S, et al. Flavonoid intake and ovarian cancer risk in a population based case-control study. *Int J Cancer* 2009;124:1918–1925.
10. Bernini R, Crisante F, Ginnasi MC. A convenient and safe O-methylation offlavonoids with dimethyl carbonate (DMC). *Molecules* 2011;16:1418–1425.
11. Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Heliövaara M, Teppo L, Pukkala E, et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *Am J Epidemiol* 1997;146:223–230.
12. Li S, Yu H, Ho CT. Nobiletin: efficient and large quantity isolation from orange peel extract. *Biomed Chromatogr* 2006;20:133–138.
13. Kunimasa K, Ikekita M, Sato M, Ohta T, Yamori Y, Ikeda M, et al. Nobiletin, a citrus polymethoxy flavonoid, suppresses multiple angiogenesis-related endothelial cell functions and angiogenesis in vivo. *Cancer Sci* 2010;101:2462–2469.
14. Murakami A, Nakamura Y, Torikai K, Tanaka T, Koshihara T, Koshimizu K, et al. Inhibitory effect of citrus nobiletin on phorbol ester-induced skin inflammation, oxidative stress, and tumor promotion in mice. *Cancer Res* 2000;60:5059–5066.
15. Kim SJ, Uehara H, Yazici S, Langley RR, He J, Tsan R, et al. Simultaneous blockade of platelet-derived growth factor-receptor and epidermal growth factor-receptor signaling and systemic administration of paclitaxel as therapy for human prostate cancer metastasis in bone of nude mice. *Cancer Res* 2004;64:4201–4208.
16. Kim SJ, Johnson M, Koterba K, Herynk MH, Uehara H, Gallick GE. Reduced c-Met expression by an adenovirus expressing a c-Met ribozyme inhibits tumorigenic growth and lymph node metastases of PC3-LN4 prostate tumor cells in an orthotopic nude mouse model. *Clin Cancer Res* 2003;9:5161–5170.
17. Pulukuri SM, Gondi CS, Lakka SS, Jutla A, Estes N, Gujrati M, et al. RNA interference-directed knockdown of urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor inhibits prostate cancer cell invasion, survival, and tumorigenicity in vivo. *J Bio Chem* 2005;280:36529–36540.
18. Sp N, Kang DY, Joung YH, Park JH, Kim WS, Lee HK, et al. Nobiletin Inhibits Angiogenesis by Regulating Src/FAK/STAT3-Mediated Signaling through PXN in ER Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci* 2017;18(5):E935.
19. Jiang YP, Guo H, Wang XB. Nobiletin (NOB) suppresses autophagic degradation via over-expressing AKT pathway and enhances apoptosis in multidrug-resistant SKOV3/TAX ovarian cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2018;103:29–37.
20. Silva I, Estrada MF, V Pereira C, Silva AB, Bronze MR, Alves PM, et al. Polymethoxylated Flavones from Orange Peels Inhibit Cell Proliferation in a 3D Cell Model of Human Colorectal Cancer. *Nutr Cancer* 2018;70(2):257–266.
21. Manthey JA, Guthrie N, Grohman K. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. *Curr Med Chem* 2001;8(2):135–153.
22. Chen C, Ono M, Takeshima M, Nakano S. Antiproliferative and apoptosis-inducing activity of nobiletin against three subtypes of human breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 2014;34(4):1785–1792.
23. Chen J, Chen AY, Huang H, Ye X, Rollyson WD, Perry HE, et al. The flavonoid nobiletin inhibits tumor growth and angiogenesis of ovarian cancers via the Akt pathway. *Int J Oncol* 2015;46(6):2629–2638.
24. Yoshimizu N, Otani Y, Saikawa Y, Kubota T, Yoshida M, Furukawa T, et al. Anti tumour effects of nobiletin, a citrus flavonoid, on gastric cancer include: antiproliferative effects, induction of apoptosis and cell cycle deregulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:95–101.
25. Huang H, Li L, Shi W, Liu H, Yang J, Yuan X, et al. The multifunctional effects of nobiletin and its metabolites in vivo and in vitro. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2016.
26. Niu FW, Zhang YJ, Li K, Zhang MS. Nobiletin acts as a potential anticancer agent against osteosarcoma by regulating ERK and AKT signaling pathways. *Bangladesh J Pharmacol* 2014;9(3):406–412.
27. Shi MD, Liao YC, Shih YW, Tsai LY. Nobiletin attenuates metastasis via both ERK and PI3K/Akt pathways in HGF treated liver cancer HepG2 cells. *Phytomedicine* 2013; 20: 743–52.
28. Chen J, Creed A, Chen AY, Huang H, Li Z, Rankin GO, et al. Nobiletin suppresses cell viability through AKT pathways in PC-3 and DU-145 prostate cancer cells. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15(1): 59.
29. Tang M, Ogawa K, Asamoto M, Hokaiwado N, Seeni A, Suzuki S, et al. Protective effects of citrus nobiletin and auroaptene in transgenic rats developing adenocarcinoma of the prostate (TRAP) and human prostate carcinoma cells. *Cancer Sci* 2007;98(4): 471–477.
30. Kastan MB, Artek, J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature* 2004;432(7015): 316.
31. Funk JO. Cell cycle checkpoint genes and cancer. *e LS*, 2011.

The Investigation of the Relationship Between Retinal and Choroidal Thickness by Sedimentation Rate for Patients with Ankylosing Spondylitis

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Retina ve Koroid Kalınlığının Sedimentasyon Hızı ile İlişkisi

İsa Yuvacı¹, Mahmut Atum¹, Emine Pangal², Nurettin Bayram²,
Emel Güler², Fatmagül Ülkü Demir²

¹ Department of Ophthalmology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

² Department of Ophthalmology, Kayseri Training and Research Hospital, Kocasinan, Kayseri, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mahmut Atum

Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Sakarya Training and Research Hospital Eye Clinic, Adnan Menderes St. Sağlık Sok. No: 195 Adapazan Sakarya, Turkey

T: +90 555 809 62 75 E-mail: mahmutatum@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 03.12.2018

Abstract

Objective	The investigation of the relationship between retinal and choroidal thickness with Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) for systematically active ankylosing spondylitis (AS) patients without ocular involvement. (Sakarya Med J 2018, 8(4):775-781)
Materials and Methods	Among the patients being followed-up with a diagnosis of AS in the rheumatology clinic, those with proper conditions who required eye consultation and normal subjects demographically similar to these patients being inspected in the eye section were included in the study. After blood test, eye examination and optic coherence tomography (OCT) measurements were performed within one hour. Central macular thickness (CMT), central subfoveal choroidal thickness (CSCT), and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were measured with OCT. Results were obtained with SPSS evaluated for patients with AS compared to normal people and within the group with AS according to ESR levels.
Results	The mean age of participating patients was 35.8, mean of disease duration was 6.38 years and average ESR level was 18.2 mm/H. Average CSCT thickness of patients with AS was 321.00 µm, average CMT thickness was 255.56 µm and average RNFL thickness was 99.87 µm. CSCT, CMT and RNFL thickness of control group participants were as follows: 317.21 µm, 259.02 µm and 100.98 µm. No significant difference was observed with regard to CSCT, CMT and RNFL thickness values between patients with AS and the control group. When patients with AS were evaluated among themselves, a connection between ESR level and CSCT, CMT and RNFL thickness could not be established.
Conclusion	In our study, we could not establish a connection between ESR level and CSCT, CMT, and RNFL.
Keywords	blood sedimentation; ankylosing; spondylitis; retina; choroid

Öz

Amaç	Aktif göz tutulumu bulunmayan Ankilozan Spondilitli (AS) hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ile retina ve koroidal kalınlık bağlantısının araştırılması (Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):775-781).
Gereç ve Yöntem	Romatoloji kliniğinde AS tanısı ile takip edilen, göz bölümüne konsülte edilen, göz tutulumu bulunmayan kişiler ile demografik olarak benzer göz kliniğinde takip edilen normal kişiler kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kan testi sonrası göz muayenesi ve optik koherens tomografi (OKT) ölçümü 1 saat içerisinde yapıldı. Merkezi makula kalınlığı (MMK), merkezi subfoveal koroid kalınlığı (MSKK), retina sinir lifi kalınlığı (RSLK), OKT cihazı ile ölçüldü. Çıkan sonuçlar, SPSS programı ile kontrol grubu ve AS'li hastalar arasında ve AS'li hastalar arasında sedimentasyon hızına göre değerlendirildi.
Bulgular	AS'li hastaların ortalama yaşı 35.8 ve ortalama hastalık süreleri 6.38 yıl idi. Ortalama ESR seviyesi 18.2 mm/H idi. Sırasıyla ortalama olarak MSKK 321.00 µm, MMK 255.56 µm ve RSLK 99.87 µm kalınlığında idiler. Kontrol grubunda ise sırasıyla bu değerler 317.21 µm, 259.02 µm ve 100.98 µm kalınlığında idi. MSKK, MMK ve RSLK kalınlıkları bakımından AS'li hastalar ve normal grup arasında fark izlenmedi. AS'li hastalar ESR seviyesine göre kendi aralarında kıyaslandığında ise bu verilerin hiçbirinin ESR ile bağlantısı kurulamadı.
Sonuç	Çalışmamızda göz tutulumu olmayan, sistemik olarak aktif AS'li hastalarda ESR seviyesi ile retina ve koroid kalınlık bağlantısı araştırıldı ve herhangi bir bağlantı kurulamadı.
Anahtar Kelimeler	sedimentasyon; ankilozan; spondilit; retina; koroid

Introduction

Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) is defined as fall speed of erythrocytes in an hour's drive. Factors augmenting fibrinogen and acute phase reactants increase ESR level as well. Inflammations are the main causes of this condition.^{1,2} ESR is a sensitive test used for the diagnosis of disease, activation tracking and the monitoring of response to treatment. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disorder that affects the spinal joints. In connection with B27 '+', Human Leukocyte Antigens (HLA) is a disease from the seronegative spondyloarthropathies group. Anterior uveitis (AU) is the most common extra-articular finding and its incidence has been reported between 20-40% in different series.³⁻⁵

Although disease most frequently causes acute AU, as it goes into a chronic phase it leads to complications affecting visual prognosis poorly such as cataract, glaucoma, vitritis, cystoid macular edema (CME), macular hole, papillitis, retinal vasculitis and epiretinal membrane. In the literature, there is various information related to the involvement of eye tissues of AS patients.^{6,7} There are also studies where these are evaluated by OCT as well.^{8,9} However, there is no study about the evaluation of the retina and choroid structure with ESR level for an active period without ocular involvement. The most important ESR-enhancing plasma protein is fibrinogen.^{1,2} Fibrinogen level rises due to various causes creating vascular damage. The choroid structure, which is rich in the vascular network with extremely high blood flow, is very likely to be affected by this condition. Therefore, the presence of subclinical amendments in posterior tissue for cases with active disease statement and high ESR level but without ocular involvement and the relation of these amendments to ESR were investigated.

The aim of this study is to investigate the relationship between retinal and choroidal thickness with erythrocyte sedimentation rate (ESR) for systematically active ankylosing spondylitis (AS) patients without ocular involvement.

Materials and Methods

Our study was conducted in the Kayseri Training and Research Hospital Eye Clinic between February 2014 and January 2015. All research was performed according to the Helsinki declaration and approval for the study was received from the ethics committee. Verbal and written consent was obtained from study participants.

This case-control study was performed on 69 patients, 35 of them were AS and 34 of them were controls. Participants in the study were selected from patients with AS diagnosis and non-ocular involvement being admitted to the rheumatology clinic of our hospital and with eye consultation requested during routine follow-up. Normal subjects had 10/10 best corrected visual acuity (Snellen) with a refractive error level below +3.0 or -3.0 diopters, and they did not have any ocular pathology or any ophthalmic surgery in the history. The criteria to be involved in this study were the absence of ocular involvement, best corrected visual acuity of 0.8 and above, axial length (AL) level below 25 mm, spherical equivalent (SE) values in the range of ± 4 , and lack of evidence of previous ocular inflammation, intravitreal injection or intraocular surgery. Only one eye of the patients meeting these criteria was included in the study.

Patients diagnosed with AS in the rheumatology department were sent to the eye department after

blood test. Visual acuity, biomicroscopy with slit lamp, intraocular pressure (IOP) measurement by tonometry and fundus examination after dilatation were performed on all patients. Biometry was performed by Zeiss® IOL Master device (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Thereafter, macula, choroid and retinal nerve fiber layer (RNFL) analyses were performed by spectral-domain OCT (Spectralis®, wave-length: 870 nm; Heidelberg Engineering Heidelberg, Germany) on each patient with the appropriate conditions. All these processes were performed with in one hour after blood test.

Procedure of Image Acquisition

RNFL, the central macular thickness (CMT), and the central subfoveal choroidal thickness (CSCT) measurements were obtained through the Spectralis OCT. The procedure of obtaining EDI-OCT has previously been described.¹⁰ CSCT were measured using spectral-domain OCT (Spectralis, wave-length: 870 nm, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) with EDI modality. CSCT were defined as the vertical distance from the hyper-reflective line of Bruch's membrane to the hyper-reflective line of the inner surface of the sclera. All subjects were imaged by the same experienced technician. Two independent clinicians measured CSCT and the average of these measurements was used in the analysis. The peripapillary RNFL thickness parameters that were automatically calculated by the SD-OCT device and divided in to regions included average (G) thickness (360 degrees), temporal (T) quadrant thickness (90 degrees), temporal superior (Ts) quadrant thickness (45 degrees), nasal superior (Ns) quadrant thickness (45 degrees), nasal (N) quadrant thickness (90 degrees), nasal inferior (Ni) quadrant thickness (45 degrees), and temporal inferior (Ti) quadrant thickness (45 degrees).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS for Windows version 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation. The Pearson chi-square test was used to evaluate qualitative variables. Normal distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Homogeneity of variances was tested using Levene's test. The independent samples t-test was used to evaluate parametric data analysis. For non-parametric statistics, data were analyzed using Mann-Whitney U test. P value less than 0.05 was considered as statistically significant.

Results

The 35 patients with AS participating in the study were composed of 19 females and 16 males. The average age was 37.5. Average AL was 23.63 and the average SE was -0.15 D. Average IOP was 15, 40 mm Hg. The median of overall RNFL thickness was 99.70 μm , average CSCT value was 320.71 \pm 81.6 μm , average CMT value was 275.4 \pm 23.9 μm and average ESR value was 13.5 \pm 12.4 mm/h(range: 2-58). The measurements of the posterior structures in AS group can be seen in table 1.

	Mean	SD
CMT	275.40 μm	23,9
CSCT	320.71 μm	81,6
RNFL	99.70 μm	12,7
Ns	112.70 μm	13,4
N	74.3 μm	12,2
Ni	112.5 μm	15,8
Ti	142.8 μm	18,2
T	74.4 μm	11,4
Ts	138.8 μm	15,4
CMV	0.21 mm ³	0,04
TMV	8.70 mm ³	0,8
ESR	13.5 mm/h	1,2

CMT; central macular thickness, CSCT; central subfoveal choroidal thickness, RNFL; median retinal nerve fiber layer, Ns; nasal superior, Ni; nasal inferior, N; nasal, T; temporal, Ti; temporal inferior, Ts; temporal superior, CMV; central macular volume, TMV; total macular volume, ESR; Erythrocyte Sedimentation Rate, SD; Standard Deviation

In the control group consisting of 34 patients, 17 were male and 17 were female. The average age was 36.3, average AL 23:59 mm, average IOP 15,48 mmHg, average SE value 0.06 D, average CSCT value 318.10 \pm 74.2 μm , average CMT value 265.3 \pm 16.6 μm , and average RNFL value 99.63 μm . Values of all AS patients and normal people can be seen in table 2.

	Age (Year)	iOP (mm Hg)	SE (D)	AL (mm)	CMT (μm)	CSCT (μm)	RNFL (μm)
AS Group (n=35)	37.50 \pm 13.4	15.40 \pm 2.65	-0.15 \pm 1.16	23.63 \pm 0.82	275.40 \pm 23.9	320.71 \pm 81.6	99.70 \pm 12.7
Control group (n=34)	36.30 \pm 12.3	15.48 \pm 2,74	0.06 \pm 1.02	23.59 \pm 0.79	265.30 \pm 16.6	318.10 \pm 74.2	99.63 \pm 10.2
p value	0.52	0.37	0.27	0.19	0.04	0.89	0.49

IOP; intraocular pressure, SE; spherical equivalent, AL; axial length, CMT; central macular thickness, CSCT; central subfoveal choroidal thickness, RNFL; median retinal nerve fiber layer, D; diopter

In the analysis, no statistical difference was found between the group of patients with AS and the control group in terms of CMT, CSCT and RNFL. When AS patients were compared among themselves, no statistically significant relationship between ESR level and CMT, CSCT, and RNFL thickness was found.

Discussion

OCT, a non-invasive, simple and reproducible test, is widely used to diagnose clinically, monitor disease and evaluate the efficacy of treatment. It can evaluate anterior segment and posterior segment structures at micron level with precision. In clinical practice, OCT is one of the frequently used tests for retinal thickness analysis, volume analysis, RNFL analysis and choroidal thickness analysis for the posterior ocular structures.¹¹

Although the most frequent form of ocular involvement is AAU for AS patients, the disease occasionally affects posterior tissues. In the studies, while clinical examination findings for AU were normal, macular edema was identified by OCT.^{12,13} There are some studies indicating the presence of various degrees of macular edema in moderate AU cases.¹² Szeppessy et al. found thickening in spondyloarthropathies with AAU and indicated that this thickening rises with AAU levels.¹⁴

In the study that Tuzcu et al. made on AS patients without AAU, a meaningful difference could not be found in terms of CMT and RNFL thickness level⁹. In a similar study, while retina and RNFL measurements were not different from normal people, only the CT level was found to be thicker.⁸ In another study made on AS patients with AAU but without posterior involvement, thinning in the retina was observed.¹⁵ This result suggests the presence of a subclinical answer in the posterior tissues owing to possible inflammation. In our study, the eyes of patients with AS were found to be thicker compared to normal ones in terms of CMT. However, no evidence explaining this in a clinical sense was found. Either possible previous mild or subclinical AAU's might cause this result or the difference may be normal. The main aim of this study was to investigate the relationship between ESR level and retinal and choroidal thickness but no link between ESR level and CMT could be established.

After the development of EDI-OCT mode, choroid tissue began to be evaluated with more precision. For some diseases and conditions, the thickness of the choroid with functions such as feeding the various retinal layers, oxygenation and adjusting temperature were investigated and the results were published. For example, age related maculopathy, myopia, diseases such as central serous retinopathy and influences such as smoking, coffee intake and diurnal variation during the day were investigated.¹⁶⁻²¹

There is evidence of CT thickening in the acute phase in studies into the investigation of choroidal changes in posterior uveitis.²²⁻²⁷ However, there is not enough research regarding other types. In the study of Gehl et al, where they investigated choroidal thickness alteration for AU and intermediate uveitis (IMU), while the CT level was not found different compared to normal people, it was found thicker for IMU.²⁸ In our study, no difference in terms of CT was observed between normal people and patients with AS but the people in our study had no acute uveitis table. No connection between the main item, ESR level, which we aimed to observe, and choroidal thickness was detected.

In a study measuring the thickness of the choroid for patients with AS, there is a finding that CT is thicker than that in healthy controls.⁸ In our study, no statistical difference was found between

choroidal thickness of ankylosing spondylitis and normal control test subjects. This result was already expected for people without ocular involvement. When the patients of our study were examined, no link could be established between ESR level and choroidal thickness.

There was no significant difference between the ankylosing spondylitis group and normal groups in terms of generalized RNFL thickness. For the group with AS, a statistical link could not be established between ESR level and RNFL thickness. Tuzcu et al. could not find a meaningful difference between the group with AS and the normal one in terms of RNFL thickness.⁹ In the same study, it was reported that a negative relation between disease duration and temporal quadrant thickness was detected. The author stressed that this might be related to the duration and severity of the disease.⁹ In our study we could not establish a link. In both studies there is no known AAU story. The differences may be due to mild or previous subclinical attacks. This topic requires longer term studies, which can be monitored more carefully.

In our study, for patients with AS and without ocular involvement, the relation between ESR levels and retinal and especially choroidal thickness variation was investigated. No statistical connection was detected. Either these results are completely normal or the non-ocular involvement of the disease in the selected group and the fact that this disease causes AU more frequently lead to this result. Comparison with diseases with ocular involvement and causing posterior uveitis more may be more enlightening.

Conflict of Interests

None of the authors has conflict of interests with the submission of this paper.

1. Bridgen ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am. Fam Physician.* 1999;60:1443-50.
2. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate guidelines for rational use. *Annals of Internal Medicine.* 1986;104:515-23.
3. Ji SX, Yin XL, Yuan RD, Zheng Z, Huo Y, Zou H. Clinical features of ankylosing spondylitis associated with acute anterior uveitis in Chinese patients. *Int J Ophthalmol.* 2012;5:164-6.
4. Chan CC, Inrig T, Molloy CB, Stone MA, Derzko-Dzulynsky L. Prevalence of inflammatory back pain in a cohort of patients with anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:1025-30.
5. Chang JH, Mc Cluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* 2005;50(4):364-88.
6. Brophy S, Pavy S, Lewis P, et al. Inflammatory eye, skin and bowel disease in spondyloarthritis: Genetic, phenotypic and environmental factors. *J Rheumatol.* 2001;28:2667-73.
7. Fernández-Melón J, Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, et al. Uveitis in the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 2004;31:524-7.
8. Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, et al. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(6):434-8.
9. Tuzcu E, Ustun N, Ilhan N, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layers thickness in ankylosing spondylitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(6):429-33.
10. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:496-500.
11. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2011;52(8):5121-5129.
12. Shulman S, Goldenberg D, Habet-Wilner Z, et al. Optical coherence tomography characteristics of eyes with acute anterior uveitis. *Isr Med Assoc J.* 2012;14:543-546.
13. Traill A, Stawell R, Hall A, Zamir E. Macular thickening in acute anterior uveitis. *Ophthalmology.* 2007;114:402.
14. Szepessy Z, Barsi Á, Németh J. Macular Changes Correlate with the Degree of Acute Anterior Uveitis in Patients with Spondyloarthropathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;24:1-6.
15. Buttann İB, Kurtuluş D, Serin D. Eye Involvement in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Glo-Kat* 2014;9:267-269
16. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *American Journal of Ophthalmology.* 2009;148(3):445-450.
17. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2009;29(10):1469-1473
18. Spaide R. F. Age-related choroidal atrophy. *American Journal of Ophthalmology.* 2009;147(5) 801-810.
19. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):2300-7.
20. Dervişoğulları MS, Totan Y, Tenlik A, Yuce A. Effects of cigarette smoking on choroidal and retinal thickness and ocular pulse amplitude. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34(3):217-21.
21. Vural AD, Kara N, Sayin N, Pirhan D, Ersan HBA. Choroidal thickness change safter a single administration of coffee in healthy subjects. *Retina,* 2014;34(6):1223-1228.
22. Fong AHC, Li KKW, Wong D. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina,* 2011;31:502-509.
23. Nakayama M, Keino H, Okada AA, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2012;32(10):2061-2069.
24. Maruko I, Lida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2011;31(3):510-517.
25. Aoyagi R, Hayashi T, Masai A, et al. Subfoveal choroidal thickness in multiple evanescent white dot syndrome. *Clin Exp Optom.* 2012;95:212-217.
26. Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:6033-6039.
27. Karamelas M, Sim DA, Keane PA, et al. Choroidal assessment in idiopathic panuveitis using optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol .* 2013;251(8):2029-2036.
28. Géhl Z, Kulcsár K, Kiss HJ, Németh J, Maneschg OA, Resch MD. Retinal and choroidal thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in anterior and intermediate uveitis. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:103.

Kronik Kolesistit Hastalarında Safra Kesesi IGF-1 Ekspresyonu Ve Kan CRP Düzeyi İlişkisi

The Relation Among Blood CRP Level And Gallbladder IGF-1 Expression In Patients With Chronic Cholecystitis

Ali Aslan¹, Hawva Erdem², Yasemin Kaya³, Soner Çankaya⁴

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Ordu, Türkiye

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Ordu, Türkiye

³ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Ordu, Türkiye

⁴ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi, Spor Yöneticiliği Bölümü, Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ali Aslan

Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Ordu, Türkiye

T: +90 452 226 52 14 E-mail: draslan@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 13.09.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 28.11.2018

Öz

Amaç Bu çalışmada, çeşitli biyokimyasal parametreler ve safra kesesi insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ekspresyonu arasındaki ilişki biyokimyasal ve patolojik yöntemlerle incelenmiştir. (**Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(3):782-787**)

Gereç ve Yöntemler 1 Ocak 2017- 31 Ocak 2018 tarihleri arasında Ordu Eğitim Araştırma Hastanesi'nde kronik kolesistit tanısı alan hastalara ait tıbbi kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların çeşitli biyokimyasal parametreleri çalışıldı. Kronik kolesistit nedeniyle opere edilen hastalardan elde edilen kolesistektomi materyalinde immünohistokimyasal yöntemle IGF-1 antikoruna uygulandı.

Bulgular Patolojik incelemede IGF-1 ekspresyonunun izlendiği gruptaki en belirgin biyokimyasal değer C-reaktif protein (CRP) yüksekliği olarak saptandı.

Sonuç Safra kesesi IGF-1 ekspresyonu ve inflamasyon ilişkisini düşündüren bu bulguların farklı yöntemlerle doğrulanması kronik kolesistit gelişimi ve kolesistit-kanser ilişkisi üzerine yeni ufuklar açabilir.

Anahtar Kelimeler Kolesistit; Obezite; İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1; İmmünohistokimya; C-reaktif protein

Abstract

Objective In the present study, the relation between certain biochemical parameters and gallbladder insulin-like growth factor I (IGF-1) expression was investigated with pathological and biochemical methods. (**Sakarya Med J 2018, 8(3):782-787**).

Materials and Methods The records of patients who administrated to Ordu Education and Research Hospital between 1 January 2017-31 January 2018 with the diagnosis of chronic cholecystitis were examined retrospectively. Certain biochemical parameters of the patients were studied. In addition IGF-1 antibody was applied to cholecystectomy specimens with immunohistochemical method.

Results In pathological evaluation, the group exhibiting positive IGF-1 staining showed high C-reactive protein (CRP) values.

Conclusion Future confirmation of these findings of IGF-1 expression and inflammation connection could lead new directions through cholecystitis development and cholecystitis-cancer link.

Keywords Cholecystitis; Obesity; Insulin-like growth factor I; Immunohistochemistry; C-reactive protein

Giriş

Kronik kolesistit, safra kesesi duvarlarının kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Patolojik olarak, safra kesesinde, minimal mukozal skarlaşmadan şiddetli transmüral fibroz ve kalsifikasyona kadar değişen bir görünüme rastlanabilir. Safra kesesinin en yaygın patolojilerden biridir. Olguların %90'ında klinik durumdan safra taşları sorumludur.¹⁻³ Taşla beraber enfeksiyon da etyolojiye katkıda bulunur. Günümüzün en önemli ve yaygın sağlık sorunlarının başında gelen obezite taş oluşumunu ve dolayısıyla kronik kolesistit gelişimini tetikler. Kronik kolesistit safra kesesi kanseri için de bir risk faktörüdür. Safra kesesi kanseri oldukça nadir görülen bir kanser türü olsa da fark edildiğinde büyük oranda tedavi edilemez aşamadır ve sağ kalım oranları çok düşüktür.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) meme, akciğer ve prostat kanserleri için önemli bir prognostik faktör ve işaretleyicidir. Safra kesesi kanseri gelişiminde rol aldığı da bildirilmiştir.^{4,5}

Kronik kolesistit, kanserden çok daha yaygın ve tedavi edilebilir olduğundan kolesistit vakalarındaki tanı, tedavi ve izlem ile ilgili her türden veri ya da değer büyük önem arz etmektedir.

Bu nedenle bu araştırmada çeşitli biyokimyasal parametreler ve safra kesesi IGF-1 ekspresyonu arasındaki ilişkinin biyokimyasal ve patolojik yöntemlerle incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız, 1 Ocak 2017- 31 Ocak 2018 tarihleri arasında Ordu Eğitim Araştırma Hastanesi'nde kronik kolesistit tanısı alan 69 adet hastaya ait tıbbi kayıtlarla ilgili retrospektif olarak dosya taramasının yapıldığı kesitsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır. Hastaların çeşitli demografik verileri kaydedilerek biyokimyasal parametreleri (Tablo 1'de verilmiştir) çalışıldı. Ayrıca kronik kolesistit nedeniyle opere edilen hastalardan elde edilen kolesistektomi materyaline immünohistokimyasal yöntemle IGF-1 antikoruna uygulandı.

İmmünohistokimyasal analiz için formalinle fikse edilmiş safra kesesi duvarına ait örnekler parafine gömülerek bloklandı. Bu parafin bloklardan hazırlanan 4-5 µm kalınlığındaki kesitlere, immunohistokimyasal olarak "Strepto-avidin-Biotin Kompleks" tekniği ile IGF-1 antikoruna uygulandı. Kromojen olarak diaminobenzidin (DAB) ve zıt boyama için hematoksilin kullanıldı. Rutin doku takibi işlemlerinden sonra hazırlanan preparatlar BX-051 Olympus (JAPAN) marka araştırma mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

Araştırmada incelenen biyokimyasal parametrelere ait verilerin IGF-1 immün boyanma durumuna (var-yok) göre farklılık gösterip göstermediği Student t-testi ile belirlendi. Araştırma bulguları n, ortalama ve standart sapma olarak verildi ve bulgular P<0,05 önem seviyesinde anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 21.0 V. istatistik paket programda yapıldı.

Çalışma protokolü 2018/168 onay numarası ile Ordu Üniversitesi Etik Kurulu tarafından gözden geçirilmiş ve onaylanmıştır.

Bulgular

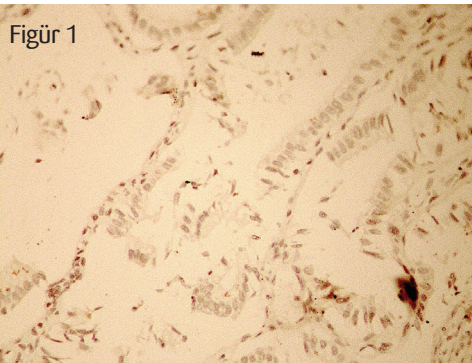
İncelenen biyokimyasal parametrelerin tamamı normal sınırlardaydı. Tablo 1'de biyokimyasal parametrelerle IGF-1 immün boyanma ilişkisi verilmiştir. Boyanma olmayan ve boyanma olan safra

kesesi duvar kesitleri sırasıyla Figür 1, 2 ve Figür 3, 4'te verilmiştir. Patolojik incelemede IGF-1 ekspresyonu izlenen grupta tutulumun epitel hücrelerinde apikal bölgede ve granüler tarzda olduğu izlendi.

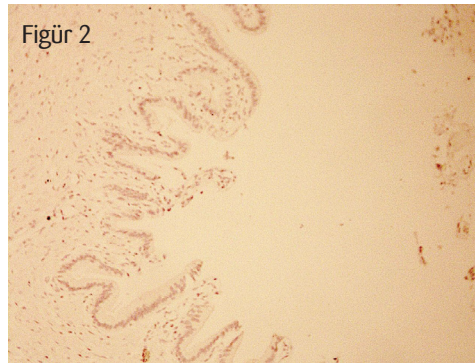
Tablo 1. Hastalara ait çeşitli parametre değerlerinin IGF-1 immün boyanma durumlarına göre dağılımı

Parametreler	Boyanma Yok	Boyanma Var	P-değerleri
	$X \pm S_x$	$X \pm S_x$	
Yaş	47,27 ± 2,096	51,14 ± 2,702	0,256
Boy	1,631 ± 0,014	1,626 ± 0,013	0,811
Kilo	76,20 ± 2,231	73,43 ± 2,098	0,392
Vücut kitle indeksi	28,55 ± 0,751	27,82 ± 0,854	0,529
Hemoglobin	13,23 ± 0,258	12,36 ± 0,371	0,052
Beyaz küre	7,868 ± 0,401	7,612 ± 0,513	0,693
Platelet	270,2 ± 12,21	278,2 ± 17,91	0,704
Nötrofil	60,69 ± 1,666	59,95 ± 1,854	0,773
Lenfosit	29,85 ± 1,494	31,42 ± 1,666	0,492
Monosit	6,457 ± 0,296	6,373 ± 0,540	0,883
MPV	8,771 ± 0,236	8,850 ± 0,305	0,831
RDW	15,71 ± 0,474	16,94 ± 1,024	0,232
Kan şekeri	108,1 ± 3,971	109,7 ± 4,959	0,798
BUN	13,25 ± 1,135	14,40 ± 1,810	0,572
Kreatinin	0,748 ± 0,022	0,734 ± 0,022	0,653
AST	25,17 ± 1,950	22,04 ± 2,104	0,289
ALT	28,26 ± 2,550	23,22 ± 2,341	0,172
GGT	25,02 ± 2,365	25,66 ± 2,749	0,860
ALP	74,83 ± 4,668	77,11 ± 4,438	0,736
Total bilirubin	0,800 ± 0,127	0,615 ± 0,058	0,257
Direkt bilirubin	0,347 ± 0,087	0,271 ± 0,032	0,492
İndirekt bilirubin	0,471 ± 0,051	0,346 ± 0,028	0,062
CRP	1,627 ± 0,378	3,974 ± 0,877	0,019

MPV: Mean Platelet Volume; RDW: Red Cell Distribution Width; AST: Aspartat Aminotransferaz; ALT: Alanin Aminotransferaz; GGT: Gama Glutamil Transferaz; ALP: Alkalen Fosfataz



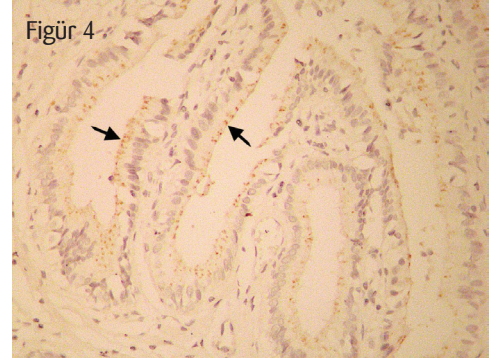
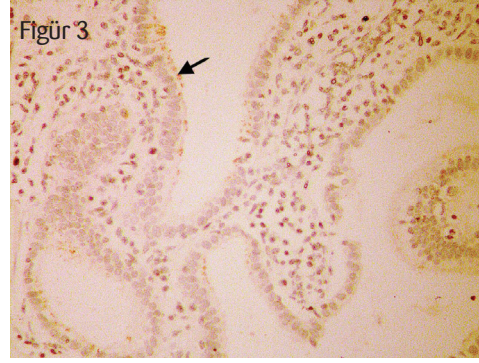
Figür 1



Figür 2

Figür 1: IGF tutulumu göstermeyen safra kesesi epitelini (IGF-1X400)

Figür 2: Minimal IGF tutulumu gösteren safra kesesi epitelini (IGF-1X200)



Figür 3: Belirgin IGF tutulumu gösteren safra kesesi epiteli, ok (IGF-1X400)

Figür 4: Belirgin IGF tutulumu gösteren safra kesesi epiteli, ok (IGF-1X400)

Patolojik değerlendirme sonucunda IGF-1 boyanmasının izlendiği gruptaki en belirgin biyokimyasal değer CRP yüksekliği olarak saptandı. Diğer biyokimyasal veriler açısından IGF-1 antikoruna ile boyanıp boyanmama durumuna göre herhangi bir anormal değere rastlanmadı.

Tartışma

Bu çalışmada ilk defa biyokimyasal parametreler ve safra kesesi IGF-1 immünohistokimyası bir arada değerlendirilmiştir. Akut kolesistit hastalarında lökosit ve CRP değerlerinin yükseldiğine dair çalışmalar olsa da kronik kolesistit hastalarında biyokimyasal parametreler ve safra kesesi IGF-1 ekspresyonu ilişkisi üzerine çalışma bulunmamaktadır.

Safra kesesi kanseri safra yolunun en sık kanseridir. Nonspesifik semptomlarla seyrettiğinden genellikle geç farkedilir ve prognozu kötüdür.⁶

IGF sistemi normal büyüme ve gelişmede önemli roller oynar ve son zamanlarda tümör gelişimi ve progresyonunda da etkili oldukları gösterilmiştir. IGF sistem üyeleri IGF ligandları (IGF-I ve IGF-II); hücre yüzey reseptörleri (IGF-I reseptörü (IGF-IR) ve IGF-II reseptörü (IGF-IIR)); ve altı farklı bağlantı proteinden oluşur.⁷⁻⁹

IGF sisteminin safra kesesi kanserinde de rol aldığı ve bu sistem elemanlarının tedavide etkin bir hedef olabileceği gösterilmiştir.⁸⁻¹⁰ Suzuki ve ark. nın çalışmasında safra yolu kanserlerinde artmış IGF-1 reseptörü, mTOR ve raf-1 ekspresyonu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, IGF-1 reseptörünü hedef alan tedavilerin safra yolu kanserinde yarar sağlayabileceği ve IGF-1 reseptörünün işaretleyici olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Sokolovic ve ark. nın yaptığı çalışmada, kronik kolanjiyopati modelinde IGF-1'in biliyer fibrozis üzerine etkilerine bakılmıştır. IGF-1 aşırı ekspresyonunun fibrozisi ve inflamasyonu arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca kolanjiyosit ve safra kanalı proliferasyonunu tetiklediği de gösterilmiştir.¹¹ Biz de kronik kolesistit spesmenlerinde IGF-1 ekspresyonu izlenenlerde CRP düzeylerini yüksek bulduk ki bu bulgumuz Sokolovic ve ark. nın bulgularıyla paralel olarak IGF-1-inflamasyon ilişkisini işaret etmektedir.

IGF-1 ekspresyonu obezlerde de artmaktadır ve bu durum obez bireylerde kanser oluşumunu tetikleyen bir risk faktörü oluşturmaktadır.^{12,13} Obezlerde safra taşı oluşum riski, safra içeriğinin değişmesi ve kesenin boşalmasının yavaşlaması nedeniyle fazladır. Taş ise kronik kolesistit için önemli bir etyolojik faktördür.

IGF ekspresyonu-obezite ve kanser ilişkisine yönelik çalışmalarda serum IGF düzeylerinin ölçümü yapılmıştır.¹⁴ Ancak biz kolesistektomi materyalinde histopatolojik inceleme ile IGF tutulumunu gösterdik. Bu yönüyle çalışmamız literatürden farklılık göstermektedir. Patolojik olarak, apikal granüler tarzda IGF-1 tutulumu izledik ki bu tutulum Kornprat ve ark.'nın safra kesesi tümörlerinde izlediği granüler IGF-1 ve IGF-2 tutulumuna benzerdi.¹⁰

CRP önemli bir akut faz proteinidir ve inflamatuvar yanıtta yüksek seyreder. Diğer pek çok inflamasyon markerinin aksine CRP çok daha uzun süre yüksek kalır, diurnal ritm sergilemez ve ucuz yöntemlerle yüksek duyarlılıkla ölçülebilir.¹⁵ Bizim çalışmamızda da IGF-1 boyanan gruptaki tek ve en belirgin patolojik değer CRP ye ait yüksek değerlerdi. Bir başka deyişle IGF-1 boyanan grupta CRP gibi önemli bir inflamatuvar reaktanın yüksekliği IGF-1 ve CRP arasında bir korelasyon olabileceğini gösterebilir.

Gürbulak ve ark., akut kolesistitte plazma CRP düzeylerine bakarak hastalığın seyri ve CRP düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını çalışmışlardır.¹⁶ Sonuçta artan CRP düzeylerinin hastalık şiddeti ile korele olduğu görülmüştür. Her ne kadar kronik kolesistit hastalarında CRP düzeylerine bakmış olsak da Gürbulak ve ark.'nın çalışmasına paralel bir şekilde, kronik kolesistitte, IGF-1 ekspresyonu gösteren grupta CRP seviyelerini yüksek bulduk.

Yine Başer ve ark.'nın çalışmasında normal kilolu olguların yüksek duyarlı-CRP düzeyleri obez olgulardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. Yüksek duyarlı-CRP düzeyi kilo artışıyla birlikte artış göstermiştir.¹⁷

Çalışmamızdaki kolesistektomi spesmenlerinde IGF-1 boyanan grubun CRP değerlerinin yüksek oluşu inflamasyon-kanser ilişkisini destekler mahiyettedir. Bu durum kronik kolesistitli vakaların kanser açısından da dikkatle takip edilmesi gereğini düşündürmektedir. Ancak bu ilişkinin daha kapsamlı teknik ve analizlerle araştırılması gerekmektedir.

1. Ateş B, Ünal İ. Kolesistit, safra taşları, risk faktörleri ve beslenme ile ilişkisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2016;20:317-321.
2. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7:132-140.
3. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172-87.
4. Ohashi H, Adachi Y, Yamamoto H, Taniguchi H, Noshio K, Suzuki H et al. Insulin-like growth factor receptor expression is associated with aggressive phenotypes and has therapeutic activity in biliary tract cancers. *Cancer Sci.* 2012;103:252-261.
5. Suzuki H, Roa JC, Kawamoto T, Ishige K, Wistuba II, Li D et al. Expression of insulin-like growth factor I receptor as a biomarker for predicting prognosis in biliary tract cancer patients. *Molecular And Clinical Oncology* 2015;3:464-470.
6. Sandberg AA. Diagnosis and Management of Gallbladder Cancer. *N Am J Med Sci.* 2012 Jul; 4(7): 293-299.
7. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinso SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505-18.
8. Foulstone E, Prince S, Zaccaro O, et al. Insulin-like growth factor ligands, receptors and binding proteins in cancer. *J Pathol* 2005;205:145-53.
9. Mauro L, Surmacz E. IGF-I receptor, cell-cell adhesion, tumour development and progression. *J Mol Histol* 2004;35:247-53.
10. Kornprat P, Rehak P, Ruschoff J, Langner C. Expression of IGF-I, IGF-II, and IGF-IR in gallbladder carcinoma. A systematic analysis including primary and corresponding metastatic tumours. *J Clin Pathol* 2006;59:202-206.
11. Sokolovi A, Rodriguez-Ortigosa CM, Bloemendaal L, Elferink RPJO, Prieto J, Bosma PJ. Insulin-like growth factor 1 enhances bile-duct proliferation and fibrosis in *Abcb4*^{-/-} mice. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013;1832:697-704.
12. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2006 Oct;17:328-36.
13. Cohen DH ve LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocrine-Related Cancer* 2012;19:F27-F45
14. Floros T, Philippou A, Bardakostas D, Mantas D, Koutsilieris M. The growth endocrine axis and inflammatory responses after laparoscopic cholecystectomy. *Hormones (Athens).* 2016;15:73-80.
15. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal* 2015;67:89-97.
16. Gurbulak EK, Gurbulak B, Akgun IE, Duzkoylu Y, Battal M, Celayir MF et al. Prediction of the grade of acute cholecystitis by plasma level of C-reactive protein. *Iran Red Crescent Med J.*2015;17:e28091
17. Başer M, Maviş O, Özgür R, Özdemir AA, Özkeskin A, Küçükdemirci Ö et al. Diyabetik Obez Hastalarda Obezitenin Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein (Hs-CRP) ile ilişkisi. *Haseki Tıp Bülteni* 2013; DOI: 10.4274/Haseki.1056

Rotator Manşet Yırtıklarında Artroskopik Yardımlı Mini Açık ve Artroskopik Tamir Yöntemlerinin Klinik ve Radyolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Clinical and Radiology Comparison of Arthroscopy-Aided Mini Open and Arthroscopic Repair Methods for Rotator Cuff Tears

Levent Bayam¹, Eren Kıran², Mehmet Erdem¹, Alauddin Kochai¹, Mehmet Türker¹

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya

² Banaz Devlet Hastanesi, Uşak

Yazışma Adresi / Correspondence:

Levent Bayam

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travma Anabilim Dalı, Sakarya

T: +90 535 014 74 79 E-mail: levbayam@hotmail.co.uk

Geliş Tarihi / Received : 14.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 24.10.2018

Öz

Amaç	Rotator manşet yırtıklarının tamirinde uygulanan artroskopi yardımlı mini açık ve artroskopi yöntemlerinin klinik ve radyolojik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2018, 8(3):788-797)
Gereç ve Yöntemler	2014-2016 yılları arasında 40 hasta 2 grup halinde retrospektif olarak incelendi. 15 hasta artroskopi yardımlı mini açık (grup 1), 25 hasta artroskopik yöntemle (grup 2) tedavi edildi. Gruplar, yaş, cinsiyet, cerrahi öncesi ve sonrası muayene ve radyolojik bulgular, Constant Murley ve University of California at Los Angeles (UCLA) skorlamaları açısından değerlendirildi.
Bulgular	Grup 1'de, ortalama yaş 57,4 idi. UCLA skorlaması ameliyat öncesi ortalama 10,93, sonrası 32,46 idi. Constant Murley skorlaması ameliyat öncesi ortalama 31,6 , sonrası 88,13 idi. Grup 2' de, ortalama yaş 53,1 idi. UCLA skorlaması ameliyat öncesi ortalama 11,12 , sonrası 31,16. Constant Murley skorlaması ameliyat öncesi ortalama 31, sonrası 87,48 idi. Radyolojik Thomazeau atrofi ve yağlı dejenerasyon sınıflamasında, 11 hasta grade 1, 25 hasta grade 2, 4 hasta grade 3 idi. Tendon bütünlüğü sağlam olarak değerlendirilen hastalarda yağlı dejenerasyon ve atrofide artma izlenmedi, yırtık olan 6 hastanın 3'ünde seviye artış gözlemlendi. Cerrahi sonrası fizik muayene, radyolojik ve subjektif verilerinde her iki grupta ameliyat öncesine göre belirgin olarak iyileşme gösterdiği görüldü (p<0,0001). Grup 1 ve 2' nin kıyaslamasında UCLA p=0,94, Constant p= 0,356 bulundu. İki grubun fizik muayene, radyolojik ve subjektif verileri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.
Sonuç	Rotator manşet yırtığının tedavinde hem artroskopi yardımlı mini açık ve hem de artroskopi, klinik ve radyolojik olarak başarılı sonuçlar vermektedir. Yöntemlerin arasında ağrı, fonksiyon kapasitesi, hareket açıklığı, kuvvet skorları ve memnuniyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuçlar her iki yöntemin, ilgili ortopedistler için uygun olabileceğini göstermektedir
Anahtar Kelimeler	Rotator Manşon Ruptürü; Artroskopik cerrahi; Omuz; Tamir

Abstract

Objective	We aimed clinical and radiologic comparison of arthroscopy assisted mini open and arthroscopic repair methods for rotator cuff tears (<i>Sakarya Med J</i> 2018, 8(3):788-797).
Materials and Methods	Forty patients between 2014 and 2016 were retrospectively reviewed; divided into 2 groups; 15 patients (group 1- mini open) and 25 (group 2 - arthroscopic). Age, gender, surgical intervention, pre and post surgical examination findings, Constant Murley, University of California at Los Angeles (UCLA) scores, radiological findings were evaluated.
Results	Mean age was 57.4 for group 1 and 53.1 for group 2. Mean UCLA score improved to 32.46 postoperatively from 10.93 for group 1 and to 1.12 from 31.16 postoperatively for group 2. Mean Constant Murley score improved to 88.13 postoperatively from 31.6 for group 1 and to 87.48 postoperatively from 31 for group 2. Radiological classification by Thomazeau showed 11 patients grade 1, 25 grade 2 and 4 grade 3. There was no increase in fatty degeneration in patients with intact tendon, but increase in 3 with tears. Postoperative physical examination, radiological and subjective evaluation showed significant improvement in both groups (p <0.0001). In comparison of groups, p was 0.356 for UCLA and 0.94 for Constant Murley. There was no significant difference for physical examination, radiological and subjective data between groups.
Conclusion	Both arthroscopy assisted mini-open and arthroscopic methods were clinically and radiologically successful for rotator cuff repair. There was no significant difference in pain, functional capacity, range of motion, strength scores and satisfaction rates between groups. These results suggest that both approaches may be appropriate for orthopedists with necessary experience.
Keywords	Rotator cuff tears; Arthroscopic Surgery; Shoulder; Repair

Giriş

Rotator manşet hastalıklarının tedavisinde konservatif ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Konservatif tedavisi uygulamasına dinlenme, soğuk uygulaması, non-steroid anti enflamatuvar kullanımı, gerekirse steroid enjeksiyonu ve egzersiz programı dahildir. Enjeksiyonlar 2 veya 3 kez tekrarlanabilir.¹

Özellikle hastanın konservatif tedaviye yanıt vermediği durumlarda veya tam kat rotator manşet yırtıklarında cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi yöntemler arasında açık cerrahi, artroskopi ve artroskopi yardımcı mini açık bulunmaktadır.^{2,3,4,5} Her bir tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilmiş olup, artroskopik teknik son zamanlardaki ilerlemelerle açık cerrahiye göre daha fazla tercih edilmektedir.^{3,6,7} Yapılan çalışmalarda artroskopi yardımcı mini açık ve artroskopik tedavi yöntemleri ile yapılan çalışmaların birbirlerine alternatif tedavi yöntemi olarak seçilebileceğini göstermiştir.⁸

Artroskopi yardımcı mini açık teknik literatürde iyi tarif edilmiş olup, tam açık cerrahiye daha göre daha olumlu değerlendirilmektedir.⁷ Ancak bunun bile, deltoid kasını fazla gererek eklem sertliğine neden olduğu bildirilmiştir.⁹ Dolayısıyla, tümenden artroskopik tekniğin, deltoid kasına zarar vermediği, daha az postoperatif ağrıya neden olduğu ve erken mobilizasyon sağladığı gibi avantajları vardır.^{10,11} Fakat bunun sonuçlarına dair literatürdeki raporlar da sınırlıdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.⁷

Bizim çalışmamızda da amaç rotator manşet yırtığı saptanan ve cerrahi tedavi planlanan hastalar-daki artroskopik yardımcı mini açık ve artroskopik tamir yöntemlerinin klinik ve radyolojik sonuçlarının, retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Sakarya Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim dalında rotator manşet yırtığı nedeniyle ameliyat edilmiş 2014-2016 yılları arasındaki bütün hastalar çalışmaya dahil edildi ve bunlar 2 grup halinde incelendi. Bu kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışma idi. Takibi yapılmamış ve dokümanları bulunmayan hastalar çalışmanın dışında tutuldu.

Cerrahlar kendi tecrübe ve tercihlerine göre rotator manşet yırtığı olan hastaları, ya artroskopik olarak veya artroskopi yardımcı mini açık yöntemle tedavi ettiler. Sonuçta, artroskopik yardımcı mini açık ve artroskopik olarak tamir uygulanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 15'ine artroskopi yardımcı mini açık tedavi (grup 1), 25'ine artroskopik cerrahi (grup 2) tedavi uygulandı. Hastalar yaş, cinsiyet, varsa sistemik hastalıkları, yapılan cerrahi girişim şekli, cerrahi sonrası takiplerindeki subjektif ve objektif muayene bulguları, omuz değerlendirme formları, ameliyat öncesi ve sonrası radyolojik sonuçları incelendi.

Omuz eklem ağrısı ile başvuran, fizik muayene bulguları ve radyolojik tetkikleri ardından, konservatif tedavi yöntemlerinden fayda görmeyen rotator manşet yırtığı olan hastalara cerrahi planlandı. Ameliyat öncesi omuz X ray grafileri ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) istendi. Rotator manşet yırtığına ek patolojileri olan hastalara Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleme istendi.

Hastaların cerrahi işlemleri iki farklı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Her iki cerrah da artroskopi yardımcı mini açık (grup 1) ve artroskopik tamir (grup 2) yöntemlerini uyguladı. Hastaların ameliyat

sonrası hastanede kalış süresince ve poliklinikte takipleri yapıldı. Poliklinik takiplerinde ağrı, omuz eklem hareketleri, ameliyat sonrası radyolojik görüntülemeleri karşılaştırıldı.

Hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında değerlendirilmesine; University of California at Los Angeles (UCLA) ile Constant ve Murley omuz skorlama test sonuçları incelendi.

Radyolojik karşılaştırmanın değerlendirilmesi için de MRI T1-A oblik görüntülerinde supraspinatus kasının, skapulanın supraspinatus fossasında kapladığı alana göre atrofi değerlendirildi. MRI T2-A oblik koronal görüntülerinde supraspinatus tendon devamlılığı karşılaştırmaları yapıldı.

Constant ve Murley omuz skorlaması

Bu skorlamada subjektif ve objektif kriterler üzerinden puanlama olmaktadır. Subjektif kriterler 35 puan, objektif kriterler 65 puan olarak hesap edilir.^{12,13}

Güç skorlamasında, hastanın ön kolunun etrafına monte edilen bir yay terazisi ile veya en fazla 90 derece abduksiyonda ve skapula düzleminde kolla taşınması gereken ağırlıkları kullanarak ölçülür. Taşınabilir her pound (yaklaşık 450 g) için maksimum 25 puanla 1 puan atanır.

Örneğin, ön kolda bir yay dengesi uzakta tutulur ve dirsek, 90 derece abduksiyon, dirsek ve avucun elinde pronasyonda tam uzantı ile kol ile ölçülür. Hastadan bu pozisyonu 5 saniye boyunca sürdürmesi istenir, hemen ard arda 3 kez tekrarlanır. Kiloların ortalama değeri alınır. Ölçüm ağrısız olmalıdır. Ağrı içeriyorsa hasta 0 puan alır. Hasta 90 derecelik bir yükselme elde edemiyorsa da aynıdır.^{12,13}

UCLA Skorlaması (The University of California – Los Angeles)

Bu skorlama sisteminde hastanın omuz ağrısı, fonksiyonları, memnuniyeti ve hareket açıklıkları ölçülür. Toplam 35 puan üzerinden hesaplanır, 34-35 puan mükemmel, 29-33 puan iyi, 29 puanın altındaki değerler zayıf olarak değerlendirilir (Tablo 1).^{12,13}

Tablo 1: UCLA (The University of California – Los Angeles) Skorlaması; değerleri ve puanları	
Ağrı	
Her zaman hissedilen dayanılamayan, çoğunlukla güçlü bir ağrı kesici gerektiren	1
Her zaman hissedilen fakat dayanılabilen, ara sıra güçlü ağrı kesici gerektiren	2
İstirahat ağrısı yok veya az, hafif aktivitelerde olan, genellikle salisilat kullanımı gerektiren	4
Sadece ağır aktivitelerde hissedilen, ara sıra salisilat kullanımı gerektiren	6
Ara sıra, hafif	8
Ağrısız	10
Fonksiyon	
Omuz eklemi kullanılmıyor	1
Sadece hafif aktiviteler mümkün	2
Hafif aktiviteler, günlük işlerin birçok aktivesi gibi işleri yapabilme	4
Birçok ev işi, araç kullanımı, alışveriş, saç tarayabilme, üst iç çamaşırın giyme dâhil işleri yapabilme	6
Sadece hafif kısıtlama, elleri omuz seviyesinin üzerinde kullanabilme	8
Normal aktiviteler, sınırlama yok	10

Aktif öne fleksiyon açısı	
0-30 derece arasında	0
30-45 derece arasında	1
45-90 derece arasında	2
90-120 derece arasında	3
120-150 derece arasında	4
150 derece ve daha üstü	5
Fleksiyon kas gücü	
Kas gücü yok (0/5) Eklemi kullanama, deformite gelişmiş	0
Kas gücü kas kontraksiyonları şeklinde (1/5), Eklemi kullanamama, deformite yok	1
Kas gücü zayıf (2/5) elevasyon 60 derece altında, iç rotasyon 45 derece altında	2
Kas gücü orta (3/5) elevasyon 90 e kadar, iç rotasyon 60 dereceye kadar	3
Kas gücü iyi (4/5) elevasyon 140 e kadar, dış rotasyon 20 dereceye kadar	4
Kas gücü normal (5/5) hareket açıklığı doğal	5
Hasta memnuniyeti	
Memnun değil ve daha kötü	0
Memnun ve daha iyi	5

MRI Görüntülerine Göre Supraspinatus Kas Atrofisine Göre Sınıflaması

Radyolojik olarak MRI görüntülerinde Thomazeau sınıflaması kullanıldı. MRI T1-A oblik sagittal görüntülerinde supraspinatus kasının, skapulanın supraspinatus fossasında kapladığı alana göre sınıflandırılmıştır (Tablo2).

Tablo 2: MRI kesitlerine göre Thomazeau atrofi evrelemesi		
EVRE	Supraspinatus kasının kapladığı alanın oranı	EVRE
1	Normal veya az miktarda atrofi	0,60-1,00
2	Orta seviyede atrofi	0,40-0,60
3	Ciddi veya ileri seviye atrofi	0,40 altı

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan gerekli izin alınmıştır.

İstatistiksel veriler: Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Prism 7 for Windows versiyon 7.03 programı kullanılmıştır. Ortalama, standart sapma değerleri elde edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken analiz yöntemi olarak paired T Test %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Rotator manşet yırtığına bağlı opere edilen 40 hasta 2 grup halinde incelendi. Grup 1, 15 hastadan oluşmakta ve yaş ortalaması 57,4 idi. Grup 2 ise, 25 hastadan oluşmakta ve yaş ortalaması 53,1 idi. Demografik bilgiler Tablo 3'deki gibidir.

Grup 1 olarak isimlendirilen artroskopik yardımcı mini açık tamir yöntemi uygulanan hastalar ve Grup 2 olarak isimlendirilen artroskopik tedavi yöntemi uygulanan hastaların UCLA skorlaması karşılaştırıldı (Tablo 4). Her iki grupta, ameliyat sonrası ve öncesi değerler kıyaslandığında anlamlı farklar bulundu ancak grup 1 ve 2 kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.94$) (Tablo 4).

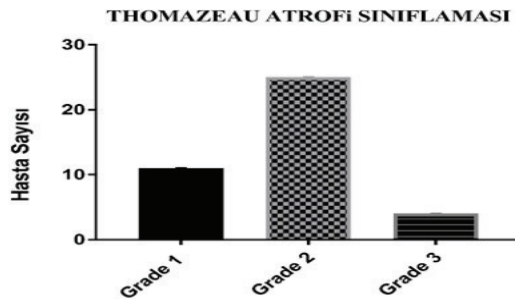
Benzer sonuçlar Constant Skorlamasında da bulundu. Yani her iki grupta, ameliyat sonrası ve öncesi değerler kıyaslandığında anlamlı farklar bulundu ancak grup 1 ve 2 kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.36$) (Tablo 5).

Tablo 3: Hasta gruplarının (grup 1 ve 2) demografik bilgisi; hasta sayısı, yaş, cinsiyet ve ameliyat tarafı			
Demografik Bilgi		Artroskopi yardımcı mini açık (Grup 1)	Artroskopik (Grup 2)
Hasta sayısı		15	25
Yaş		En düşük 37- En yüksek 75 (ort: 57,4) SD: $\pm 9,11$	En düşük 41- En yüksek 69 (ort: 53,1) SD: $\pm 8,03$
Cinsiyet	Erkek	4	9
	Kadın	11	16
Taraf	Sağ	11	19
	Sol	4	6
SD: standart deviasyon Ort: ortalama			

Tablo 4: Gruplara göre UCLA (The University of California – Los Angeles) skorlaması ve istatistiksel değerler				
Gruplama	Cerrahi yöntem	Ameliyat öncesi UCLA ortalama	Ameliyat sonrası UCLA ortalama	P Değeri
Grup 1	Artroskopi yardımcı mini açık tamir yöntemi	10,93 (Dağılım 8-14)	32,46 (Dağılım 27-35)	<0,0001
Grup 2	Artroskopik tamir	11,12 (Dağılım 9-14)	31,16 (Dağılım 18-35)	<0,0001
P Değeri (Grup 1 ve 2)				0,94

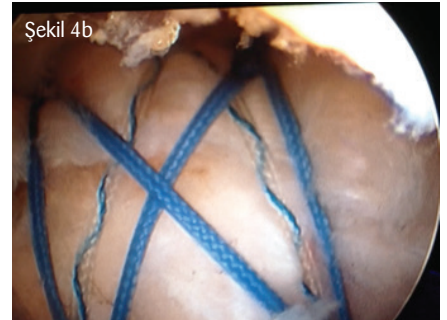
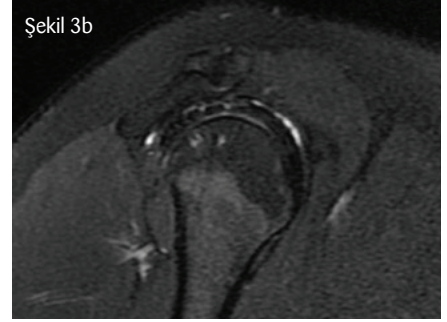
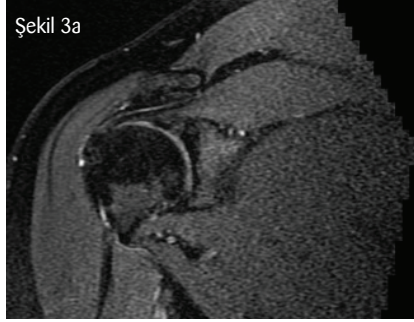
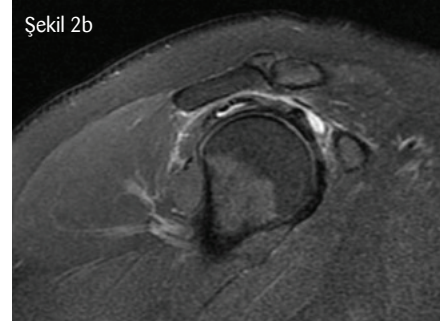
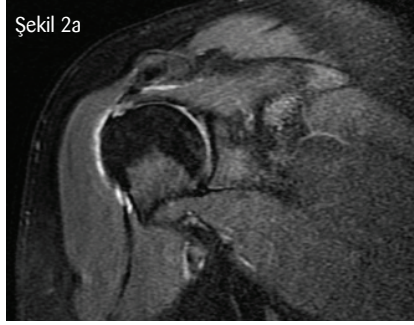
Tablo 5: Gruplara göre Constant Skorlaması ve istatistiksel değerler				
Gruplama	Cerrahi yöntem	Ameliyat öncesi Constant ortalama	Ameliyat sonrası Constant ortalama	P Değeri
Grup 1	Artroskopi yardımcı mini açık tamir yöntemi	31,6 (Dağılım 25-45)	88,13 (Dağılım 77-94)	<0,0001
Grup 2	Artroskopik tamir	31 (Dağılım 23-40)	87,48 (Dağılım 68-94)	<0,0001
P Değeri (Grup 1 ve 2)				0,36

Radyolojik Sınıflama: Hastaların Thomazeau tarafından supraspinatus kasının, skapulanın supraspinatus fossasında kapladığı alana kıyasla yapılan sınıflamasına göre toplam 40 hastada, 11 hasta Grade 1, 25 hasta Grade 2, 4 hasta da Grade 3 olarak değerlendirildi (Şekil 1).



Çalışmamızda ameliyat sonrası MRI görüntülerine göre tüm hastalar içinde ortalama %15, artroskopi yardımıyla mini açık yöntemde %20, artroskopik yöntemde ise %12 oranında tekrarlayan yırtık tespit ettik. Tendon bütünlüğü sağlam olarak değerlendirilen hastalarda yağlı dejenerasyon ve atrofi seviyesinde artma izlenmedi, yırtık olarak değerlendirilen 6 hastanın 3'ünde bir seviye artış gözlemlendi.

Örnek hasta; 44 yaşında, kadın, supraspinatus tam kat yırtığının coronal T2 MRI (Şekil 2a) ve sagittal T2 MRI (Şekil 2b) görüntüleri gözükmemektedir. Sagittal T1 MRI görüntülerinde ameliyat öncesi (Şekil 3a) ve sonrası (Şekil 3b) supraspinatus kasının supraspinatus fossada kapladığı alan %55 - %55 görülmekte. Ameliyat esnasında yırtığın belirlenmesi ve onarım sonrası artroskopi görüntüleri sırasıyla şekil 4a ve şekil 4b'de gözlenmektedir.



Tartışma

Bu çalışmada rotator manşet yırtıklarının iki farklı cerrahi yöntemle tedavisindeki sonuçlarını inceledik. Her iki yöntem arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu cerrahi teknikler ile ilgili literatürde de bazı çalışmalar mevcuttur. Demirhan ve arkadaşları artroskopi yardımıyla mini açık yöntemle rotator manşet tamiri yapılan 31 hastayı içeren seride çok iyi ve iyi sonuçlar elde edilmiştir.⁴ Aynı şekilde Levy ve arkadaşları 25 hasta üzerinde, Liu 44 hastalık bir seride ve UCLA skorlamasına göre %84 hastada mükemmel veya iyi olarak bulmuşlardır.^{5,14} Boszotta ve arkadaşları ise 84 hasta içeren

çalışmalarında Constant skorlamasına göre ortalama 44,9 olan puanın 87,2, UCLA skorlamasının ise 11,3 den 31,1 ulaştığını belirtmişlerdir.¹⁵ Biz de çalışmamızda artroskopi yardımcı mini açık yöntemle ameliyat edilen 15 hastadan oluşan grubumuzda, her iki skorlama yöntemine (UCLA ve Constant) göre istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle uyumlu iyileşme saptadık ($p < 0,0001$, Tablo 4 ve 5)

Bu çalışmanın diğer grubu olan, Rotator manşet yırtıklarının tedavisinde artroskopik yöntemle yapılan tamirlerinde de literatür çalışmaları incelendiğinde de benzer şekilde iyi klinik sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Henry ve arkadaşları kronik masif rotator manşet yırtıklarının demografik özellikleri, ameliyat öncesi ve sonrası fonksiyon değerlendirilmesi ve iyileşme oranlarını araştırmış, 18 yayını incelemiştir. 954 hasta, ortalama yaş 63, %48 kadın, ortalama takip süresi 24 aydır. Görsel analog skala (VAS - visual analogue scale) puanlamasının 5,9 dan 1,7'e gerilediği, aktif hareket aralığının 125 dereceden 169 dereceye arttığını ve Constant Murley skorlamasının 49'dan 74'e ulaştığını bildirmişlerdir. Artroskopik tamirin başarılı sonuçlar verdiğini fakat tekrar yırtık oluşma oranının artmış olduğu sonucuna ulaşmışlardır.⁶

Jones ve arkadaşları artroskopik tamir uygulanan, 50 hastalık retrospektif çalışmasında UCLA skorlamasına göre değerlendirme yapmıştır. Hastaların %88' inde iyi ve mükemmel sonuç alınmış olup, %98'inde memnuniyet bildirmiştir.¹⁶ Öte yandan, Kumar ve arkadaşları artroskopik tamir uygulanan 25 hastanın onarım sonrası fonksiyonel sonuçlarını ve ağrı düzeylerini incelemiştir. UCLA skorlamasına göre %8 hastada mükemmel, %80 hastada iyi sonuç elde etmiş olup %12 hastada zayıf sonuç bildirilmiştir. VAS değerlendirmesi 7'den 1'e gerilemiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da 25 hastanın artroskopik yöntemle tamir sonuçlarını incelediğimizde, UCLA skorlamasında %92 hastada mükemmel ve iyi sonuç elde edilmiş olup %8 hastada zayıf sonuç elde edilmiştir. Constant skorlaması da aynı şekilde iyi bir gelişme göstermiştir ($p < 0,0001$, tablo 4 ve 5).

Her iki yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalarda (grup 1 ve 2), Huang ve arkadaşlarının sistematik meta analiz sonuçlarında 18 çalışmayı incelemiştir. 7 araştırma Amerika Birleşik Devletleri, 3 araştırma Güney Kore, 2 araştırma Almanya, birer çalışmada İngiltere, Türkiye, Fransa, İtalya, Çin ve Hollanda'dan 2000 - 2014 yıllarını içerecek şekilde dahil edilmiştir. Her iki teknikle de benzer sonuçları olduğunu ve birbirlerine alternatif tedavi yöntemi olarak seçilebileceğini göstermiştir. Fakat Constant Murley skorlarının mini açık tamir grubunda artroskopik tamire göre daha iyi olduğunu da belirtmiştir.¹⁸

Fink ve arkadaşları ise 50 yaş üzeri artroskopik ve mini açık yöntemle ameliyat edilen hastaların fonksiyon, memnuniyet ve ağrı skorlamasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadığını belirtmiştir.¹⁹ Çalışmamızda her iki grubun Constant Murley skorlamasında ameliyat yöntemleri arasında istatistiksel anlamlılık oluşturan bir fark saptamadık ($p=0,36$, tablo 5).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda, tekrar yırtık görülme oranları arasında farklar bulunmuştur. Zhang ve arkadaşları 108 hastalık bir seride, artroskopik tamir yapılan grupta yeniden yırtık oluşma oranı da daha fazla bulunmuştur. Tam kat yırtıklar için tekrar yırtık görülme oranları artroskopik grup için % 74 ve mini açık grup için % 35 bulunmuştur. Parsiyel yırtıklarda fark bulmamışlardır.²⁰ Knudsen ve arkadaşları ameliyat sonrası tendon bütünlüğünü manyetik rezonans görüntülemesi ile inceledikleri, fonksiyonel sonuçlarını Constant Murley skorlamasıyla karşılaştırdıkları 31 hastalık

çalışmada, %32 oranında tekrarlayan yırtık saptamışlar; ancak, tendon bütünlüğü ile fonksiyonel sonuçlar arasında ilişki bulamamışlardır.²¹ Jost ve arkadaşları ameliyat edilen 20 hastanın ameliyat sonrası manyetik rezonans görüntülemelerinde 12 hastada tekrarlayan yırtık tespit etmişlerdir. Hastaların 7,6 yıllık takipleri sonucunda tamir öncesine göre ağrı, günlük yaşam aktiviteleri ve Constant skorlamasında belirgin iyileşme sağlandığını, ilerleyen zamanla da memnuniyetin devam ettiğini, tekrarlayan yırtığın ilk yırtıktan küçük olduğu ve boyutunda artma olmadığını bildirmişlerdir.²¹

Biz çalışmamızda manyetik rezonans görüntülemesine göre tüm hastalar içinde ortalama %15, artroskopi yardımcı mini açık yöntemde %20, artroskopik yöntemde ise %12 oranında tekrarlayan yırtık tespit ettik. Fakat gerek fizik muayene gerek fonksiyonel skorları göz önüne alındığında, tekrarlayan yırtık ile klinik sonuçlar arasında ilişki saptanmamış olup bu hastalarda, tendonu sağlam olarak değerlendirilen grup ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Chung ve arkadaşlarının tam kat rotator manşet yırtığı olan 288 hastada ameliyat sonrası eklem sertliği değerlendiren çalışmasında, mini-açık tamir uygulanan hastalarda nihai takipte artroskopik grupla karşılaştırıldığında eklem sertliğinin daha fazla olduğunu belirtmiştir.²² Bununla birlikte, Cho ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iki grupta post-operatif eklem sertliği, ağrı skorları ve hareket açısı açısından belirgin farklılık yoktu.²³ Severud ve arkadaşları artroskopik grupta hiçbir hastada eklem sertliği gelişmediğini, mini-açık grubundaki 4 hastada (%14) geliştirdiğini ve bunu ameliyattan 12 hafta sonra 120 derece öne doğru fleksiyonu başaramamanın bir sonucu olduğunu belirtti. Artroskopik grupta erken dönemde daha iyi hareket kaydedildi.²⁴ Çalışma grubumuzda ameliyat sonrası fizik tedavi rehabilitasyonu uyguladığımız hastalarımızda eklem sertliğine rastlamadık.

Köse ve arkadaşları çalışmasında düşük maliyetli ve yüksek hasta memnuniyeti nedeniyle mini açık tamir tercihini bildirmiş, aynı zamanda artroskopik yöntemle benzer sonuçlar vermiştir.²⁵ Pearsall ve arkadaşları da yine benzer bir çalışmada her iki teknikle de ameliyat edilen 52 hastalık çalışması tasarımında, testlerde iki grup arasında ameliyat sonrasında belirgin şekilde farklılık bulmamıştır.²⁶ Liem ve arkadaşları rotator manşet yırtığı nedeniyle ameliyat edilen hastalardaki supraspinatus tendonundaki yağlı dejenerasyon ve atrofinin değişimini izledikleri çalışmada tamir sonrası sağlam olarak değerlendirilen hastalarda yağlı dejenerasyon derecesinde değişiklik olmadığını fakat tekrar yırtık saptanan hastalarda artış saptandığını belirtmiştir.²⁷ Çalışmamızda tendon bütünlüğü sağlam olarak değerlendirilen hastalarda yağlı dejenerasyon ve atrofi seviyesinde artma izlenmedi, yırtık olarak değerlendirilen 6 hastanın 3'ünde bir seviye artış gözlemlendi.

Sonuç olarak omuz insan vücudunun en hareketli eklemidir. Rotator manşet yırtıkları da omuz eklemine ağrının eşlik ettiği gündelik yaşamı etkileyen bir dizi rahatsızlıkla karşımıza çıkmaktadır. Artroskopik cerrahinin yaygınlaşması hastalığın tedavisinde farklı yöntemlerin kullanılabilmesine yol açmıştır. Geleneksel açık tamirden artroskopik yardımcı mini açık tamire ve giderek, daha az invaziv bir yöntem olan tümüyle artroskopik tamire doğru ilerlemiştir. Artroskopik tamir, daha küçük insizyonların kullanımı ile deltoid kasın korunması; glenohumeral eklem lezyonların tanı ve tedavisinin aynı anda mümkün olması, daha az yumuşak doku hasarı meydana gelmesi ve ameliyattan sonra hastalarda daha az ağrı olması gibi avantajları bulundurulur.

Literatür araştırmalarında artroskopi yardımcı mini açık, artroskopik yöntemin etkinliklerini ve karşılaştırılmalarını inceledik. Çalışmamızda her iki yöntem arasında tedavi etkinliği açısından bir fark

bulunamamıştır. Her iki yöntemin de etkin olarak tedavide kullanıla artroskopi bilmesi için cerrah hastalık değil hasta odaklı bir seçim yapmalıdır. Başarıyı sağlayan doğru bir tanı ile uygun yöntemin seçilmesidir.

Sınırlamalar

Retrospektif bir çalışma olması, bazı dokümanların tam olarak elde edilememesi, hasta sayısının göreceli olarak az olmasıdır.

Sakarya Tıp Dergisi
2018;8(4):788-797

BAYAM ve Ark.
Rotator Manşon Yırtıklarının
Cerrahi Tedavi Yöntemleri

1. Mantone JK, Burkhead W Z Jr, Noonan J Jr. (2000) Nonoperative treatment of rotator cuff tears. In: Friedman R J, editor. The Orthopedic Clinics of North America, Conservative Management of Shoulder Injuries. Philadelphia: W. B. Saunders; p. 295- 311
2. Audenaert E, VanNuffel J, Schepens A, Verhelst M, Verdonk R. (2006) Reconstruction of massive rotator cuff lesions with a synthetic interposition graft: a prospective study of 41 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*;14: 360-364
3. Audenaert E, VanNuffel J, Schepens A, Verhelst M, Verdonk R. (2006) Reconstruction of massive rotator cuff lesions with a synthetic interposition graft: a prospective study of 41 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*;14: 360-364
4. Ağün İ, Kesmezacar H. (2003) Arthroscopy of the shoulder: general principles and stages for promoting competence. *Acta Orthopaedica Et Traumatologica Turcica*. Janu-ary 1, 37 Suppl 1: 54-68
5. Demirhan M T, Atalar A T, Kocabey Y T, & Akalin Y T. (2002) Rotator manşet yırtıklarının artroskopik yardımcı mini-açık yöntemle tamiri. *Acta Orthopaedica Et Traumatologica Turcica*, 36(1), 1
6. Levy H J, Uribe J W, Delaney LG. (1990) Arthroscopic assisted rotator cuff repair: pre-liminary results. *Arthroscopy*; 6: 5 5 - 6 0.
7. Henry P, Wasserstein, D, Park S, Dwyer T, Chahal J, Slobogean G, & Schemitsch E. (2015) Systematic Review: Arthroscopic Repair for Chronic Massive Rotator Cuff Tears: A Systematic Review. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic And Related Surgery*, 312472-2480
8. Verma N N, Dunn W, Adler R S, Cordasco F A, Allen A, MacGillivray J, Craig E, Warren R F, and Altchek D W. (2016) All-Arthroscopic Versus Mini-Open Rotator Cuff Repair: A Retrospective Review with Minimum 2-Year Follow-up. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 22(6):587-594
9. Huang, R, Wang, S, Wang, Y, Qin, X, & Sun, Y (2016) 'Systematic Review of All-Arthroscopic Versus Mini-Open Repair of Rotator Cuff Tears: A Meta-Analysis', *Scientific Reports*, vol. 6.
10. Nicholson GDM. (2000) Mini-open rotator cuff repair for supraspinatus tears. Present-ed at: Second Biennial Shoulder and Elbow Meeting, Miami, Florida.
11. Weber S C. (2003) All-arthroscopic versus mini-open repair in the management of tears of the rotator cuff: A prospective evaluation. Presented at: Arthroscopy Association Annual Meeting, Orlando, Florida.
12. Wolf E M, Pennington W, Agrawal V. (2004) Arthroscopic rotator cuff repair: 4-10 year results. *Arthroscopy*, 20:5-12.
13. Demirhan M, Akman Ş, Akalin Y. (1993) Omuz eklemi hastalıklarında preoperatif ve postoperatif skorlama. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 27:129-131
14. Habermeyer P, Magosch P, Lichtenberg S. (2006) Classifications and Scores of the Shoulder, Springer Berlin 5. Levy HJ, Uribe JW, Delaney LG. (1990) Arthroscopic assisted rotator cuff repair: preliminary results. *Arthroscopy*, 6: 5 5 - 6 0.
15. Liu SH. (1994) Arthroscopically-assisted rotator-cuff repair. *J Bone Joint Surg Br*, 76(4):592-5.
16. Boszotta H, Prunner K. (2004) Arthroscopically assisted rotator cuff repair. *Arthroscopy: The Journal Of Arthroscopic And Related Surgery*. 20:620-626
17. Henry P, Wasserstein D, Park S, Dwyer T, Chahal J, Slobogean G, & Schemitsch E. (2015) Systematic Review: Arthroscopic Repair for Chronic Massive Rotator Cuff Tears: A Systematic Review. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic And Related Surgery*, 312472-2480
18. Jones C K, Savoie F H 3rd. (2003) Arthroscopic repair of large and massive rotator cuff tears. *Arthroscopy*. 19:564-71.
19. Kumar R, & Jadhav U. (2014) Functional evaluation of patient after arthroscopic re-pair of rotator cuff tear, *Journal Of Clinical Orthopaedics And Trauma*, no 2, p. 84
20. Huang R, Wang S, Wang Y, Qin X, & Sun Y. (2016) Systematic Review of All-Arthroscopic Versus Mini-Open Repair of Rotator Cuff Tears: A Meta-Analysis, *Scientific Reports*, vol. 6.
21. Fink Barnes L A, Kim H M, Caldwell J-M, Buza J, Ahmad C S, Bigliani L U, Levine W N. (2017) Satisfaction, function and repair integrity after arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair. *Bone Joint J*;99-B:245-9.
22. Zhang Z, Gu B, Zhu W, Zhu L, & Li Q. (2014) Arthroscopic versus mini open rotator cuff repair: a prospective, randomized study with 24-month follow-up. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 24, 845-850
23. Knudsen H B, Gelineck J, Sojbjerg J O, Olsen B S, Johannsen H V, Sneppen O. (1999) Functional and magnetic resonance imaging evaluation after single-tendon rotator cuff reconstruction. *J Shoulder Elbow Surg*; 8:242-6
24. Chung S W, Huang C B, Kim S H & Oh J H. (2013) Shoulder stiffness after rotator cuff repair: risk factors and influence on outcome. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 29, 290-300.
25. Jung G H, Lee Y K, & Shin H K. (2012). Early postoperative outcomes between arthroscopic and mini-open repair for rotator cuff tears. *Orthopedics (Online)* 35, e1347.
26. Severud E L, Ruotolo C, Abbott D D, & Nottage W M. (2003) All-arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair: a long-term retrospective outcome comparison. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 19, 234-238.
27. Köse K Ç, Tezen E, Cebesoy O, Karadeniz E. (2008) Mini-open versus all-arthroscopic rotator cuff repair: comparison of the operative costs and the clinical outcomes. *Advances in therapy*. 25:249
28. Pearsall A W, Ibrahim K A & Madanagopal S G. (2007) The results of arthroscopic versus mini-open repair for rotator cuff tears at mid-term follow-up. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2, 24.
29. Liem D, Lichtenberg S, Magosch P, & Habermeyer P. (2007). Magnetic Resonance Imaging of Arthroscopic Supraspinatus Tendon Repair. *Journal of Bone & Joint Surgery, American Volume*, 89(8), 1770-1776.

Yüksek Eritrosit Sedimentasyon Hızının 25-Hidroksi Vitamin D ve C-Reaktif Protein Düzeyleri ile İlişkisi

Relationship between High Erythrocyte Sedimentation Rate
and 25-Hydroxy Vitamin D and C-Reactive Protein Levels

Halil İbrahim Erdoğan, Eray Atalay

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Halil İbrahim Erdoğan

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye

T: +90 532 256 70 80 E-mail: halil-dr@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 22.10.2018

Öz

Amaç Bu kesitsel tanımlayıcı çalışmada, yüksek eritrosit sedimentasyon hızının (ESH), 25-OH vitamin D ve C- reaktif protein (CRP) düzeyleri ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. (**Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):798-805**)

Gereç ve Yöntemler ESH \geq 100 milimetre/saat olup tanı ve tedavisi sürdürülen 104 hastanın verileri analiz edildi. Hastalar 25-OH vitamin D düzeyleri < 10, 10-19, 20-29 ve \geq 30 ng/mL olarak 4 guruba bölündü. Bu gruplar ile hastaların yaşı, cinsiyeti, ESH, diyabet varlığı, CRP, lökosit sayısı, albümin ve diğer biyokimyasal ve hormonal parametreler ile karşılaştırıldı.

Bulgular Solunum sisteminin malign olmayan hastalıkları % 37,5 ile en fazla oranda idi. Hastaların yaş aralığı 25-92, 25-OH vitamin D düzeyi <30 ng/mL olanlar % 92,3, CRP'si yüksek olanlar % 97,1 idi. Gruplar arasında ESH, CRP, yaş, cinsiyet, diyabet varlığı, albümin, lipid profili ve ferritin düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadı. ESH ile albümin ($r = -0,202$, $p = 0,044$) ve ESH ile hemoglobin arasında negatif korelasyon ($r = -0,404$, $p = 0,001$) saptandı.

Sonuç Vakaların çoğunluğunda optimal seviyelerin altında 25-OH vitamin D ve yüksek CRP düzeylerinin saptanması, 25-OH vitamin D'nin ESH yüksekliğine neden olan inflamatuvar patogeneze ile ilişkisi olduğunu düşündürülebilir.

Anahtar Kelimeler Eritrosit sedimentasyon hızı; Vitamin D; C- reaktif protein

Abstract

Objective This cross-sectional descriptive study aimed to determine the relationship between high erythrocyte sedimentation rates (ESR) and 25-hydroxy (OH) vitamin D and C-reactive protein (CRP) levels. (**Sakarya Med J 2018, 8(4):798-805**).

Materials and Methods Data of 104 patients undergoing diagnostic investigation and treatment and who had an ESR of \geq 100 milimetre/hour were analysed. The patients were divided into four groups according to their 25-OH vitamin D levels: <10, 10-19, 20-29 and \geq 30 ng/mL. These groups were compared in terms of patient age and gender, ESR, presence of diabetes, CRP and albumin levels, leukocyte count and other biochemical and hormonal parameters.

Results Non-malignant diseases of the respiratory system were the most common (37.5%). The age range was 25-92 years; 92.3% of the patients had 25-OH vitamin D levels of <30 ng/mL, and 97.1% had elevated CRP levels. There was no significant difference between the groups in terms of ESR; CRP, albumin and ferritin levels; patient age and gender; presence of diabetes and lipid profile. There was a negative correlation between ESR and albumin levels ($r = -0.202$, $p = 0.044$) as well as between ESR and haemoglobin levels ($r = -0.404$, $p = 0.001$).

Conclusion The detection of 25-OH vitamin D levels below optimal levels and high CRP levels in most cases suggests a relationship between 25-OH vitamin D levels and pathogenesis of inflammatory processes resulting in a high ESR.

Keywords Erythrocyte sedimentation rate; Vitamin D; C- Reactive protein

Giriş

25-Hidroksi vitamin D başlıca ciltte ultraviyole B ışınları aracılığı ile 7-dehidrokolesterolün pre-vitamin D3(kolekalsiferol)'e dönüşümü ile sağlanmaktadır. Karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrar ve 25-OH- vitamin D olarak başlıca vitamin D formunu oluşturur.¹ Bu işlemden sonra proksimal renal tubuluslarda sentez edilen ve başlıca paratiroid hormon(PTH) tarafından uyarılan 1- hidroksilaz ile 1,25(OH)2 vitamin D3 olarak adlandırılan aktif formu oluşturulur.² 1- hidroksilaz aynı zamanda dendritik hücrelerde ve makrofajlarda da bulunmaktadır.^{3,4} Böbrek dışında üretilen 1,25(OH)2 vitamin D3 PTH ile uyarılmasına dirençli olsa da IFN- ile stimüle olmaktadır.⁴

1,25(OH)2 vitamin D3 Vitamin D reseptörleri(VDRs) ile başlıca metabolik etkisini barsaklarda kalsiyum absorpsiyonu ve böbreklerden kalsiyum rezorpsiyonu ile kalsiyum düzeylerini artırarak yapar. Vitamin D düzeylerinde düşme olduğunda PTH sentezi artırılarak kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu arttırılır.^{1,2} Bu metabolik etkilerinden ayrıca vitamin D eksikliği olduğunda malignite gelişimi, enfeksiyonlara eğilim ve otoimmün hastalıkların geliştiği ileri sürülmektedir.^{1,2,5}

Vitamin D monositlerin makrofajlara farklılaşmasına ve makrofajlarda lizozomal enzim asit fosfatızı ve hidrojen peroksidadını aktifleyerek makrofajların fagositoz fonksiyonuna etki etmektedir. Anti-kor üretiminde artışa neden olan IL-5 ve anti inflamatuvar sitokin olan IL-10' u stimüle etmektedir. Öte yandan makrofajların MHC-II molekülü üzerinden lenfositlere antijen sunumunu azaltması ve T-helper (CD4-pozitif) ile stimüle olan IL-2 ve interferon- ve dendritik hücre inhibisyonu sağlayarak T lenfositlerinde klonal artışı engellemesi ile anti inflamatuvar ve antiproliferatif etki gösterir. Dolayısı ile kronik inflamasyon durumlarında vitamin D düzeylerinin düşük olduğu ileri sürülmektedir.⁶ ESH basit, ucuz, hızlı sonuç alınabilen bir test olup antikuagulan içeren bir tüpte eritrositlerin 1 saatteki çökme tabakasının referans çizgiye olan uzunluğunun milimetre(mm) cinsinden ölçülmesine dayanır. Saatte 100 mm'den yüksek ESH çoğunlukla enfeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar ve maligniteler için % 90 prediktiftir. Her ne kadar ESH'de bazen yanlış yükseklik ya da düşük seviyeleri görülse de hastalıkların izleminde, bazı spesifik durumlarda tanısal kriterlerin bir bileşeni olarak ve uygulanan tedavilere alınan yanıtı izlemede kullanılabilir. ESH gebelik, diyabet varlığı, kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda muhtemelen fibrinojen artışına bağlı olarak eritrositlerin negatif elektostatitesinin bozularak agregasyonun hızlanması ile yükselebilmektedir. Eritrositlerin mikrositer veya makrositer olması ESH'yi etkilemektedir. Makrositlerde yüzey/volüm oranının etkilenmesi ile kitlesine göre yükü azalarak normal eritrositlerden daha hızlı çökmekte iken mikrositer ya da sickle cell varlığında daha yavaş çökmektedir.⁷ Her ne kadar maligniteler, inflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyonlarda bazen ESH düzeyleri normal düzeylerde olsa da, artışı inflamasyonun indirek bir belirticidir.^{8,9} Bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein(CRP)'de enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında yükselmektedir.

İnflamasyon süreçlerinde CRP ve ESH'da yükselme olduğundan araştırmada yüksek ESH(≥ 100 milimetre/saat) saptanan hastaların değişik derecelerde vitamin D düzeyleri ve CRP ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Kesitsel tipte planlanan araştırma 1 mart 2016 – 1 haziran 2018 tarihleri arasında Kafkas üniversitesi Tıp fakültesi iç hastalıkları kliniğinde yatarak tanı ve tedavisi sürdürülen ESH ≥ 100 mm/s olan hastaların kayıtlarından elde edilen verilerin analizi ile yapıldı. Analiz edilmesi planlanan zaman di-

limi içinde yatan hasta sayısı 3995, ESH ≥ 100 mm/s olan hasta sayısının ise 119 olduğu saptandı. Dışlama kriterleri: ESH 100 mm/s' den düşük düzeyde olanlar, ESH'nın bir kaç ölçümünden yalnızca bir tanesinde ESH ≥ 100 mm/s saptananlar, biyokimyasal, hormonal ve diğer laboratuvar analizlerinde eksiklik saptananlar, tanısı konulamayıp başka merkezlere transfer edilenler çalışma dışı bırakıldı(çalışma dışı bırakılan hasta sayısı:15).

Çalışma kriterlerine uymayanlar çıkarıldığında kalan uygun 104 hastanın biyokimyasal ve hormonal analizleri, tam kan sayımları, radyolojik ve serolojik sonuçları ve son tanıları SPSS paket programına kaydedildi. ESH, Vitamin D ve CRP düzeyleri ile hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet varlığı, lökosit sayısı, albümin ve diğer biyokimyasal ve hormonal parametreler ile korelasyonu olup olmadığı analiz edildi. Ayrıca hastaların 25-OH vitamin D düzeyleri < 10 , 10-19, 20-29 ve ≥ 30 ng/mL üzeri olarak 4 guruba bölündü.¹⁰ Vitamin D düzeylerine göre ayrılan gruplar hastaların yaşı, cinsiyeti, ESH, diyabet varlığı, CRP, lökosit sayısı, albümin ve diğer biyokimyasal ve hormonal parametreler ile karşılaştırıldı. Kan örnekleri 8-10 saatlik gece açlığından sonra alındı. ESH ölçümü westergren metodu ile hormonal analizler beckmancoulter unicel DXI600 otoanalizör cihazı ile, biyokimyasal analizler spektrofotometrik Roche cobas C501(Roche diagnostics Germany) cihazı ile tam kan sayımı Horiba pentra ABX120 otoanalizörü ile ölçüldü. Araştırma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alınarak yürütüldü.

İstatiksel değerlendirme: Araştırmada "SPSS Statistics of Windows v.21,0" paket programı kullanılarak ölçümle belirlenen verilerin analizinde Student-t testi, sayımla belirlenen verilerin analizinde ki kare, üç ve daha fazla grupların analizinde varyans analizi(Anova), homojen dağılım olmadığında ve örneklem küçük olduğunda Kruskall wallis testi ve son olarak korelasyon yapılması için varyansların homojenitesine göre pearson veya spearman testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmada taranan dosya sayısı 3995, ESH ≥ 100 mm/s olanların sayısı 119. Analiz edilen hasta sayısı 104, yaş ortalaması $67,1 \pm 13,1$ (aralık:25-92) idi. Yaşı ≥ 65 olanların oranı % 64, kadınların oranı % 54,8 ve diyabetik hasta oranı % 41,6 bulundu. ESH en yüksek değeri $160(112,2 \pm 10,7)$ mm/s. 25-OH vitamin D yetersiz ve eksikliği olanların oranı % 92,3, ortalaması $11,9 \pm 11,2$ (aralık:0,59 -57,25) ng/mL bulundu. CRP düzeyleri $15,6 \pm 11,6$ (aralık:0,18-51,0) mg/dL saptandı.

Tablo 1 takip edildiğinde yüksek ESH hastalarında solunum sisteminin malign olmayan hastalıkları birinci sırayı oluşturmakta olup oranı % 37,5'dir. Diyabetik ve diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı ise sırası ile % 16,3 ve 13,5 olduğu görülmektedir. Bir başka deyişle ESH ≥ 100 olanların yaklaşık olarak üçte ikisini solunum sisteminin malignite dışı hastalıkları(çoğunlukla pnömoni) ile kronik böbrek hastalığı oluşturmaktadır.

Tablo 2 takip edildiğinde hematolojik olmayan ve olan malignitelerin toplam sayısı $15(14,4)$ olup tanınal dağılımı görülmekte ve hematolojik olmayan malignitelerin yarısını gastroenterolojik tümörler oluşturmaktadır.

Tablo 3'de ESH, 25-OH vitamin D ve CRP düzeyleri ile hastanın yaşı, biyokimyasal analizleri, ferritin ve PTH ile korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. ESH ile 25-OH vitamin D düzeyleri ve ESH ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. ESH ile albümin arasında

negatif yönde zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r = -0,202$, $p = 0,044$), benzer olarak hemoglobin ile negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon ($r = -0,404$, $p = 0,001$) vardı. 25-OH vitamin D ile albümin arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r = 0,285$, $p = 0,006$), 25-OH vitamin D ile PTH arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon ($r = -0,373$, $p = 0,001$), 25-OH vitamin D ile LDL arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon ($r = 0,229$, $p = 0,029$) saptandı. CRP ile albümin arasında orta düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon ($r = -0,352$, $p = 0,001$), lökosit sayısı ile orta düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon ($r = 0,270$, $p = 0,007$), HDL ile negatif yönde ve trigliserid ile pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

Tablo 4'de yüksek ESH olanlar 25-OH vitamin D düzeylerine göre gruplandırıldığında kruskall-Wallis analizinde bu gruplar ile (PTH hariç, $p = 0,012$) hastaların ESH, CRP, yaş, cinsiyet, diyabet varlığı, albümin, lipid profili ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastalık Grupları	Sayı(%)
A-Solunum sisteminin malignite dışı hastalıkları[pnömoni (28),ve çeşitli solunum sistemi enfeksiyonları(akciğer absesi(4),bronşektazi(3),intersitisyel akciğer hastalığı(4)]	39(37,5)
B-Diyabetik kronik böbrek hastalığı	17(16,3)
C-Diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı[hipertansiyon(11),polikistik böbrek hastalığı(1),obstüktif üropati(2)]	14(13,5)
D-Hematolojik olmayan maligniteler	12(11,5)
E-İnflamatuar ve kollagen doku hastalıkları	8(7,7)
F-Çeşitli enfeksiyöz nedenler	8(7,7)
G-Hematolojik maligniteler	3(2,9)
H-Kronik HBV enfeksiyonu	3(2,9)
Toplam	104

Hematolojik olmayan maligniteler(sayı)	Hematolojik Maligniteler (sayı)	İnflamatuar ve kollagen doku hastalıkları(sayı)
gastrik karsinom (4)	multipl myeloma (2)	romatoid artrit (1)
kolon karsinomu (2)	kronik lenfositik lösemi (1)	wegener granuloatozusu(1)
bronş karsinomu (2)		behçet hastalığı (1)
over karsinomu (1)		gut hastalığı (1)
larinks karsinomu (1)		karaciğer Granulomatozu (1)
primeri bilinmeyen karaciğer metastazı (2)		tanısı doğrulanamayanlar (3)

Tablo 3: Eritrosit sedimentasyon hızı, 25-OH vitamin D ve C reaktif protein düzeylerinin hastaya ait diğer parametreler ile bivariate (spearman) korelasyon analizinin sonuçları

parametreler	ESH \geq 100 (mm/saat)		25-OH vitamin D (ng/mL)		CRP (mg/dL)	
	r	p	r	p	r	P
Yaş(yıl)	-0.028	0.784	-0.144	0.676	0.058	0.569
Albümin(g/dL)	-0.202	0.044	0.285	0.006	-0.352	0.001
CRP(mg/dL)	0.109	0.281	0.045	0.671	-	-
WBC sayısı(x103 / μ L)	0.075	0.459	-0.096	0.369	0.270	0,007
Ferritin(ng/mL)	0.131	0.226	-0.061	0.579	0.355	0.001
Ürik asit	0.010	0.924	-0.080	0.452	0.161	0.111
PTH (pg/mL)	0.189	0.077	-0.373	0.001	0.034	0.750
LDL(mg/dL)	-0.101	0.336	0.229	0.029	0.093	0.376
HDL(mg/dL)	-0.169	0.107	0.006	0.953	-0.469	0.001
Trigliserid(mg/dL)	0.012	0.906	0.022	0.836	0.259	0.013
Hemoglobin(g/dL)	-0.404	0.001	0.190	0.073	0,031	0,761
25-OH Vitamin D	-0.154	0.144	-	-	0.045	0.671
ESH > 100 (mm/saat)	-	-	-0.154	0.144	0.109	0.281

CRP: C- reaktif protein, WBC: beyaz kan hücreleri, PTH: Paratiroid hormon, LDL:düşük dansiteli lipoproteinler,HDL:yüksek dansiteli lipoproteinler, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

Tablo 4: Yüksek sedimentasyon hızı olan hastaların vitamin D düzeylerine göre demografik ve laboratuvar sonuçlarının Kruskal- wallis varyans analizi

parametreler	25-OH Vitamin D düzeyleri (ng/mL)				Sayı(%),ortalama değerler	p
	ileri derecede eksik <10	eksik 10-19	yetersiz 20-29	optimal \geq 30		
Hasta, Sayı (%)	61(58,7)	24(23,0)	11(10,6)	8(7,7)	104(100,0)	
ESH(mm/saat)	113,7 \pm 12	111,0 \pm 8	109,6 \pm 8	112,2 \pm 11	112,2 \pm 10	0.824
Yaş,yıl(ort. \pm SS)	67,4 \pm 13	67,1 \pm 10	60,8 \pm 15	68,1 \pm 15	66,6 \pm 13	0.599
Kadın, sayı (%)	32(56,0)	10(17,6)	9(15,8)	6(10,6)	57(54,8)	0.120
Erkek, sayı(%)	30(63,9)	14(29,8)	2(4,2)	1(2,1)	47(45,2)	
DM* Var, sayı (%)	27(62,8)	8(18,6)	5(11,0)	3(7,0)	43(41,6)	0.817
Yok, sayı (%)	34(55,8)	16(26,2)	7(11,5)	4(6,5)	61(58,4)	
CRP(mg/dL) (ort. \pm SS)	15,0 \pm 12	17,7 \pm 11	16,7 \pm 14	14,15 \pm 8	15,66 \pm 11	0.806
WBC sayısı(x103 / μ L)	10,9 \pm 6,0	9,0 \pm 4,0	11,0 \pm 5,7	9,9 \pm 5,5	10,3 \pm 5,4	0.759
Ferritin(ng/mL)	728,7 \pm 1022	913,3 \pm 1855	560,4 \pm 603	353,2 \pm 394	712,3 \pm 1194	0.591
Albümin(g/dL)	3,2 \pm 0,5	3,2 \pm 0,5	3,4 \pm 0,5	3,4 \pm 0,2	3,2 \pm 0,5	0.354
PTH (pg/mL)	104,6 \pm 109	63,5 \pm 32	84,5 \pm 145	33,2 \pm 31	87,6 \pm 99	0.012
kalsiyum(mg/dL)	8,4 \pm 0,7	8,4 \pm 0,7	8,3 \pm 1,3	8,9 \pm 0,6	8,4 \pm 0,8	0.411
magnezyum (mg/dL)	1,8 \pm 0,4	1,9 \pm 0,4	1,7 \pm 0,2	1,7 \pm 0,4	1,8 \pm 0,3	0.414
LDL(mg/dL)	96,6 \pm 43	97,3 \pm 34	96,5 \pm 55	111,8 \pm 27	98,1 \pm 41	0,547
HDL(mg/dL)	26,3 \pm 12	25,0 \pm 9	23,4 \pm 17	36,1 \pm 20	26,3 \pm 13	0.474
Trigliserid(mg/dL)	149,0 \pm 85	133,8 \pm 45	158,6 \pm 73	123,2 \pm 50	144 \pm 73	0.686
Hemoglobin(g/dL)	9,7 \pm 2,3	10,3 \pm 1,9	10,1 \pm 2,0	11,3 \pm 1,9	10,0 \pm 2,1	0.246

* Diyabetes mellitus

Tartışma

Araştırmada ESH ≥ 100 mm/s olan hastaların analizi yapıldığında hastaların çoğunlukla pnömoni başta olmak üzere solunum sistemi enfeksiyonları saptanmış olup bunu daha sonra kronik böbrek hastalıkları takip etmiştir. 1,25-dihidroksi vitamin D₃(1,25(OH)₂D₃) yalnızca kemik ve kalsiyum metabolizması için değil aynı zamanda pankreatik ada hücreleri, keratinositler ve malign hücrelerin homeostazisinde de rol oynar.¹¹⁻¹³ Giderek artan bir şekilde inflamasyon ve immün sistemin aktivasyonunun hastalıkların patogenezi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Giulietti ve ark. çalışmasında IL-1, IL-2, TNF- ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin düzeyinin Vitamin D verildikten sonra düştüğü gösterilmiştir.¹⁴

Monosit ve makrofajlar inflamasyonda anahtar role sahip olup 25-OH vitamin D tarafından monosit ve makrofajlara MHC sınıf II ekspresyonunu ve T hücre aktivasyonunu azaltmaktadır.¹⁵ Lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücre gibi immün hücrelerde VDRs bulunabilmekte ve bu hücreler üzerinde 1,25-dihidroksi vitamin D₃'ün çok sayıda etkileri olabilmektedir.⁴ Dolayısı ile ESR inflamatuvar süreci yansıtabileceği göz önüne alındığında 25-OH vitamin D düzeylerinin yetersizliği ya da eksikliğinde ESH'de hızlanma beklenebilir.

ESH muhtemelen akut faz belirteci olarak fibrinojen artışı ile eritrositlerin negatif elektrostatitesinin bozularak agregasyonun hızlanması ile yükselebilmektedir.⁷ Araştırmada ESH ≥ 100 mm/s olan hastaların % 92,3'de 25-OH vitamin D düzeyleri yetersiz ya da eksik bulundu. Ancak çalışma kesitsel tipte olduğundan ESH'nin < 100 mm/s olduğu düzeylerde 25-OH vitamin D seviyelerinin ne olduğuna dair bir bilgiye sahip değiliz. Yakın zamanlarda diyabetik hastalardan oluşan bir çalışmada farklı düzeylerde 25-OH vitamin D ile ESH düzeyleri arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir.¹⁶ Sunduğumuz çalışmada ise Tablo 4'de görüldüğü gibi 25-OH vitamin D düzeyleri ($<10, 10-19, 20-29, \geq 30$ ng/mL) ile ESH ≥ 100 mm/s düzeylerinin varyans analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.824$). Ortalama vitamin D düzeyi ile PTH ortalaması arasında ise istatistiksel olarak ters yönde anlamlı korelasyon ($p=0.001$) ve vitamin D gurupları ile ortalama PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.012$). Dört guruptaki en düşük vitamin D düzeylerinde (<10 ng/mL) PTH daha yüksek düzeyde iken, vitamin D düzeyleri arttıkça PTH seviyelerinde azalma düzeyinin farklı seviyede olması guruplardaki hasta sayılarının homojen olmaması ve örneklemin sayısının nispeten küçük olması ile açıklanabilir. ESH ile 25-OH vitamin D arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,144$). Çalışmamızdan farklı olarak daha önce Lange ve ark. tarafından yapılan ankilozan spondilit vakalarından oluşan iki çalışmada 25-OH vitamin D ile ESH ve CRP arasında ters korelasyon olduğu gösterildi.^{17,18}

VDRs geninin makrofaj ve dendritik hücre gibi antijen sunan hücrelerde ve T lenfositlerde bulunması otoimmünitede 25-OH vitamin D'nin önemini göstermektedir.^{11,19} Önceki çalışmalarda 1,25(OH)₂ D₃'nin pankreasın beta hücrelerinde reseptörleri ve vitamin D bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein olarak da bilinen kalbindin-D28k üzerindeki rolü gösterilmiştir. kalbindin-D28k beta hücrelerini sitokinler ile ilişkili hücre ölümünden korumaktadır.²⁰ Sunduğumuz çalışmada yüksek ESH hastalarının % 41,6'ı tip 2 diyabet hastası olup, bunların % 93 (40/43) 'de 25-OH vitamin D düzeyleri optimal düzeylerin altında idi (Tablo 4). Araştırmamızda hastaların % 97,1'de CRP düzeyleri yüksek idi. Korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki saptanmaması hastaların büyük kısmının zaten düşük 25-OH vitamin D ve yüksek CRP düzeylerine sahip olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Chen ve ark.'nın meta analizinde ek vitamin D verilenlerde CRP düzeylerinde azalma

gösterilmiş ancak hastaların ESH düzeylerinde değişiklik olup olmadığına dair veri sunulmamıştır.²¹ Şimdiye kadar ESH \geq 100 mm/s olup olmadığına bakılmaksızın normal değerlerin üzerinde ESH saptanan hastalarda 25-OH vitamin D düzeylerine göre karşılaştırma yapılan çalışma sayısı az olup belirli hastalıkların üzerinde çalışılmıştır. Yukarıda da değinilen Lange ve ark. ve Kaya ve ark. çalışmalarında ESH ile 25-OH vitamin D arasında ters korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmada ESH yüksek olanlar seçilmiş, 100 ve üzeri ESH olan hastalarda 25-OH vitamin D düzeyleri % 92,3 oranında yetersiz ya da eksik bulunmuştur. 25-OH vitamin D guruplarının çoğunluğunu ileri derecede eksikliği olan gurubun (%58,7, Tablo 4) oluşturması ve gurupların sayısının homojen olmamasından dolayı korelasyon analizinin anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir. Her ne kadar çalışmada ESH ile 25-OH vitamin D arasında bir ilişki gösterilememiş olsa da ESH yüksek vakaların büyük çoğunluğunda 25-OH vitamin D seviyelerinde düşüklük ve CRP düzeylerinde büyük oranda yükseklik saptanmıştır. Bu sonuç yetersiz ya da eksik vitamin D düzeylerinin enfeksiyon ve kronik hastalıklarda inflamasyonu arttırabileceğine dair önceki yapılan ve yapılacak çalışmalara katkı sunabilir. Çalışmanın yapıldığı bölge yüksek rakımlı olup yaklaşık 1750 rakımda ve 43 derece enlemindedir. Bu durum güneş ışınlarının ciltte vitamin D sentezini olumsuz etkileyebileceği için hastalarımızda çok yüksek oranda 25-OH vitamin D düzeylerinin düşük olmasının nedeni olabilir. Dolayısı ile vaka sayısının çok olduğu mevsimsel ve coğrafi özelliklerinde göz önüne alınacağı ve daha düşük ESH düzeylerinin de kapsandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi

Çıkar ilişkisi yoktur

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81. Review. PubMed PMID: 17634462.
2. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-373. Review. PubMed PMID: 16529140.
3. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003;170(11):5382-5390.
4. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J et al. Identification and immune regulation of 25 hydroxyvitamin D 1 hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 2000; 120(1): 139-146.
5. Holick MF. "Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis". *Am J Clin Nutr* 2004;79(3): 362-371.
6. Arnsen Y, Howard A, and Shoenfeld Y. "Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations." *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9):1137-1142.
7. Brigden M. "The erythrocyte sedimentation rate: still a helpful test when used judiciously." *Postgraduate medicine* 1998;103(5):257-274
8. Zlonis M. "The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use." *Clin Lab Med* 1993;13(4):787-800.
9. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. "Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: the Reykjavik Study." *Am J Epidemiol* 2003;158(9):844-851.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney R P et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):911-1930.
11. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilletti A, Gysemans C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89: 449-452.
12. Pickup JC. "Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes." *Diabetes care* 2004;27(3):813-823.
13. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(7):1247-1257
14. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(1): 47-57.
15. Xu H, Soruri A, Gieseler RKH, Peters J. H. 1, 25 Dihydroxyvitamin D3 Exerts Opposing Effects to IL 4 on MHC Class II Antigen Expression, Accessory Activity, and Phagocytosis of Human Monocytes. *Scand J Immunol* 1993;38(6):535-540.
16. Kaya T, Akçay EÜ, Ertürk Z, Ergenc H, Tamer A. The relationship between vitamin D deficiency and erythrocyte sedimentation rate in patients with diabetes. *Turk J Med Sci* 2018;48(2):424-429.
17. Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1999-2004.
18. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2001;12(12):1031-1035.
19. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J et al. Identification and immune regulation of 25 hydroxyvitamin D 1 hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 2000;120(1):139-146.
20. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon W L, Sooy K, Strynadka K, Christakos S. Expression of calbindin-D28k in a pancreatic Islet -Cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 2001;142(8):3649-3655.
21. Chen N, Wan Z, Han SF, Li BY, Zhang ZL, Qin LQ. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2014;6(6):2206-2216.

Sağlık Hizmetleri Meslek ve Sağlık Bilimleri Yüksekokullarındaki Öğrencilerin Elektromanyetik Alan Maruziyetinin Araştırılması

Investigation of the Electromagnetic Field Exposure of Students in the School of Health Services Vocational and Health Sciences

Selim Ögüt¹, Leyla Sevinç², Fatma Behice Serinkan Cinemre^{2*}, Hakan Cinemre³,
Nurten Bahtiyar⁴, Buket Küçük Ataman⁵, Muhammet Bektaş⁶, Ali Rıza Kızılar⁷,
Birsen Aydemir⁵

¹ İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

⁴ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul

⁵ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Sakarya

⁶ İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul

⁷ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Tekirdağ

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Behice Serinkan Cinemre

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya-Türkiye

T: +90 264 295 31 27 E-mail: cinemreb@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 26.10.2018

Öz

Amaç	Günümüzde, teknolojik gelişmelerle birlikte elektromanyetik alanlara (EMA) maruziyet oldukça artmıştır. Bunun insan sağlığı üzerindeki etkileri üzerine çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız, Sağlık Hizmetleri Meslek ve Sağlık Bilimleri Yüksekokulları öğrencilerinin yaşam alanlarında EMA'lara maruziyeti ve sağlıklarına üzerine etkilerini araştırmaktır. (Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):806-812)
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışmaya 552 öğrenciyi EMA maruziyeti ve bunun sağlık üzerine etkilerini sorgulayan bir anket uygulandı.
Bulgular	Çalışmaya katılan öğrencilerin %34,2'si erkek, %65,8'i kız ve yaş ortanca değeri 21 idi (min-max: 18-41). Katılımcıların %29'u baz istasyonlarına ve %19,4'ü yüksek voltaj hatlarına yakın oturmaktaydılar. %45,5'i günde 5 saatten fazla elektrik/ elektronik sistemlere maruz kalırken, %72,5'inin yatak odasında elektrikli/ elektronik cihazlar bulundurmaktaydı. %83,9'unun evinde internet ağı, %44'ünün evinde mikrodalga fırın olduğu belirlendi. Katılan öğrencilerin %74,3'ü yorgunluk hissinden şikâyetçi idi ve ki kare analiziyle bu şikâyet, günlük elektrikli/ elektronik cihaz maruziyet süresi ile anlamlı bir ilişki gösterdi (x ² : 0.332- P<0.016). Aynı şekilde yorgunluk hissi ve göz rahatsızlıklarının (% 27,4), yatak odasında elektronik cihaz bulunması durumuyla istatistiksel anlamlı ilişki gösterdi (x ² : 7.630- P<0.006; x ² : 11.832- P<0.008, sırasıyla). Diğer bir anlamlı ilişki de günlük bilgisayar kullanımı saat ile koku problemi (% 4) arasında tespit edildi (x ² : 11.832- P<0.008).
Sonuç	Teknolojik sistemlerden yayılan elektromanyetik radyasyonun insanlar üzerindeki uzun vadeli etkisi belirsiz olsa da, bulgular elektromanyetik radyasyonun insanlarda bazı sağlık sorunlarına neden olabileceğini düşündürmektedir. Daha kesin sonuçlar için daha kapsamlı popülasyonlarda bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler	Elektromanyetik alanlar, sağlık etkileri, maruziyet süreleri

Abstract

Objective	Today, with the technological developments, exposure to electromagnetic fields (EMF) has increased considerably. There are several studies on the effects of EMF on human health. In this survey study, our aim was to investigate effects of EMF in the students (Sakarya Med J 2018, 8(4):806-812).
Materials and Methods	552 vocational school students are included in this study. The questionnaire about characteristics of EMF exposure and related health problems were applied.
Results	34,2% male, 65,8% female students were 21 (18-41) median years old. Their home locations were close to base stations (29%), and high voltage lines (19,4%). Exposure times to electrical/electronic systems of 45,5% students were more than 5 hours per day, 72,5% had electrical/ electronic devices in the bedroom. 83,9% students had internet network and 44% students had a microwave ovens in their house. The students complained about 74,3% the feeling of fatigue, and the chi-square analysis showed a significant relationship with daily electrical/electronic device exposure time (x ² : 0.332- P<0.016). Likewise, fatigue and eye disorders (27,4%) were found to be significantly correlated with the presence of electronic devices in the bedroom (x ² : 7.630-P<0.006; x ² : 11.832-P<0.008, respectively). Another significant relationship was found between daily computer use and odor problem (4%) (x ² : 11.832- P<0.008).
Conclusion	Although the long-term effect of electromagnetic radiation emitted from technological systems on humans is unclear, the findings suggest that electromagnetic radiation may cause some health problems on humans. For more precise results, experimental and theoretical studies are needed in more extensive populations.
Keywords	Electromagnetic fields, health effects, exposure time

Giriş

Sürekli gelişen teknoloji, insanoğlunun ihtiyaçları doğrultusuna uygun araçların üretilmesi ve geliştirilmesi, hayatımıza kolaylık sağlamaktadır. Cep telefonları, radyo, internet ve televizyon vb. hayatımız kolaylaştırırken diğer yandan da elektromanyetik radyasyon yayarak bir takım sağlık sorunlarına oluşturma potansiyeline sahiptir.¹⁻³ Toplum sağlığını etkileyen fiziksel etmenler arasında iyonlaştırıcı olmayan radyasyon da bulunmaktadır. Elektrik ve manyetik alanlar (EMA) gibi iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun etkilerinden kaçınmak oldukça zordur. EMA'ların insan sağlığı üzerine olası birçok etkisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Maruz kalınan iyonize olmayan elektromanyetik radyasyon iki ayrı frekans bandından oluşmaktadır. Elektronik/elektrikli cihazlar, yüksek gerilim hatları ve trafolardan aşırı düşük frekansta yayılan ELF bandı; baz istasyonları, cep telefonları, radyo-televizyon vericilerinden yayılanları da radyo frekans (RF-MW) bandı olarak tanımlanır. Her ikisinin de insan sağlığına etkileri bulunmaktadır.³⁻⁵ Elektronik/elektrikli cihazlar ve kablosuz iletişim araçları modern yaşamın ayırt edici özellikleridir. Elektrikli/elektronik cihazlar kullanıma açıldığında veya güç hatları iletilirken, bir elektromanyetik alan radyasyonu oluşur. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada elektromanyetik radyasyonun canlı organizmalarda çeşitli dokular üzerinde zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.⁶⁻⁹ Düşük frekanslı EMA maruziyetinde sinir sistemi aktivitesi, iştah algısı, denge, öğrenme ve hafızadaki fonksiyonel değişiklikler ile birlikte sinaptik plastisite ve nörotransmitter salınımında değişiklikler gözlemlenmiştir.⁶

Genel olarak EMA radyasyonunun biyolojik etkileri termal ve termal olmayan olarak sınıflandırılmaktadır.¹⁰ Termal etkiler, belirli bir alanda elektromanyetik radyasyon tarafından yaratılan ısı ile ilişkilidir. Bu mekanizma, radyo frekans (RF) alanlarından türeyen sıcaklıkta bir değişiklik ile gerçekleşir. RF alanları ve canlı dokular arasındaki her etkileşiminde sıcaklıkta bir artışa neden olan bir enerji transferine neden olmaktadır. Deri ve diğer yüzeysel dokular yayılan radyasyonu absorbe edebilir. RF enerjisinin biyolojik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda, iyonize olmayan radyasyonun termal olmayan etkilerinin ortaya çıktığı görülmektedir.¹¹ Ancak hücre biyolojik süreçlerinde net etkileri tam olarak açıklanamamaktadır.¹² Bu etkilerin reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimindeki artış ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir.^{13,14} İyonize olmayan radyasyonların hücrelerde oksidatif strese bağlı DNA hasarı oluşturduğu belirtilmektedir.¹⁵ Oluşan serbest radikaller DNA dahil çeşitli biyomoleküller ile reaksiyona girmektedir. Beyin dokusu yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle, diğer organlara göre serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasara daha duyarlıdır.¹⁶ Dokulardaki aşırı miktarda serbest radikaller, pek çok nörolojik bozukluğa yol açmaktadır.¹⁷ Yapılan çalışmalar, EMA'ya maruz kalmanın endokrin değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Dijital mobil telsiz telefonlar tarafından üretilen 900 MHz EMA frekansının, kullanılan koşullar altında TSH ve tiroid hormonlarını azalttığı gösterilmiştir.¹⁸ Goldhaber ve ark. EMA'lara maruz kalan gebelerde fetal anormallikler ve spontan abortuslarda anlamlı bir artışın olduğunu saptamıştır.¹⁹

Çalışmamızda, İstanbul Gelişim Üniversitesi 2017-2018 Eğitim Öğretim Yılı Sağlık Hizmetleri Meslek ve Sağlık Bilimleri Yüksekokullarında öğrenim gören 552 öğrenciye uygulanan anketlerle yaşam alanlarında maruz kaldıkları EMA'ların özellikleri, elektronik/elektriksel sistemlere maruziyet süreleri ve sağlık sorunları gibi parametreleri değerlendirilmeyi amaçladık.

Yöntemler

İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek ve Sağlık Bilimleri Yüksek Okullarında öğrenim gören %65,8'i kız ve %34,2'i erkek olmak üzere 552 kişiye ulaşılmıştır. Günlük yaşam alanlarında elektrik/elektronik cihazlar tarafından maruz kaldığımız EMA radyasyonunun insan sağlığına etkileri bakımından veri toplama aracı olarak 28 sorudan oluşan bir anket uygulanmıştır. Bu ankette 4 soru toplumsal alanlarda EMA'ya maruziyeti, 9 soru kişisel alanlarda EMA'ya maruziyeti, 10 soru bireylerin sağlık problemlerini, 2 soru demografik özellikleri ve 3 soru günlük EMA'lara maruziyetleri sorgulamaktaydı. Çalışma, İstanbul Gelişim Üniversitesi Etik Kurulunca 28.05.2018 tarih ve 2018-13 sayılı toplantısında onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi (77366270-199-E.4821).

İstatistiksel değerlendirmeler "Statistical Package for the Social Sciences-SPSS 17.0 for Windows" paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm veriler katılan bireylerin % oranları olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $P \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Öğrencilerimizin %34,2'i erkek, %65,8'si kadın olup yaş ortanca değeri 21 idi (min-max: 18-41). Öğrencilerin yaşadığı evlerin %29'u baz istasyonlarına yakın, %19,4'ünün yüksek gerilim hatlarına, %35'nin evleri havaalanı veya radar sistemine yakın mesafede idi. %83,9'unun evinde internet ağı, %44'ünün evinde mikrodalga fırın ve %72,5'nin yatak odasında elektrikli/elektronik cihazlar bulunmaktaydı. Bilgisayar alırken %19,4'ü SAR (ölgül soğurma oranı) değerine dikkat ettiğini, %84,2'inin gerekli olmayan aydınlatma sistemlerini kapatmaya özen gösterdiğini, %29,3'ünün elektrikli/elektronik cihazları "stand by" konumunda bıraktığını belirtti (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Çalışmada grubundaki bireylerin yaşam alanlarının özellikleri

	%
Evin baz istasyonuna yakınlığı*	29
Evin yüksek gerilim hatlarına yakınlığı*	19.4
Evin havaalanı ve radar sistemlerine yakınlığı*	35
Yaşanılan binada kat sayısı (1-5 kat)	63
*5-10 km yarıçapındaki mesafede bulunanlar yakın olarak kabul edilmiştir	

Tablo 2. Çalışma grubunun elektrik/elektronik cihazları kullanımı

	%
Bilgisayar SAR(Ölgül Soğurma Oranı) değerini önemseme	19.4
Evde internet ağının bulunması	83.9
Yaşanılan ortamda elektrikli/elektronik cihazlarının "stand by" konumunda bırakma	29.3
Yaşanılan ortamda gerekli olmayan aydınlatma sistemlerinin kapatma	84.1
Mikrodalga fırın kullanımı	44
Yatak odasında elektrikli/elektronik cihazların bulunması	72.5

Öğrencilerin genel olarak yakındıkları sağlık sorunları Tablo 3'te özetlenmiştir. Buna göre % 74,3'ü yorgunluktan, %47,5'i kas ağrısından, %52,2'si konsantrasyon bozukluğundan, %12,3'ü kas iskelet sistemi rahatsızlıklarından, %37,7'si stresten, %12,3'ü cilt rahatsızlıklarından, %27,4'ü göz sorunlarından, %20,7'si işiğe duyarlılıktan, %4'ü tat ve %4'ü koku duyusu kaybından şikayetçi idi.

Tablo 3. Çalışma gurubundaki bireylerin sağlık problemleri

	%
Yorgunluk hissi	74.3
Kas ağrısı	47.5
Konsantrasyon bozukluğu	52.2
Kas iskelet sistemi rahatsızlığı	12.3
Stres ve diğer nörolojik semptomlar	37.7
Cilt hastalığı	12.3
Göz rahatsızlığı	27.4
Işığa duyarlılık	20.7
Tat duyusu kaybı	4
Koku duyusu kaybı	4

Tablo 4. Bireylerin bilgisayar kullanım süreleri

	%
<5 yıl	31
5-10 yıl	34
>10 yıl	35

Tablo 5. Çalışmaya katılan bireylerin elektromanyetik alanlara günlük maruziyetleri

	%
Masaüstü/dizüstü bilgisayar kullanım süresi (0-60 dakika/gün)	69.4
Elektrikli/elektronik cihazların kullanım süresi(>5 saat/gün)	45.5
Televizyon izleme süresi (>1 saat/gün)	43.5

Katılan öğrencilerin %74,3'ü yorgunluk hissinden şikayetçi idi ve ki kare analiziyle bu şikayet, günlük elektrikli/ elektronik cihaz maruziyet süresi ile anlamlı bir ilişki gösterdi (χ^2 : 0.332- $P<0.016$). Aynı şekilde yorgunluk hissi ve göz rahatsızlıklarının (%27,4), yatak odasında elektronik cihaz bulunması durumuyla istatistiksel anlamlı ilişki gösterdi (χ^2 : 7.630- $P<0.006$; χ^2 : 11.832- $P<0.008$, sırasıyla). %35'i de 10 yıldan uzun süredir bilgisayar kullanmaktaydı (Tablo 4). Elektromanyetik alanlara maruziyet süreleri Tablo 5'de açıklanmaktadır. Günde 0-60 dakika sürelerde masaüstü/ dizüstü bilgisayar kullananların oranı %69,4, Günde bir saatten az televizyon izleyenlerin oranı %56,5, elektronik/elektrikli cihazları günde 5 saatten fazla kullananların oranı ise %45,5 olarak tespit edildi. Diğer bir anlamlı ilişki de günlük bilgisayar kullanımı saat ile koku problemi (% 4) arasında tespit edildi (χ^2 : 11.832- $P<0.008$).

Tartışma

Çağımızda teknolojinin geldiği nokta göz önünde tutulursa bunun günlük hayatımıza yansımaları ve yaşadığımız her alanda teknolojik sistemlerle yan yana bulunmamız kaçınılmaz olmuştur. Bu sistemler elbette yaşantımıza çok şey katmaktadır. Ancak kattıkları ve yaşamımızı kolaylaştırdıkları kadar insan biyolojisi üzerindeki etkilerinin sorgulanması kaçınılmazdır. Bu teknolojik sistemlerin yaydıkları elektromanyetik radyasyonun insan sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran bilimsel çalışmalar insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilere işaret etmektedir. Bu nedenle biz çalışmamızda elektromanyetik radyasyon yayan cihazların günlük hayatımızdaki yeri ve yoğunluğunu hem de olası etkilerini tanımlamaya çalıştık. Bunun için öncelikli bu sistemlere daha hızlı adapte olan genç

ve dinamik bir kitleyi özne olarak seçtik. Sağlık Hizmetleri Meslek ve Sağlık Bilimleri Yüksek Okullarında öğrenim gören ve yaş ortanca değeri 21 olan 552 kişilik grubumuzda uyguladığımız anket sonuçları, hem yaşam alanlarımızda elektromanyetik alanlara maruziyetin yaygınlaştığını hem de henüz neden sonuç ilişkisi ortaya konulmamış olsa da insanlar üzerinde bazı rahatsızlıklarla ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın da gösterdiği gibi günlük hayatında elektroni cihaz ve bilgisayar, internet kullanmayan hemen hemen yok gibidir. Buna çevremizdeki baz istasyonları, yüksek gerilim hatları gibi elektromanyetik radyasyon kaynakları ve evlerimizde bulunan televizyon, mikrodalga fırın gibi elektrik-elektronik cihazlar da eklenirse uyanık kalınan süre içerisinde elektromanyetik alanlara maruziyetin yoğunluğu anlaşılabilir. Ayrıca çalışmamıza katılan grupta, %70'den fazla yatak odasında elektronik cihaz bulundurulduğu sonucu uyurken de elektromanyetik alana maruz kalındığı gerçeğini ortaya çıkarmaktadır. Üstelik yaptığımız istatistiksel analizde hem elektrikli/ elektronik cihaz maruziyet süresi hem de yatak odasında elektrikli/ elektronik cihaz bulundurma yorgunluk hissiyle ve göz rahatsızlıkları ile anlamlı bir ilişki göstermesi önemli bir bulgudur. Yine bilgisayar kullanımı ile tat duyusu bozukluğu arasında da anlamlı görülen ilişki yaşamımızın vazgeçilmez olan bu teknolojik ürünlerin sağlığımızı bozma potansiyellerini de göstermektedir. Yine çalışmamızda gördüğümüz önemli bir nokta yaşanan ortamda bulunan elektrikli/elektronik cihazlarının stand by konumunda bırakanların oranının yüzde otuzlarda olmasıdır. Yaşamımıza girmiş olan tüm elektronik cihazlardan vazgeçmek artık mümkün olamayacağına göre bunların uygun şekillerde kullanımı ve sağlık yönünden koruyucu önlemlerin alınması konusunda belirli bir bilincin geliştirilmesi şarttır.

Çalışmamıza katılan grupta dikkat çekici bir başka nokta da uyku bozukluğu, yorgunluk, kas ağrıları, konsantrasyon bozukluğu, gibi sağlık problemlerinden şikayetçi olanların oranının yüksekliğidir. Bu şikâyetlerin her birinin bizim grubumuzda görülme oranının yüzde elliden fazla hatta bazılarının yüzde yetmişlerde olması, üzerinde durulması gereken önemli bir konudur. Bu şikâyetler temelde stresli yaşam tarzını ifade edebilir. Ancak bunların, günlük hayata bu kadar yoğun bir şekilde girmiş olan teknolojinin insan biyolojisi üzerindeki olumsuz etkileri ile ilişkileri bilimsel çalışmalarla araştırılmalıdır.

Çalışmamızın önemli katkılarından biri, üniversite öğrencilerinden oluşan bir grupta bilişim-iletişim teknolojilerinin kullanımında davranış kalıplarının değerlendirilmesine de olanak tanınmasıdır. Örneğin sosyal medyada geçirilen zaman yoğunluğu, cep telefonu ile konuşma süreleri, masaüstü /dizüstü bilgisayar kullanım süreleri gibi konularda veriler sağlamaktadır. Bu veriler bu konunun üzerinde durulması gereken bir konu olduğunu düşündürmektedir. Bilişim teknolojilerinden kaçmak veya yok saymak mümkün olamayacağına göre bu konularda gençler ve çocukların davranış kalıpları doğru olarak bilinmeli; hem mental hem de bedensel sağlık üzerinde etkileri gözden kaçırılmamalı ve gerekmesi durumunda toplum doğru önlemler alabilmelidir.

Sonuç olarak çalışmamız, çağımızda kolaylıklar getiren teknolojik sistemlere bağlı elektromanyetik radyasyona maruziyetin oldukça arttığını, bu maruziyetin biyolojik süreçler üzerindeki etkilerini gösteren bilimsel çalışmalarla birlikte değerlendirerek, insanda yorgunluk, baş ağrısı, uykusuzluk, unutkanlık, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, göz, cilt, kas-iskelet sistemi bozuklukları gibi sağlık sorunları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bunların elektromanyetik radyasyonla neden sonuç ilişkilerinin gösterilebilmesi için in vivo ve in vitro deneysel çalışmalarla incelenmesine ihti-

yaç vardır.

Çıkar ilişkisi:

Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi bulunmamaktadır.

Teşekkür:

Çalışmamıza katkı sağlayan İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek ve Sağlık Bilimleri Yüksekokulları öğrencilerine teşekkür ederiz.

1. Ozen S. Evaluation and Measurement of Magnetic Field Exposure at a Typical High Voltage Substation and Its Power Lines. *Radiation Protection Dosimetry*. 2008; 128(2), 198-205.
2. Wertheimer N, Leeper E. Exposure assessment for epidemiological study of electrical wiring configurations and childhood cancer. *American Journal of Epidemiology*. 1979; 109(3), 273-284.
3. Ozen S, Helhel S, Kahta G, Çakır M, Yalcın S. Evaluation of occupational exposure and magnetic field levels at hospital environments. *Pamukkale Univ J Eng Sci*. 2014; 20(8), 300-303.
4. Ozen S, Helhel S, Colak OH. Electromagnetic Field Measurements of Radio Transmitters in Urban Area and Exposure Analysis. *Microwave and Optical Technology Letters* 2007; 49(7), 1572-1578.
5. Helhel S, Ozen S, Basyigit IB, Kurnaz O, Yoruk YE, Bitirgan M, Colak Z. Radiated Susceptibility of Medical Equipments in Health Care Units: 2G and 3G Mobile Phones as an Interferer. *Microwave and Optical Technology Letters*. 2011; 53(11), 2657-2661.
6. Kivrak EG, Altunkaynak BZ, Alkan I, Yurt KK, Kocaman A, Onger ME. Effects of 900-MHz radiation on the hippocampus and cerebellum of adult rats and attenuation of such effects by folic acid and Boswellia sacra. *J Microsc Ultrastruct*. 2017;5(4):216-224. doi: 10.1016/j.jmau.2017.09.003
7. Dasdag S, Akdag MZ. The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress. *J Chem Neuroanat*. 2016; 75(Pt B):85-93. doi: 10.1016/j.jchemneu.2015.09.001
8. Akdag M, Dasdag S, Canturk F, Akdag MZ. Exposure to non-ionizing electromagnetic fields emitted from mobile phones induced DNA damage in human ear canal hair follicle cells. *Electromagn Biol Med*. 2018;37(2):66-75. doi: 10.1080/15368378.2018.1463246.
9. Bektas H, Bektas MS, Dasdag S. Effects of mobile phone exposure on biochemical parameters of cord blood: A preliminary study. *Electromagn Biol Med*. 2018; 29:1-8. doi: 10.1080/15368378.2018.1499033
10. Dasdag S, Akdag MZ. The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress. *J Chem Neuroanat*. 2016;75(Pt B):85-93. doi: 10.1016/j.jchemneu.2015.09.001
11. Kivrak EG, Yurt KK, Kaplan AA, Alkan I, Altun G. Effects of electromagnetic field exposure on the antioxidant defense system. *J Microsc Ultrastruct*. 2017;5:167-176.
12. Leszczynski D, Joenväärä S, Reivinen J, Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation*. 2002;70(2-3):120-129.
13. Zhu K, Lv Y, Cheng Q, Hua J, Zeng Q. Extremely Low Frequency Magnetic Fields Do Not Induce DNA Damage in Human Lens Epithelial Cells In Vitro. *Anat Rec (Hoboken)*. 2016;299(5):688-697. doi: 10.1002/ar.23312.
14. Tkalec M, Malaric K, Pevalek-Kozlina B. Exposure to radiofrequency radiation induces oxidative stress in duckweed Lemna minor L. *Sci Total Environ*. 2007; 15: 388(1-3):78-89.
15. Calcabrini C, Mancini U, De Bellis R, et al. Effect of extremely low-frequency electromagnetic fields on antioxidant activity in the human keratinocyte cell line NCTC 2544. *Biotechnol Appl Biochem*. 2017;64(3):415-422. doi: 10.1002/bab.1495.
16. Ozmen I, Naziroglu M, Alici HA, Sahin F, Cengiz M, Eren I. Spinal morphine administration reduces the fatty acid contents in spinal cord and brain by increasing oxidative stress. *Neurochem Res*. 2007;32(1):19-25.
17. Deshmukh PS, Megha K, Banerjee BD, Ahmed RS, Chandna S, Abegaonkar MP, Tripathi AK. Detection of Low Level Microwave Radiation Induced Deoxyribonucleic Acid Damage Vis-à-vis Genotoxicity in Brain of Fischer Rats. *Toxicol Int*. 2013; 20(1): 19-24. doi: 10.4103/0971-6580.111549
18. Koyu A, Cesur G, Ozguner F, Akdogan M, Mollaoglu H, Ozen S. Effects of 900 MHz electromagnetic field on TSH and thyroid hormones in rats. *Toxicol Lett*. 2005; 157(3):257-262.
19. Goldhaber MK, Polen MR, Hiatt RA. The risk of miscarriage and birth defects among women who use visual display terminals during pregnancy. *Am J Ind Med*. 1988;13(6):695-706.

İnfanlarda Görülen Kalsiyum Yükseliğinin D Vitamini ile İlişkisi

The Relationship of Calcium Elevation with Vitamin D in Infants

Abdullah Yazar¹, Fatma Şamlioğlu², Fatih Akın¹, Şükrü Arslan³

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

² Beyhekim Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

³ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Konya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Abdullah Yazar

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, 42080 Konya, Türkiye

T: +90 332 223 65 93 E-mail: : drabdullahyazar@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 09.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 07.12.2018

Öz

Amaç	Kalsiyum yüksekliği saptanan infanlarda hiperkalsemi etiyolojisinde D vitaminin rolünün araştırmak ve D vitamini düzeyine etki eden faktörlerin belirlenmesidir (Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):813-819)
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamız Ocak-Aralık 2012 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yatan kalsiyum yüksekliği (≥ 10 mg/dl) bulunan 53 infansta gerçekleştirildi. Çalışmaya alınmış hastaların tüm bebeklerde başvuruda ve D vitamini kesildikten bir ay sonra serum kalsiyum, fosfor, alkalenfosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25(OH)D3 ve spot idrarda kalsiyum, kreatinin(ca/cr) düzeyleri çalışıldı.
Bulgular	Hastaların 44'ü (%83) erkek, 9'u (%17) kız idi ve yaş ortalaması 5,11±2,48 aydı. 400 IU/gün D vitamini preparatı kullanan 45 infan ile farklı doz (800-1200 IU/gün) kullanan 8 infan arasında kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ve 25(OH)D3 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p \geq 0,05$). Hastaların D vitamini kesildikten sonraki kontrollerinde 25(OH)D3 düzeyinde düşüş sağlanırken kalsiyum seviyesi aynı düzeyde seyretti. Ancak D vitamini düşüklüğü olduğu dönemde PTH ve fosfor artışı saptandı. ALP değerleri değişmedi. Hastaların başvuru anında ve kontrollerinde hiperkalsemi tespit edilmedi.
Sonuç	Kalsiyum yüksekliği sıklıkla rutin biyokimya tetkiklerinde tesadüfen fark edilen, yaygın olmayan bir elektrolit bozukluğudur. Sebeplerinden biri de D vitamini kullanımı olmakla beraber, çalışmamızda 1200 IU/gün ve altındaki vitamini alımının hiperkalsemi ve hiperkalsemi ile ilişkisinin olmadığı gösterildi.
Anahtar Kelimeler	D vitamini; infan; kalsiyum

Abstract

Objective	To investigate the role of vitamin D in the etiology of hypercalcemia in infants with calcium elevation and to determine the factors affecting vitamin D levels (Sakarya Med J 2018, 8(4):813-819).
Materials and Methods	Our study was carried out in 53 infants with high calcium levels (≥ 10 mg / dl) who were hospitalized in the pediatrics clinic of Konya Training and Research Hospital between in a one year period. Serum levels of calcium, phosphorus, alkalenophosphatase (ALP), parathormone (PTH), 25 (OH) D3 and spot urine calcium and creatinine (ca / cr) levels were studied in all infants on admission and one month after vitamin D supplementation was stopped.
Results	44 (83%) of the patients were male and 9 (17%) were female and the mean age was 5,11 ± 2,48 months. There were no significant differences between 45 infants who received 400 IU / day vitamin D and 8 infants using different doses (800-1200 IU / day) in terms of calcium, phosphorus, ALP, PTH and 25 (OH) D3 levels ($p \geq 0.05$). 25 (OH) D3 levels were decreased and calcium levels remained the same after vitamin D supplementation was stopped. However, there was an increase in PTH and phosphorus levels in the period when vitamin D levels were low. ALP levels did not change. Hypercalciuria was not detected at the time of admission and the follow-up period of the patients.
Conclusion	Calcium is a non-widespread electrolyte disorder, which is coincidentally detected during routine biochemical analysis. Although one of the reasons was the use of vitamin D, it was shown in our study that vitamin D intake of 1200 IU / day and below did not correlate with hypercalcaemia and hypercalciuria.
Keywords	vitamine D; infan; calcium

Giriş

İnsan vücudunda yaklaşık bir kilogram kalsiyum (Ca) bulunur ve büyük bir kısmı kemiklerde amorf kalsiyum P, kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit kristalleri şeklinde yer alır.¹ Hücre içi ve dışı sıvılarda bulunan %1'lik kısmı ise plazma membran potansiyeli ve çeşitli biyokimyasal olaylarda (koagülasyon, endokrin sekresyon ve enzimatik reaksiyonlar) önemli rol oynar. Serumdaki Ca'nın %50'si iyonize halde bulunurken, %40'ı proteinlere, %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonlara bağlı bulunur. Proteine bağlı Ca'nın %80-90'ı albümine bağlıdır.¹⁻³

Ca yüksekliği sıklıkla rutin biyokimya profilinde tesadüfen fark edilen yaygın olmayan bir elektrolit bozukluğudur ve klinik belirtileri oldukça siliktir. Nedenlerinden birisi D vitamini kullanımıdır.⁴ D vitamininin temel görevi bağırsaklardan ve böbreklerden Ca ve fosfor (P) emilimini sağlayarak organizmanın Ca ve P dengesini korumaktır.⁵ Dünya Sağlık Örgütü süt çocuklarında optimum kemik gelişimi için gerekli günlük D vitamini miktarını 400 IU olarak belirlemiştir. D vitamini, ilk olarak karaciğerde 25(OH)D3'e, daha sonra da böbreklerde 1,25 (OH)2D3'e dönüşür. Aktif olan molekül 1,25(OH)2D3'dir. 25(OH)D3 vitaminin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir.⁶

Vücutta Ca dengesini sağlayan mekanizmalardan birisi de böbreklerden atılan Ca miktarıdır. Diyetle alınan Ca idrarla atılan Ca miktarını sınırlı bir şekilde etkiler. Düşük miktarlarda Ca alımı idrarla Ca atılımında ani bir azalmaya neden olmazken malabsorbsiyon veya osteomalazide olduğu gibi serum Ca düzeyindeki düşüklüğün uzun sürdüğü durumlarda idrarla Ca atılımı düşük düzeylere inebilir. İdrarda günlük Ca atılımının 4 mg/kg'ın (0,1 mmol/kg/gün) üstünde veya spot idrarda Ca/Cr oranının 0,21-0,24 mg/mg üstünde olması hiperkalsiüri olarak tanımlanmaktadır.^{4,7}

D vitamininin idrarla atılan Ca miktarını azalttığı bilinmekle beraber etki mekanizmaları halen tam olarak açık değildir. D hipervitaminozu, genellikle hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, hipofosfatemik rikets ve renal osteodistrofisi olan hastaların uzun süreli D vitamini tedavisi esnasında görülürken, daha nadir olarak da 600,000 IU dozunda depo şeklinde uygulandığı 'stoss' tedavileri esnasında görülmektedir. Bu vakalarda ağır intoksikasyon bulguları nadiren gözlenirken sıklıkla asemptomatik hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile seyrettiği bildirilmektedir.^{5,8}

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan 'Bebeklerde D vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Geliştirilmesi Programı' kapsamına göre 2005 yılından itibaren aile sağlığı merkezlerinde ücretsiz olarak D vitamini preparatları dağıtılmaktadır. Buna göre 12 aylıktan küçük tüm bebeklere tespit edildiği günden itibaren, yenidoğanlara ise ilk 1 haftadan sonra bir yaşına kadar 400 IU/gün D vitamini desteği verilmektedir. Bu çalışmada amacımız Ca yüksekliği saptanan infantların etiolojisinde D vitaminin rolünü araştırmak, elde edilecek sonuçlar ışığında rutin uygulanan D vitamini profilaksisinin Ca yüksekliğine ve/veya hiperkalsiüriye neden olup olmadığını göstermek, aynı zamanda D vitamini düzeyine etki eden faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız Ocak- Aralık 2012 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne çeşitli tanımlarla yatırılan, Ca yüksekliği ($\geq 10\text{mg/dl}$) saptanan 1-12 ay arası 72 infant üzerinde etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilen tanımlayıcı araştırmadır. Sistemik

veya metabolik hastalık öyküsü olan, gastrointestinal cerrahi geçiren, malnütrisyonu olan, prematüre doğum hikayesi olan, annesinde kronik hastalığı olan, D vitamini desteği almayan, konjenital anormalliklere sahip ve büyüme persentilleri yaşına uygun olmayan 19 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastaların beslenme ayrıntılarını (anne sütü, mama, karışık beslenme) ve güneş ışığına maruziyetini (saat 10.00-15.00 arası el ve ayaklar açık kalacak şekilde şapkasız 30 dakikadan fazla güneşlenme) içeren detaylı öyküleri alındı. Ayrıca ailelerin yaşadığı ev tipi ve yerleşim yerleri (kırsal bölge veya kent merkezi) sorgulandı.

İştah kaybı, kusma, poliüri, polidipsi, konstipasyon gibi hiperkalsemi ile ilişkili olabilecek semptomlar kaydedildi. Tüm hastaların antropometrik ölçümleri vücut ağırlığı (gr), boy (cm) ve baş çevresi (cm) ortalamaları alınarak türk çocukları için hazırlanmış persentil değerine göre değerlendirildi.⁹

Ca değeri ≥ 10 mg/dl olan hastalardan eş zamanlı P, alkalenfosfataz (ALP), parathormon (PTH) ve D vitamini (AbbottDiagnostics Europe, Wiesbaden, Almanya) çalışıldı. D vitamini seviyeleri tandem mass spektrometrisi yöntemi ile analiz edildi (Tandem LCMS –MS APPLIED -3200 Shimadzu, Tokyo, Japonya) ve düzeyleri Amerikan Pediatri Akademisi verilerine göre yeterlilik: 20-100 ng/ml, yetersizlik: 15-20 ng/ml, eksiklik: <15 ng/ml, ağır eksiklik: <5 ng/ml, intoksikasyon: >150 ng/ml olarak sınıflandırıldı.¹⁰

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for the Social Science) 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı verilerin istatistiksel metodları sayı, yüzde, Mean±Standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya koymak amacıyla Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldı. Parametrik verilerin değerlendirilmesi Student T-testi, parametrik olmayan veriler ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

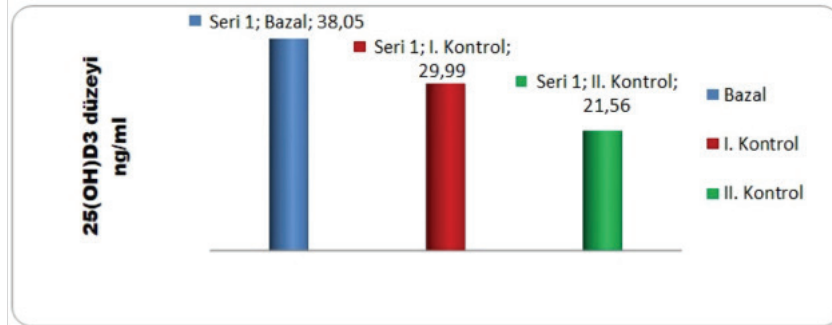
Bulgular

Çalışmaya 1,5-9,5 ay arası (ortalama yaş $5,11 \pm 2,48$ ay) toplam 53 hasta dahil edildi (44 erkek ve 9 kız). Çalışmaya alınan tüm hastaların ağırlık ve boy persentil değerleri normal sınırlarda ölçüldü. İnfantların 37'si (%69,8) alt solunum yolu enfeksiyonu, beşi (%9,4) idrar yolu enfeksiyonu, beşi (%9) gastroenterit, dördü (%7,5) febril nöbet ve ikisi (%3,7) üst solunum yolu enfeksiyonu tanılarıyla serviste yatmaktaydı. Hastaların %58,5'inde huzursuzluk, %52,8'inde kusma, %49,1'inde iştahsızlık, %45,3'ünde polidipsi, %43,4'ünde poliüri, %26,4'ünde ise konstipasyon tespit edildi. Tüm hastaların başvuru anı ve takiplerindeki serum Ca, P, ALP, PTH, 25 (OH) D3 değerleri ve spot idrardaki Ca / Cr oranları tablo 1'de verilmiştir. Laboratuvar değerlerinde kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p \geq 0,05$). Yine günde 400 IU D vitamini kullanan infantlarla, 800-1200 IU kullanan infantların D vitamini ortalamalarını karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p \geq 0,05$). Grupların başvuru D vitamini ortalamaları kıyaslandığında grup 1'de 25(OH)D3 düzeyi ($39,12 \pm 11,63$ ng/ml) grup 2'ye ($37,91 \pm 9,32$ ng/ml) kıyasla yüksek ölçüldü ($p=0,03$). Hastaların başvuru ve D vitamini kesildikten sonraki kontrol Ca, P, ALP değerleri karşılaştırıldığında; Ca ve ALP düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken ($p \geq 0,05$), P değeri birinci ve ikinci kontrol değerlerine göre başvuru anında istatistiksel anlamlı (her ikisi için $p=0,01$) düşük bulundu. PTH değerlerini karşılaştığımızda istatistiksel anlamlı olarak ($p < 0,001$) en yüksek değeri ikinci kontrolde elde ettik.

Tablo 1: Hastaların başvuru ve kontrol laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması						
Laboratuvar	Başvuru	1. Kontrol	2. Kontrol	p1	p2	p3
Serum						
Ca (g/dl)	10.4±0.40	10.6±0.63	10.5±0.73	≥0,05	≥0,05	≥0,05
P (g/dl)	5.3±1.02	5.9±0.83	5.96±0.86	0,01	0,01	≥0,05
ALP (IU/dl)	266±122.8	269±99.91	242.7±80.72	≥0,05	≥0,05	≥0,05
PTH (pg/ml)	25.5±15.84	31.2±10.51	34.9±11.63	0,01	<0,001	0.04
25(OH)D3 (ng/ml)	38.05±16.17	29.99±12.52	21.56±11.81	0,01	<0,001	0.01
Spot idrar						
Ca /Kreatinin	0.35±0.21	0.36±0.12	0.33±0.11	≥0,05	≥0,05	≥0,05

p1: Başvuru anı ve 1. Kontrol değerlerinin karşılaştırması, p2: Başvuru anı ve 2.Kontrol değerlerinin karşılaştırması p3: 1. ve 2. Kontrol değerlerinin karşılaştırılması, ALP: Alkalen Paz, PTH: Parathormon, 25(OH) D3: 25-Hidroksivitamin D

Her üç dönemin D vitamini düzeylerini kıyasladığımızda en yüksek değeri başvuruda en düşük değeri ise ikinci kontrolde elde ettik ve değerler arasında anlamlı farklılık (sırayla $p<0,001$, $p=0,01$) mevcuttu (Şekil 1). Hastaların Ca atılımını kıyaslamak için spot idrar Ca/Cr oranına baktık ve her üç değer arasında anlamlı fark yoktu ($p\geq0,05$). D vitamini kullanırken 25(OH)D3 düzeyi ≤ 20 ng/ml olan sekiz infant vardı. Bir infantın ise D vitamini düzeyi ağır eksiklik sınırındaydı (4,8 ng/ml). Bu infantların Ca, P,ALP, PTH, Ca/Cr değerlerini kalan 45 infantın sonuçları ile karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p\geq0,05$).



Şekil 1: Hastaların Karşılaştırmalı Ortalama 25(OH)D3 Düzeyleri

İnfantların %62,3'ü sadece anne sütü, %37,7'si anne sütüne ilave olarak ek gıda alıyordu. İnfantların güneş ışığına maruziyeti sorgulandığında 22 hastanın (%41,5) uygun biçimde güneş ışığına maruz kaldığını tespit ettik. Güneş alan infanlar ile almayanların Ca, P, ALP, PTH, Ca/Cr ve 25(OH) D3 değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p\geq0,05$). Hastaların yerleşim yerleri değerlendirildiğinde %17'si kırsal kesimde, %83'ü kent merkezinde yaşıyordu.

Tartışma

Profilaktik D vitamini desteğinin önemi yaklaşık yüzyılı aşkın bir süre önce anlaşılmıştır. D vitamini desteği o tarihten bu yana önemli değişiklikler göstermiş; ülkelere, etnik ve kültürel etmenlere, risk gruplarına göre farklı D vitamini desteği uygulamaları gelişmekle beraber günümüzde anne sütü alan bebeklerde düşük doz D vitamini kullanımı en çok kullanılan yöntem haline gelmiştir.¹¹ Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler infantlarda uygulanan 1200 IU/gün ve altındaki profilaktik D vitamini desteğinin hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile ilişkisinin olmadığını gösterdi.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de infantlarda uygulanan D vitamini desteği ile ilgili tartışmalar güncelliğini korumakta ve bu durum hekimler arasında görüş ayrılıklarına neden olmaktadır . Bu bağlamda D vitamini profilaksisi ile ilgili pratisyen hekimlere yönelik yapılan bir anket çalışmasında 124 hekimden %16'sının D vitamini önermedikleri tespit edilmiştir. Bunlar dan 13'ünün anne sütünde yeterli D vitamini olduğunu, dördünün yeterli güneş ışığı olduğunu, bir kişinin besinlerde yeterli vitamin bulunduğunu düşündüğü, iki hekimde hipervitaminozdan çekindiği tespit edilmiştir. D vitamini desteği öneren pratisyen hekimlerin %14'ü doğar doğmaz, %41'i doğumu izleyen ilk ay içerisinde D vitamini önermeye başlamaktaydı.¹² Çalışmamızda 53 infantın tamamı D vitamini profilaksisi alıyordu ve alınan D vitamini günlük dozu 400 IU-1200 IU arasında değişmekteydi (6 hasta 800 IU/gün, 2 hasta 1200 IU/gün, kalan 45 hasta ise 400 IU/gün). Yan etkiye yol açmayacak en yüksek günlük D vitamini dozunun ne olduğuna ilişkin çalışmalara gereksinim olmakla birlikte, 2000 IU ve altındaki günlük D vitamini alımının D hipervitaminozuna yol açacağına ilişkin kanıt yoktur.¹³ Ülkemizde Pehlivan ve ark. farklı dozlara ilişkin yaptığı çalışmada günlük 400 IU ile 800 IU D vitamini profilaksisi karşılaştırılmış, serum 25(OH)D3 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁴ Nitekim çalışmamızda da hiç bir vakada hipervitaminoz tespit edilmedi.

Son yıllarda 25(OH)D3 düzeyine göre D vitamini eksiklik ve yetersizlik tanımları değişmiştir. 1980'li yıllara kadar serum 25(OH)D3 seviyesinin 4 ng/ml (10 nmol/l) olmasının yeterli olduğu düşünülürken günümüzde 20 ng/ml altındaki seviyenin de yetersizlik olarak tanımlanmaktadır.¹⁵ Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre 0-3 yaş arası çocuklar arasında 25(OH)D 3 düzeyi <10 ng/ml olanların oranı % 1.67-19 arasında değişmektedir.¹⁶ Ankara'da sonbahar aylarında doğan bebeklerde yapılan bir çalışmada yenidoğan dönemindeki D vitamini düzeyi ortalamasını $7,5 \pm 3,2$ ng/ml saptamış ve bu çocukların % 80'inde D vitamini düzeyini 10 ng/ml'nin altında bildirmişlerdir.¹⁷ Yine aynı bölgede iki yıl boyunca yenidoğanlarda yapılan bir araştırmada % 32'sinde D vitamini düzeyini 11 ng/ml'nin altında, % 64,3'ünde 11-25 ng/ml aralığında saptarken sadece % 2,9'unda 25 ng/ml'nin üstünde saptamışlardır.¹⁸ Çalışmamızda ağır eksiklik düzeyinde bir, eksik-yetersizlik düzeyinde ise 7 infant tespit ettik. D vitamini düzeyi yeterli ve eksik-yetersiz olan infantların Ca, P, ALP, PTH değerlerini kıyasladığımızda aralarında anlamlı bir fark saptamadık. Ayrıca bu sekiz infantın klinik bulgularına baktığımızda D vitamini eksikliğine bağlı riketse dair bulgulara da rastlamadık. Yine çalışmamızda 400 IU/gün ile 800IU-1200 IU/gün D vitamini profilaksisi alan hastaların Ca, P, ALP, PTH ve 25(OH)D3 düzeylerini karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir fark saptamadık.

D vitaminin önemli kaynaklarından biriside güneş ışığına maruziyettir. Yeterli güneş ışığı kişinin yaşına, güneşe hassasiyetine, bulunduğu yerin enlemine, mevsime, günün hangi saati olduğuna ve ne kadar cilt bölgesinin güneş ışığına doğrudan temas ettiğine göre değişir.¹⁹ Yaz mevsiminde açık renk cilde sahip bir insanın tüm vücudu yaklaşık 30 dakika minimal eritem yapacak dozda UV'ye maruz kalırsa yaklaşık 20 000 IU D vitamini sentezler. Bebeklerin 11 ng/ml üzerinde 25(OH)D3 düzeyi sağlanması için ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği annelerinin D vitamini düzeyine göre değişmekle beraber yüzü açık, gövdeleri giyinik iken haftada 30 dakika 2 saat arasında güneşe maruz kalmaları yeterlidir.^{20,21} Bununla beraber kış aylarında (Kasım-Mart) güneş ışığı daha yatay geldiğinden D vitamini düzeyi istenilen düzeye yükselememekte ve 35° paralelin üzerinde yerleşen insanlarda derideki D vitamini sentezi hemen hemen durma noktasına gelmektedir.²² Bizim çalışmamız bir yıl sürmüştü ve çalışmanın %33,3'lük zaman dilimini kapsayan kış aylarında vakaların %59'unun hastanemize başvurduğunu tespit ettik. Çalışmamızda 22 infant günün belirli saatlerinde (10.00-15.00) el ve ayaklar açık kalacak şekilde şapkasız 30 dakikadan fazla güneşleniyordu. Fakat

güneş ışığı alan ve almayan infantların D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadık ve bu sonucun bölgemizin konumu ve mevsimsel faktörlere bağlı olabileceğini düşündük. Ayrıca güneş ışığı alan infantların çoğu şehir merkezinde yaşıyordu ve hava kirliliğinin yeryüzüne ulaşabilen UV ışın oranını ve etkisini azaltmasından dolayı da infantların D vitamini düzeyini istenilen seviyeye yükseltemediğini düşündük.

Glomerüllerden ultrafiltre olan Ca'nın çok büyük bir kısmı geri emilir ve bunun en önemli düzenleyici faktörü PTH'dur. PTH'nın sentez ve sekresyonunda majör rol, dolaşımdaki Ca konsantrasyonudur.²³ PTH'nın en önemli fonksiyonu, böbreklerden Ca reabsorpsiyonu ile kemikten Ca rezorpsiyonunu artırarak hipokalsemiyi önlemektir. Yine aynı şekilde 1,25(OH)2D3 de distal tübülden Ca emilimi artırır. PTH yokluğunda idrar Ca atılımı artar. Serum Ca değerinde en ufak düşmeye bağlı olarak serum PTH seviyesi hızla artar. Böylelikle serum Ca seviyesi dar limitler arasında tutulmaktadır.²⁴ Çalışmamızda hastaların D vitamini düzeyi sonraki iki kontrolde tedrici olarak düşmüş fakat Ca düşüklüğü görülmemiştir. Nedeni ise sonraki iki kontrolde artan PTH salınımı ile Ca değerlerinin normal aralıkta tutulmasıdır. Albertazzi ve ark. serum PTH düzeyine göre ayırdıkları iki gruptan serum PTH düzeyi yüksek olanlarda serum 25(OH)D3 düzeyinin anlamlı ölçüde düşük olduğunu gözlemlemişlerdir.²⁵ Çalışmamızda da en yüksek PTH ortalaması D vitamini ortalamasının en düşük olduğu dönemde görülmüştür. Yine artan PTH etkisi ile renal tübüllerden Ca geri emiliminin arttığı, bu sayede düşen D vitamini düzeyine rağmen idrar Ca atılımının değişmediği görüldü.

P homeostazını etkileyen en önemli mekanizma, böbrekten P atılımının kontrolüdür. P atılımını engelleyen en önemli faktör D vitamini dir. PTH ise 1,25(OH)2D3 sentezini artırarak indirekt yoldan P emilimini artırır. Yine D vitamini yüksek dozda kemikten P mobilizasyonunu artırırken, düşük dozda ve uzun süre verilmesi durumunda ise kemik mineralizasyonunu uyarmaktadır. PTH ise osteoklastik aktiviteyi artırarak kemikten P mobilizasyonunu artırır.²⁶ Çalışmamızda her üç dönemde P düzeyi normal sınırlarda olmasına karşın başvuru anında en düşük, ikinci kontrolde en yüksek düzeydedir. PTH değerinin de aynı çizgide seyretmesi bize kan P değerinde PTH'nın daha etkili olduğunu düşündürdü.

Sonuç olarak, ülkemizde son yıllarda D vitamini destek programları kapsamında önemli gelişmeler yaşanmakla beraber özellikle aile sağlığı merkezlerinde çeşitli sebeplerle D vitamini profilaksisinde aksamlar yaşanabilmektedir. Ön fontanelin erken kapanması ve mikrosefaliye neden olması gibi yanlış düşünceler bu sebeplerin önde gelen nedenlerindedir. D vitamini başlanmaması ve/veya profilaksinin kesilmesinin sık nedenlerinden biride tedavinin olası yan etkilerden korkulmasıdır ki nefrokalsinozis bunlardan biridir. Bu çalışmada ülkemizde rutin olarak uygulanan fizyolojik dozda D vitamini desteğinin infantlarda Ca yüksekliğine ve hiperkalsiüriye neden olmadığını gösterdik. Bu bağlamda birinci basamak sağlık hizmeti veren personelin eğitiminde "ilk altı ay anne sütüne ek olarak uygulanan profilaktik D vitamini desteğinin güvenle kullanılabilceği" hususu önemle vurgulanmalıdır.

1. McGraw-Hill. Hormones that regulate calcium metabolism. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. 25 th ed. A Lange medical book: Toronto: Appleton&Lange;2000.p.567-574
2. Greenbaum, LA. Electrolyte and acid-base disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 20 th ed. Philadelphia: Elsevier;2016.p.346-389
3. Barstow C. Electrolytes: Calcium Disorders. Review. FP Essent 2017;459:29-34.
4. Jalbert M, Mignot A, Gauchez AS, Dobrokhotov AC, Fourcade J. Severe hypercalcemia of unusual cause, looking for the culprit: Case report and review of the literature. Nephrol Ther 2018;14(4):231-236.
5. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Endocr Rev 2016;37(5):521-547.
6. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008;122(5):1142-1152.
7. Sönmez F, Akçanal B, Altıncık A, Yenisey C. Urinary calcium excretion in healthy Turkish children. Int Urol Nephrol. 2007;39(3):917-922.
8. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. Review. Turk J Pediatr. 2012;54(2):93-8.
9. Neyzi O, Furman A, Bundak R, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr 2006;95(12):1635-1641.
10. Ultraviolet light: a hazard to children. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Pediatrics. 1999;104(2 Pt 1):328-333.
11. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2005;115(2):496-506.
12. Toprak DG, Hatun Ş. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. Günümüzde D Vitamini Yetersizliği ve D vitamini eksikliği Hususunda Pratisyen Hekimlerin Tutumları, 2002; 13: 16-18
13. Root AW, Diamond FB. Calcium metabolism. In Sperling MA, editor. Sperling Pediatric Endocrinology 2 nd ed. Philadelphia: Saunders Press; 2002.p.65-95.
14. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. Turk J Pediatr 2003;45:315-320.
15. Bucak İH, Almış H. The Retrospective Analysis of Vitamin D Levels of Pediatric Patients in a Small City Center. Sakarya Med J 2016;6(3):136-143
16. Gültekin A, Savaş A. ve Özalp D. 0-3 yaş grubunda raşitizmin görülme sıklığı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg. 1998;528:19-25.
17. Andiran N, Yordam N, Özön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. Nutrition. 2002;18(1):47-50.
18. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009;1(6):266-269.
19. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu, Yordan N, Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. Katkı Pediatri Dergisi 1990;11:345-386.
20. Holick MF. Sunlight, vitamin D and human health. In: Holick MF, Jung EG, eds. Proceedings, Symposium on the biologic effects of light. Berlin: Walter de Gruyter & Co; 1994.p.3-15.
21. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. J Pediatr. 1985;107(3):372-376.
22. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67(2):373-378.
23. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In Brook CGD (ed). Clinical Paediatric Endocrinology 3 rd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1995.p.712-743.
24. Doyle DA. Hyperparathyroidism. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 20 th ed. Philadelphia: Elsevier;2016.p.2694-2698
25. Albertazzi P, Steel SA, Purdie DW, Gurney E, Atkin SL, Robertson WS. Hyperparathyroidism in elderly osteopenic women. Maturitas. 2002;43(4):245-249.
26. Langman B. Disorders of phosphorus, calcium, and vitamin D. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric nephrology, Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins;1999.p.529-40.

Evaluation of The Effects of Desipramine, Venlafaxine And Bupropion on Depression and Anxiety in Mice By Forced Swimming Test and Elevated Plus Maze Test

Desipramin, Venlafaksin ve Bupropionun Farelerdeki Depresyon ve Anksiyete Üzerine Etkilerinin Zorunlu Yüzme Testi ve Yükseltilmiş Artı Labirent Testi ile Değerlendirilmesi

Mehmet Hanifi Tanyeri¹, Mehmet Emin Buyukokuroglu², Pelin Tanyeri^{2*}, Oguz Mutlu³, Güner Ulak³, Füruzan Yıldız Akar³, Bekir Faruk Erden³

¹Yenikent Government Hospital, Department of Urology, 54100 Sakarya/Turkey

²Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, 54100-Sakarya/Turkey

³Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, 41380-Kocaeli/Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Pelin Tanyeri

Sakarya University Medical Faculty Department of Pharmacology 54100 Sakarya-Turkey

T: +90 530 512 55 90 E-mail: pelintanyeri@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 15.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 12.12.2018

Abstract

Aim	This study aimed to investigate the effects of desipramine, venlafaxine and bupropion on depression and anxiety in mice. We used a classic tricyclic antidepressant, desipramine; a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, venlafaxine; and a second-generation antidepressant agent that blocks the central reuptake of noradrenaline and dopamine, bupropion. (Sakarya Med J 2018, 8(4):820-829)
Material and Methods	Imipramine (30 mg/kg), desipramine (7.5 mg/kg and 15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg and 8 mg/kg), and bupropion (20 mg/kg and 40 mg/kg) significantly reduced immobility time in the FST compared to vehicle in a dose-dependent manner. Additionally, bupropion (40 mg/kg) was significantly more effective than imipramine.
Results	Diazepam (2 mg/kg), desipramine (7.5 mg/kg and 15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg and 8 mg/kg), and bupropion (20 mg/kg and 40 mg/kg) significantly increased the time spent in the open arms of the EPM compared to vehicle in a dose-dependent manner. Diazepam (2 mg/kg), desipramine (7.5 mg/kg and 15 mg/kg), venlafaxine (8 mg/kg) and bupropion (20 mg/kg and 40 mg/kg) significantly increased the number of entries into the open arms compared to the vehicle-treated group. Additionally, bupropion (40 mg/kg) was significantly more effective than diazepam.
Conclusion	Desipramine, venlafaxine and bupropion (20 mg/kg) exerted significant antidepressant-like effects that were not significantly different than the effects of imipramine. Additionally, bupropion (40 mg/kg) exerted significant antidepressant-like effects and was more effective than imipramine. Similarly, desipramine, venlafaxine and bupropion (20 mg/kg) exerted significant anxiolytic-like effects that were not significantly different than the effects of diazepam. Additionally, bupropion (40 mg/kg) exerted significant anxiolytic-like effects and was more effective than diazepam.
Keywords	desipramine; venlafaxine; bupropion; depression; anxiety

Öz

Amaç	Bu çalışmada, farelerde desipramin, venlafaksin ve bupropionun depresyon ve anksiyete üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. (Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):820-829).
Gereç ve Yöntem	Klasik trisiklik antidepresan, desipramin, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü venlafaksin ve ikinci jenerasyon antidepresan bir ajan olan noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü bupropionun farelerde zorunlu yüzme testi (FST) ve yükseltilmiş artı labirent testi (EPM) üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.
Bulgular	Imipramin (30 mg/kg), desipramin (7,5 mg/kg ve 15 mg/kg), venlafaksin (4 mg/kg ve 8 mg/kg) ve bupropion (20 mg/kg ve 40 mg/kg) FST'de hareketsizlik zamanını önemli ölçüde doza bağlı bir şekilde azalttı. Ayrıca bupropion (40 mg/kg) da imipramine göre anlamlı derecede etkiliydi. Diazepam (2 mg/kg), desipramin (7,5 mg/kg ve 15 mg/kg), venlafaksin (4 mg/kg ve 8 mg/kg) ve bupropion (20 mg/kg ve 40 mg/kg) EPM'de açık kollarıda kalış süresini önemli ölçüde doza bağlı artırdı. Diazepam (2 mg / kg), desipramin (7,5 mg/kg ve 15 mg/kg), venlafaksin (8 mg/kg) ve bupropion (20 mg/kg ve 40 mg/kg) açık kola giriş sayısını da artırdı. Ayrıca bupropion (40 mg/kg) diazepamdan anlamlı derecede daha etkiliydi.
Sonuç	Desipramin, venlafaksin ve bupropion (20 mg/kg), imipraminin etkilerinden önemli ölçüde farklı olmayan antidepresan benzeri etkiler neden olmuştur. Bunun yanında bupropion (40 mg/kg) antidepresan benzeri etki göstermiştir ve bu etkiler imipraminden daha güçlüdür. Benzer şekilde, desipramin, venlafaksin ve bupropion (20 mg/kg), diazepamın etkilerinden önemli ölçüde farklı olmayan anlamlı anksiyolitik benzeri etkiler göstermişlerdir. Ayrıca bupropion (40 mg / kg) anlamlı anksiyolitik benzeri etkiler göstermiş ve bu etkiler diazepamdan daha güçlüdür.
Anahtar Kelimeler	desipramin; venlafaksin; bupropion; depresyon; anksiyete

Introduction

Depression is the second most common chronic disease, and its global presence has expanded widely. It is estimated that about half of the patients suffering from depression are unaware of their disease or are misdiagnosed.¹ Anxiety is also a complicated behavior in humans and animals that may lead to a wide range of problems in the central nervous system (CNS). Depression and anxiety disorders are burdensome conditions with lifetime prevalence rates of approximately 7–20% and 11–27% respectively.^{2,3} It has also been reported that anxiety affects one-eighth of the population and, in severe forms, has debilitating effects on quality of life.⁴ Sexual problems are more common among patients with depression and anxiety disorders than among the general population.^{5,6}

Depression is a neurochemical disorder arising from the hypofunctioning of brain mono-amine systems, including the serotonergic, noradrenergic, and/or dopaminergic pathways.⁷ Additionally, different studies have suggested the role of dopamine in the pathogenesis of depression.⁸ Animal research has shown that the second-generation antidepressant bupropion increases monoaminergic neurotransmission differently than other antidepressants.⁹ Bupropion inhibits the reuptake of noradrenaline and dopamine but has no significant serotonergic effects.¹⁰ Animal studies have shown that bupropion has no presynaptic or postsynaptic effect on serotonergic neurotransmission.^{11,12} Dopaminergic agonists facilitate sexual behavior.¹³ Thus, bupropion has a positive effect on sexual desire.¹⁴

The main objective of our study was to compare the antidepressant and anxiolytic-like effects of widely prescribed classes of antidepressants: desipramine, venlafaxine and bupropion. Thus, we investigated the acute effects of these drugs using the forced swimming and elevated plus maze tests in mice. A well-known antidepressant, imipramine, and a well-known anxiolytic, diazepam, were used as positive controls.

Materials and methods

Animals

Male inbred BALB/c ByJ mice (Animal Research Center, Bursa-Turkey) aged 7 weeks upon arrival to the laboratory were used in this study. Animals (4–5 per cage) were kept in the laboratory at 21 ± 1.5 °C with 60% relative humidity under a 12 h light/dark cycle (light on at 8.00 p.m.) for 2 weeks before experimentation. Tap water and food pellets were available ad libitum. All procedures involving animals were in compliance with the European Community Council Directive of 24 November 1986, and ethical approval was granted by the Kocaeli University Ethics Committee (Number: AEK 7/6, Kocaeli, Turkey).

Drugs

Imipramine, diazepam, desipramine, venlafaxine and bupropion were purchased from Sigma Chemicals (St Louis, Mo, USA). All drugs were dissolved in 0.9% physiological saline. Saline was used as the vehicle in control experiments. Venlafaxine was given subcutaneously (s.c.), and the other drugs were given intraperitoneally (i.p.) in a volume of 0.1 ml per 10 g body weight of mice. All doses used were chosen based on previous behavioral studies.¹⁵⁻¹⁸ Drugs were freshly prepared on the day of the experiment.

Experimental Design

The mice were randomly divided into experimental groups as follows: saline; imipramine, 30 mg/kg; desipramine, 7.5 mg/kg; desipramine, 15 mg/kg; venlafaxine, 4 mg/kg; venlafaxine, 8 mg/kg; bupropion, 20 mg/kg; and bupropion, 40 mg/kg. Each experimental group consisted of 8-9 mice. All the experiments were performed between 10:00 a.m. and 12:00 p.m. Saline (vehicle), imipramine (30 mg/kg), desipramine (7.5 mg/kg and 15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg and 8 mg/kg), and bupropion (20 mg/kg and 40 mg/kg) were given 30 min before the forced swimming test and elevated plus maze test.

Forced swimming test

The FST, the most widely used behavioral test for the screening of antidepressant drugs, was performed as described by Porsolt et al.^{19,20} Briefly, the mice were dropped individually into Plexiglas cylinders (height 25 cm, diameter 10 cm) containing 10 cm of water maintained at 23–25 °C and left there for 6 min. The duration of immobility was recorded during the last 4 min of the 6-min testing period. The absence of hind leg movement was recorded as immobility by stopwatch by a single observer who was aware of the treatment groups.

Elevated Plus Maze Test

Anxiety-related behavior was measured with the elevated plus maze test. The experiments were conducted in a dimly lit, semi-soundproof room, illuminated with a table lamp (80 lux). The maze was made of wood and consisted of two open (29 cm long × 5 cm wide) and closed arms (29 cm × 5 cm with 15 cm high walls) forming a square cross with a 5 cm square center piece. To avoid falls, the open arms were surrounded by a short (1 cm) plexiglass edge. The maze was elevated 40 cm above the floor. The open arms and central platform were painted white and enclosed arms were painted black.

Each mouse was placed at the center of the maze facing one of the open arms and allowed to explore the maze. During a 5-min test period, the number of entries into both open and enclosed arms of the maze (defined as the entry of all four limbs into the arms) and the time spent in the open arms was recorded. The observer was always located in the same position near the open arms and behind the animals. The open-arm activity was evaluated as the following: 1) time spent in the open arms relative to the total time spent in the plus maze (300 s), expressed as a percentage, and 2) number of entries into the open arms relative to the total number of entries into both the open and closed arms, expressed as a percentage. These values were used as indices of anxiety in mice. Any animal that fell off the maze was excluded from the experiment.

If the change in one of the parameters was statistically significant, then an effect on anxiety was considered to have occurred. The time spent in the open arms and the numbers of open arm entries were always observed to change in the same direction (i.e., both the time spent in the open arms and the number of open arm entries increased or both decreased).

Open field test

Since compounds altering motor activity may give false positive/negative effects in the elevated plus maze test, spontaneous locomotor activity of mice was evaluated by monitoring the activity of the animals in an open field (33 x 33 x 30 cm square box). The animals were placed in the center

of the apparatus, and behaviors were recorded for a period of 5 min using the Etovision-XT video tracking system (Noldus, Netherlands). The locomotor activity was evaluated by measuring the total distance travelled in the apparatus and the speed of the animals.

Statistics

In evaluating the effects of individual groups, a one analysis of variance (ANOVA) post hoc Tukey test was performed. Data are expressed as the mean \pm S.E.M. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Forced swimming test

One-way ANOVA showed a significant effect of imipramine, desipramine, venlafaxine and bupropion treatment on immobility time in the FST [$F(7,67) = 70.919, p < 0.0001$]. Imipramine (30 mg/kg), desipramine (7.5 mg/kg and 15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg and 8 mg/kg) and bupropion (20 mg/kg and 40 mg/kg) significantly reduced immobility time compared to the vehicle-treated group ($p < 0.001, p < 0.01, p < 0.001, p < 0.01, p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001$, respectively, by Tukey test, Fig. 1).

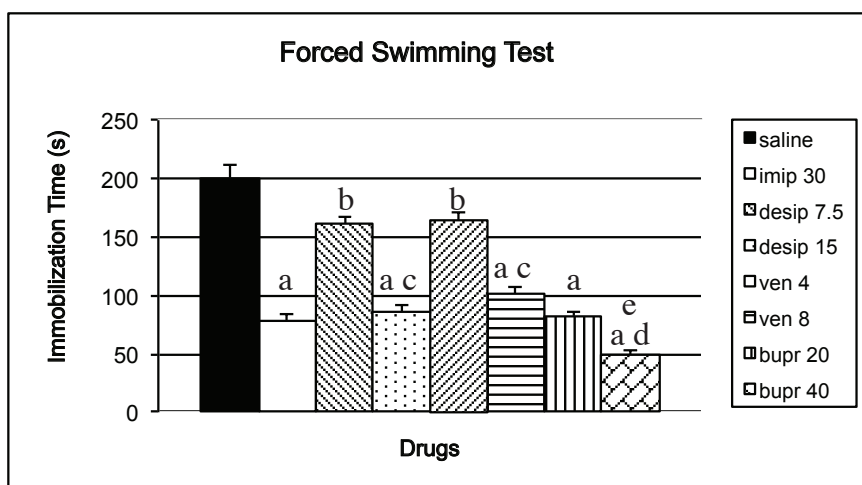


Figure 1. Effects of diazepam (diaze) (2 mg/kg), desipramine (desip) (7.5 and 15 mg/kg), venlafaxine (ven) (4 and 8 mg/kg) and bupropion (bupr) (20 and 40 mg/kg) on immobility time in mice FST. Each column represents the mean \pm S.E.M. of 8-10 animals.

a $p < 0.001$, b $p < 0.01$ compared to vehicle control

c $p < 0.001$ desipramine (7.5 mg/kg) compared to desipramine (15 mg/kg) and venlafaxine (4 mg/kg) compared to venlafaxine (8 mg/kg)

d $p < 0.01$ bupropion (20 mg/kg) compared to bupropion (40 mg/kg)

e $p < 0.01$ bupropion (40 mg/kg) compared to imipramine (30 mg/kg)

One-way ANOVA revealed a significant effect of drug dose on the immobility time in the forced swimming test in all groups: desipramine (7.5 mg/kg) versus desipramine (15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg) versus venlafaxine (8 mg/kg), bupropion (20 mg/kg) versus bupropion (40 mg/kg) ($p < 0.001, p < 0.001, p < 0.01$, respectively, Fig. 1). Additionally, there was a significant difference in the immobility time between the imipramine (30 mg/kg) and bupropion (40 mg/kg) groups ($p < 0.05$).

Elevated plus maze test

One-way ANOVA showed a significant effect of drug treatment on the time spent in the open arms in the EPM test [$F(7, 64) = 42.911, p < 0.0001$, Fig. 2A]. Post-hoc comparisons revealed that diazepam (2 mg/kg), desipramine (7.5 mg/kg and 15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg and 8 mg/kg) and bupropion (20 mg/kg and 40 mg/kg) significantly increased the time spent in the open arms compared to the vehicle-treated group ($p < 0.001$, Fig 2A). One-way ANOVA revealed a significant effect of drug dose on the time spent in the open arms in all groups: desipramine (7.5 mg/kg) versus desipramine (15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg) versus venlafaxine (8 mg/kg), and bupropion (20 mg/kg) versus bupropion (40 mg/kg) ($p < 0.05, p < 0.05, p < 0.05$, respectively, Fig 2A). Additionally, there was a significant difference in time spent in the open arms between the imipramine (30 mg/kg) and bupropion (40 mg/kg) groups ($p < 0.01$).

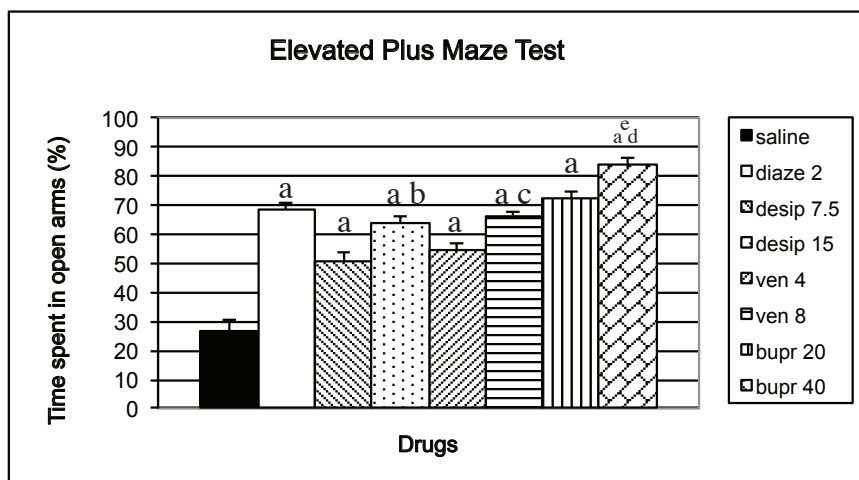


Figure 2A. Effects of diazepam (diaze)(2 mg/kg), desipramine(desip) (7.5 and 15 mg/kg), venlafaxine (ven) (4 and 8 mg/kg) and bupropion (bupr) (20 and 40 mg/kg) on the % time spent in open arms in mice EPM test. Each column represents the mean \pm S.E.M. of 8-9 animals.

a $p < 0.001$ compared to vehicle control

b $p < 0.05$ desipramine (7.5 mg/kg) compared to desipramine (15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg) compared to venlafaxine (8mg/kg) and bupropion (20 mg/kg) compared to bupropion (40 mg/kg)

c $p < 0.01$ bupropion (40 mg/kg) compared to diazepam (2 mg/kg)

One-way ANOVA showed a significant effect of drug treatment on the number of entries into the open arms in the EPM test [$F(7,64) = 10.835, p < 0.0001$; Fig. 2B]. Post hoc comparisons revealed that diazepam (2 mg/kg), desipramine (7.5 mg/kg and 15 mg/kg), venlafaxine (8 mg/kg) and bupropion (20 mg/kg and 40 mg/kg) significantly increased the number of entries into the open arms compared to the vehicle-treated group ($p < 0.001, p < 0.05, p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001$, respectively, Fig. 2B).

Effects of drugs on locomotor activity in the open field test

It is well known that an antidepressant-like effect in the FST and an anxiolytic-like effect in the EPM test can also be evoked by drugs which induce hyperactivity or hypoactivity.²¹ Thus, the influence of all of the above treatments on locomotor activity was concurrently evaluated. None of the drugs modified the total distance travelled [$F(8, 75)=1.187$; Fig. 3] in the open field test.

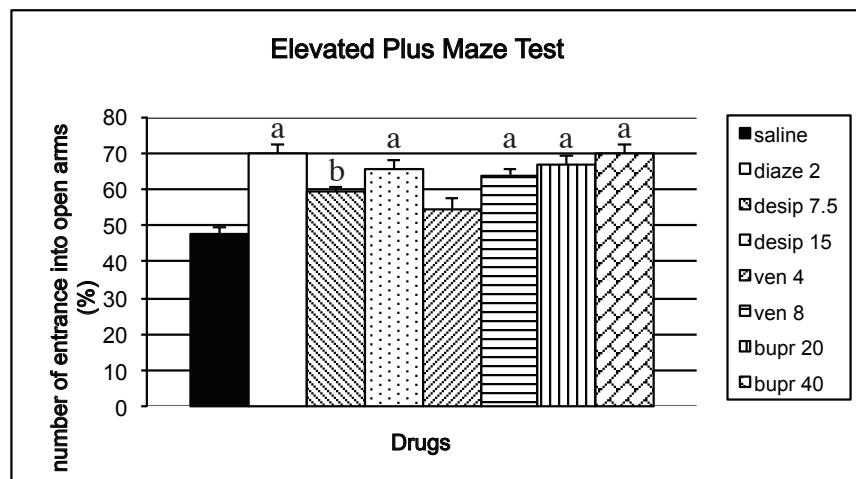


Figure 2B. Effects of diazepam (diaze)(2 mg/kg), desipramine(desip) (7.5 and 15 mg/kg), venlafaxine (ven) (4 and 8 mg/kg) and bupropion (bupr) (20 and 40 mg/kg) on the %number of entries to the open arms in mice EPM test. Each column represents the mean \pm S.E.M.of 8-9 animals. $a_{p<0.001}$ compared to vehicle control
 $b_{p<0.05}$ compared to vehicle control

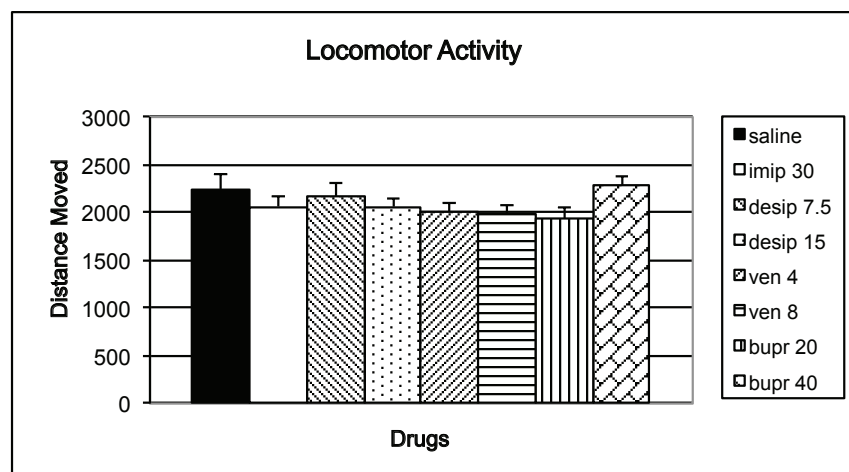


Figure 3. Effects of diazepam (diaze) (2 mg/kg), desipramine (desip) (7.5 and 15 mg/kg), venlafaxine (ven) (4 and 8 mg/kg) and bupropion (bupr) (20 and 40 mg/kg) on total distance moved in the open field test. Each column represents the mean \pm S.E.M.of 8-10 animals. $p>0.05$ compared to vehicle control

Discussion

In the FST, the most widely used behavioral test for the screening of antidepressant drugs, the absence of hind leg movement was recorded as immobility. In our study, treatment with imipramine (30 mg/kg) and desipramine (7,5 and 15 mg/kg) dose-dependently reduced the immobility time compared with saline, as was shown in recent studies.²²⁻²⁸ Again, we showed that venlafaxine (4 mg/kg and 8 mg/kg) reduced the immobility time in a dose-dependent manner in the FST. A similar result was shown in a previous study.²⁹ Additionally, we found that bupropion (20 mg/kg) was as effective as imipramine in exerting significant antidepressant-like effects in the FST. Additionally, bupropion (40 mg/kg) was more effective than imipramine in exerting significant

antidepressant-like effects in mice in the FST. In a previous study, bupropion significantly reduced the immobility time, similar to our results.³⁰ Thus, bupropion has been proved to be an effective antidepressant drug.

In the elevated plus maze test, which is one of the most important tests for evaluating anxiety, the animals normally do not prefer the open arms. They prefer to stay in the enclosed arms, in which they appear to feel more confident. Thus, drugs that increase the time spent in the open arms are considered to be anxiolytic. Diazepam (2 mg/kg), desipramine (7.5 mg/kg and 15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg and 8 mg/kg) and bupropion (20 mg/kg and 40 mg/kg) significantly increased the time spent in the open arms compared to the vehicle-treated group. One-way ANOVA revealed significant differences between the groups (desipramine (7.5 mg/kg) versus desipramine (15 mg/kg), venlafaxine (4 mg/kg) versus venlafaxine (8 mg/kg), bupropion (20 mg/kg) versus bupropion (40 mg/kg) and imipramine (30 mg/kg) versus bupropion (40 mg/kg) in the time spent in the open arms. Diazepam (2 mg/kg), desipramine (7.5 mg/kg and 15 mg/kg), venlafaxine (8 mg/kg) and bupropion (20 mg/kg and 40 mg/kg) significantly increased the number of entries into the open arms compared to the vehicle-treated group.

There is extensive comorbidity between depression and anxiety disorders. Anxiety, the emotional response to stress, is a key element of depression as well as the defining feature of anxiety disorders, and many antidepressants appear to be effective in the treatment of anxiety disorders as well as depression. Therefore, the pharmacological actions of these drugs must account for their efficacy in both. Brain noradrenergic, serotonergic and dopaminergic systems regulate or modulate many of the same behavioral dimensions that are affected in depression and anxiety disorders. Whereas much recent research has focused on the regulatory effects of antidepressants on synaptic function and cellular proteins, less emphasis has been placed on monoaminergic regulation at a more global systemic level, or how such systemic alterations in monoaminergic function might alleviate the behavioral, cognitive, emotional and physiological manifestations of depression and anxiety disorders.³¹

The monoamine hypothesis of depression states that depression is caused by a functional deficit of monoamines (norepinephrine, serotonin and dopamine) at certain sites in the brain.³² Studies show that the dopaminergic system, in part, may also be implicated in the regulation of mood.³³ Currently, there is evidence from several reports regarding the efficacy of antidepressants related to the potentiation of dopaminergic neurotransmission in the treatment of depression.^{33,34} Several studies have also implicated dopamine receptors in depression and anxiety and in the mechanistic action of antidepressants.³⁵⁻³⁷ Furthermore, dopaminergic mechanisms may be involved in the regulation of male sexual behavior.³⁸ Depressive symptoms have been shown to be related to sexual dysfunction in the general population.³⁹ Additionally, depressive symptoms are thought to be associated with decreased sexual arousability.⁴⁰ On the other hand, sexual dysfunction is associated with anxiety and depression. While bupropion inhibits the reuptake of both noradrenaline and dopamine, it has no effects on serotonin, histamine, acetylcholine or adrenaline receptors.⁴¹ Controlled trials have shown that bupropion improves overall sexual dysfunction. In addition, some uncontrolled studies revealed that bupropion has been effective in treating sexual dysfunction caused by other antidepressants.⁴²⁻⁴⁶

In our study, desipramine, venlafaxine and bupropion (20 mg/kg) were as effective as imipramine in exerting significant antidepressant-like effects on mice in the FST. Additionally, bupropion (40 mg/kg) was more effective than imipramine in exerting significant antidepressant-like effects on mice in the FST. Similarly, desipramine, venlafaxine and bupropion (20 mg/kg) were as effective as diazepam in exerting significant anxiolytic-like effects on mice in the EPM test. Additionally, bupropion (40 mg/kg) was more effective than diazepam in exerting significant anxiolytic-like effects on mice in the EPM test. All three drugs were effective at altering depression- and anxiety-like behavior in our study, but bupropion had a superior antidepressant and anxiolytic effect compared to other antidepressants.

Desipramine and venlafaxine, but especially bupropion, seem to be good choices for antidepressant and anxiolytic agents due to their effectiveness in treating depression and anxiety associated with erectile dysfunction patients. Further studies, including cellular and molecular studies, are needed to support our results.

1. Sharp LK, Lipsky MS. Screening for depression across the lifespan: a review of measures for use in primary care settings. *Am Fam Physician* 2002;66(6):1001-8.
2. Hirschfeld R, Weissman M (2002). Risk factors for major depression and bipolar disorder. In: Davis K, Charney D, Coyle J, Nemeroff C (eds). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia pp 1018-1025.
3. Merikangas K, Pine D (2002). Genetic and other vulnerability factors for anxiety and stress disorders. In: Davis K, Charney D, Coyle J, Nemeroff C (eds). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia pp 868-882.
4. Thakur P, Rana AC. Effect of cissampelos pareira leaves on anxiety-like behavior in experimental animals. *J Tradit Complement Med* 2013;3(3):188-93.
5. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB. (1998) The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med* 60: 458-465.
6. Hale VE, Strassberg DS (1990) The role of anxiety on sexual arousal. *Arch Sex Behav* 19: 569-581.
7. Hirschfeld RMA. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 6):4-6.
8. Brown AS, Gershon S (1993) Dopamine and depression. *J Neural Transm Gen Sect* 91 (23):75-109
9. Paterson NE, Markou A. Animal models and treatments for addiction and depression co-morbidity. *Neurotox Res.* 2007 Jan;11(1):1-32
10. Wilens TE, Haight BR, Horrikan JP et al. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 793-801
11. Ferris RM, Cooper BR. Mechanism of antidepressant activity of bupropion. *J Clin Psychiatry Monograph* 1993;11(1):2-14.
12. Ascher JA, Cole JO, and Colin J-N. et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995 56:395-401.
13. Hull EM, Dominguez JM. Sexual behavior in male rodents. *Horm Behav.* 2007 Jun;52(1):45-55
14. Segraves RT, Clayton A, Croft H et al. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:339-42
15. Tanyeri P, Buyukokuroglu ME, Mutlu O, Ulak G, Yildiz Akar F, Komsuoglu Celikyurt I, Erden BF (imip) Involvement of serotonin receptor subtypes in the antidepressant-like effect of beta receptor agonist Amibegron (SR 58611A): an experimental study. *Pharmacol Biochem Behav* 2013 Apr;105:12-6.
16. Tanyeri P, Buyukokuroglu ME, Mutlu O, Ulak G, Akar FY, Celikyurt IK, Erden BF. Evidence that the anxiolytic-like effects of the beta3 receptor agonist amibegron involve serotoninergic receptor activity. *Pharmacol Biochem Behav* 2013 Sep;110:27-32.
17. Saitoh A, Kimura Y, Suzuki T, Kawai K, Nagase H, Kamei J (desip) Potential anxiolytic and antidepressant-like activities of SNC80, a selective delta-opioid agonist, in behavioral models in rodents. *J Pharmacol Sci* 2004 Jul;95(3):374-80.
18. Lu X, Ross B, Sanchez-Alavez M, Zorrilla EP, Bartfai T. Phenotypic analysis of GalR2 knockout mice in anxiety and depression-related behavioral tests. *Neuropeptides* 2008 Aug;42(4):387-97.
19. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977;229:327-336.
20. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol* 1978;51:291-294.
21. Maj J, Rogó Z, Skuza G, Sowi ska H. The effect of antidepressant drugs on the locomotor hyperactivity induced by MK-801, a non-competitive NMDA receptor antagonist. *Neuropharmacology.* 1992 Jul;31(7):685-91.
22. Stemmelin J, Cohen C, Terranova JP, Lopez-Grancha M, Pichat P, Bergis O, Decobert M, Santucci V, Françon D, Alonso R, Stahl SM, Keane P, Avenet P, Scatton B, le Fur G, Griebel G. Stimulation of the beta3-Adrenoceptor as a novel treatment strategy for anxiety and depressive disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008 Feb;33(3):574-87.
23. Louis C, Stemmelin J, Boulay D, Bergis O, Cohen C, Griebel G. Additional evidence for anxiolytic- and antidepressant-like activities of saredutant (SR48968), an antagonist at the neurokinin-2 receptor in various rodent-models. *Pharmacol Biochem Behav* 2008 Mar;89(1):36-45.
24. Costa AP, Vieira C, Bohner LO, Silva CF, Santos EC, De Lima TC, Lino-de-Oliveira C A proposal for refining the forced swim test in Swiss mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013 Aug 1;45:150-5.
25. Asakura W1, Matsumoto K, Ohta H, Watanabe HREM sleep deprivation potentiates the effects of imipramine and desipramine but not that of clomipramine in the forced swimming test. *Jpn J Pharmacol* 1993 Dec;63(4):455-60.
26. Overstreet DH, Stemmelin J, Griebel G. Confirmation of antidepressant potential of the selective beta3 adrenoceptor agonist amibegron in an animal model of depression. *Pharmacol Biochem Behav* 2008 Jun;89(4):623-6
27. Overstreet DH, Griebel G. Antidepressant-like effects of the vasopressin V1b receptor antagonist SSR149415 in the Flinders Sensitive Line rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2005 Sep;82(1):223-7.
28. Overstreet DH, Griebel G. Antidepressant-like effects of CRF1 receptor antagonist SSR125543 in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol* 2004 Aug 16;497(1):49-53
29. Ide S, Fujiwara S, Fujiwara M, Sora I, Ikeda K, Minami M, Uhl GR, Ishihara K. Antidepressant-like effect of venlafaxine is abolished in μ -opioid receptor-knockout mice. *J Pharmacol Sci* 2010;114(1):107-10.
30. Kitamura Y, Yagi T, Kitagawa K, Shinomiya K, Kawasaki H, Asanuma M, Gomita Y. Effects of bupropion on the forced swim test and release of dopamine in the nucleus accumbens in ACTH-treated rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010 Aug;382(2):151-8.
31. Morilak DA, Frazer A. Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004 Jun;7(2):193-218.
32. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (1) *N Engl J Med* 1988;319:348-53.
33. D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol* 2000;405:365-373.
34. Dziedzicka-Wasylewska M, Kolasiewicz W, Rogoz Z, Margas W, Maj J. The role of dopamine D2 receptor in the behavioral effects of imipramine - study with the use of antisense oligonucleotides. *J Physiol Pharmacol* 2000;51:401-409.
35. D'Aquila PS, Canu S, Sardella M, Spanu C, Serra G, Franco F. Dopamine is involved in the antidepressant-like effect of allopregnanolone in the forced swimming test in female rats. *Behav Pharmacol* 2010 Feb;21(1):21-8
36. Yamada J, Sugimoto Y, Yamada S. Involvement of dopaminergic receptors in the anti-immobility effects of dopamine reuptake inhibitors in the forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 2004 Nov 19;504(3):207-11
37. Leggio GM, Torrisi SA, Castorina A, Platania CB, Impellizzeri AA, Fidilio A, Caraci F, Bucolo C, Drago F, Salomone S. Dopamine D3 receptor-dependent changes in alpha6 GABAA subunit expression in striatum modulate anxiety-like behaviour: Responsiveness and tolerance to diazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014 Nov 15. pii: S0924-977X(14)00301-0.
38. Bitran D, Hull EM. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1987; 11: 365 - 389.
39. Shindel AW, Eisenberg ML, Breyer BN, Sharlip ID, Smith

- JF. Sexual function and depressive symptoms among female North American medical students. *J Sex Med.* 2011;15:391–399.
40. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: Conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clin Psychol Rev.* 2009;29:573–85.
41. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(4):159-166.
42. Ashton AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor–induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:112–115.
43. Gitlin MJ, Suri R, and Alshuler L. et al. Bupropion sustained release as a treatment of SSRI-induced sexual side effects. *J Sex Marital Ther* 2002 28:131–138.
44. Kennedy SH, McCann SM, and Masellis M. et al. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, and fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry* 2002 63:181–186.
45. Labatte LA, Grimes JB, and Hines A. et al. Bupropion treatment of serotonin reuptake antidepressant-associated sexual dysfunction. *Ann Clin Psychiatry* 1997 9:241–245.
46. Solvason HB, DeBattista C, and Kendrick E. et al. Bupropion SR in the treatment of SSRI-induced sexual dysfunction [poster]. Presented at the 40th annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit Program (NCDEU). May 30–June 2, 2000 Boca Raton, Fla.

Determination of State of Women to Have Pap Smear Test and the Associated Factors

Kadınların Pap Smear Yaptırma Durumlarının ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi

Meral Kılıç

Ataturk University, Faculty of Health Sciences, Erzurum/Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Meral Kılıç

Department of Midwifery, Faculty of Health Science, Ataturk University, Erzurum

T: +90 505 773 15 45 E-mail: m_kavak25@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.09.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 03.12.2018

Abstract

Objective	This descriptive study was conducted for the purpose of determining the state of women to have pap smear test and the effective factors (Sakarya Med J 2018, 8(4):830-839)
Materials and Methods	The population of the study consisted of 350 women who applied to the Department of Obstetrics and Gynecology, Aziziye Research Hospital Ataturk University between December 2015 / April 2016.The whole population was included in the study without sample selection. Percentage distribution and chi-square analysis were used to analyze the data.
Results	Percentage distribution and chi-square analysis were used to analyze the data. It was determined that 125 (35.7%) of 350 women had pap smear test before and 225 (64.3%) of them had never have this test. The rate of having pap smear test was found to increase in terms of age, marriage duration, knowledge regarding pap smear test, seeing gynecological examination, and considering themselves as risky for cervix cancer.
Conclusion	All health care workers need to train women to protect themselves from cervical cancers when they can reach them. The midwife / nurse should emphasize the importance of regular health screening and early diagnosis to individuals.
Keywords	pap smear; cervical cancer; associated factors

Öz

Amaç	Araştırma, kadınların pap smear yaptırma durumlarının ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı tipte yapılmıştır. (Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):830-839).
Gereç ve Yöntem	Araştırmanın evrenini Aralık 2015/ Nisan 2016 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 350 kadın oluşturmuştur. Örneklem seçilmeksizin evrenin tamamı çalışmaya dahil edildi. Verilerin analizinde yüzdelik dağılımlar, ki-kare analizi kullanılmıştır.
Bulgular	Araştırmaya katılan 350 kadının 125'i (35.7) daha önce Pap smear yaptırmış, 225'i (64.3) bu testi hiç yaptırmamış olarak belirlendi. Pap smear yaptırma oranının kadınların yaşıyla, evlilik süresiyle, pap smear hakkındaki bilgilerine göre, jinekolojik muayeneye gitme durumlarına göre ve kendilerini serviks kanseri için riskli görme durumuyla artığı bulunmuştur.
Sonuç	Tüm sağlık çalışanlarının, kadınlara nerede ne zaman ulaşabilirse serviks kanserlerinden korunma konusunda eğitim vermeleri gerekmektedir. Ebe/hemşire, bireylere düzenli sağlık taramalarının ve erken tanının önemini vurgulamalıdır.
Anahtar Kelimeler	pap smear; servikal kanser; ilişkili faktörler

Introduction

Cervical cancer is ranked as the fourth in terms of its prevalence among women around the world. It is predicted that in 2012 there were 12.170 invasive cervical cancer cases in the world, 4220 cases died, and 87% of the cervical cancer related deaths were seen in developing areas.^{1,2} Cervical cancer is reported to be the third most common cancer after corpus and ovarian cancers and the tenth in terms of prevalence among women in Turkey.²

Cervical cancers are primary one of the cancers that are likely to be prevented by early diagnosis in women. The reason for this is the presence of the well-described long pre-invasive process of cervical cancer. Thus, a screen test was developed for cervical cancer. Pap smear is a screening method used for this purpose.³ Cervical cancer screening with Pap smear is one of the rarest cost-effective interventions intending to prevent cancer. Diagnosis and treatment of cervical lesions in premalignant phase would decrease incidence and mortality.⁴

Numerous health behaviors are associated to decrease of cervical cancer risk; however, none of the health behavior is as effective as pap smear test in decreasing of cervical cancer morbidity and mortality.⁵ In developed countries, incidence of cervical cancer has decreased for the last 50 year with the use of pap smear test and mortality rate related to the cervical cancer decreased at the rate of 70%.⁶ Even though the screening programs have decreased the incidence in developing and underdeveloped countries, it could not reach the required level due to financial problems and insufficient level of patient awareness.⁷ In which age groups and with what intervals pap smear should be performed is as important as smear receipt technique. No matter how successful the smear receipt is, if it is not received in adequate frequency or if the target group is not determined appropriately, it may not serve for the purpose sufficiently. Risk factors should be taken into consideration while determining the group of women to have cervical screening.⁴

In the literature, the state of women to have pap smear in cervical cancer is reported to be affected by various demographic and socio-cultural factors. According to the results of the studies, behavior of having pap smear test is reported to be affected by factors such as age, income, marital status, being sexually active, working situation, health insurance, difficulties in access to health institutions, the lack of time due to busy work life, having to wait long hours to see healthcare staff.^{4,5,8}

In a study conducted in Turkey, the state of having pap smear test was found to be affected by age, having family members with cancer history, and having knowledge about cervical cancer.⁹ In another study, it was reported that women considered going to regular gynecological examination as unnecessary unless they have complaints and they could not find systematical health institution services to go for gynecological examination.¹⁰

Knowing that the behavior of having pap smear can vary in different cultures and groups and based on socio-demographic characteristics, is an important information for healthcare personnel in terms of reaching the group and providing service to that group.¹¹ Additionally, if the socio-demographic barriers hindering the state of women to have a pap smear are eliminated, early diagnosis of the cancer will be possible. Thus, the study was conducted for the purpose of determining the state of women to have pap smear test and the associated factors.

Materials and Method

This descriptive study was conducted to determine women's behaviors of having pap smear test in Erzurum and socio-cultural factors affecting this.

Study Group

The study was conducted in the gynecology and obstetrics outpatient clinic of a university hospital in a city located in Eastern Anatolia Region of Turkey between December 2015 and April 2016. The population of the study consisted of 350 women who consulted gynecology and obstetrics outpatient clinic of the university hospital. The whole population was included in the study without sample selection. The study group consisted of women older than 18 years, who were sexually active, was not diagnosed with cervical cancer before, did not undergo hysterectomy operation, and were able to read and write in Turkish.

Data Collection Tools and Data Collection

"Information Form", which was prepared by the researchers, was used as data collection tool. Personal Information Form was prepared by the researcher in accordance with the literature.^{2,5,12,13} Personal Information Form consists of two sections. The first section included questions about socio-demographic characteristics, and the second section included questions about the knowledge on pap smear test, the state of having pap smear test, the effective socio-cultural factors, and risk perception related to cervical cancer. The data were collected by the researcher using the face-to-face interview method. The interviews lasted for approximately 10-15 minutes.

Statistical Analysis

Encoding and assessment of the data were performed by using SPSS v20.0 software (Statistical Package for Social Science). Percentage distribution and chi-square 2 analyses were used in assessment of the data.

Ethical Principles

Written permission was received from Ethics Committee of Erzurum Ataturk University Faculty of Health Sciences before starting the study. The study was conducted in accordance with Helsinki principles. Since all answers are required to be based on voluntariness in all researches conducted by taking information from participants, it was paid attention that the women to participate in the study were voluntary and willing and they were informed that they were free to participate in the study. Before starting to collect the data of the study, the participants were informed about the study, their questions regarding the study were answered, and their written and verbal consents were received. The women were informed that they could withdraw from the study at any time.

Results

It was determined that 125 (35.7%) of the women participating in the study had Pap smear test before, and 225 (64.3%) had never have this test. Average age of the women was 37.79 ± 11.24 and mean marriage duration was 2.05 ± 1.008 .

The rate of having pap smear test was found to be higher those who were in the age group of 40-61 years, secondary school graduates, employed, nulliparous, and had a marriage duration of 31-45 years. A significant correlation was determined between having pap smear test and age and marriage duration. ($p < 0.05$) (Table1).

Table 1: The state of having pap smear test based on socio-demographic characteristics of the women				
Pap smear test				
	Having Number(%) n=125	Not having Number(%) n= 225	X²	P value
Age				
19-29 years	21(23.6)	68 (76.4)	X ² =13.383	p=.001
30-39 years	37 (31.9)	79 (68.1)		
40-61 years	67 (46.2)	78 (53.8)		
Education				
Primary school	50 (31.6)	108 (68.4)	X ² =5.220	P=.265
Secondary school	31 (44.7)	46 (55.3)		
High school	24 (32.0)	51 (68.0)		
University	20 (38.8)	20 (61.2)		
Employment Status				
Employed	26 (36.1)	46 (63.9)	X ² =.006	P=.937
Unemployed	99 (35.6)	179 (64.4)		
Marriage Duration				
1-10 years	35 (25.4)	103 (74.6)	X ² =10.777	p=.013
11-20 years	36 (41.4)	51 (58.6)		
21-30 years	40 (42.6)	54 (57.4)		
31-45 years	14 (45.2)	17 (54.8)		
Number of births				
Nulliparous	15 (39.5)	23 (60.5)	X ² =.1.395	p=.707
1-3	74 (34.1)	143 (65.9)		
4 and more	36 (38.7)	59 (61.3)		

It was determined that 58.6% of the women who had heard of pap smear test and 7.6 % of those who heard this test stated that they had this test. There was a statistically significant correlation between two groups in terms of having pap smear test (p=.000). The women could not exactly describe the group requiring to have pap smear and the rate of having the test was high in those stating that married women should have the test and low in those stating that they did not know. The rate of being aware that pap smear test is used for diagnosis of gynecological cancer and how often it should be performed was high and also the rate of having the test was high in the women who were aware that pap smear test is used for diagnosis of gynecological cancer and how often it should be performed and stated that they should have the test ever year. A significant difference was determined between the women based on their knowledge levels in terms behavior of having pap smear test (p=.000). It was determined that 62.9% of those who stated that they had pap smear test had the test only once (Table II).

In the study, the women were asked about their opinions about going to the examination when they had a gynecological problem and the correlation between the obtained data and the state of having pap smear was investigated. 32.3% of the women to go to the gynecological examination in case of any gynecological complaint and 33.7% of the women who went to the gynecological examination only when their complaints became excruciating were determined to have pap smear test. A significant correlation was found between going to the gynecological examination and the

state of having pap smear test ($p < 0.05$) (Table III).

Table 2: The state of having pap smear test based on women's knowledge on pap smear				
Pap Smear Test				
	Having Number(%) n= 125	Not having Number(%) n=225	X2	P Value
Heard of pap smear test				
Heard before	113 (58.6)	80 (41.4)	$X^2=110.089$	$p=.000$
Never heard before	12 (7.6)	145 (92.4)		
The state of describing the group required to have pap smear test				
All women	49 (45.0)	60 (55.0)	$X^2=43.001$	$p=.000$
The women with gynecological problems	6 (22.2)	21 (77.8)		
Married women	41 (51.2)	39 (48.8)		
Women older than 40 years	20 (47.6)	22 (52.4)		
Did not know	9 (9.8)	83 (90.2)		
Being aware of having pap smear for diagnosis of which disease				
Gynecological cancer	105 (52.0)	97 (48.0)	$X^2=.64.806$	$p=.000$
Gynecological infection	7 (43.8)	9 (56.2)		
Did not know	13 (9.8)	119 (90.2)		
The state of being aware of how often pap smear should be performed				
Every year	83 (55.0)	68 (45.0)	$X^2=59.954$	$p=.000$
Once in two years	23 (37.1)	39 (62.9)		
Did not know	19 (13.9)	118 (86.1)		
Number of having pap smear				
1	78 (62.9)			
2	33 (25.8)			
3 and more	14 (11.3)			

Table 3: The state of having pap smear test based on the women's state of going to gynecological examination				
Pap Smear Test				
	Having Number(%) n= 125	Not having Number(%) n=225	test value and p	
Going to gynecological examination				
I go to the examination when my complaints become excruciating	25 (33.7)	49 (66.3)	$X^2=6.037$	$P= .049$
I go to the examination when I have any complaint	76 (33.3)	152 (66.4)		
I go to the examination regularly	24 (50)	24 (50)		

In Table IV, it was found that all of the women who considered themselves at the risk for cervical cancer, 49.3 % of those who did not consider themselves at risk, and 14.3% of those who did not know whether or not they were at the risk had pap smear test. A significant correlation was determined between considering themselves at risk and the state of having pap smear test ($p=.000$). 75% of those who considered themselves at risk stated that they thought they were at risk due to infection, and 35 % due to presence of cancer in their immediate surroundings.

Table 4: The state of having pap smear test based on women's status of considering themselves at risk for cervical cancer and reasons for considering themselves at risk

Pap Smear Test				
	Having Number(%) n= 125	Not having Number(%) n=225	test value and p	OR
Considering themselves at risk for cervical cancer				
Considered herself at risk	32 (100.00)		$\chi^2=20.101$	$p=.000$
Did not consider herself at risk	67 (49.3)	69 (50.7)		
Did not know whether she was at risk or not	26 (14.3)	156 (85.7)		
Reasons of considering themselves at risk				
Infection	24 (75)			
Presence of cancer in immediate surroundings	8 (35)			

Discussion

The rate of having pap smear was higher in married women in the study of Kabacaoğlu et al.¹⁴ in the age group of 25-29 years in the study of Decker et al.¹⁵ in women who were in the age group of 40-50 years employed, had high educational level, and gave birth in the study of Karabulutlu.¹² Similar to results of these study; in the present study the rate of having pap smear test was found to be higher in those who were in the age group of 40-61 years, secondary school graduates, employed, nulliparous, and had a marriage duration of 31-45 years. A statistically significant correlation was determined between having pap smear test and age and marriage duration. ($p<0.05$) (Table1). It is thought that rate of going to the obstetric or gynecological examination and thus having pap smear increases with increasing ages and longer marriage duration. Educational level, employment status, and number of births of women were determined to have no effect on having pap smear (Table 1).

Different from the present study; in the studies the rate of having pap smear was found to increase as the educational level increased.¹⁶⁻¹⁸ In Kalyoncu's study, 68.9% of the officers, which were the group with the highest rate of having smear test; whereas, this rate was found to be 18.9% in doctors.¹⁹ The fact that the rate of having smear test significantly decreased with higher educational level was associated with high awareness related to risk factors in cervical cancer, the use of barrier methods, virginity, and monogamy in active sexual life.²⁰ Similarly, in the study of it was determined that as educational level increased, the rate of having pap smear decreased and the women with higher educational level had higher average marriage age and shorter marriage duration.¹¹ Since active sexual life generally starts with marriage in Turkish society; the fact that the rate of going to obstetric or gynecological examination increased with longer marriage duration was explained by the fact that women with higher educational level have pap smear at lower rate.

The thoughts affecting the state of women to go gynecological examination were also found to be effective on having pap smear, and a significant correlation was determined between women's state of having pap smear test and going to gynecological examination ($p < 0.05$) (Table III). The study conducted by Karabulutlu and Akyüz revealed similar findings to the present study.^{11,12} In their study, Gürel et al., reported the reasons of women not to have pap smear test as "negligence" at the rate of 87%.²¹ In the study of Oche et al., the most important reasons behind why women did not have pap smear is perception of not being at risk of the disease. The other reasons were reported as being afraid of the pain and negative results of the test, and lack of awareness.²² In the study of Demirgöz Bal, it was stated that there was no complaint requiring to have pap smear test. The most important barrier related to performance of the test was determined as embarrassment (48.4%) and the request for female doctors (64.4%).²³ In the study of Altay and Kefeli; it was found that 53.7% of the women did not want to go to gynecological examination due to privacy, and 57.0% were embarrassed during gynecological examination.²⁴ In their study, Demir and Oskay determined that the women experienced intense pain, embarrassment and stress during gynecological examination. 75.4% of the women stated that they were uncomfortable with the fact that there was no special area for preparation before and after the examination and 75.1% complained about the fact that privacy was not paid sufficient attention.²⁵ Having a positive examination experience for a woman plays an important role in having the test and continuity of future examinations. It is important that the doctors and nurses working in the units of gynecological examination to make an explanation to women before examination, allocating time, and develop their communication skills.^{24,25}

In the present study, a significant difference was determined between the women, who heard and did not hear about pap smear test, in terms of having the pap smear test. When the state of having the test was examined in terms of women's knowledge levels regarding pap smear, it was determined that those, who did not know by whom, for diagnosis of which disease and how often it should be performed, had the test at lower rate, and the difference between them was statistically significant ($p < 0.001$) (Table II). In the other studies, the rate of having the test was reported to be higher in those who had knowledge about cervical cancer and pap smear.^{11,12,26} The health education brochures given as a result of the interventional study conducted by Lee et al., to prevent cervical cancer, were reported to change the willingness to have pap smear test for approximately three years.²⁷ In their study, Güvenç et al., evaluated the effect of health education brochure on having pap smear test among Turkish women. 510 women (20.4%) were reported to have pap smear test two weeks after the intervention.²⁸ In the study of Oche et al., it was found that while the women stated that all the women should have pap smear test (89.2%), only 10% had the pap smear test.²² American Cancer Society (ACS) states that all the women should have the test 3 years after their first sexual intercourse but they should have the test once in 2-3 years before the age of 21 years and after the age of 30 years, and the women over the age of 70 years who does not have abnormal pap test results and have 3 or more normal results in the last 10 years should be excluded from cervical cancer program. Similarly, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) reports that all women should have pelvic examination and pap smear test in any period throughout their life, women who are still sexually active or 21 years old should have yearly pelvic examination and pap smear test, and the women who are older than the age of 30 years and have had three consecutive yearly normal pelvic examinations and pap smear tests should be checked with longer period of time.^{4,29,30} However, in the present study, it was found that the group requ-

ired to have pap smear did not describe exactly the state of being aware that it is performed for diagnosis of which disease and how frequently it should be applied. Even though 35.7% (n= 125) of the women had pap smear test, only 62.9% (n=78) had it only once, and having it only once is not adequate for early diagnosis of cervical cancer. Similar to the results of the present study, the rate of the women who had pap smear test once was 63.8% in the study of Jallian and 80% in the study of Sabari.^{31,32}

The most efficient way of preventing cervical cancer is to have pap smear test to determine cervical cell changes. It is more common in women who do not have regular pap smear in cervical cancer. Almost half of the women diagnosed with cervical cancer are women aged between 35 and 50 years. Pap smear test is the most efficient method in decreasing cervical cancer-related deaths.³³ The high rate of cervical cancer is associated with lack of having cervical cancer screening or not having pap smear regularly.³⁴ Unfortunately, most of the women did not have pap smear test regularly due to different reasons. As determined in previous studies, lack of knowledge and awareness about pap smears and cervical cancer, not considering themselves at risk, not understating the benefits of test enough to understand, financial difficulties, being afraid of the results of the test, considering the test to be embarrassing and painful, and the request for female doctors are the most important barriers for having regular pap smear tests.^{23,32-35} The fact that healthcare personnel explain the importance and aim of pap smear test and how often it should be performed, related health educations are expanded, and screening programs take place more in media is thought to be useful to have regular pap smear.

In a study, it was determined that women did not have pap smear test because they did not consider themselves at risk for cervical cancer, and they had the test only when they had bleeding and discharge change.³⁶ In another study, 92% of the participants stated that they did not have the risk of cervical cancer, and 77.5% stated that they did not have any complaint that would require pap smear test.²³ Different from the studies; in the present study, all of the women who considered themselves at the risk for cervical cancer determined to have pap smear test and most of those or not who were not aware if they were at risk did not have the test and a significant correlation was determined between considering themselves at risk and having pap smear ($p<0.001$). Similar to the present study, in other studies, the women who considered themselves at risk for cervical cancer were found to have higher rate of having pap smear test.^{11,12}

Conclusion

The rate of having pap smear test was determined to be affected by women's socio-demographic characteristics, knowledge on pap smear test, state of going to gynecological examination, and perception of risk for cervical cancer; however, the effect of pap smear test on controlling of cervical cancer was not exactly known. Cervical cancers are primary one of the cancers that are likely to be prevented by early diagnosis in women. The reason for this is the presence of the well-described long pre-invasive process of cervical cancer. Early diagnosis can be established by pap smear test. Thus, the healthcare personal should emphasize the importance of early diagnosis and regular health screenings to the women who come for gynecological examination. It also should be explained that pap smear test is an easily applicable, cost-efficient, non-destructive, and highly sensitive test which reduces the treatment burden, morbidity, and mortality. These activities are useful to raise awareness of women about cervical cancer and enable them to have regular health

screenings so that early diagnosis of cancer becomes possible.

Limitations

This study cannot be generalized to all women because the study population is limited to the patients attending the outpatient clinic of a respective hospital.

Sakarya Med J
2018;8(4):830-839

KILIÇ
Determination of State of Women To Have
Pap Smear Test and The Associated Factors

1. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: A Cancer Journal For Clinicians* 2012;62(3):147-172.
2. Rathfisch G, Güngör İ, Uzun E, Keskin Ö, Tencere Z. Human papillomavirus vaccines and cervical cancer: awareness, knowledge, and risk perception among Turkish undergraduate students. *Journal of Cancer Education*. 2015;30(1):116-123.
3. Kanbur A, Çapık C. Cervical cancer prevention, early diagnosis-screening methods and midwives / nurses role. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing* 2011;18(1):061-072.
4. Ozan H . Pap smear: when? how? who? *Turkey J Gynecol Obstetrics* 2005; 2: 35-40.
5. Jennings-Dozier K, Lawrence D. Sociodemographic predictors of adherence to annual cervical cancer screening in minority women. *Cancer nursing*. 2000;23(5):350-356.
6. Valdespino VM, Valdespino VE. Cervical cancer screening: state of the art. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2006;18(1):35-40.
7. Guner H, Taskiran C. Serviks kanseri epidemiyolojisi ve human papilloma virus. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2007;4(1):11-19.
8. Çam O, Babacan Gümüş A. Psychosocial factors influencing early detection behaviors in breast and cervical cancer. *Journal of Ege University Nursing Faculty* 2006; 22(1): 81-93.
9. Uysal A, Birsel A. Knowledge about cervical cancer risk factors and pap testing behaviour among Turkish women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(3):345-350.
10. Bolsoy N, Şenol S. Study on the causes as to why women benefitting from the primary health services in the city of Manisa fail to have regular gynecologic examination. *Journal of Ege University Nursing Faculty* 2000;16:1-37.
11. Akyüz A, Güvenç G, Yavan T, Çetintürk A, Kök G. Kadınların Pap smear yaptırma durumları ile bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2006;48(1):25-29.
12. Karabulutlu O. Evaluation of the pap smear test status of Turkish women and related factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(2):981-986.
13. Olcay Ç, Gümüş AB. Psychosocial factors influencing early detection behaviors in breast and cervical cancer. *Journal of Ege University Nursing Faculty*. 2006:81.
14. Kabacaoglu M, Oral B, Balci E, Gunay O. Breast and Cervical Cancer Related Practices of Female Doctors and Nurses Working at a University Hospital in Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2014;16(14):5869-5873.
15. Decker KM, Demers AA, Kliewer EV, et al. Pap test use and cervical cancer incidence in First Nations women living in Manitoba. *Cancer Prevention Research*. 2015;8(1):49-55.
16. Ak M, Canbal M, Turan S, Gürbüz N. Attitude concerning the pap smear test of women who admitted to the family medicine outpatient clinic. *Konuralp Medical Journal* 2010;2(2):1-4.
17. Ko KD, Park SM, Lee K. Factors associated with the use of uterine cervical cancer screening services in Korean elderly women. *Korean journal of family medicine*. 2012;33(3):174-181.
18. Simou E, Maniadakis N, Pallas A, Foundoulakis E, Kourlaba G. Factors associated with the use of Pap smear testing in Greece. *Journal of Women's Health*. 2010;19(8):1577-1585.
19. Kalyoncu C, Işıklı B, Özalp S, Küçük N. The knowledge, attitudes and behaviors of Pap smear applicants in Osmangazi University Obstetrics and Gynecology outpatient clinic. *Health and Public* 2003;13(2):60-66.
20. Ag D. Investigation of knowledge level and awareness of female health personnel working in şişli etfal training and research hospital. Master thesis, İstanbul. 2007.
21. Gürel SA, Gürel H, Topçuoğlu A. Investigation of rate and determinants of pap-test in women attending for a gynecological examination. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009;19(2):62-66.
22. Oche M, Kaoje A, Gana G, Ango J. Cancer of the cervix and cervical screening: Current knowledge, attitude and practices of female health workers in Sokoto, Nigeria. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2013;5(4):184-190.
23. Demirgöz Bal M. Evaluation of women having pap smear test by health belief model scale *Journal of Marmara University Health Sciences Institute* 2014;4(3):133-138.
24. Altay B, Kefeli B. The effect of some variables to the allertation anxiety of women who came for jynecologic examination. *Dokuz Eylül University Electronic Journal of School of Nursing* 2012; 5(4):134-141
25. Demir S, Oskay ÜY. Women's experiences of gynecological examinations and their expectations from healthcare professionals. *Journal of Women's Health Nursing* 2014;1(1): 68-79.
26. Wellensiek N, Moodley M, Moodley J, Nkwanyana N. Knowledge of cervical cancer screening and use of cervical screening facilities among women from various socioeconomic backgrounds in Durban, Kwazulu Natal, South Africa. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2002;12(4):376-382.
27. Lee F-H, Wang H-H, Yang Y-M, Tsai H-M, Huang J-J. The Effects of an Educational Intervention on Preventing Cervical Cancer Among Vietnamese Women in Southern Taiwan. *Journal of Cancer Education*. 2016:1-7.
28. Guvenc G, Akyuz A, Yenen MC. Effectiveness of nursing interventions to increase Pap Smear test screening. *Research in Nursing Hhealth*. 2013;36(2):146-157.
29. Hirth JM, Tan A, Wilkinson GS, Abbey B, Berenson MD. Compliance with cervical cancer screening and human papillomavirus testing guidelines among insured young women. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:200-207.
30. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2002;52(1):8-22.
31. Saberi F, Sadat Z, Abedzadeh M . Factors associated with cervical cancer screening and its barriers among women: Kashan, Iran. *Payesh*, 2012; 11, 365-70
32. Jalilian F, Emdadi S. Factors related to regular undergoing Pap-smear test: application of theory of planned behavior. *Journal of Research in Health Sciences*. 2011;11(2):103-108.
33. Leyva M, Byrd T, Tarwater P. Attitudes towards cervical cancer screening: a study of beliefs among women in Mexico. *Californian Journal of Health Promotion*. 2006;4(2):13-24.
34. Ibekwe C, Hoque M, Ntuli-Ngcobo B. Perceived barriers of cervical cancer screening among women attending Mahalapye district hospital, Botswana. *Archives of Clinical Microbiology*. 2011;2(1):1-9.
35. Bahmani A, Baghianimoghadam MH, Enjebab B, Mahmoodabad SSM, Askarshahi M. Factors Affecting Cervical Cancer Screening Behaviors Based On the Precaution Adoption Process Model: A Qualitative Study. *Global journal of Health Science*. 2015;8(6):211-218.
36. Wong L, Wong Y, Low W, Khoo E, Shuib R. Knowledge and awareness of cervical cancer and screening among Malaysian women who have never had a Pap smear: a qualitative study. *Singapore Medical Journal*. 2009;50(1):49-53.

When Should Surgical Treatment of Gartland Type III Supracondylar Humerus Fractures Take Place?

Gartland Tip III Suprakondiler Humerus Kırıklarının Cerrahi Tedavisi Ne Zaman Yapılmalı?

Alauddin Kochai¹, Turgut Akgül², Barış Gülenç², Fevzi Birişik², Gökhan Polat², Önder Yazicioğlu²

¹ Sakarya University Education and Research Hospital Orthopedic and Traumatology Department / Sakarya/ Turkey

² Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Orthopedic and Traumatology Department

Yazışma Adresi / Correspondence:

Alauddin Kochai

Sakarya University Education and Research Hospital Orthopedic and Traumatology Department / Sakarya/ Turkey

T: +90 532 327 55 62 E-mail: alkoc79@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 04.12.2018

Abstract

Objective	We evaluated the effects of surgery time on clinical and radiological outcomes among Gartland type III Supracondylar humerus fractures (SFH). (Sakarya Med J 2018, 8(4):840-846)
Materials and Methods	We retrospectively examined 72 patients treated for Gartland type III SHF. Patient's age, gender, surgery times, surgery durations, and complications were assessed. The radiological measurements of patients were assessed in comparison to the other elbow by using Baumann's and capitohumeral angles.
Results	72 patients (40 males, 32 females), mean age 7.5 years and mean follow-up 41 months. 40 patients were operated on within the first 24 hours, 32 after 24 hours. Thirty-five were operated at night, 37 on day. Mean surgery duration at night 72 minutes and at daytime 51. The difference was statistically significant (P<0.05). Mean surgery duration at first 24 hours was 61.5±30 minutes, while after 24 hours was 63±15.5 (p=0.63), mean Baumann's angle was 72±6.75 degrees on the operated side, and 70±3.93 degrees on the other side. The difference was statistically significant (p=0.003). While a significant difference existed among the Bauman's angles of night time patients, no such difference was found among daytime patients. The mean carrying angle obtained was 10.3±5.3 degrees on the operated side, and 12.02±3.6 on the other side. The difference was not statistically significant. Similarly, no statistical difference was observed for capitohumeral angles and clinical outcomes of patients operated on within and after the first 24 hours were compared to the non-operated side.
Conclusion	SHF treatment in ideal conditions results same functional outcomes and fewer complications than immediate surgery under suboptimal conditions.
Keywords	Supracondylar humerus fracture; Close reposition; Percutaneous pinning

Öz

Amaç	Gartland tip III suprakondiler humerus kırıklarının tedavisinde cerrahi uygulama zamanının klinik ve radyolojik sonuçlar üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. (Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):840-846).
Gereç ve Yöntem	Gartland tip III kırık nedeni ile opere edilen 72 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların yaşı, ameliyat zamanı, ameliyat süresi ve komplikasyonları incelendi. Radyolojik sonuçlar Baumann ve Capitohumeral açısı, klinik sonuçlar ise dirsek taşımaya açısı ölçülerek değerlendirildi.
Bulgular	72 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 40'ı erkek ve 32'si kadındı. 40 hasta ilk 24 saatte, 32 hasta 24 saatten sonra ameliyat edilmişti. 35 hasta gece ve 37 hasta gündüz ameliyat edilmişti. Ortalama yaş 7.5/yıl ve ortalama takip süreleri 41/ay idi. Gece yapılan operasyon süresi ortalama 72 dakika iken gündüz ortalama 51 dakikaydı (P<0.05). İlk 24 saatte opere edilenlerde operasyon süresi 61.5±30 dakika, 24 saat sonra opere edilenlerde 63±15.5 dakika (p=0.63). Baumann açısı opere edilen tarafta 72±6.75, edilmeyen tarafta 70±3.93 derece idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Bu fark gece yapılanlardan kaynaklanmaktaydı (p=0.003, p=0.005). Opere edilen tarafta taşımaya açısı 10.3±5.3 opere edilmeyen tarafta ortalama 12.02±3.6 derece idi, gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu (p>0.05). 24 saat öncesi ve sonrası yapılanlar arasında radyolojik ve klinik sonuçlar açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır.
Sonuç	Suprakondiler humerus kırığının tedavisi geç ancak ideal şartlarda yapıldığında suboptimal şartlarında yapılmasına göre daha az komplikasyon ile aynı fonksiyonel sonuç elde edilmektedir.
Anahtar Kelimeler	: Suprakondiler humerus kırığı; Kapalı repozisyon; Perkütan pinleme

Introduction

Supracondylar humerus fractures are the most common childhood elbow fractures with a prevalence of 15%. They are generally seen among children aged 3-5.¹⁻³ Even though its more frequent type is extension. Early treatment is needed in displaced fractures with presence neurovascular injuries and compartment syndrome.⁴⁻⁷ Closed reduction and percutaneous pinning are the primary surgical treatment.^{3,5,8} The timing of surgical treatment of fracture without vascular injury or open fracture is debatable.⁴⁻¹³ Contrary to those who recommend immediate surgical treatment, there are report which claims delayed surgery does not increase the rate of complications.⁹⁻¹³

In this study, we evaluated the effects of surgery time (<24 hrs, >24 hrs, night, day) on clinical and radiological outcomes among Gartland type III supracondylar humerus fracture patients treated with closed reposition and percutaneous pinning.

Materials and methods:

In this study, we retrospectively examined 94 patients treated in our clinic from 2012-2016 for fully displaced Gartland type III supracondylar fractures (Figure 1, 2).¹⁴ All patients who presented to the clinic with a Gartland type III supracondylar humerus fracture immediately received closed reposition and plaster splint in the emergency service to reduce the amount of displacement. Patients with open fractures and those who had clinical vascular and nerve injury after or before reposition were excluded as they were immediately treated with open reposition and K-wire. Patients with less than 12 months follow-up were also excluded. A total of 72 patients who fit the study criteria were included in the study.



Figure 1: The lateral view of grade 3 supracondylar fracture



Figure 2: The Anterior-posterior view of grade 3 supracondiler fracture

Under general anesthesia patients were sterilized. Supracondylar humerus fractures were closed reposed by using traction and flexion under fluoroscopy. Following the closed reposition, it was fully evaluated in posterior anterior and lateral fluoroscopy images, and fixation was obtained with percutaneous medial and lateral K-wires (Figure 3,4). The extremity was immobilized in a long arm plaster splint. Patients were discharged on postop day 1. 4 weeks after the operation, the plaster splint was removed, mobility was achieved. The treatment ended 6 weeks after the operation

when K-wires were removed in the clinic (figure 5,6).



Figure 3: Early postoperative anterior-posterior view of the elbow



Figure 4: Early postoperative lateral view of the elbow



Figure 5: Late postoperative anterior-posterior view of the elbow. The K-wires are removed



Figure 6: Late postoperative lateral view of the elbow. The K-wires are removed

Patient's age, gender, surgery times, surgery durations, and complications during follow-up were assessed. The radiological measurements of patients who were called for follow-up were assessed in comparison to the other elbow by using Bauman's and capitohumeral angles. In clinical assessment, elbow carrying angles and flexion and extension intervals were assessed comparatively with the other elbow.

The results were evaluated according to surgery time as night, daytime <24 hrs and >24 hrs. SPSS (version 20.0, SPSS, Inc.) package program was used for statistical analyses. Parametric values between the groups were analyzed based on student-t test results, and nonparametric values based on chi-square test results. $P < 0,05$ was considered statistically significant.

This research has been approved by the IRB of the authors' affiliated institutions (Sakarya University).

This study is a cross-sectional type research.

Results:

For the 72 patients studied (40 males, 32 females), mean age was 7,5 (range 2-13) years and mean follow-up duration 41 (range 12-87) months. While 40 of the patients admitted to the study were operated on within the first 24 hours, 32 were operated after 24 hours. Thirty-five were operated on at night (during night shifts), the remaining 37 were operated on during the day (during regular work hours). Mean surgery duration was 61 minutes for all patients, with mean night time value being 72 minutes and mean daytime value 51 minutes. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Mean surgery duration of the 40 patients operated on within the first 24 hours was 61.5 ± 30 minutes, while that of the patients operated on after the first 24 hours was $63\pm 15,5$ minutes ($p=0,63$) (Table 1).

Table 1: This table shows the angles of Baumann, capitellohumeral angle, elbow carrying angle, flexion of the elbow, extension of the elbow and complication. These angles compared with nonoperated elbow.

	72	40	32		35	37	
Patients	72	40	32		35	37	
Age	7,6±3,1	7,8±3,4	7,5±2,7	0,63	6,7±3,1	8,5±2,9	0,06
Follow-up duration	41,5±18	45,7±19	37,3±17	0,24	42,3±17	38,9±19	0,67
Surgery durations	60±24,6	61,5±30	63±15,5	0,63	72,2±27	51,5±18	<0,05
Baumann Angle							
- Operated (O)	72±6,75	71,5±6	73±7,7	0,16	72±8,6	71,8±4,9	0,36
- Nonoperated (N)	70±3,3	70±4,25	70±3,4	0,39	70,5±3,8	69,4±4,1	0,005
Capitohumeral angle							
- Operated (O)	45,5±7,1	47±8,2	44,4±5,34	0,62	46,8±9,2	42,4±3,8	0,723
- Nonoperated (N)	44,1±7,1	44,2±7,3	43,4±7	0,339	44±8	44,1±6,3	0,064
Elbow carrying angles							
- Operated (O)	10,3±5,3	11,2±5,7	9,6±5	0,26	10,2±4,6	10±6,1	0,30
- Nonoperated (N)	12±3,6	12,5±3,1	11,2±3,5	0,43	12±3,33	12±4,13	0,19
Flexion intervals							
- Operated (O)	140±6,2	141±6,04	140±7,1	0,27	142±6,6	138±5,5	0,841
- Nonoperated (N)	141±6,7	143±7	140±6,3	0,88	142±6,1	140±7,2	0,937

In the radiological assessment of patients, mean Bauman's angle was 72 ± 6.75 degrees on the operated side, and 70 ± 3.93 degrees on the other side. The difference was statistically significant ($p=0.003$). While a significant difference existed among the Bauman's angles of night time patients ($p=0.005$), no such difference was found among daytime patients ($p=0.36$). Clinical characteristics of patients was not significantly different. The mean carrying angle obtained was 10.3 ± 5.3 degrees on the operated side, and 12.02 ± 3.6 on the other side. The difference was not statistically significant ($p>0.05$). There was no significant difference between the Bauman's and carrying angles of patients operated on within and after the first 24 hours ($p>0.05$). Mean capitellohumeral angle was 46.8 ± 9.17 for patients operated during night time, and 42.2 ± 3.8 for those operated during daytime. There was no significant difference between the two groups ($p=0.723/0.064$). Similarly, no statistical difference was observed when the capitellohumeral angles of patients operated on within and after the first 24 hours were compared to the non-operated side ($p=0.620/0.339$).

Complications following the surgery included isolated ulnar nerve injury in one patient, ulnar nerve and median nerve injury in one patient, and malposition in three. The latter three patients underwent repeat closed reduction and pinning with K-wires. Statistically, an increased complication rate was seen among night surgery cases ($p=0.035$).

Considering the clinical characteristics of patients, mean flexion on the operated side was 138 ± 5.5 for daytime patients, and 142 ± 6.6 for night patients. The difference with the non-operated side was not statistically significant ($p=0.841/0.937$).

Extension deficit was 11.2 ± 5.9 degrees in the night group, and 9.8 ± 4 degrees in the day group. The difference with the nonoperated side was not statistically significant ($p=0.708/p=0.827$). Similarly, no statistically significant difference was found between the elbow range of motion in patients who underwent surgery within 24 hours of injury or after 24 hours of injury ($p>0,05$).

Discussion:

The surgical treatment of childhood supracondylar humerus fractures, particularly Gartland type III fractures, include closed reposition and percutaneous pinning. Despite the agreement in the literature on this surgical approach, there is no consensus on the timing of the treatment.

Early emergency treatment has been suggested due to complications such as compartment syndrome, iatrogenic nerve, vein injury risk, and reduced chance for closed reposition.¹⁻⁷ On the other hand, it is reported that delaying the treatment of type III supracondylar humerus fractures not accompanied by open fractures and vein injury for optimal conditions, does not lead to an increase in complication rates.⁹⁻¹³ However, there is no agreement in the literature on the timing of delayed surgery. Early surgery limit has been defined as 8 or 12 hours, while Mayne et al. reported 15.5 hours as mean surgery onset time and Leet et al. reported 21.3 hours as mean latest surgery onset time.⁹⁻¹³ In our study, mean operation starting time was 11.8 ± 9.5 (2-45) hours and early surgery was the first 24 hours. This time is generally related to the preparation of optimal surgery conditions. We are of the opinion that ensuring standard conditions is more important than the timing of surgery.

According to our results, surgery takes longer at night (during night shifts) when conditions for early surgery are suboptimal ($P<0.05$) and the radiological findings are statistically less favorable ($p=0.005$). The risk for complications within the first 24 hours is highest at night conditions. On the other hand, independently from surgery onset time (<24 hrs and >24 hrs), daytime surgeries (during regular work hours) have statistically higher success rates.

The failure rate for closed reposition in the surgical treatment of supracondylar humerus fractures ranges between 3% and 46%.^{9,12,15-17} Even though it is claimed that delayed surgical treatment would increase the need for open reposition, Gupta et al. and Mehlman showed otherwise with surgeries after 12 and 8 hours respectively.^{9,12} Our study found an open reposition requirement rate of 5.71%, but parallel to the literature, no links were found with the timing of surgery.

Leet et al. reported in their study that delayed surgical treatment is not an obstacle for closed reposition.¹¹ In our study, patients who were operated on >24 hrs did not experience any problems

with closed reposition. However, while daytime closed reposition success rate was 95%, night time closed reposition success rate was 93.75%.

Conclusion:

Based on the data we obtained in our study, delayed Gartland type III supracondylar humerus fracture treatment in ideal conditions results same functional outcomes and fewer complications than immediate surgery under suboptimal conditions.

Conflict of interest None.

Ethical standard All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

1. Houshian S, Mehdi B, Larsen MS. The epidemiology of elbow fracture in children: analysis of 355 fractures, with special reference to supracondylar humerus fractures. *J Orthop Sci* 2001;6(4):312-315
2. Cheng JC, Shen WY. Limb fracture pattern in different pediatric age groups: a study of 3,350 children. *J Orthop Trauma* 1993;7(1):15-22
3. Cheng JC, Ng BK, Ying SY, Lam PK. A 10-year study of the changes in the pattern and treatment of 6,493 fractures. *J Pediatr Orthop*. 1999 May-Jun; 19(3):344-350
4. Brown IC, Zinar DM. Traumatic and iatrogenic neurological complications after supracondylar humerus fractures in children. *J Pediatr Orthop*.1995 Jul-Aug;15(4):440-443.
5. Mehserle WL, Meehan PL. Treatment of the displaced supracondylar fracture of the humerus (type III) with closed reduction and percutaneous cross-pin fixation. *J Pediatr Orthop*. 1991 Nov-Dec;11(6):705-711.
6. Minkowitz B, Busch MT. Supracondylar humerus fractures. Current trends and controversies. *Orthop Clin North Am*. 1994 Oct;25(4):581-594.
7. Zaltz I, Waters PM, Kasser JR. Ulnar nerve instability in children. *J Pediatr Orthop*. 1996 Sep-Oct;16(5):567-569.
8. Paradis G, Lavallee P, Gagnon N, Lemire L. Supracondylar fractures of the humerus in children. Technique and results of crossed percutaneous Kwire fixation. *Clin Orthop Relat Res*. 1993 Dec;(297):231-237.
9. Mehlman CT, Strub WM, Roy DR, Wall EJ, Crawford AH. The effect of surgical timing on the perioperative complications of treatment of supracondylar humeral fractures in children. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2001Mar;83-A(3):323-7
10. Iyengar SR, Hoffinger SA, Townsend DR. Early versus delayed reduction and pinning of type III displaced supracondylar fractures of the humerus in children: a comparative study. *J Orthop Trauma*. 1999 Jan;13(1):51-55.
11. Leet AL, Frisancho J, Ebramzadeh E. Delayed treatment of type 3 supracondylar humerus fractures in children. *J Pediatr Orthop*. 2002 Mar-Apr ;22(2):203-207.
12. Gupta N, Kay RM, Leitch K, Femino JD, Tolo VT, Skaggs DL. Effect of Surgical Delay on Perioperative Complications and Need for Open Reduction in Supracondylar Humerus Fractures in Children. *J Pediatr Orthop*. 2004 May-Jun;24(3):245-8
13. Mayne AI, Perry DC, Bruce CE. Delayed surgery in displaced paediatric supracondylar fractures: a safe approach? Results from a large UK tertiary paediatric trauma centre. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2004 Oct;24(7):1107-10
14. Gartland JJ. Management of supracondylar fractures of the humerus in children. *Surg Gynecol Obstet*. 1959 Aug;109(2):145-154.
15. Danielsson L, Pettersson H. Open reduction and pin fixation of severely displaced supracondylar fractures of the humerus in children. *Acta Orthop Scand*. 1980 Apr;51(2):249-55.
16. Hart GM, Wilson DW, Arden GP. The operative management of the difficult supracondylar fracture of the humerus in the child. *Injury*. 1977 Aug;9(1):30-4.
17. Walloe A, Egund N, Eikelund L. Supracondylar fracture of the humerus in children: review of closed and open reduction leading to a proposal for treatment. *Injury*. 1985 Mar;16(5):296-9.

REFERENCES

Sakarya Med J
2018;8(4):840-846

KOCHAI et al.
When Should Surgical Treatment of Gartland Type III
Supracondylar Humerus Fractures Take Place?

Incidence of Unlicensed And Off-Label Drug Use in Breast Cancer Therapy in Turkey: Assessment of Legislative and Regulatory Policy

Türkiye'de Meme Kanseri Tedavisinde Ruhsatsız ve Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Sıklığı: Yasama Ve Düzenleme Politikasının Değerlendirilmesi

Pelin Tanyeri¹, Güvenc Kockaya², Mehmet Emin Buyukokuroglu¹, Durmus N³,
İ. Mert Vural³, Akif Akbulat³, Saim Kerman³

¹ Sakarya University Medical Faculty, Department of Pharmacology, Sakarya, Turkey

² Health Economics and Policy Association, Ankara, Turkey

³ Turkish Drug and Medical Devices Institution, Ankara-Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Pelin Tanyeri

Department of Pharmacology Faculty of Medicine Sakarya University 54100 Sakarya-Turkey

T: +90 264 255 21 10 E-mail: pelintanyeri@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 20.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 12.12.2018

Abstract

Objective	The aim of the study is to evaluate the use of off-label or unlicensed medicines in breast cancer for understanding of Turkey's perspective. (Sakarya Med J 2018, 8(4):847-853)
Materials and Methods	This study involved patients (n=1317) with metastatic breast cancer with tumors ErbB-2 positive who received trastuzumab or other medicine application off-label use.
Results	It was seen the Marmara Region had the highest application percentage (33.26 %) and it was continued the Central Anatolia Region (27.79 %). Evaluated on the base of cities Istanbul, Ankara and Izmir had the most applications with 29.6 %, 19.2 % and 15.7 % respectively. University hospitals were created the most of the applications, other applications were from education and research hospitals and private hospitals
Conclusion	This may be caused from the fact that university hospitals accept severe patients who may need off-label medicines.
Keywords	Off-label drug use; Breast Cancer; Trastuzumab

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de meme kanseri tedavisinde ruhsatsız ve endikasyon dışı ilaç kullanımını değerlendirmektir. (Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):847-853).
Gereç ve Yöntem	Bu çalışmaya trastuzumab veya diğer endikasyon dışı ilaç kullanımı için başvuruda bulunmuş ve ErbB-2 pozitif tümörleri olan metastatik meme kanseri hastaları (n = 1317) alındı.
Bulgular	Marmara Bölgesi en yüksek başvuru yüzdesine (% 33,26) sahipti bunu İç Anadolu Bölgesi (% 27,79) izledi. En fazla başvuru sırasıyla İstanbul (% 29,6) Ankara (% 19,2) ve İzmir (% 15,7) illerinden yapıldı. En çok üniversite hastanelerinden başvurular vardı, diğer başvurular ise eğitim ve araştırma hastaneleri ve özel hastanelerden geliyordu.
Sonuç	Bu durum, üniversite hastanelerinin endikasyon-dışı ilaç kullanımına ihtiyaç duyabilecek hastaları daha fazla kabul etmesinden kaynaklanabilir.
Anahtar Kelimeler	Endikasyon-dışı ilaç kullanımı; Meme Kanseri; Trastuzumab

Introduction

A large number of licensed medications are used routinely for unapproved indications or dosages, routes of administration, or age groups which are not described in their package insert are called “off-label usage”. This term contains unlicensed, unregistered or “compassionate use” medicines.¹ Off-label use is the practice of prescribing pharmaceuticals for an unapproved indication for use or in an age group outside of an approved indication for use, dose, or method of administration.² The principles underlying the use of unlicensed medicines are the same as those of off-label medicines. Generally, off-label use is not recommended but still has legal procedures in many countries’ laws and regulations, after all normal treatment protocols are applied. Situations may occur in which a physician has used all normal treatment options and off-label and/or unlicensed medicinal products may be the last options.³ Off-label drug usage is very preferable in many countries. One of the studies reported that 55 % of prescriptions were licensed, 19% were unlicensed, and 26% were licensed pharmaceuticals used through off-label policies. In fact, unlicensed preparations were used in pediatric patients.⁴

Off-label drug use is also public policy in Turkey in such that off-label use may lead to reimbursement restrictions. Off-label drug use is defined by the Turkish Ministry of Health (MoHT) as the use of licensed pharmaceutical products in doses outside of or exceeding the scope of the registered indication and the use of unlicensed medicinal products that are imported for the purpose of individual treatment. Hence, off-label use covers both licensed and unlicensed products.⁵

In Turkey, physicians can prescribe medications off-label or unlicensed drugs under the control of the Ministry of Health Medicines and Medical Device Agency (TITCK) (<http://www.titck.gov.tr>). The TITCK evaluates off-label and unlicensed medication use for each patient through off-label application procedures. A physician who wants to prescribe an off-label or unlicensed pharmaceutical has to apply to the TITCK for patient-based approval. The TITCK evaluates each application based published scientific evidence and academic consultants. If the TITCK approves the off-label or unlicensed prescriptions, the cost of medication subject to these prescriptions shall be reimbursed by the Turkish Social Security Institution (SGK) (<http://www.sgk.gov.tr>). When an unlicensed medicine is approved by the TITCK, the Turkish Pharmacy Association is then responsible for importing it.⁵ The TITCK also publishes guidelines for using pharmaceuticals without the patient base approval process. If a pharmaceutical is mentioned in these guidelines for use in an off-label indication not yet approved, physicians can prescribe it. The pharmaceutical will then be reimbursed by the SGK in the off-label indication without approval process. This indication is mentioned as “no-need to approval process off-label indications” in the guideline. No-need to approve process helps to increase the efficiency of off-label use decrease the workload of the TITCK.

The aim of this study is to evaluate the use of off-label or unlicensed medicines in breast cancer for understanding of Turkey’s perspective within this area of healthcare provisions. In addition, we hope that result of this study will help to update the guidelines and determine pharmaceuticals and off-label indications in breast cancer.

Materials and Methods

This descriptive study involved patients (n=1317) with metastatic breast cancer (human epidermal growth factor receptor 2; ErbB-2 positive) who received trastuzumab or other medicine applicati-

on off-label in Turkey. During 1st January 2008 to 1st January 2011, trastuzumab was licensed only for 9 weeks, not for 52 weeks in Turkey.

Database of TITCK was used to examine off-label medicine use for the treatment of metastatic breast cancer. In the analysis, the off-label use of medicines during the breast cancer therapy were evaluated to provide an understanding of Turkey's perspective within this area of healthcare provisions. Outcomes were evaluated based on the application status, approval period, locational applications, hospital category and medication status. In addition, it was aimed to help update the guidelines and determine pharmaceuticals and off-label indications for no-need to approve process off-label indications in breast cancer pharmaceuticals.

Results

The data obtained from TITCK's database between 1st January 2008 to 1st January 2011 showed that 1317 applications were submitted for off-label metastatic breast cancer medicine use. Average age was 49.02 ± 10.46 . One thousand one hundred twenty two (85 %) of all off-label medicine usage applications for breast cancer were approved as seen at Figure 1. Also, these applications are concluded at the 8 to 16 weeks time period (Figure 2). In general, the application period consists 8 or 9 weeks. However, the procedure can be longer, if the application forms are adequate.

Figure 1: Status of Application Results

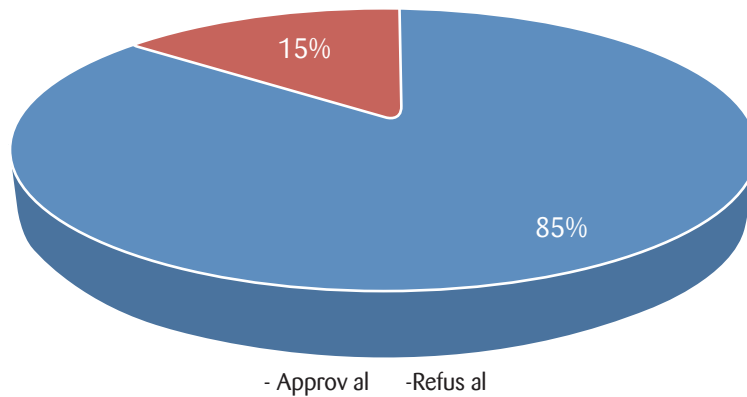
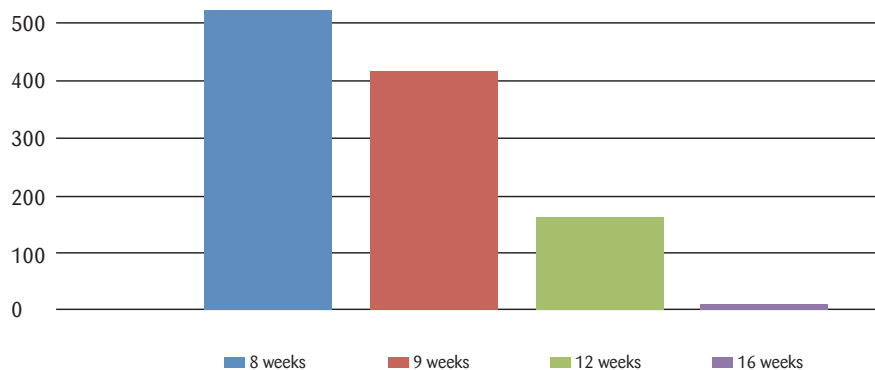


Figure 2: Approval Period



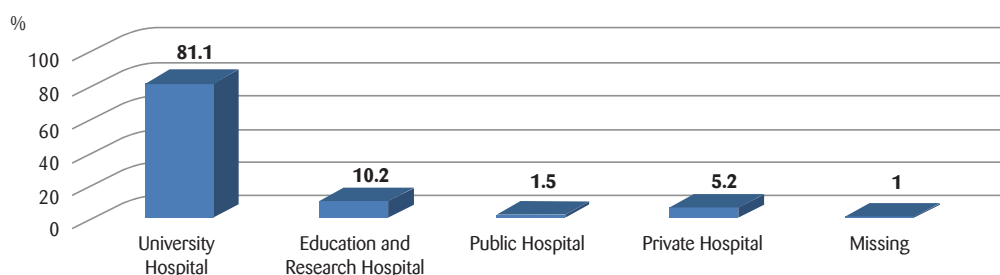
It was seen the Marmara Region had the highest application percentage (33.26 %) and it was continued the Central Anatolia Region (27.79 %). Evaluated on the base of cities Istanbul, Ankara and Izmir had the most applications with 29.6 %, 19.2 % and 15.7 % respectively (Table 1).

Table 1: Region, applications, regional applications, percentage of regional applications (off-label)

Region	Location	Application	Regional Application	Percentage of regional application
Mediterranean Region	Adana	47	174	13.21
	Antalya	98		
	Mersin	21		
	Isparta	8		
Central Anatolian Region	Ankara	254	366	27.79
	Eskişehir	23		
	Kayseri	42		
	Konya	45		
	Sivas	2		
Aegean Region	Bursa	22	438	33.26
	Edirne	8		
	İstanbul	391		
	İzmit	17		
East Anatolian Region	Elazığ	5	34	2.58
	Malatya	15		
	Erzurum	14		
South East Anatolian Region	Gaziantep	27	28	2.13
	Şanlıurfa	1		
Black Sea Region	Trabzon	27	32	2.43
	Samsun	4		
	Zonguldak	1		
Not Specified		15	15	1.14

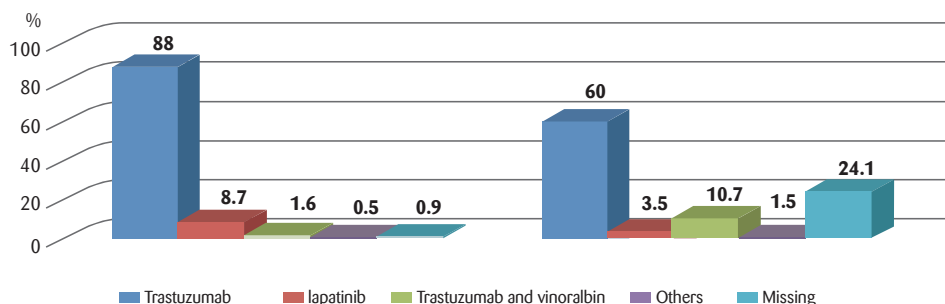
University hospitals were created the vast majority of applications (81.1%). Other part of all the applications were received from education & research hospitals (10.2 %) and private hospitals (5.9 %) (Figure 3).

Figure 3: Applications by Hospital Category



The most of applications for breast cancer medication were trastuzumab. As you can see at Figure 4, trastuzumab and trastuzumab+vinorelbine medication were preferred by physicians. The next choice was Lapatinib for off-label medication usage in the breast cancer.

Figure 4: Applications by Medication



Discussion

The recombinant antibody trastuzumab exemplifies the new generation of targeted anticancer therapies. Trastuzumab inhibits the growth of breast cancer cells by binding to human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2).⁶ Overexpression of this receptor is found in approximately 25 % of breast cancers and occurs as a consequence of amplification of the HER2/neu gene.⁷⁻⁸ Clinical trials demonstrated trastuzumab, used alone or in combination with chemotherapy slowed the progression of HER-2-positive metastatic breast cancer.⁹ In patients failing prior chemotherapy for metastatic breast cancer, trastuzumab used as a single agent reduced tumor size in 15% of patients.¹⁰ Adjuvant therapy with trastuzumab for 6 months resulted in a clinical benefit in patients with HER2 positive breast cancer.¹¹ More recently, studies have shown that trastuzumab prevents disease recurrence, at least in the short term, in women with early-stage breast cancer.^{10,12}

In comparison with chemotherapy, trastuzumab is well tolerated and has few side effects. In a recent study the addition of trastuzumab to chemotherapy is effective and tolerated for metastatic breast cancer with HER2+ patients, on the other hand especially cardiac toxicity will occur followed the use of trastuzumab.¹³ The most significant side effect of trastuzumab is cardiotoxicity, which is manifested in most cases by an asymptomatic decrease of the left ventricular ejection fraction in 2.3-17.3% of patients, although in most cases this has no clinical significance. Symptomatic heart failure is a rare event in trastuzumab treated patients, occur in 0-4 % of patients and it is generally reversible with trastuzumab discontinuation.¹ In contrast to metastatic breast cancer studies, trastuzumab trials in early breast cancer have excluded individuals with preexisting heart disease and incorporated compulsory cardiac monitoring in their design.^{10,12}

Trastuzumab had the highest percentage in all off-label medicine applications for breast cancer usage. On the other hand, 85 % of all trastuzumab off-label usage applications were approved. The reason of 15 % of trastuzumab applications is needed to be investigated further. From the perspective of cities Istanbul had the highest application percentage in all applications depending on the population. In addition, university hospitals had the highest percentage. This may be caused from

university hospitals accept severe patients who may need off-label medicines.

In conclusion, off-label oncology medicine use is rising in Turkey.³ If trastuzumab off-label use increasing parallel to off-label oncology medicines, it is needed to define new pathways to evaluate the applications.

1. Houshian S, Mehdi B, Larsen MS. The epidemiology of elbow fracture in children: analysis of 355 fractures, with special reference to supracondylar humerus fractures. *J Orthop Sci* 2001;6(4):312-315
2. Cheng JC, Shen WY. Limb fracture pattern in different pediatric age groups: a study of 3,350 children. *J Orthop Trauma* 1993;7(1):15-22
3. Cheng JC, Ng BK, Ying SY, Lam PK. A 10-year study of the changes in the pattern and treatment of 6,493 fractures. *J Pediatr Orthop*. 1999 May-Jun; 19(3):344-350
4. Brown IC, Zinar DM. Traumatic and iatrogenic neurological complications after supracondylar humerus fractures in children. *J Pediatr Orthop*.1995 Jul-Aug;15(4):440-443.
5. Mehserle WL, Meehan PL. Treatment of the displaced supracondylar fracture of the humerus (type III) with closed reduction and percutaneous cross-pin fixation. *J Pediatr Orthop*. 1991 Nov-Dec;11(6):705-711.
6. Minkowitz B, Busch MT. Supracondylar humerus fractures. Current trends and controversies. *Orthop Clin North Am*. 1994 Oct;25(4):581-594.
7. Zaltz I, Waters PM, Kasser JR. Ulnar nerve instability in children. *J Pediatr Orthop*. 1996 Sep-Oct;16(5):567-569.
8. Paradis G, Lavallee P, Gagnon N, Lemire L. Supracondylar fractures of the humerus in children. Technique and results of crossed percutaneous Kwire fixation. *Clin Orthop Relat Res*. 1993 Dec;(297):231-237.
9. Mehlman CT, Strub WM, Roy DR, Wall EJ, Crawford AH. The effect of surgical timing on the perioperative complications of treatment of supracondylar humeral fractures in children. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2001Mar;83-A(3):323-7
10. Iyengar SR, Hoffinger SA, Townsend DR. Early versus delayed reduction and pinning of type III displaced supracondylar fractures of the humerus in children: a comparative study. *J Orthop Trauma*. 1999 Jan;13(1):51-55.
11. Leet AL, Frisancho J, Ebramzadeh E. Delayed treatment of type 3 supracondylar humerus fractures in children. *J Pediatr Orthop*. 2002 Mar-Apr ;22(2):203-207.
12. Gupta N, Kay RM, Leitch K, Femino JD, Tolo VT, Skaggs DL. Effect of Surgical Delay on Perioperative Complications and Need for Open Reduction in Supracondylar Humerus Fractures in Children. *J Pediatr Orthop*. 2004 May-Jun;24(3):245-8
13. Mayne AI, Perry DC, Bruce CE. Delayed surgery in displaced paediatric supracondylar fractures: a safe approach? Results from a large UK tertiary paediatric trauma centre. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2004 Oct;24(7):1107-10
14. Gartland JJ. Management of supracondylar fractures of the humerus in children. *Surg Gynecol Obstet*. 1959 Aug;109(2):145-154.
15. Danielsson L, Pettersson H. Open reduction and pin fixation of severely displaced supracondylar fractures of the humerus in children. *Acta Orthop Scand*. 1980 Apr;51(2):249-55.
16. Hart GM, Wilson DW, Arden GP. The operative management of the difficult supracondylar fracture of the humerus in the child. *Injury*.1977 Aug;9(1):30-4.
17. Walloe A, Egund N, Eikelund L. Supracondylar fracture of the humerus in children: review of closed and open reduction leading to a proposal for treatment. *Injury*. 1985 Mar;16(5):296-9.

REFERENCES

Sakarya Med J
2018;8(4):847-853

TANYERI et al.
Incidence of Unlicensed and Off-Label Drug
Use in Breast Cancer Therapy

Yenidoğanda Uzamış Sarılığın Nadir ve Önemli Bir Sebebi: İnfantil Hipertrofik Pilor Stenozu

A Rare and Significant Cause of Newborn Prolonged Jaundice:

Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis

**Muhammet Mesut Nezir Engin¹, Aybars Özkan², Önder Kılıçaslan¹,
Fatih Kaya¹, Ramazan Cahit Temizkan¹, Kenan Kocabay¹**

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., DÜZCE

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D., DÜZCE

Yazışma Adresi / Correspondence:

Muhammet Mesut Nezir ENGİN

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., DÜZCE

T: +90 542 637 88 10 E-mail: doktormesut@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 20.04.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 11.10.2018

Bu çalışma 54. Türk Pediatri Kongresi 6-10 Mayıs 2018' de KKTC de sunuldu

Öz

Uzamış sarılık varlığında altta yatan ciddi bir patoloji olabileceği düşünülmelidir ve ayrıncı tanı yapılmalıdır. İnfantil hipertrofik pilor stenozu (IHPS) pilor kanalının daralması sonucunda oluşan mide çıkışı tıkanıklığıdır. Bu çalışmada, uzamış sarılık ve safrasız kusma şikayeti olan hastalarda nadirde olsa IHPS'nin uzamış sarılığın ayrıncı tanısında düşünülmesinin gerekliliği ve tanı yöntemleri gözden geçirilmiştir. (*Sakarya Tıp Dergisi*, 2018, 8(4):854-858)

Anahtar
kelimeler

Hipertrofik Pilor Stenozu; Kusma; Uzamış Sarılık

Abstract

: It should be considered that there is a serious underlying pathology in the presence of prolonged jaundice and differential diagnosis should be made. Infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS) is obstruction of the stomach outlet resulting from constriction of pyloric duct. In this study, the necessity to consider IHPS in differential diagnosis of prolonged jaundice and its diagnostic methods in patients with prolonged jaundice and non-bile vomiting is reviewed. (*Sakarya Med J*, 2018, 8(4):854-858).

Keywords Hypertrophic Pyloric Stenosis; Prolonged Jaundice; Vomiting

Giriş

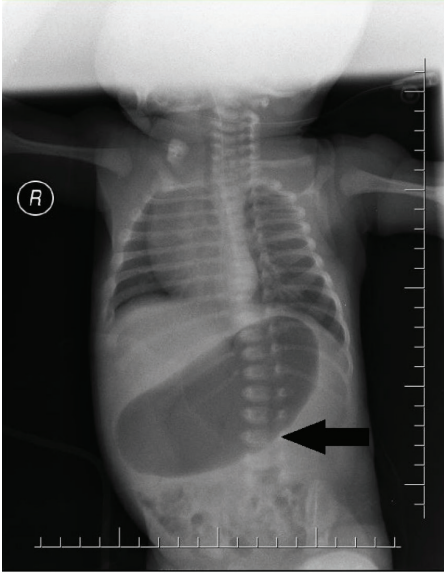
Matür bebeklerde 14 günü, prematür bebeklerde 21 günü geçen 10 mg/dl üzerinde olan hiperbilirubinemilere uzamış sarılık denir ve altta yatan ciddi bir patoloji olabileceğini düşündürür.¹ Uzamış sarılığa öncelikle direkt bilirubin bakılarak konjuge hiperbilirubinemi nedenleri ekarte edilmelidir. Patolojik tablolar içerisinde genellikle hemolitik hastalıklar ve hipotiroidizm görülürken nadir olarak da Gilbert Sendromu, Crigler-Najjar sendromu ve pilor stenozu gibi nedenlerin yanında sefal hematom, intraabdominal kanama gibi kanın damar dışında biriktiği durumlar da yer alır.^{2,3}

İnfanıl hipertrofik pilor stenozu (İHPS), pilorun düz kas liflerinin hiperplazisiyle pilor kanalının daralması sonucunda oluşan mide çıkışı tıkanıklığıdır.⁴ Yaşamının ilk ayı içindeki bebeklerde mide çıkışı darlığının en sık nedeni İHPS'dir. Hastalık 3-6 haftalık bebeklerde sayısı giderek artan fişkıncı şekilde ve safrsız kusma ile kendini gösterir. Tanı konulamayan vakalarda dehidratasyon, ciddi beslenme bozukluğu ve asit-baz dengesizliğe seyreder, ihmal edilmesi halinde ölümlerle sonuçlanabilir. Yapılan çalışmalarda erkek çocuklarda kızlara göre 4 kat daha sık görülmektedir. Tanı sıklıkla yalnız öykü ve dikkatli fizik muayene ile konabilir, ultrasonografi (USG) ve kontrastlı pasaj filmler ile de tanı konabilmektedir. Cerrahi tedavide en yaygın olarak 1912'de Ramstedt tarafından tanımlanan ektramukozal pyloromyotomi ameliyatı uygulanmaktadır.⁵

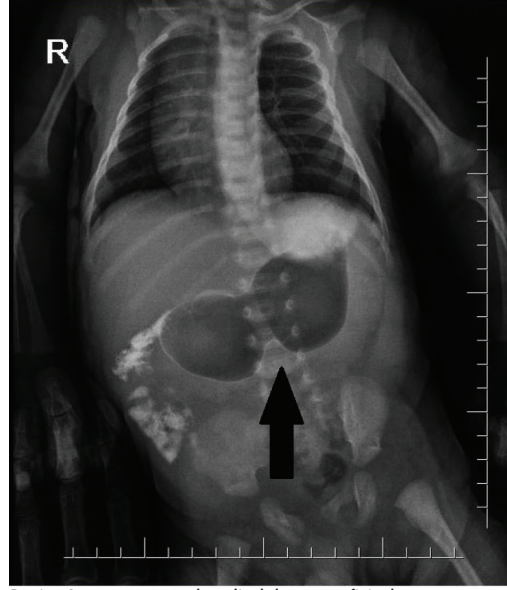
Bu çalışmada, uzamış sarılık ve safrsız kusma şikayeti olan hastalarda nadirde olsa İHPS'nin uzamış sarılığın ayırıcı tanısında düşünülmesinin gerekliliği ve tanı yöntemleri gözden geçirilmiştir.

Olgu Sunumu

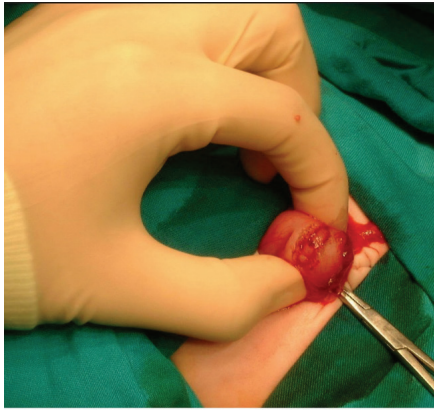
Otuz üç günlük erkek bebek uzamış sarılık ve kusma şikayetiyle dış merkeze başvurmuş, sonrasında tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın öyküsünden 38. gestasyonel haftada normal doğum ile 3185 gr ağırlığında doğduğu ve 33 günlük sürede başka bir sağlık problemi bulunmadığı öğrenildi. Aile öyküsünde annenin iki tane abortusu mevcuttu. Hastanın vücut ağırlığı 4550 gr (50-90p), boy 56 cm(50-90p), baş çevresi 37 cm (50p), vücut ısısı 36,7 °C, kan basıncı 88/52 mmHg, nabız 137/dakika, solunum sayısı 39/dakika ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu % 96 saptandı. Fizik muayenesinde hastanın bilinci açık, cildi batına kadar ikterik görünümde, gözler çökük ve sağ kadranda umblikus hizasında 2x1 cm ebatında kitle belirtisi vardı. Olive belirtisi olabileceği düşünüldü. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hasta takip ve tedavi amaçlı pediatri servisine yatırıldı. Yatışında bakılan tetkiklerinde total bilirubin 10,8 mg/dl, direkt bilirubin 0,8 mg/dL, hemoglobin 10,3 g/dL olarak saptandı. Alanin amino transferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), tiroid bezini uyandırıcı hormon (TSH), üre, BUN, kreatinin ve elektrolit değerleri normal sınırlardaydı. Ayakta direkt batın grafisinde (ADBG) geniş ve dilate mide görüldü (Resim 1). Pilor stenozu yönünden çekilen oral kontrastlı ADBG'sinde "caterpillar sign" görüldü (Resim 2). Hastanın abdomen USG'sinde pilor düzeyinde duvar kalınlaşması mevcuttu, pilor transvers çapı 7,5 mm, longitudinal uzunluğu 19 mm olarak ölçüldü. Ultrasonografi incelemesi sırasında pilordan sıvı geçişi saptanmadı. Hastaya İHPS tanısı konularak Ramstedt piloromyotomi operasyonu yapıldı (Resim 3). Altı saat sonra oral beslenmeye başlandı. Kusmaları önemli derecede azalan hasta önerilerle taburcu edildi. Hastanın ameliyat sonrasında 5.gününde poliklinik kontrolünde kontrol ADBG'si normal olarak, total bilirubin 3,19 mg/dL ve direkt bilirubin 0,58 mg/dL, 12.gününde total bilirubin 1,96 mg/dL ve direkt bilirubin 0,42 mg/dL olarak saptandı (Resim 4). Hastamız Gilbert sendromu yönünden takibe alındı. Hasta ebeveynlerinden onam alınmıştır.



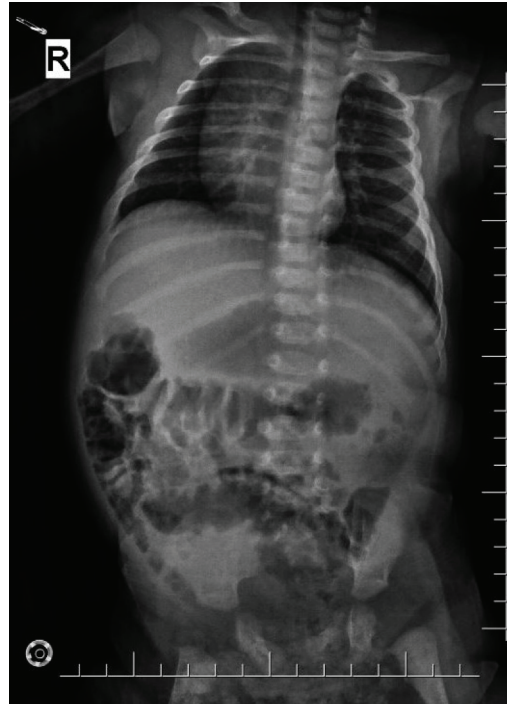
Resim 1: Hastanın ayakta direk batin grafisinde (ADBG) görülen "geniş ve dilate mide" görüntüsü



Resim 2: Hastanın ayakta direk batin grafisinde (ADBG) görülen "caterpillar sign" bulgusu



Resim 3: Hipertrofik pilorun ameliyat esnasında görünümü



Resim 4: Ameliyat sonrasında çekilen, normal olarak değerlendirilen ayakta direk batin grafisi (ADBG)

Tartışma

İnfanil hipertrofik pilor stenozu bazen uzamış sarılıkla bulgu verebilir.⁶ Lippert'in yaptığı olgu sunumunda 17 günlük bebek şiddetli uzamış sarılıkla başvurmuş, kusma ve pilor stenozu bulguları görülmemiştir. Etyolojik değerlendirme yapılırken görüntüleme yöntemleri sonrasında İHPS tanısı konularak pyloromyotomi yapılmıştır, sonrasında sarılık gerilemiştir.⁷ Literatüre baktığımızda Triocche ve ark.'larının ve Saz ve ark.'larının yaptıkları olgu sunumlarında pilor stenozu ile ilgili görülen uzamış sarılığın Gilbert sendromunun erken belirtisi olabileceği düşünülmüştür.⁸⁻⁹ Bizim hastamızda safrasız kusma ve uzamış sarılık bulguları mevcuttu, ameliyat sonrası şikayetleri gerileyen hasta Gilbert sendromu yönünden takibe alındı.

Literatüre baktığımızda yenidoğanda İHPS durumunda görülen uzamış sarılık vakaları Gilbert sendromu olarak düşünülmüş, oluşum mekanizması sadece üridil difosfo glukronil transferaz (UDPGT) enzim eksikliğine bağlanmıştır.⁸⁻⁹ Biz İHPS durumunda oluşan uzamış sarılığın iki farklı mekanizmaya bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. İlk olarak midede oluşan tıkanıklık sonrası enterohepatik sirkülasyonun azalmasıyla barsak duvarının bakterilerle kolonizasyonu gecikir. Bu durum direkt bilirubinin sterkobiline dönüşümünü azaltır. Yenidoğanda fizyolojik olarak enterik mukozal beta-glukuronidaz enziminin fazla olması nedeniyle indirekt hiperbilirubinemi gelişir. İkinci olarak, uzun süren açlığın UDPGT enzim eksikliği oluşturarak indirekt hiperbilirubinemiye neden olduğu öngörülmektedir.

Uzamış sarılıkla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında Bilgin ve ark.'larının 2017 yılında 100 olguda yaptığı çalışmada %78'inin etyolojisi saptanamazken, %14'ünde idrar yolu enfeksiyonu, %3'ünde Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, %3'ünde konjenital hipotiroidi ve %2'sinde Rh uygunsuzluğu bulunmuştur ve pilor stenozu saptanmamıştır.¹⁰ Tuygun ve ark.'larının 2002 yılında Ankara'da uzamış sarılıkla ilgili yaptıkları çalışmada 231 olgunun %63,2'sinde etyoloji saptanamazken, %8,2'sinde ABO uygunsuzluğu, %7,4'ünde idrar yolu enfeksiyonu, %3,9'unda Rh uygunsuzluğu ve diğer sebepler bulunurken pilor stenozu saptanmamıştır.¹¹ Ökten ve ark.'larının 1992 yılında Trabzon'da 121 olguda uzamış sarılıkla ilgili yaptıkları çalışmada 1 olguda pilor stenozu saptanmıştır.¹² Literatüre baktığımızda uzamış sarılık olgularında çoğunlukla etyoloji saptanamamıştır, İHPS'de nadir olarak görülmüştür.

Etyolojik değerlendirmede İHPS düşünüldüğünde tanı aşamasında USG'de duvar kalınlığının > 4 mm ve pilor kanal uzunluğunun > 16 mm olması İHPS varlığı lehinde değerlendirilir.⁵ Oral kontrast madde sonrası çekilen ADBG'de midede hiperperistaltizm, pilor kanalında uzama ve daralma (string sign), antral "diş" (teeth) veya "omuz" (shouldering) bulgusu, antral "gaga" (beak sign) bulgusu, pilor kanalında "çift yol" (double track) bulgusu, duodenal bulbusta "şemsiye" (umbrella sign) bulgusu tanı koydurucu bulgulardır.¹³ Pildaki darlığa karşı gastrik kasılmaların ADBG'de oluşturduğu görünüme "tırtıl işareti" (caterpillar sign) denir. Bizim hastamızın oral kontrastlı ADBG'sinde "caterpillar sign" görüldü, Abdomen USG'sinde pilor transvers çapı 7,5 mm, longitudinal uzunluğu 19 mm olarak ölçüldü (Resim 2).

Sonuç olarak yenidoğan döneminde etyolojisi saptanamayan uzamış sarılık varlığında, kusma ve beslenme bozukluğu eşlik ediyorsa çok nadir gözükse de İHPS mutlaka akılda tutulmalıdır. Enterohepatik sirkülasyonun azalmasına bağlı oluşan etkilerle indirekt hiperbilirubinemi görülür. İHPS tanısında spesifik USG ve direkt grafi bulguları vardır.

1. Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, Pauk VK. Jaundice in the newborns. *Indian Jpediatr* 2008;75:157-163.
2. Yanagi T, Nakahara S, Maruo Y. Bilirubin Uridine Diphosphate-glucuronosyltransferase Polymorphism as a Risk Factor for Prolonged Hyperbilirubinemia in Japanese Preterm Infants. *J Pediatr* 2017;190:159-62
3. Engin MMN, Kılıçaslan Ö, Kaya F, Kocabay K. Yenidoğanda nadir görülen patolojik sanlık vakası; Hereditör Sferositozlu Aile. 61. Türkiye Milli Pediatri Kongresi. 2017/ Antalya.
4. Ndongo R, Toiefac PN, Tambo FFM, Abanda MH, Ngowe MN, Fola O et al. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a 4 year experience from two tertiary care centres in Cameroon. *BMC Res Notes* 2018;11:33.
5. Aydoğdu B, Sander S, Demiralı O, Güvenç Ü, Başdaş CB, Mahmut Z ve ark. İnfantil Hipertrofik Pilor Stenozu: Çocuklarda En Sık Safrsız Kusma Nedeni. *JOPP Derg* 2012;4(2):69-73.
6. Labrune P, Myara A, Huguet P, Trivin F, Odievre M. Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis: A possible early manifestation of Gilbert syndrome. *J Pediatr* 1989;115:93 - 95.
7. Lippert MM, Pyloric stenosis presenting as severe prolonged jaundice. A case report. *S Afr Med J* 1986 Mar 29;69(7):446-7.
8. Trioche P, Chalas J, Francoual J, Capel L, Lindenbaum A, Odievre M et al. Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome. *Arch Dis Child* 1999;81:301-303
9. Saz EU, Yıldız B, Alpman A, Onay H, Özkinay F. A case of jaundice associated with hypertrophic pyloric stenosis carrying UGT1A1 polymorphism. *Journal of Medicine and Medical Sciences* 2010;1(5):141-143
10. Bilgin BS, Gönülal D, Ünal S. Uzamış Sanlıklı Bebeklerin Etiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2017, DOI: 10.12956/tjpd.2017.320
11. Tuynun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Erdeve Ö, Tanyer G, Dallar Y. Yenidoğan uzamış sanlığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sanlığı. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:138-143
12. Ökten A, Mocan H, Erduran E, Gedik Y. Uzamış sanlığı olan 121 bebekte prospektif bir çalışma. *OMÜ Tıp Dergisi* 1992;9(2):112-116
13. Görmez A, Haliloğlu M. Pediatrik Abdomende Kontrastlı Radyografi. *Trd Sem* 2017; 5: 146-156

Syringomyelia in The Patient Following The Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Amyotrofik Lateral Skleroz Tanısı ile Takip Edilen Hastada Siringomiyeli

Emel Oğuz Akarsu, Bekir Enes Demiryürek

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniği /Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Bekir Enes Demiryürek

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Adapazarı Sakarya

T: +90 536 933 79 04 E-mail: bekirenes10@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 27.09.2018

Abstract

The syringomyelia refers to the development and progression of the cerebrospinal fluid (CSF) filling space within the spinal cord. We wanted to share with you the 56 years old male case with syringomyelia that misdiagnosed as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and using riluzole therapy. We wanted to share this phenomenon, which was diagnosed with ALS in terms of emphasizing the importance of neuroimaging. (**Sakarya Med J, 2018, 8(4):859-862**).

Keywords syringomyelia; amyotrophic lateral sclerosis; trauma

Öz

Siringomiyeli, omurilikteki beyin omurilik sıvısı (BOS) dolgu boşluğunun gelişimini ve ilerlemesini ifade eder. 56 yaşında torakal siringomiyelisi olan ancak yanlış olarak ALS tanısı ve riluzol tedavisi alan erkek olguyu paylaşmak istedik. Klinisyenlerin nörogörüntülemenin önemini dikkate almalarını vurgulamak istedik. (**Sakarya Tıp Dergisi, 2018, 8(4):859-862**)

Anahtar kelimeler siringomiyeli; amyotrofik lateral skleroz; travma

Background

The syringomyelia refers to the development and progression of the CSF filling space within the spinal cord. As its name implies, this particular type occurs after a syringomyelia, known or suspected trauma. It differs from syringomyelia due to congenital malformations, such as Arnold-Chiari, where blockage of normal CSF flow through the cerebral ventricles may result in a syrinx that is a secondary phenomenon.¹ We wanted to share with you the case with syringomyelia that misdiagnosed as ALS.

Case

A 56-year-old male patient presented with weakness and unstable walking complaints.

In his complaints of about six months, he said that there has not been an increase in the amount of everything since the beginning.

The patient noted pain and numbness in his legs. There was no urinary incontinence.

In the background; DM, cigarette smoking, a two-year-old lumber disc operation and a car traffic accident story a year ago. There was no property in her family history.

Neurological examination revealed no upper motor and sensory disturbance on the upper extremity, lower extremity 4/5 motor force, and DTRs lower extremity +++ / +++. Bottom skin reflex was bilateral extensor. There was no sensory malfunction.

In ENMG performed on the absence of abnormal findings in the cranial, cervical and lumbar MR patients who were admitted to the another hospital four months ago, moderate motor nerve BCAP responses were decreased in all extremities, decreased in motor speeds, and sensorial DSAP responses were low. Sensory disorders were diagnosed as diabetic polyneuropathy and the patient was diagnosed as Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and discharged with riluzole 2 * 50 mg/day treatment.

Thoracic spinal MRI, suspected of being diagnosed due to the absence of abnormal examination findings in the upper extremity of the patient, was found to be compatible with syrinxes of five vertebra sizes at the level of T5-T10 in the T1 and T2 sequence (Figure). The syringomyelia was diagnosed. Riluzole therapy was stopped and the patient was transferred to the brain surgery department.

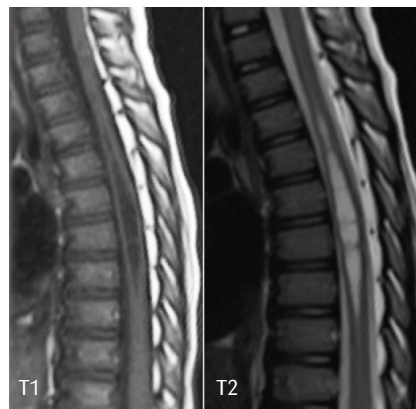


Figure: Thoracic spinal MRI with T1 and T2 sequences compatible with syrinxes at T5-T10

Discussion:

Syringomyelia is more common in the mid-lower cervical region, and more rarely in the thoracic and lumbosacral region and medulla oblongata (syringobulbi).² Symptoms such as syringomyelia spasticity, weakness, vitality in reflexes, impaired balance, numbness, paresthesia, sensory loss, muscle atrophy can be seen. Symptoms may be either a single limb for a long time or bilateral.^{3,4} ALS was first suspected on the basis of a clinical concurrence of both upper and lower motoneurons signs, involving the four limbs and the bulbar region. The complete biochemical, electrophysiologic and imaging work-up then allowed the diagnosis of clinically definite ALS, according to the El Escorial-WFN revised criteria.⁶ Syringomyelia may produce a clinical picture similar to ALS. However, the slow progression of the disease and the presence of sensory signs, along with the MRI evidence of the syringomyelic cyst generally allow the differential diagnosis. Spinal MRI is important in terms of differential diagnosis in cases of ALS considered because of similar clinical picture.⁷

Conclusion:

We wanted to share this phenomenon, which was diagnosed with ALS in terms of emphasizing the importance of neuroimaging, but which identified syrinx in Thoracic MRI.

1. Yeo J, Cheng S, Hemley S, Lee BB, Stoodley M, Bilston L. Characteristics of CSF Velocity-Time Profile in Posttraumatic Syringomyelia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Sep;38(9):1839-1844.
2. Smoker W: MR imaging of craniovertebral junction. *Magn Res Imaging Clin North Am* 2000; 8:635-651,
3. Curnes J, Oakes W, Boyko O: MR imaging of hindbrain deformity in Chiari II patients with and without symptoms of brainstem compression. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:293-302,
4. Dones J, De Jesus O, Colen CB, Toledo MM, et al: Clinical outcomes in patients with Chiari I malformation: a review of 27 cases. *Surg Neurol* 2003;60(2):142-147
5. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2000; 1:293-299.
6. Lo Coco D, Spataro R, Taiello AC, La Bella V. Thoracic Syringomyelia in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *INDJ*, 2015;3(4):136-140
7. Braddom R. *Physical Medicine and Rehabilitation*. 4th Ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1996. p. 729-755.

Melkersson Rosenthal Sendromu

Klinik ve Etiyolojik Özellikleri: 3 Olgu Sunumu

Clinical and Etiological Characteristics of Melkersson

Rosenthal Syndrome: 3 Case Reports

Fettah Eren¹, Güllü Eren², Recep Aygöl³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya

² Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya

³ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fettah Eren

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

T: +90 332 224 44 07 E-mail: dren42@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 06.09.2018

Melkersson Rosenthal Sendromunun Özellikleri/ Characteristics of Melkersson Rosenthal Syndrome
Bilgilerin bilimsel ortamlarda paylaşılması için hasta onamları alınmıştır.
Kasım 2017'de, 53. ulusal nöroloji kongresinde e-poster olarak sunulmuştur.

Öz

Melkersson-Rosenthal sendromu (MRS); tekrarlayan periferik fasyal paralizi, asimetrik fasyal ödem ve fissürlü dil (lingua plicata) ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu triad hastaların %25'inde görülür. Etiyoloji net olmamakla birlikte otoimmün lenfositik tablo ön plandadır. 20-40 yaş arasında 3 hasta kadın hasta, tekrarlayan fasyal paralizi yakınması ile başvurdu. Fissürlü dil ve orofasyal ödem saptandı. Ailede benzer bulgular yoktu. Vaskülitik, enfektif, metabolik, granülomatoz, paraneoplastik ve santral sinir sistemi hastalıklarına ait tüm tetkikler normaldi. Oral kortikosteroid tedavi ile şikâyetlerde azalma oldu. Hastalarının hepsinin ilkbahar aylarında periferik fasyal paralizi atakları geçirmesi dikkati çekti. Bu durum alerjik etkenlerin etiyojisi ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmüştür. MRS'nun insidansı % 0,08'dir. Olgular genellikle monosemptomatiktir. Otozomal dominant geçebilse de kanıtlar yetersizdir (**Sakarya Tıp Dergisi, 2018, 8(4):863-868**)

Anahtar
kelimeler

Melkersson-Rosenthal sendromu; fasyal paralizi; mevsimsel varyasyon

Abstract

: Melkersson-Rosenthal syndrome (MRS) is a rare disorder characterized with recurrent peripheral facial paralysis, asymmetrical facial edema and lingua plicata. 25% of patients have this triad. Etiology is unclear, but autoimmune lymphocytic condition may be responsible. Three patients, 20-40 years old were admitted with recurrent facial paralysis. Lingua plicata and orofacial edema were detected. There were no similar findings in the family. All tests of vasculitic, infective, metabolic, granulomatosis, paraneoplastic and central nervous system diseases were normal. Complaints decreased with oral corticosteroid treatment. It was interesting that all patients had recurrent of peripheral facial paralysis in the spring. This suggested that allergens may be associated with etiology. The incidence of MRS is 0.08%. The cases are usually monosymptomatic. Despite MRS can be autosomal dominant, genetic evidence is not clear. (**Sakarya Med J, 2018, 8(4):863-868**).

Keywords

Melkersson-Rosenthal syndrome; facial paralysis; seasonal variation

Giriş

Melkersson-Rosenthal sendromu (MRS) tekrarlayan periferik fasiyal paralizi, ağrısız ve gode bırakmayan orofasiyal ödem ve fissürlü dil (lingua plicata) özellikleri ile karakterize bir hastalıktır. Bu triadın tüm özelliklerinin birlikte görülmesi oldukça nadirdir. Genellikle monosemptomatik ya da oligosemptomatik tutulum saptanır. En sık bulgu orofasiyal ödemdir. Hastaların yalnızca %30-40'ında fissürlü dil görülür. 25-40 yaş arası kadınlarda daha sıktır.¹

Hastalığın tanısı klinik bulgular ile konulmaktadır. Ancak ödemli mukozadan alınan biyopsi materyalinde non-kazeifiye epitelooid hücreli granülomlar, mononükleer hücre infiltrasyonu, Langerhans tipi dev hücreler, non-spesifik inflamasyon ve fibrozis olması tanıyı desteklemektedir.¹ Etiyolojiden adenotonsillit, herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu, tüberküloz, T lenfosit fonksiyon bozukluğu, alerjik hastalıklar, atopi ve genetik faktörler sorumlu tutulmuştur. Ancak bu durumların hiçbiri kesin etioloji ile ilişkilendirilememiştir.^{2,3} Tedavide kortikosteroidler, antihistaminikler, immünsupresif tedaviler, danazol, klofazimin ve antibiyotikler kullanılmaktadır.⁴ Belirti ve bulguların büyük çoğunluğu medikal tedaviler ile gerilemektedir. Bu tedavilere yeterli cevap alınmaması durumunda fasiyal sinir dekompresyonu yapılmaktadır.⁵

Bu üç olgu sunumu ile MRS'nun klinik özellikleri, ayıncı tanısı ve periferik fasiyal paralizinin ilkbahar aylarında ortaya çıkmasının etiyoloji ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Olgu sunumları

Olgu 1

22 yaşında kadın hasta, 1 haftadır olan sağ yüz yarımında uyuşma ve hareketlerde yavaşlama yakınması ile başvurdu. Öyküsünden 3 yıl önce ve 1 ay önce mart aylarında sol periferik fasiyal paralizi geçirdiği, 10 gün süre ile oral kortikosteroid tedavi kullandığı öğrenildi. Nörolojik muayenesi, sağda hafif periferik fasiyal sinir lezyonu bulguları dışında normaldi. Sol yüz yarımındaki minimal orofasiyal ödem ve dildeki fissür artışı dikkat çekti (Resim 1).



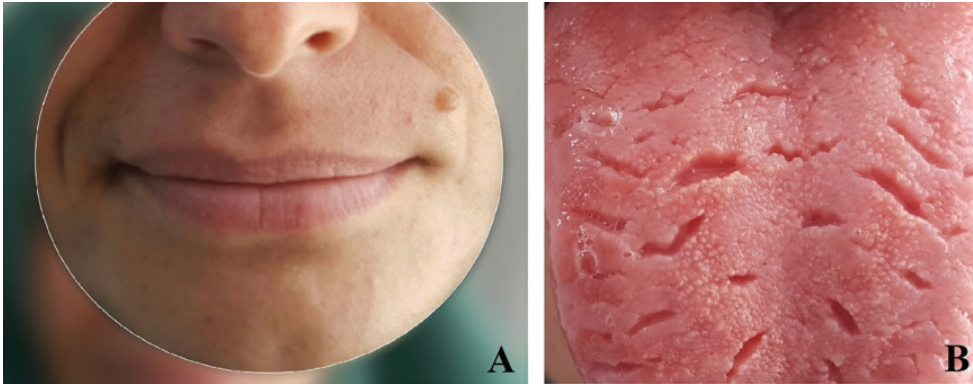
Resim 1. A) Sağda hafif nazolabial oluk silikliği, sol yüz yarımında minimal orofasiyal ödem B) Dilde fissür artışı (lingua plicata)

Vital bulgularından ateşi 36,8 °C ve kan basıncı 120/70 mmHg idi. Kan laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre (WBC)=7,8 K/uL (3,5-10,5), hemogloblin=11,8 g/dL (13,5-17,5), trombosit=250 K/uL (150-450), B12=214,4 pg/mL (191-663), folik asit=10,4 ng/mL (3,1- 17,5) bulundu. Kan şekeri=98 mg/dL (70-110), üre=27 mg/dL (18-55), HbA1C=5,4 (4-6) olarak belirlendi. C-reaktif

protein (CRP)=6,7 mg/L (0-5) ve sedimantasyon=17 m/h (0-20) idi. Tiroid stimüle edici hormon (TSH)=2,37 µU/mL (0,56-5,57), serbest T3, T4, tiroglobulin ve tiroid oto antikoranı normaldi. Karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), elektrolitler ve kan gazı normal sınırlardaydı. CA-125=10,5 U/mL (0-35), CA 15.3=10,74 U/mL (0-25), CA 19.9=15,06 U/mL (0-39) ve CEA=1,57 ug/L (0-10000) olarak belirlendi. Vaskülitik, enfektif ve granümatöz hastalıkların değerlendirilmesi için istenen diğer kan testleri normaldi. Tüberkülin cilt testi (PPD) negatifti. Direkt akciğer grafisi, batin ultrasonografi (USG), beyin-kulak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin MRG anjiyografi normaldi. Odyolojik değerlendirmede patoloji saptanmadı. 2 haftada oral kortikosteroid tedavi azaltılarak kesildi. Bir ay sonraki kontrolünde semptomların azalmış olduğu, 3 ay sonraki kontrolünde ise fasiyal asimetrinin tama yakın düzeldiği öğrenildi.

Olgu 2

33 yaşında kadın hasta, 3 gün önce başlayan sol yüz yarımında hareket azlığı ve uyuşma yakınması ile başvurdu. Öyküsünden 1 yıl önce nisan ayında, sol periferik fasiyal paralizi geçirdiği ve oral kortikosteroid tedavi aldığı öğrenildi. Nörolojik muayenesi solda hafif periferik fasiyal paralizi bulguları dışında normaldi. Sağ yüz yarımındaki minimal orofasiyal ödem ve dilde fissür artışı görüldü (Resim 2).



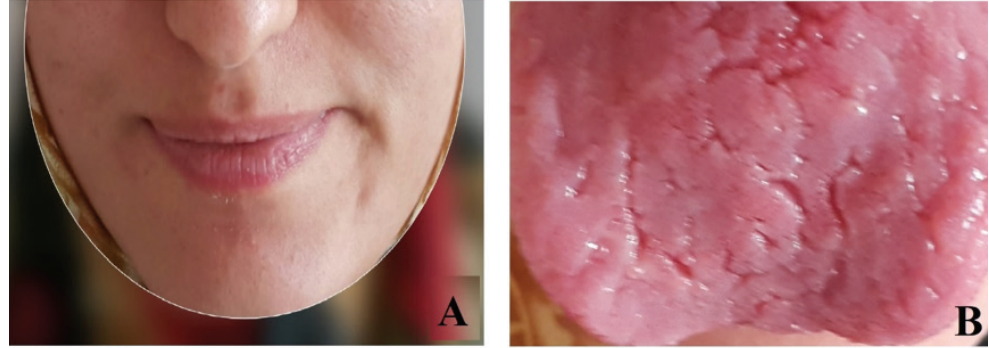
Resim 2. A) Solda hafif nazolabial oluk silikliği, sağ yüz yarımında minimal orofasiyal ödem B) Dilde fissür artışı (lingua plicata)

Vital bulguları normaldi. Kan tetkiklerinde beyaz küre (WBC)=12,8 K/uL (3,5-10,5), hemoglobin=10,8 g/dL (13,5-17,5), trombosit=250 K/uL (150-450), B12=190,4 pg/mL (191-663), folik asit=10,4 ng/mL (3,1- 17,5) bulundu. C-reaktif protein (CRP)=10,7 mg/L (0-5) ve sedimantasyon=21 m/h (0-20) idi. Birinci olguya yapılan benzer kan tetkikleri, odyolojik değerlendirme ve beyin MRG incelemeleri normaldi. Kortikosteroid tedavi 10 günde azaltılarak kesildi. 15 gün sonra şikayetlerinin kısmen azaldığı, 3 ay sonraki kontrolünde ise fasiyal asimetrinin tamamen düzeldiği öğrenildi.

Olgu 3

43 yaşında kadın hasta, 5 gün önce başlayan sağ yüz yarımında hareketlerde yavaşlama yakınması ile başvurdu. Öyküsünden 10 yıl önce ilkbaharda ve 3 yıl önce mart ayında sol periferik fasiyal paralizi geçirdiği ve tedavi almadan düzeldiği öğrenildi. Nörolojik muayenede sağ periferik fasiyal sinir lezyonu bulguları vardı. Derin tendon refleksleri hipoaktif idi. Sağ yüz yarımında orofasiyal ödem ve dilde fissür artışı belirlendi (Resim 3). Vital bulguları normaldi. Kan tetkiklerinde

beyaz küre (WBC)=10,8 K/uL (3,5-10,5), hemoglobün=12,1 g/dL (13,5-17,5), trombosit=158 K/uL (150-450), B12=290,4 pg/mL (191-663), folik asit=15,6 ng/mL (3,1- 17,5) bulundu. C-reaktif protein (CRP)=8,7 mg/L (0-5) ve sedimantasyon=21 m/h (0-20) idi. Diğer hastalara yapılan kan tetkiklerinin aynıları normaldi. Beyin MRG'de periventriküler iskemik gliotik lezyonlar izlendi. Diğer radyolojik incelemeler ve odyolojik değerlendirme normaldi. 20 günde kortikosteroid tedavi azaltılarak kesildi. 3 ay sonra bulguların düzeldiği görüldü.



Resim 3. A) Sağda nazolabial oluk silikliği, sağ yüz yarımında orofasiyal ödem B) Dilde fissür artışı (lingua plicata)

Tartışma

MRS nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı % 0,08 olarak tespit edilmiştir. 20-40 yaş arasında kadınlarda daha siktir.^{1,4} Rekürrens periferik paraliziyeye, orofasiyal ödem ve fissürlü dil eşlik etmektedir. Monosemptomatik ya da oligosemptomatik olmaları daha yaygındır.¹ Bu üç kriterin birlikteliği hastaların %25'inde vardır.⁶ Rekürrens fasiyal paralizisi Bell paralizisine benzemektedir. Hastaların %47-90'ında vardır. Fasiyal tutulum tek taraflı olabileceği gibi çift taraflı ve kalıcı da olabilir. Fasiyal tutuma 9. ve 11. kraniyal sinir tutulumu da eşlik edebilir.⁷ Ayırıcı tanıda sifiliz, lösemi, Guillain-Barre sendromu, herpes zoster, otitis media, multipl skleroz, diabetes mellitus, myastenia graves, poliarteritis nodosa (PAN), lösemi ve tümörler yer almaktadır.¹ Bu hastalıklara ait klinik değerlendirmeler, kan tetkikleri ve radyolojik incelemeler bizim hastalarımıza da yapılmıştır. 3. olguda insidental saptanan iskemik gliotik lezyonlar dışında patolojik radyolojik bulgu tespit edilmemiştir. Ayrıca ikinci ve üçüncü olguda hafif lökositoz, sedimantasyon ve CRP'de hafif yükseklik saptanmıştır. Bunlar non-spesifik bulgular olarak değerlendirilmiştir.

Orofasiyal ödem fasiyal paraliziden daha sık görülmektedir. Tek taraflı, özellikle üst dudak ve ağız çevresinde, gode bırakmayan ve ağrısız bir ödemle karakterizedir. Atak sıklığı arttıkça fibrozis ve yumuşak doku hiperplazisi ile orofasiyal ödem sıklığı da artmaktadır.⁸ Hastalarımızdan üçüncü olguda daha belirgin orofasiyal ödem olduğu görülmüştür. Bu durum uzun hastalık sürecine, atak sayısının fazlalığına ve kortikosteroid tedavi almamaya bağlanmıştır. Fissürlü dil ise orofasiyal ödem ve rekürrens fasiyal paralizinin beraber olduğu hastalarda daha nadirdir. Hastaların sadece %40'ında görülür. Özellikle dilin 2/3 ön kısmını etkiler.⁹ Hastalarımızın hepsinde dilde fissür artışı olduğu görülmüştür.

MRS kesin tanısı için kullanılacak radyolojik ve histopatolojik inceleme yöntemi bulunmamaktadır. Tanı özellikle klinik bulgular doğrultusunda konulmaktadır. Biyopside non-kazeöz granüloamatöz kellit varlığı tanıyı desteklemektedir. Ancak biyopsinin normal olması tanıyı dışlamamaktadır.¹ Has-

talesımızın klinik özellikleri MRS varlığını desteklemiştir. Rekürrens fasiyal paraliziy yapabilecek diğler nedenler de ekarte edilmiştir. Bulgular MRS tanısı için yeterli bulunmuştur. Hastalarımıza durumları anlatıldığında biyopsi istemediklerini beyan etmişlerdir.

MRS hastalığının etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Başta HSV olmak üzere bakteriyel ve viral nedenler, granülatöz hastalıklar, katkı maddeleri, proteinler ve ağır metallere karşı gelişen hipersensitivite, genetik yatkınlık ve birçok otoimmün hastalık sorumlu tutulmaktadır.^{2,3,10} Ayrıca migren, anjiödem, rekürrens erizipel, lenfoma, trigeminal nevalji, amiloidozis, hipotiroidizm, hiperplastik gingivitis, otoskleroz ve vena cava superior obstrüksiyonu ile birlikteliği de bildirilmiştir.² Hastalarımızda MRS ile birlikte başka hastalık tespit edilmemiştir. Ayrıca periferik fasiyal paraliziy ataklarının ilkbahar aylarında olması dikkat çekmiştir. Alerjik hastalıkların ilkbahar aylarında indüklendiği bilinmektedir. Bu durum etiyojisi ile ilişkilendirildiğinde, alerjik mekanizmaların periferik fasiyal paraliziyi tetikleyebileceğini düşündürmüştür.

MRS'nun tedavisinde kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bu tedavi doku ödemi ve inflamasyonu azaltmaktadır. Tedaviye iyi cevap vermeyen hastalara metotreksat, dapson, sulfasalazin, klofazimin, danazol, difenhidramin, penisilin, hidroklorokin, eritromisin, minoksilin, tetrasiklin ve klindamisin verilmektedir. Medikal tedavinin yetersiz kalması durumunda fasiyal sinir dekompresyonu ve keiloplasti cerrahisi uygulanmaktadır.^{4,5} Hastalarımız kortikosteroid tedavisi ile düzelmekte olduğu için diğler medikal ve cerrahi tedavilere ihtiyaç duyulmamıştır.

Sonuç olarak, rekürrens fasiyal paralizinin etiyojisinde MRS da düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Hastalık nadir görüldüğü için sıklıkla tanınması gecikmektedir. Benzer tabloyu meydana getiren birçok hastalık olduğu için ayırıcı tanı dikkatlice gözden geçirilmelidir. Bu üç olgunun da periferik fasiyal paraliziy ataklarının ilkbahar aylarında gelişmiş olması etiyojide alerjik özelliklerin de sorgulanmasının önemli olduğunu göstermektedir.

1. Ziem PE, Pfrommer C, Goerd S, Orfanos CE, Blume Peytavi U. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol.* 2000;143:860-863.
2. Micheal S, Sara P, Henry S. Melkersson-Rosenthal syndrome in the periorcular area: A review of the literature and case report. *Ann Plastic Surg* 2003;150:664-668.
3. Apaydin R, Bilen N, Bayramgurler D, Efendi H, Vahaboglu H. Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in a patient with Melkersson-Rosenthal syndrome using polymerase chain reaction. *Br J Dermatol.* 2000;142:1251-1252.
4. Kesler A, Vainstein G, Gadot N. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by methylprednisolone. *Neurology* 1998;51:1440-1441.
5. Kruse-Losler B, Presser D, Metze D, Joos U. Surgical treatment of persistent macrocheilia in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granuloma-tosa. *Arch Dermatol.* 2005;141:1085-1091.
6. Akdağ M, Özkurt FE, Yılmaz B, Topçu İ, Meriç F. Bilateral ve tekrarlayan fasiyal paralizinin nadir nedeni: Melkersson-Rosenthal sendromu. *Dicle Tıp Dergisi* 2015;42:102-106.
7. Khandpur S, Malhotra AK, Khanna N. Melkersson-Rosenthal syndrome with diffuse facial swelling and multiple cranial nerve palsies. *J Dermatol.* 2006;33:411-414.
8. Sciubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:576-585.
9. Cockerham KP, Hidayat AA, Cockerham GC, Depper M, Sorensen S, Cytym AS, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: new clinicopathologic findings in 4 cases. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:227-232.
10. Jasinska D, Boczon J. Melkersson-Rosenthal syndrome as an early manifestation of mixed connective tissue disease. *European journal of medical research* 2015;20:100.

Aleksinin Eşlik Ettiği Gerstmann Sendromu Olgusu

A Case of Gerstmann Syndrome with Alexia

Abdulkadir Tunç, Yonca Ünlübaş

Sakarya Üniversitesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği
Sakarya/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Abdulkadir Tunç

Sakarya Üniversitesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, SAKARYA

T: +90 554 514 45 24 E-mail: drkadirtunc@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 20.11.2018

Öz

Gerstmann sendromu agrafi, parmak agnozisi, sağ-sol dezoryantasyonu ve akalkuli ile karakterize bir klinik tablodur. Saf vakaların hiçbirinde aleksi görülmemektedir. 62 yaşında erkek hasta sol parietotemporal alanda akut iskemik enfarkt ile başvurdu. Kliniğinde Gerstmann tetradının yanısıra aleksi tablosu mevcuttu. Nadir görülen bu tablonun klinik-nöroanatomik korelasyonu tartışmalıdır. (*Sakarya Tıp Dergisi*, 2018, 8(4):869-873)

Anahtar
kelimeler

Gerstmann Sendromu; akut inme; aleksi

Abstract

: Gerstmann syndrome is a clinical picture characterized by agraphia, finger agnosia, right-left disorientation and acalculia. None of the pure cases shows alexia. A 62-year-old male patient presented with acute ischemic infarction in the left parietotemporal area. In addition to Gerstmann tetrad, he had alexia. The clinical-neuroanatomical correlation of this rare picture is controversial. (*Sakarya Med J*, 2018, 8(4):869-873).

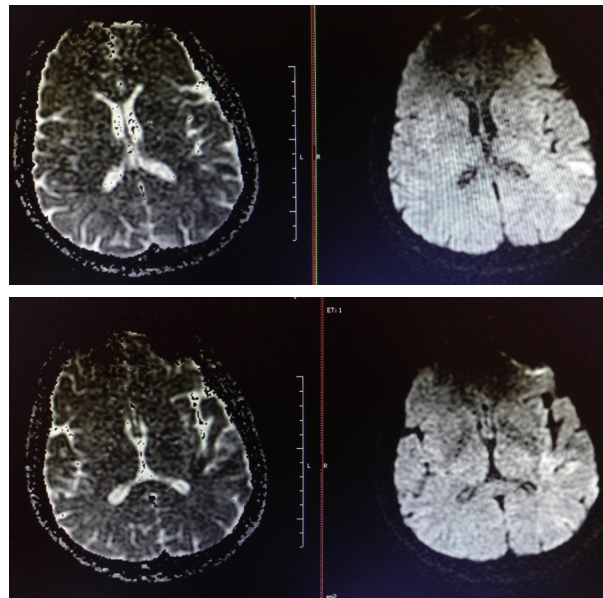
Keywords Gerstmann Syndrome; acute stroke; alexia

Giriş

Gerstmann sendromu (GS), sol hemisfer pariyetal lobda ve özellikle angular girus lokalizasyonunda meydana gelen lezyonların neden olduğu spesifik bir tabloyu tanımlar. Sıklıkla inme sonrası görülen bu tabloda klasik olarak tanımlanan 4 bulgu mevcuttur. Bunlar agrafi, parmak agnozisi, sağ-sol dezoryantasyonu ve akalkuliden oluşur.¹ Bununla birlikte, nadiren saf formda ortaya çıktığı için GS, diğer bazı semptom kombinasyonlarına kıyasla fokal parieto-temporo-okspital hastalığın tanınan bir göstergesi olarak daha az yararlıdır.² Bazı çalışmalar, GS' nin klinik semiyolojiyi destekleyen ortak bilişsel fonksiyonlara verilen hasar ile uyuşmadığını bildirmektedir. Fonksiyonel nöroanatomiden elde edilen kanıtlar, Gerstmann tetradının saf formlarının lezyondan, ortak kortikal bir substrata değil, subkortikal beyaz cevherdeki fokal bir bölgedeki hasara bağlı intraparietal diskonneksiyondan kaynaklandığını düşündürmektedir.³ Literatürde Gerstmann tetradına eşlik eden aleksi, depresyon, bellek zayıflığı, hayal kırıklığı ve ajitasyon gibi davranışsal belirtileri içeren tablo angular girus sendromu olarak tanımlanmıştır.⁴ Sol temporal lobda yer alan angular girus, Broca ve Wernicke alanlarını da içeren beynin lisan sisteminin bir parçasıdır.⁵ Bu yazımızda sol temporopariyetal alanda akut iskemik enfarkt ile prezente olan ve Gerstmann tetradına ek olarak aleksi kliniği olan bir olgu sunup literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

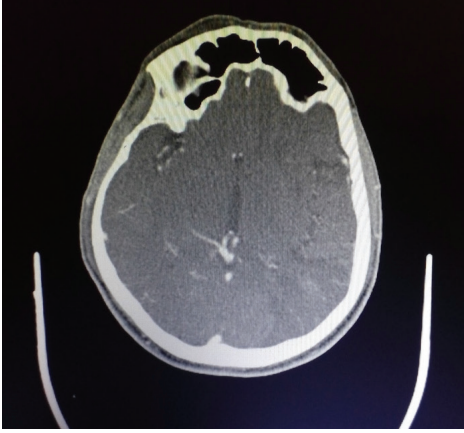
Olgu Sunumu

62 yaşında sağ elini kullanan erkek hasta, ani gelişen bilinç bozukluğu nedeniyle acil servisimize getirildi. Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon tanısı mevcut olup düzenli ilaç kullanımı yoktu. Üç ay önce geçici iskemik atak geçirdiği öğrenildi. Sigara, alkol veya madde kullanım öyküsü yoktu. Soy geçişinde de özellik saptanmadı. Hastanın başvuru anında tansiyon yüksekliği mevcuttu (185/110 mm/Hg), EKG'si normal sinüs ritmindeydi. Nörolojik muayenesinde hastanın bilinci açık, koopere ve oryante idi. Kranial sinir muayenesi normaldi. Ense sertliği veya meningeal iritasyon bulgusu saptanmadı. Kas güçleri tamdı. Konuşma akıcı idi, anlaması tamdı. Serebellar sistem muayenesi normaldi. Taban cildi refleksi sağda lakayt alındı. Hasta okuyamadığını ifade etmesi üzerine yapılan değerlendirmede aleksi ve agrafisi saptandı. Eşlik eden sağ-sol dezoryantasyonu, akalkuli ve parmak agnozisi de detaylı nörolojik muayenesinde tespit edildi. Acil serviste çekilen difüzyon ağırlıklı magnetik rezonans görüntülemesinde sol alt pariyetal lobda angular girusu da içine alan akut iskemik enfarkt ile uyumlu hiperintensite saptandı (Resim 1a,1b).



Resim 1a,1b. Sol temporal alanda insüler kortekse uzanan difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens, ADC görüntülerde hipointens akut iskemik enfarkt ile uyumlu difüzyon kısıtlılığı

Beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) sinde akut patoloji saptanmadı. Akut evreyi geçtiğinden trombolitik tedavi verilmedi. Karotis+ beyin BT angio'sunda kritik darlık görülmeyen hasta tekli antiagregan ve antihipertansif tedavi ile servisimize interne edildi. Etiyolojik değerlendirmesi detaylı yapılan hastanın laboratuvar değerlerinde belirgin patoloji saptanmadı. Transtorasik ekokardiyografisinde sol atriyal dilatasyon ve sol ventrikül hipertrofisi saptandı. 24 sa ritm holter takılan hastada atrial fibrilasyon saptanmadı. Karotis arterler doppler ultrasonografi ile de değerlendirildi, sol karotis komunis ile internal karotis proksimali düzeyinde yaklaşık %30 darlığa neden olan kalsifik plak formasyonu saptandı. Kliniği stabil seyreden hasta 1 haftalık takibin sonunda eksterne edildi. 1. ay poliklinik kontrolünde klinik bulgularında hafif düzelme gözlemlendi. Kontrol beyin BT' sinde sol temporopariyetalde yerleşmiş hipodens enfarkt alanı görüldü (Resim 2).



Resim 2. 1. Ay BT kontrolünde sol parietotemporal alanda yerleşmiş hipodens enfarkt alanı

Tartışma

Gerstmann sendromu, vücut algısının bozulması sonucu düşünceleri yazılı olarak ifade etme yeteneği (agrafi), basit aritmetik problemlerin hesaplanması (akalkuli), kişinin kendi ya da başkalarının parmaklarını tanıması (parmak agnosisi) ve sağ-sol arasında bir ayırım yapma becerisinin yitirilmesi ile karakterizedir.⁶ Hastamızda klasik tetrad mevcuttu. Aleksi kliniği daha çok rakamları okuma şeklinde idi ve matematiksel sembollerle ilgili zorlukları vardı. Buna karşılık anomi yoktu ve aritmetik simgelerin tanınmasındaki güçlük dışında, nesnelerin isimlerini ve işlevlerini, nesne parçalarını, renkleri veya geometrik figürleri adlandırma konusunda herhangi bir güçlüğü yoktu. Gerstmann'ın agrafisi, el yazısı ile sınırlıdır ve yapısal apraksi ve ekstremitte apraksisi ile birlikte görülmemektedir. Saf vakaların hiçbirinde aleksinin görülmeyeceği bildirilmiştir.⁶

Gerstmann sendromu kliniğini oluşturan tetradın bir otonom kombinasyon mu olduğu ve her zaman angular girus lezyonunu mu gösterdiği tartışma konusu olmuştur. Literatürde bu otonom kombinasyonun multiple nöronal networkların anatomik yakınlığından kaynaklandığı bildirilmiştir.⁷ Ando ve ark., GS' nin sadece sol angular girusun disfonksiyonundan değil aynı zamanda dominant hemisferdeki orta frontal girusdan da kaynaklanabileceğini bildirmiştir.⁸ Rusconi ve ark., Gerstmann'ın hipotezini, bir grup sağlıklı bireyin fonksiyonel ve yapısal nörogörüntülemesini yaparak test etmiş ve Gerstmann tetradının işlevsel değil yapısal olduğunu ileri sürmüştür.³ Dört alanı temsil eden yerlerden ayrı, konverjan liflerindeki bir lezyon sonucu oluşan diskonneksiyonun bu tabloya neden olduğu saptanmıştır. Bu bulgular dominant pariyetal lobdaki hasarın klinik sonuçlarına ilginç bir ışık tutmuştur. Ne Gerstmann sendromunun kardinal belirtileri ne de beyaz cevherin bu bölgelerdeki lezyonları nadir değildir, fakat saf GS' deki seçici asosiyasyonlar nadiren görülen

bir klinik bir tabloyu ifade eder.³

GS nadir görülen bir klinik tablodur ve lokalize edici değeri ile ilgili olarak bu vaka, hastalığın dominant parietotemporal lobdaki hasarla ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Ancak eşlik eden aleksi, görüntülemelerinde angular girus lezyonu görülmediğinden ve bu bölgenin tutulumunda görülen depresyon, bellek zayıflığı, hayal kırıklığı ve ajitasyon gibi davranışsal belirtilerin olmayışı nedeniyle ilginç bulunmuştur. Şüphesiz GS hem klinik nörologları hem de nöropsikolojide araştırmacıları etkilemeye devam edecektir.

1. Benton AL. Gerstmann's syndrome. Arch Neurol. 1992;49:445-447.
2. Zukic S, Mrkonjic Z, Sinanovic O, Vidovic M, Kojic B. Gerstmann's syndrome in acute stroke patients. Acta Inform Med. 2012 Dec;20(4):242-243.
3. Rusconi E, Pinel P, Eger E, et al. A disconnection account of Gerstmann syndrome: functional neuroanatomy evidence. Ann Neurol. 2009; 66(5): 654-662.
4. Nagaratnam N, Phan TA, Barnett C, Ibrahim N. Angular gyrus syndrome mimicking depressive pseudodementia. J Psychiatry Neurosci. 2002 Sep;27(5):364-368.
5. Greenblatt SH. Alexia without agraphia or hemianopsia. Anatomical analysis of an autopsied case. Brain 1973;96:307-316.
6. Rusconi E. Gerstmann syndrome: historic and current perspectives. Handb Clin Neurol. 2018;151:395-411.
7. Wingard EM, Barrett AM, Crucian GP, Doty L, Heilman KM. The Gerstmann syndrome in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Mar;72(3):403-405.
8. Ando Y, Sawada M, Morita M, Kawamura M, Nakano I. Incomplete Gerstmann syndrome with a cerebral infarct in the left middle frontal gyrus. Rinsho Shinkeigaku. 2009; 49(9): 560-565.

Sakarya Tıp Dergisi
2018;8(4):869-873

TUNÇ ve Ark.
Aleksinin Eşlik Ettiği Gerstmann Sendromu Olgusu

Bilateral Palatin Tonsil Yerleşimli Epidermoid Kistler: Bir Olgusu Sunumu

Epidermoid Cysts Localized in Bilateral Palatine Tonsils: A Case Report

Gözde Çakırsoy Çakar, Mustafa Kösem, Fahri Yılmaz

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gözde Çakırsoy Çakar

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Merkez Kampüsü/Sakarya

T: +90 534 295 04 13 E-mail: gozdec123@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 12.12.2018

Öz

Epidermal inklüzyon kistleri vücudun çeşitli bölgelerinde görülebilen benign lezyonlardır. Aksiller, pelvik ve submandibular lenfoid dokuda görülmesi iyi tanımlanmış bir fenomendir. Sitomorfolojik ve histomorfolojik olarak malignite ile karışabilmesi açısından literatürde birçok kez ele alınmıştır. Ancak palatin tonsilde rastlanması çok nadir görülen bir durumdur. Bilateral olması ise daha da nadirdir. Literatürde buna benzer yalnızca bir vakaya rastladık. Bu çalışmada tekrarlayan tonsillit ve uyku apnesi nedeniyle tonsillektomi yapılan on yaşında erkek hastada tespit edilen bilateral palatin tonsil yerleşimli epidermoid kist vakasını rapor ediyoruz. (**Sakarya Tıp Dergisi, 2018, 8(4):874-877**)

Anahtar kelimeler
Epidermoid Kist; Lenfoid Doku; Palatin Tonsil

Abstract

: Epidermoid inclusion cysts are benign lesions that can be seen various locations throughout the body. The presence in axillary, pelvic and submandibular lymphoid tissue is well-documented phenomenon. Sitomorphologically and histomorphologically It can mimic malignancy. In this respect it has been reported several times in the literature. But palatine tonsile involvement is very rare. Bilateral palatine tonsillar occurrence is even rarer. In available literature only one similar case of bilateral epidermoid cyst of palatine tonsils. In this case we reported bilateral epidermoid cysts of palatine tonsils in ten years old boy with recurrent tonsillitis and sleep apnea. (**Sakarya Med J, 2018, 8(4):874-877**).

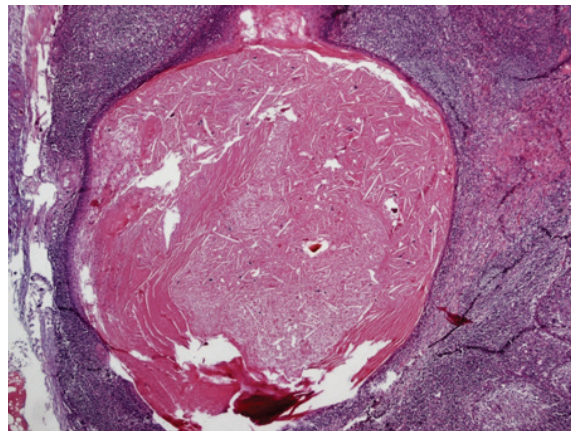
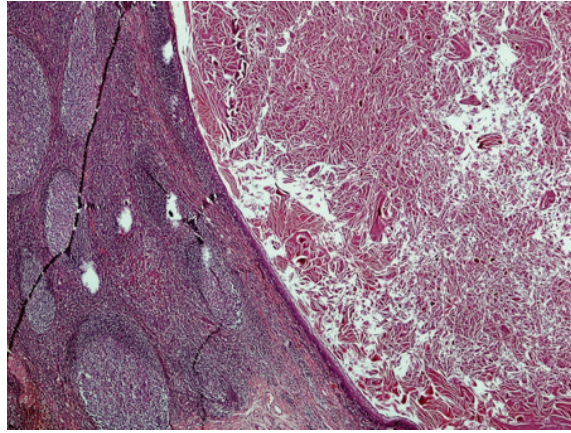
Keywords
Epidermoid Cyst; Lymphoid Tissue; Palatine Tonsil

Giriş

Epidermoid kistler, ektodermal dokudan köken alan, fetal dönemde oluşan ya da travmaya bağlı implante olan epitelden gelişen benign lezyonlardır.¹ Aksiller, pelvik ve submandibuler lenf nodlarında görülmesi iyi tanımlanmış bir fenomendir.² Servikal lenf nodlarında da nadiren görülebilir.³ Vücudun çeşitli bölgelerinde görülebilmekle birlikte %1.6'sı oral kavitede izlenir.⁴ Oral kavitede en sık yerleşim yerleri sublingual, submental, submandibular, labial/lingual ve bukkal mukozadır. Tonsillerde görülmesi ise oldukça nadirdir.⁵ Palatin tonsillerde bilateral görülmesi ise daha da nadirdir. İngilizce literatürde buna benzer yayınlanmış tek olgu vardır.⁶ Bizim vakamız tekrarlayan tonsillit ve uyku apnesi nedeniyle tonsilektomi yapılan on yaşında erkek hastadır. Tonsillerin patolojik incelemesinde rastlantısal olarak bilateral epidermoid kistler tespit edilmiştir. Vakamız, nadir görülen bir olgu olması yanında lenfoid dokuda, histomorfolojik ve sitomorfolojik olarak skuamöz hücreli karsinom ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir antite olması nedeniyle burada tartışılmıştır.^{7,8}

Olgu Sunumu:

Tekrarlayan tonsillit ve uyku apnesi nedeniyle kiniğe başvuran on yaşında erkek hastanın muayenesinde palatin tonsillerde hafif büyüme dışında bulgu saptanmadı. Servikal lenf nodlarında büyüme ve hassasiyet yoktu. Rutin laboratuvar tahlilleri normal sınırlar içindeydi. Genel anestezi ile yapılan operasyonda alınan tonsillerin makroskopik incelemesinde tonsillerin boyutları 1,5x1x0,8 cm ve 1,7x1x1 cm idi. Tonsillerde makroskopik olarak belirgin hipertrofik görünüm veya asimetric büyüme saptanmadı. Herbirinin kesi yüzünde 0,6 cm ve 0,4 cm çaplarında kirli sarı renkli keratinöz materyal içeren birer adet kistik yapı izlendi. Histomorfolojik incelemede kronik tonsillit bulguları yanı sıra, çok katlı yassı epitel ile döşeli, içerisinde lameller keratinöz materyal bulunan kistler izlendi. (Resim 1,2) Vaka, bilateral intratonsiller epidermoid kist olarak rapor edildi.



Resim 1 ve 2. Tonsilin içinde, benign skuamöz epitel ile döşeli, keratin debris içeren kistler (H&E, x40, H&E x100).

Tartışma

Epidermoid kistler, vücudun birçok bölgesinde izlenebilen ektodermden köken alan, doğuştan ya da travmaya bağlı, epitelin ekilmesi sonucu oluşan benign lezyonlardır.¹ Epidermoid kistlerin %1.6'sı oral kavitede görülmekle birlikte tonsillerde görülme olasılığı oldukça nadirdir.^{1,5} Vakamız literatürdeki ikinci bilateral intratonsiller epidermal kist olması nedeniyle dikkat çekicidir. Epidermoid kistlerin heterotopik olarak pelvik, aksiller ve servikal lenf nodlarında görülmesi literatürde iyi tanımlanmış bir fenomendir.^{2,3} Palatin tonsillerde görülmesi ise tonsillerin histolojik yapısında yüzeyde çok katlı yassı epitelin olması nedeniyle heterotopik bir yerleşim değildir. Tonsillerin histolojik olarak çok katlı yassı epitele sahip olması, etiyojide fetal dönemde anormal epitelyal komponent oluşumundan ziyade travma veya kronik inflamasyona sekonder geliştiğini düşündürmektedir. Ayrıca lenfoid dokuda görülebilen epidermoid kistlerin, özellikle çok sayıda olduğunda, sitomorfolojik ve histomorfolojik olarak skuamöz hücreli karsinom metastazı ile karışabileceği akıldan tutulmalıdır.^{7,8}

Sonuç olarak; tonsillit ön tanısıyla kliniğe başvuran ve bu nedenle opere edilen olgularda bizim olgumuzda olduğu gibi tonsillit dışında başka patolojilerin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu amaçla tonsillit nedeniyle opere olan ve bilateral intratonsiller epidermal kist tanısı alan olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

1. Keles E, Kaplama ME, Dolen T, Cobanoglu B. Epidermoid cyst localized in the palatine tonsil. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013; 17(1): 148.
2. Fellegra G, Carcangiu ML, Rosai J. Benign epithelial inclusions in axillary lymph nodes: Report of 18 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1123-1133.
3. Bahadur S, Pujani M, Jetley S. Epithelial inclusion cyst in a cervical lymph node: Report of a rare entity at an uncommon location. *Ann Med Health Sci Res.* 2016; 6(2): 137-138.
4. Rajayogesvaran V, Eveson JW. Epidermoid cyst of the buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989; 67:181-184.
5. Sandhya PG, Lavanya M, Varun K, Arun Kumar SP. Epidermoid cyst of the tonsil: an incidental finding. *International Journal of Advances in Case reports.* 2015; 2(12): 777-779.
6. Mohsenifar Z, Mahdavi N, Bagheri S. Bilateral multiple lymphoepithelial cysts of palatine tonsils. *Iranian Journal of Pathol.* 2013; 8(1): 48-54.
7. Nikumbh DB, Nikumbh RD, More H. Intratonsillar multiple epidermal inclusion cysts-A tumor mimic. *Archives of cytology and histopathology research.* 2017; 2(1):18-20.
8. Fruehwald-Pallamar J, Li CQ, Haste F, Hauff S, Davidson TM, Mafee MM. Nodal inclusion cyst in a cervical lymph node. *Neurographics.* 2012; 2: 163-166.